



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémiai Technológia Tanszék

Azometin-ilidek cikloaddíciós és elektro ciklizációs reakciói

PhD tézisek

Készítette: *Fejes Imre, okl. vegyészmérnök*
Témavezető: *Dr. Tőke László, egyetemi tanár, akadémikus*
Konzulens: *Dr. Nyerges Miklós, tudományos munkatárs*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémiai Technológia Tanszék
2002

Bevezetés

Az azometin-ilidek kémiai sajátosságait felfedezésük óta sokan és széleskörűen vizsgálták. E reaktív intermediereket felhasználták különböző kémiai és biológiai fontos vegyületek szintézisében, s így jelentőségük a szerves kémiai alap kutatásokban mára elvitathatatlan. Mindezen tények kétségtelenül indokolták a tárgyalt vegyületesalád alkalmazására, reakcióik vizsgálatára irányuló további kutatásokat. Ezzel kapcsolatos doktori munkám a következő fő részekre tagolható:

Cikloaddíciókkal kapcsolatos kísérletek:

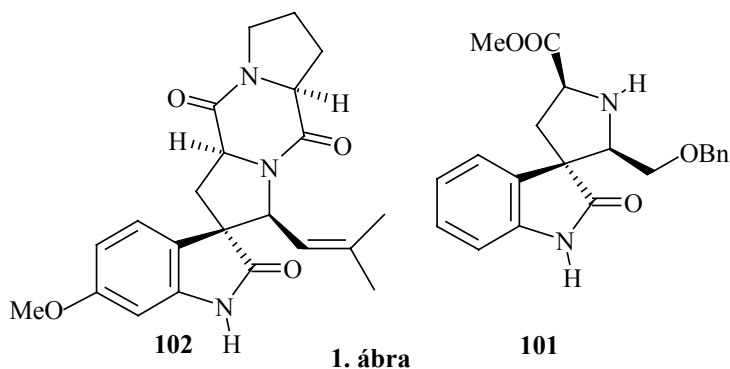
1. Spiro-oxindol alkaloid analogonok előállítása
2. A martinellin alkaloidok gyűrűrendszerének szintézise
3. Többszörösen szubsztituált pirrol származékok előállítása
4. Cikloaddíciók azometin-ilid és nitroetilén szimultán előállításával
5. Cikloaddíciók 4H-pirán-4-on származékok körében
6. Oxazolidinek és 1-aryl-2-dimetilamino-etanolok szintézise

Elektrociklizációkkal kapcsolatos kísérletek:

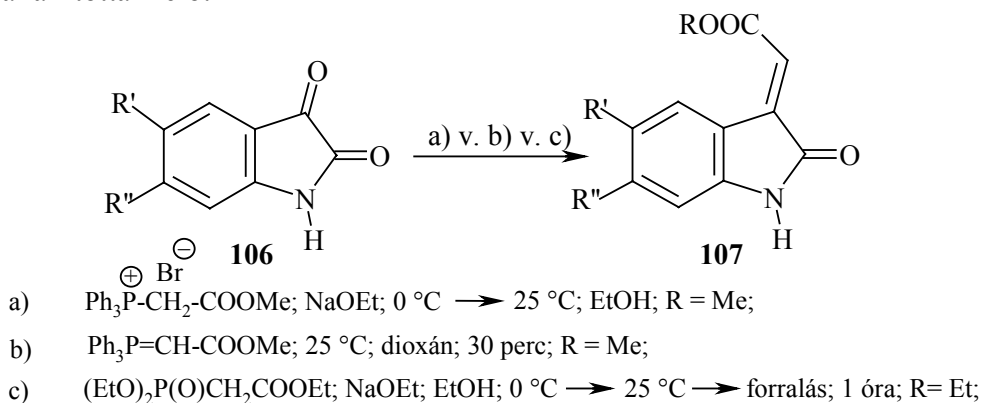
7. Elektrociklizációs kísérletek észter-stabilizált ilidekkel, illetve nitro csoport részvételével

Eredmények:

11. A spiro-oxindol alkaloidokat Délkelet-Ázsiában található öt nagy növény család igen számos fajából izolálták. A spiro-[indolo-pirrolidin] váz számos farmakológiailag fontos vegyület, mint például a Spirotriprosztatin (**102**) része. E molekula és méginkább néhány szintézisintermedijere, mint pl. **101** ráksejtek növekedésének gátlására használható, így idokoltnak tűnt ezekhez hasonló struktúrák kialakítása.



A cikloaddíciók dipolarofil komponensét a megfelelő szubsztituált izatinokból (**106**) Wittig reakcióval állítottam elő:



2. ábra

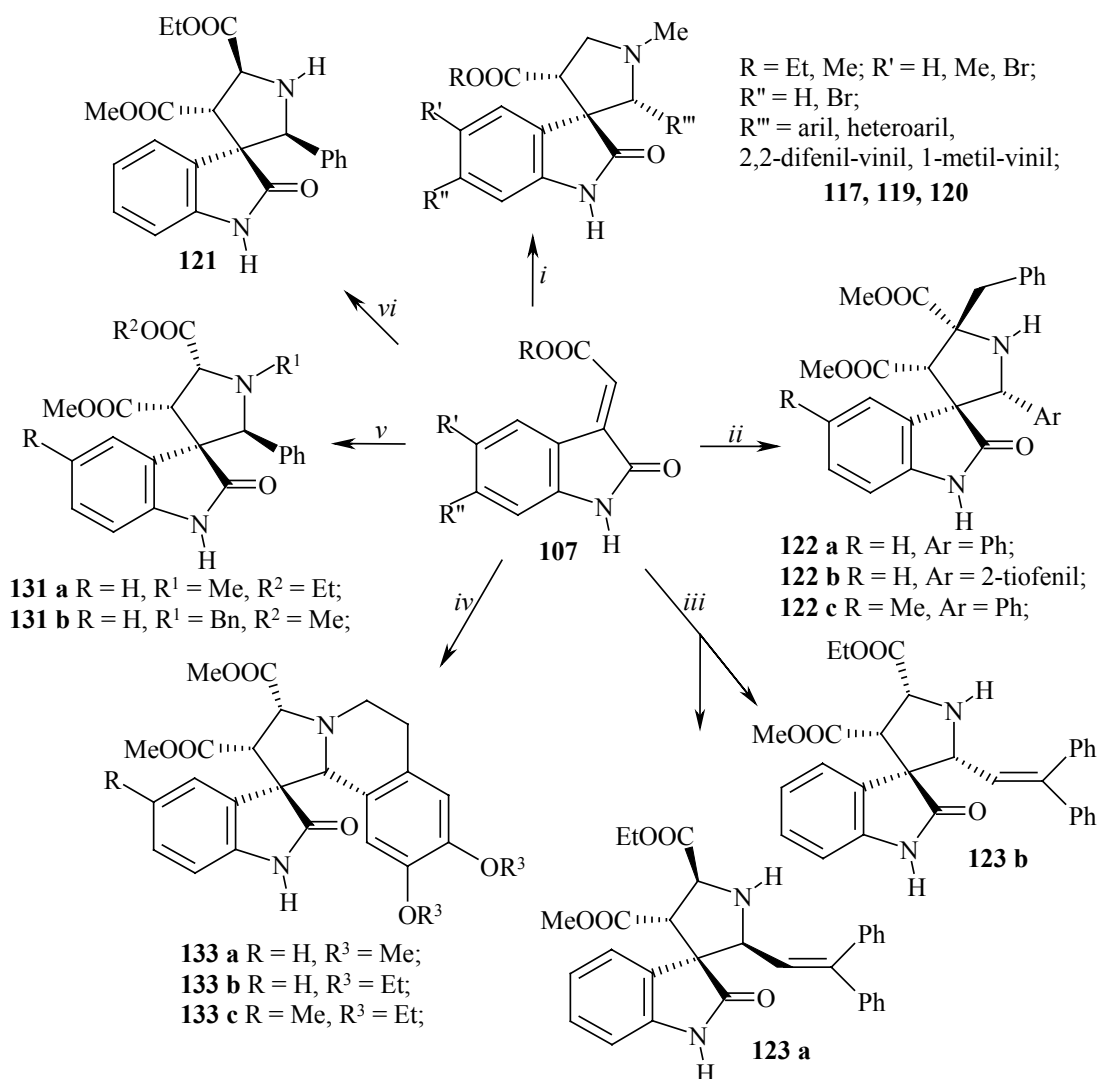
A dipolarofileket különböző módon készített azometin-ilidekkel vittem reakcióba:

12. Reakciók dekarboxilezéses módon kialakított dipólokkal:

Szarkozinból és karbonil komponensekből nem stabilizált 1,3-dipól képezhető, mely készségesen reagál az izatinilidén-acetáttal. Karbonil komponensként leginkább aromás és heteroaromás aldehidek váltak be, melyekkel főként (gyakran kizárólagosan) *endo* izomer keletkezik. Emellett sikerrel alkalmaztam akrolein-származékokat aldehyd komponensként, valamint a szarkozin helyett N-benzil-glicint ill. prolint is (**117**, **119**, **120**, 3. ábra).

13. Reakciók N-metallálásos úton kialakított dipólokkal:

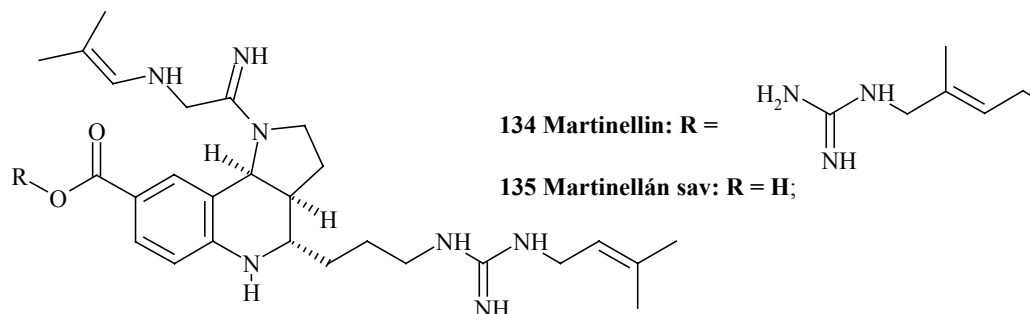
Lítium-bromid ill. ezüst-acetát jelenlétében trietil-aminnal a megfelelő Schiff-bázisokból azometin-ilidek képezhetőek, melyek a vizsgált dipolarofilre sikerrel addicionálódnak. A reakciók során **121** és **122** egyedüli termékeként képződnek, míg **123** *endo-exo* izomerkeverék formájában keletkezik.



3. ábra

- i.* R''' -CHO, szarkozin, toluol, forralás;
ii. $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}(\text{COOMe})\text{N}=\text{CH-Ar}$; AgOAc, toluol, Et_3N , 25 °C;
iii. $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH-CH}=\text{N-CH}_2\text{-COOEt}$; AgOAc, toluol, Et_3N , 25 °C;
iv. 3,4-di(m)etoxi-6,7-dihidro-*N*-(metoxikarbonil-metil)-izokinolinium-bromid; Et_3N , MeOH;
v. $R^1\text{-NH-CH}_2\text{-COOR}^2$, Ph-CHO, toluol, forralás;
vi. $\text{Ph-CH}=\text{N-CH}_2\text{-COOEt}$; LiBr, MeCN, Et_3N , 25 °C;

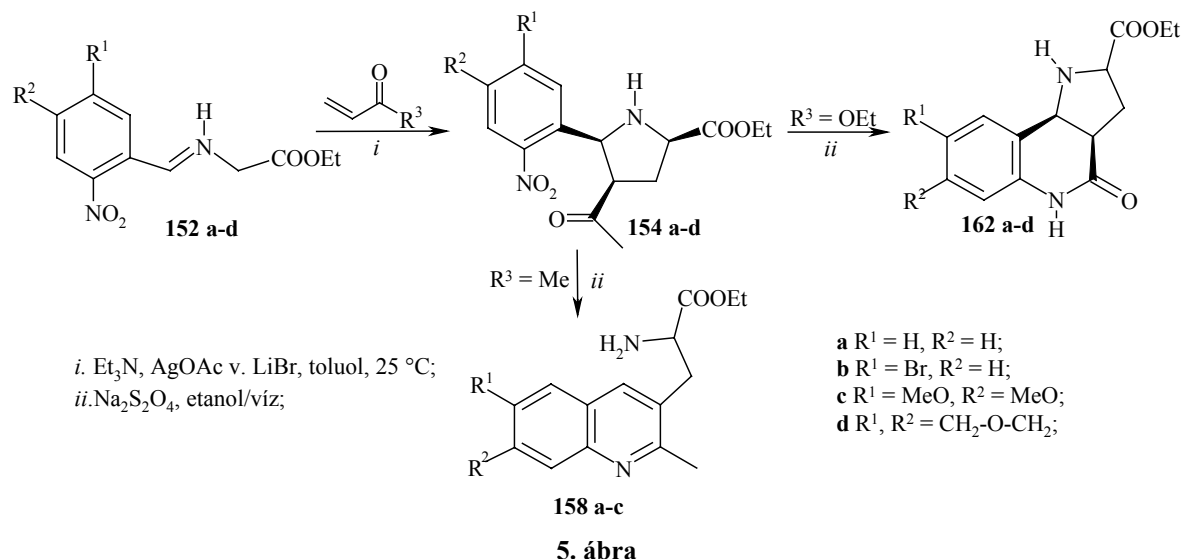
2 A *Martinella iquitosensis* nevezetű növény alkaloidjai, a martinellin (**134**) és a martinellán sav (**135**). Ezen alkaloidok jelentősége, hogy ők az első nempeptid bradikinin receptor antagonisták ill. az elsőként talált természetes eredetű vegyületek, melyek az ábrázolt pirrolo-kinolin gyűrűrendszert tartalmazzák.



4. ábra

Célunk a pirrolo-[3,2-c]-kinolin gyűrűrendszer előállítása volt. Ezt sikerült elérni a **152** szubsztituált iminekből kiindulva, melyekkel ezüst vagy lítium só jelenlétében 1,3-dipoláris cikloaddíció kivitelezhető a megfelelő olefinekre diasztereoselektíven. Ezt követően redukív gyűrűzárással alakítható ki a kívánt **162** termék jó termeléssel, valamint a célalkaloidokra nézve a továbbalakítás lehetőségével (107. ábra).

Nem várt reakció tapasztalható abban az esetben, ha a cikloaddíciós lépést metil-vinilketonnal végezzük, ugyanis ebben az esetben a képződött pirrolidin a gyűrűzárás körülményei között kizárólag a **158** kinolin származékká alakul.

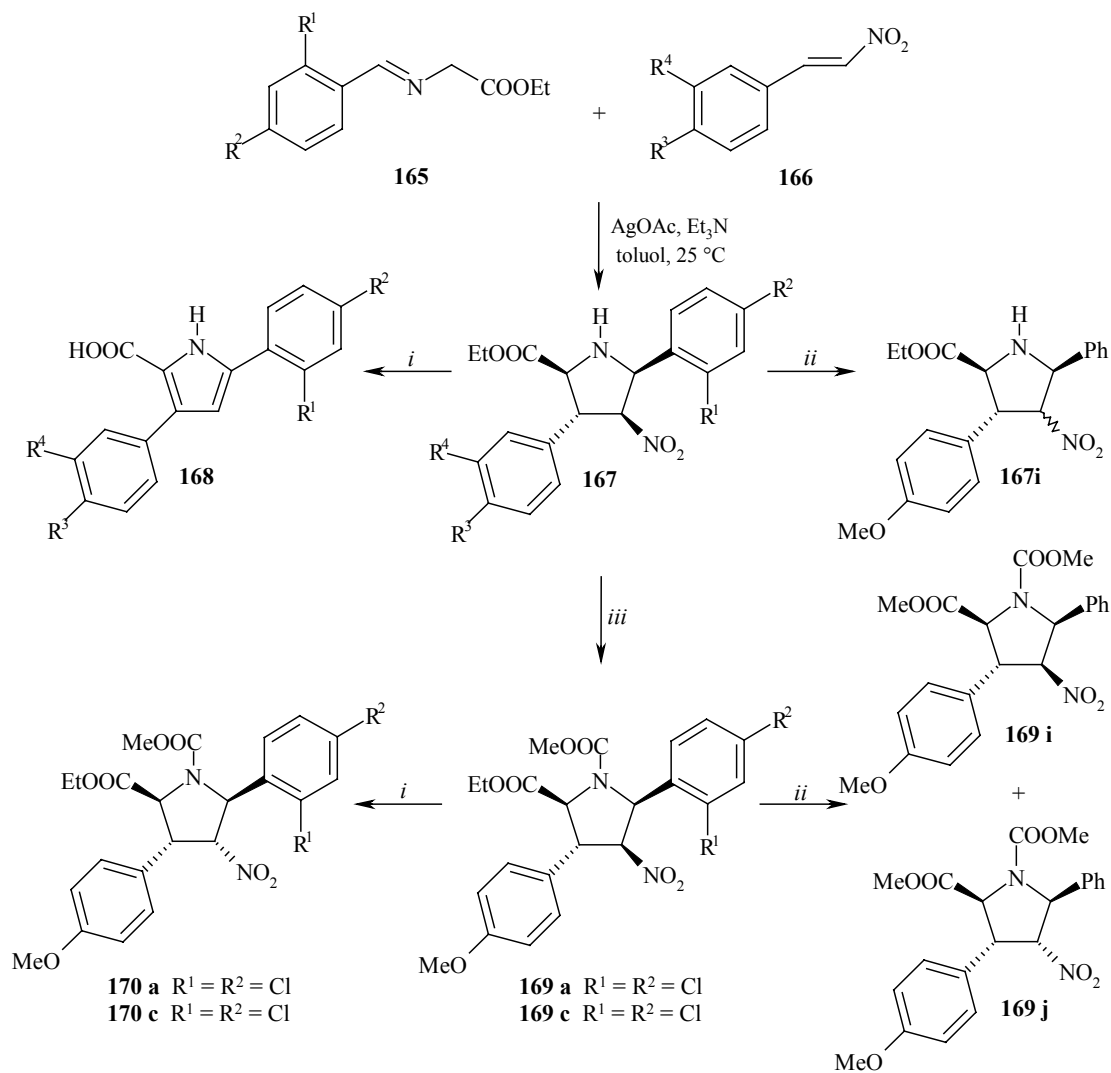


5. ábra

3. A különböző pirrol tartalmú természetes vegyületek intenzív kutatásokra ösztönözték a kutatókat a pirrol származékok szintézisének ill. reaktivitásuk vizsgálatának céljából. A pirrolok pirrolidinekből, dehidrogénezéssel történő előállítását azonban ritkán használják, tekintettel az általános eljárás hiányára ill. a rendszerint alkalmazott erélyes körülményekre.

A következőekben egy általunk kidolgozott új pirrolszintézist vázoltam, mely N-metallálással képezett azometin-ilid nitro-sztirolokra történő cikloaddícióján ill. az azt követő speciális oxidációs folyamaton alapul (6. ábra).

Amikor a **167** pirrolidinek NaOMe/hirogén-peroxidos oxidációját próbáltuk ki, azt tapasztaltuk, hogy a **168** pirrol-karbonsav képződött. A reakció, két ekvivalens bázist használva 1 nap alatt minden esetben végbement kiváló termeléssel. A kísérleteket a **169** N-helyettesített származékokkal is elvégeztük, azonban így sem az aromtizálódás, sem a nitro csoport eltávozása nem történik meg.



i. NaOMe, MeOH, H₂O₂; ii. a) NaOMe, MeOH; b) H⁺; iii. ClCOOMe, piridin, CH₂Cl₂, 25 °C;

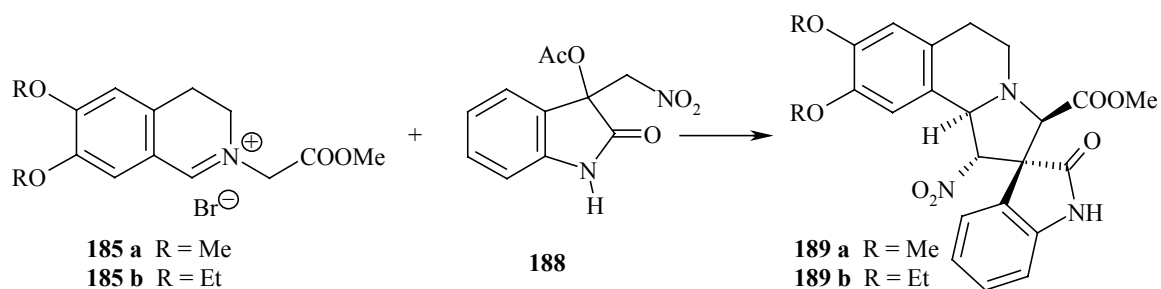
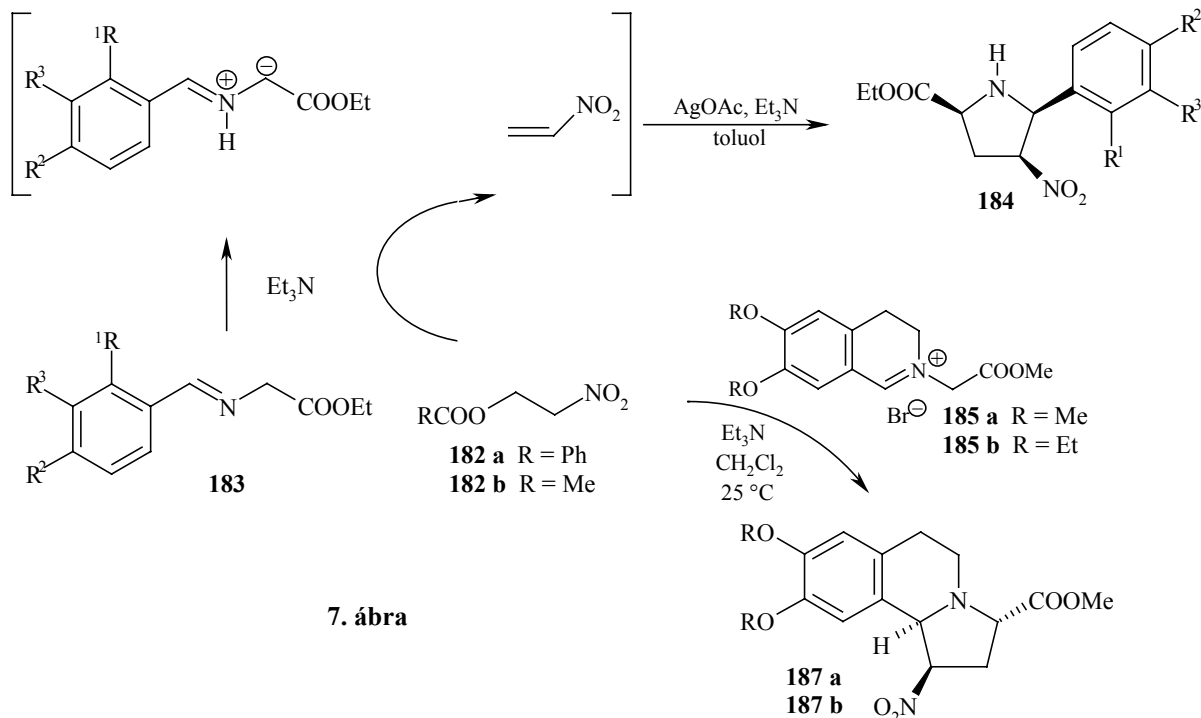
6. ábra

4. A nitroetilén –melyről *Wieland* és *Sakkelairos* számolt be először a múlt század elején– igen kívánatos reagens lenne a cikloaddíciós reakciókban, hiszen megfelelő helyen szubsztituátlan gyűrűs vegyületek előállításához lenne használható. Sajnos azonban a nitroetilén már víznyomok jelenlétében is polimerizál, bázisokkal hevesen reagál ezen kívül hőérzékeny is. E tulajdonságai meggátolják alkalmazását a reakciók többségében.

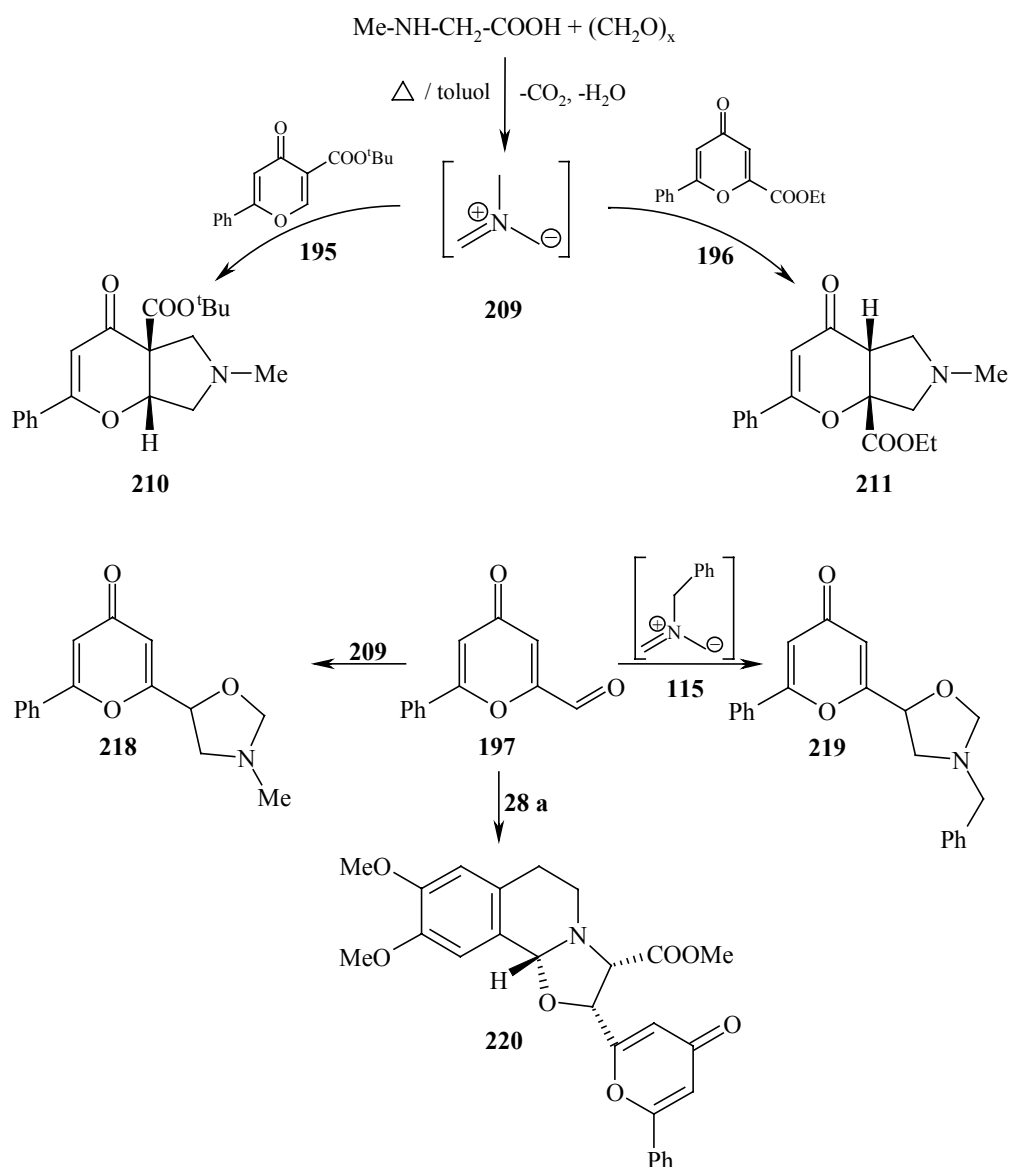
A nitroetilén *in situ* előállításáról csak néhány, termikus úton lejátszódó módszer ismerünk az irodalomból, ezért úgy döntöttünk, hogy a 2-acetoxi-nitroetán viselkedését fogjuk vizsgálni bázikus körülmények között, mely az azometin-ilid képződését is kiváltja.

E célból a **182** nitroetilén prekuzort acilezéssel állítottam elő, majd különböző, trietil-aminnal (mely a nitroetilén kialakítását is elvégzi) képezett 1,3-dipólokkal vittem sikeres reakcióba, melyek során jó termeléssel képződtek a **187** pirrolidin származékok (7. ábra).

Az új előállítási módszer egy másik alkalmazására példa a **188** prekuzor szintézise, mely szemben a hidrogén-halogenid eliminációs hagyományos eljárással jól alkalmazható cikloaddícióban (8. ábra).



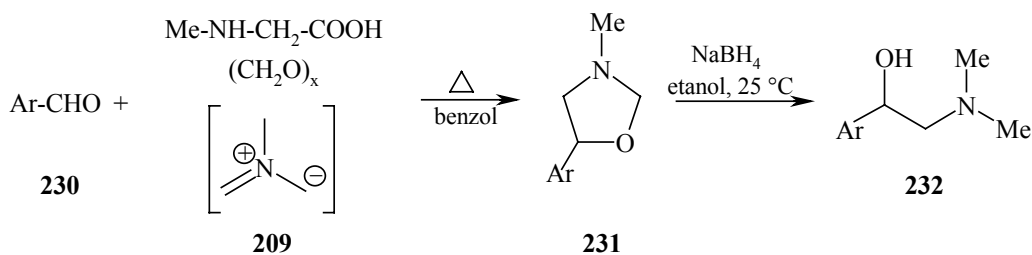
5-6. Kutatócsoportunkban már évek óta folynak kísérletek nem citotoxikus rákellenes hatású ágensek előállítására, melyek a protein-tirozin-kináz (PTK) enzim inhibeálásán keresztül fejtik ki hatásukat. Ilyen hatással rendelkező vegyületek a piranoakridonok is, melyek előállításának potenciális intermedierjeit képezik a 4H-pirán-4-on származékok. E vegyületeket cikloaddíciós szempontból nem tanulmányozták szemben a jól dokumentált analóg benzopirán származékokkal. Az eredmények azt mutatják, hogy a **195** és **196** észter származékok esetében a 2-es és 3-as szénatomok közötti kettős kötés aktív cikloaddíciókban, míg a **197** aldehid meglepetésre minden esetben az aldehid C=O kettős kötésén reagál. Az eredményekből válogatott példákat a 9. ábrán tüntettem fel:



9. ábra

Az utóbbi ábrán látható jelenséget –vagyis az aldehid heterodipolarofilként való felhasználását– 1-aryl-2-dimetilamino-etanolok előállításánál kamatoztattuk. A β -hidoxi-amin részt tartalmazó molekulák közismerten nagy jelentőségűek, hiszen számos hatásterületen alkalmazott gyógyszerek alapanyagai.

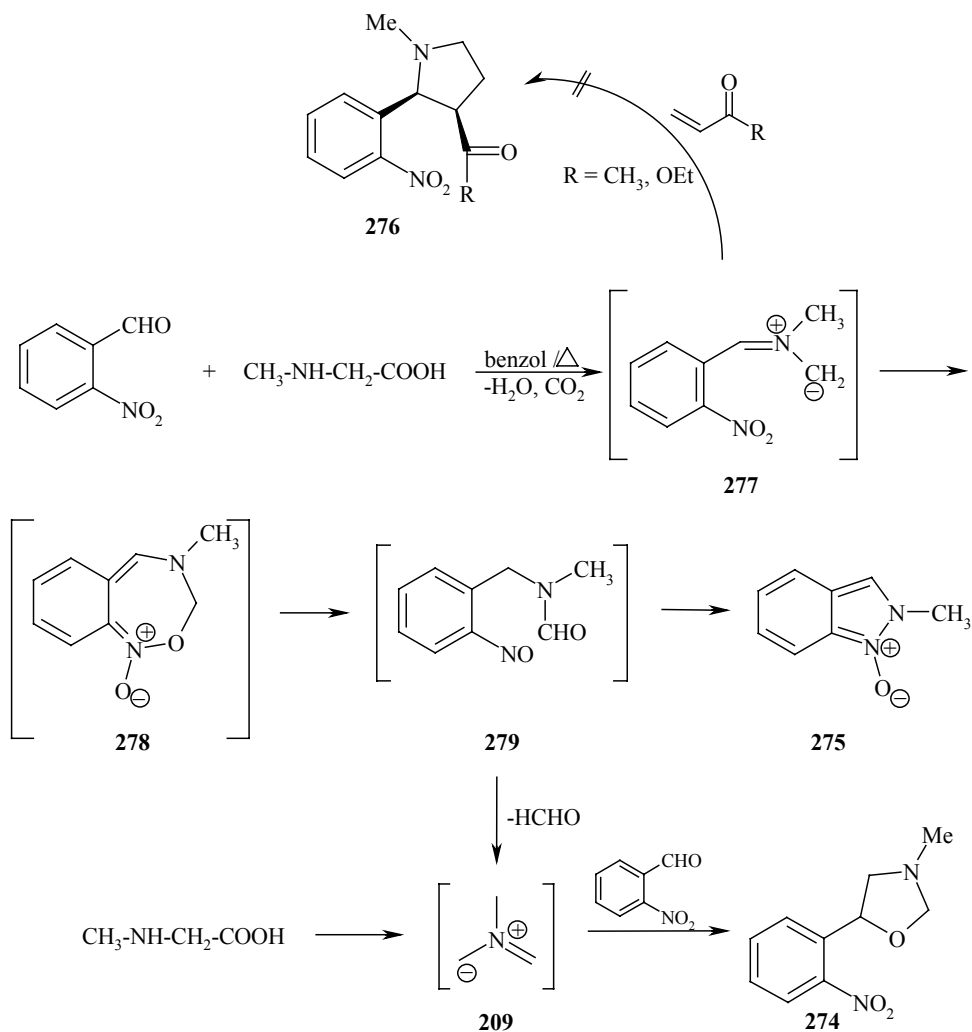
A célt szarkozinból és paraformaldehidből képezett **209** ilid különböző aril-aldehidekre történő cikloaddíciójával kapott **231** oxazolidin gyűrű reduktív felnyitásával értük el mely szinte minden esetben kiváló hozammal végrehajtható (10. ábra).



10. ábra

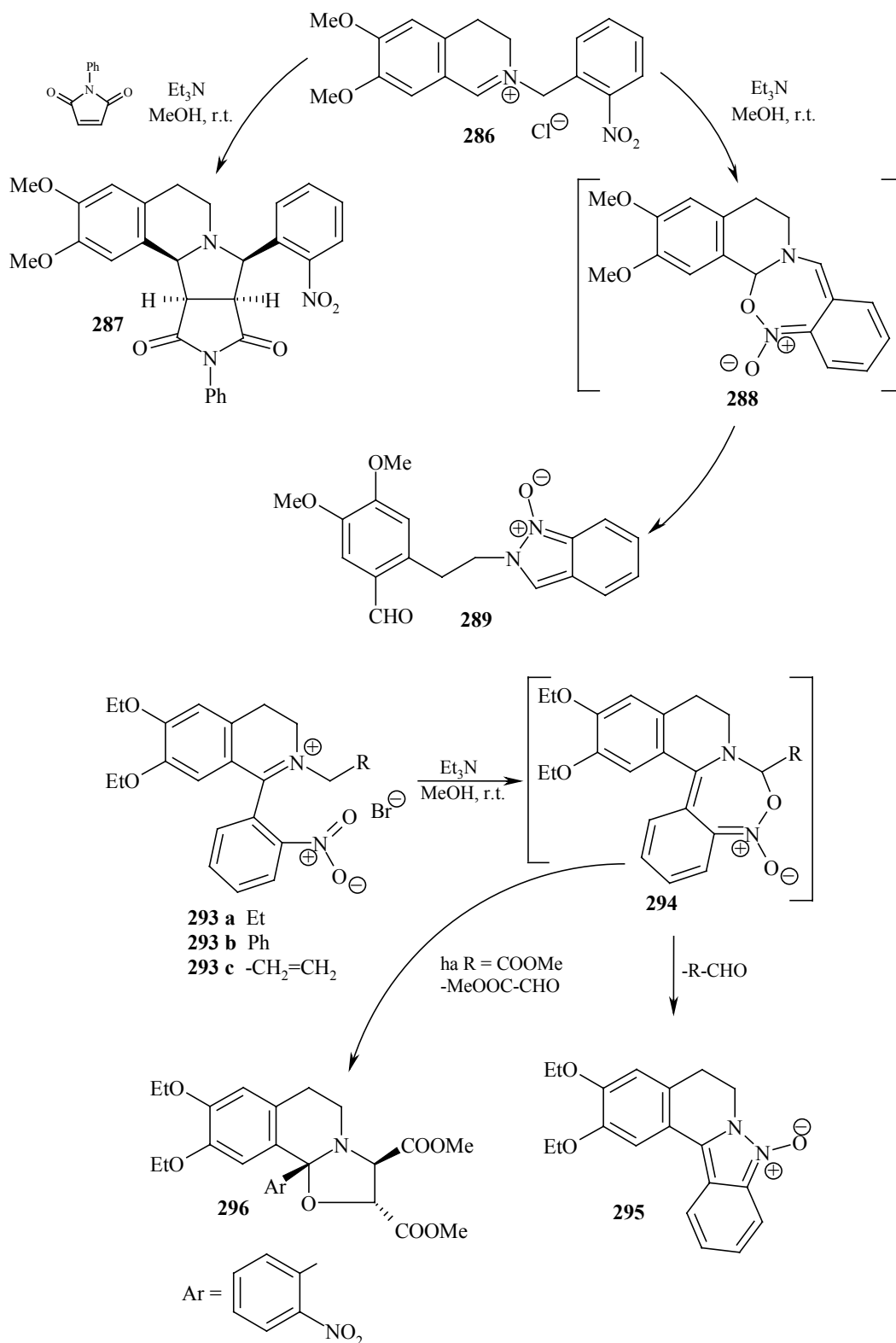
7. Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, nem stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjának tanulmányozásában csoportunk már korábbi tapasztalatokkal rendelkezik. Munkám során főleg szarkozin-észterekből és β -fenil-fahéjaldehidekből képezett ilidekkel ill. 2-nitro-fenil csoporttal konjugált 1,3-dipólokkal foglalkoztam, melyek közül az utóbbival értünk el jelentős sikereket.

Az elektrociklizáció felismerését az a kísérlet szolgáltatta, melyben a 2-nitro-benzaldehidből és szarkozinból készült 277 dipólt különböző olefinekkel kívántunk reagáltatni, azonban 276 cikloaddukt helyett 274 oxazolidin ill. 275 indazol származék képződött (11. ábra).



11. ábra

A termékek keletkezése a nitro csoport elektrociklizációjában való részvételével magyarázható. Elméletünk bizonyítására további konjugált ilid rendszereket hoztunk létre melyekkel sikeresen megkaptuk az 1,7-elektrociklizációs lépés jelenlétével magyarázható **289**, **295** termékeket (12. ábra)



12. ábra

Tézisek

Doktori munkám keretében különböző azometin-ilidek kémiai tulajdonságait (előállítását, reakcióit 1,3-dipoláris cikloaddíciókban és 1,7-elektrociklizációban, felhasználását természetes anyagok szintéziséhez) tanulmányoztam. Munkám során a következő eredményeket értem el:

1. Sikerrel valósítottam meg oxindol alkaloid analagonok előállítását deszililezéses-, dekarboxilezéses- és N-metallálásos úton képezett azometin-ilidek, valamint 3-(alkoxikarbonil-metilén)-indol-2-on származékok 1,3-dipoláris cikloaddícióival. Megállapítottam, hogy az ilidek szubsztituensei jelentősen befolyásolják a cikloaddíciók endo-exo szelektivitását.
2. Megvalósítottuk a martinellin alkaloidok pirrolo[3,2-c]kinolin gyűrűrendszerének előállítását rövid, diasztereoszelektív cikloaddíciót magában foglaló reakcióssal. A módszerrel a megfelelő helyeken szubsztituált, így a célalkaloidok felé a továbbalakítás lehetőségét hordozó származékok nyerhetőek.
3. Új reakciót találtunk a 3,5-diaril-pirrol-2-karbonsavak előállítására. E vegyületekhez a megfelelő 2-etoxikarbonil-4-nitro-pirrolidin analagonok $\text{NaOCH}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ -os kezelésével jutottunk. Megállapítottuk, hogy a folyamat csak akkor megy végbe, ha a kiinduló pirrolidin 1-es és 2-es helyzetben nem tartalmaz további szubsztituenseket.
4. Új eljárást dolgoztunk ki nitroetilén *in situ* előállítására, mely acetoxi-nitroetán báziskatalizált eliminációján keresztül megy végbe. E dipolarofil prekursor használatával elkerülhetőek a nitroetilénre különösen jellemző polimerizációs mellékreakciók.
5. Vizsgáltuk a 4*H*-pirán-4-on származékok reaktivitását 1,3-dipoláris cikloaddícióban. Megállapítottuk, hogy a 2-es helyzetben észtercsoportot tartalmazó vegyület kevésbé aktív, mint a 3-helyettesített analagon. Amennyiben 2-es helyzetben aldehid funkció található, a cikloaddíció során a piranon gyűrű 2-es és 3-as szénatomjai közötti kettős kötés helyett az aldehid szén-oxigén kettős kötése viselkedik dipolarofilként.
6. Új, rövid eljárást dolgoztunk ki 1-aril-2-dimetilamino-etanolok mely aromás aldehidek szén-oxigén kettős kötésére történő 1,3-dipoláris cikloaddíción, valamint az így keletkező oxazolidin gyűrű redukív felnyitásán alapszik.
7. Egyedülálló, azometin-ilid és nitrocsoport részvételével végbemenő 1,7-elektrociklizációs folyamatot sikerült megvalósítanunk. Példákkal igazoltuk, hogy a tapasztalt folyamat nem egyedi, hanem a megfelelő konjugált rendszer megléte esetén végbemegy.

Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

1. Rudas, M.; Fejes, I.; Nyerges, M.; Szöllősy, Á.; Tőke, L.; Groundwater, P.W.; Substituent Effects on $4\pi + 2\pi$ Cycloadditions to Some 4*H*-Pyran-4-one Derivatives *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1999**, 1167.
2. Fejes, I.; Nyerges, M.; Tőke, L.; Pak, C.S.; Tandem in situ Generation of Azomethine Ylides and Base Sensitive Nitroethylene Dipolarophiles *Tetrahedron* **2000**, *56*, 639.
3. Groundwater, P.W.; Nyerges, M.; Fejes, I.; Hibbs, D.E.; Bendell, D.; Anderson, R.J.; McKillop, A.; Sharif, T.; Zhang, W.; Preparation and Reactivity of Some Stable Nitrile Oxides and Nitrones *ARKIVOC – The Electronic Journal of Organic Chemistry* **2000**, *1*, Part 5, ms 0066, ISSN 1424-6369.
(<http://www.arkat.org/arkat/journal/Issue5/ms0066/ms0066.pdf>)
4. Fejes, I.; Nyerges, M.; Tőke, L.; An Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach to the Tricyclic Core of Martinelline and Martinellic Acid *Tetrahedron Lett.* **2000**, *40*, 7951.
5. Fejes, I.; Tőke, L.; Blaskó, G.; Nyerges, M.; Pak, C.S. A New Synthesis of 3,5-Diaryl-Pyrrole-2-Carboxylic Acids and Esters *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8545.
6. Fejes, I.; Nyerges, M.; Blaskó, G.; Szöllősy, Á.; Tőke, L.; 2-Oxoindolin-3-ylidene Derivatives as 2π Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1129.
7. Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P.W.; Tőke, L.; A New Convenient Synthesis of 2-Dimethylamino-1-Arylethanols *Synthesis* **2001**, *10*, 1479.
8. Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P.W.; Tőke, L.; Synthesis of Indazole-*N*-Oxides via the 1,7-Electrocyclisation of Azomethine Ylides *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5081.
9. Nyerges, M.; Arany, A.; Fejes, I.; Groundwater, P.W.; Zhang, W.; Bendell, D.; Anderson, R.J.; Tőke, L.; The generation and reactivity of *N*-substituted, stabilised $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -unsaturated azomethine ylides *Tetrahedron* **2002**, *58*, 989.