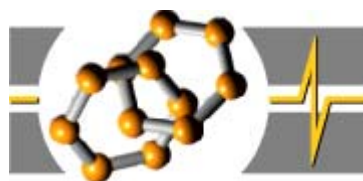


# Doktori értekezés tézisei

## Új hetarildiének és szintetikus alkalmazásaik

Nagy Ildikó

Témavezető: Dr. Hajós György



Kémiai Kutatóközpont Kémiai Intézet  
2004

## 1. Bevezetés, célkitűzés

Kutatócsoportunkban régóta foglalkoznak hídő-nitrogén tartalmú kondenzált azóliumsók vizsgálatával, reakcióképességük feltérképezésével. Egy jelentős felismerés ezen a területen, hogy gyűrűfelnyílásukkal hetarildiének szintetizálhatók. A módszer alkalmazásával számos, a diénlánc végén elektrontoló csoportot tartalmazó dién-származékot állítottak elő. Az eljárással azonban csak szekunder aminokkal végzett gyűrűfelnyitás esetén lehetett, a továbbalakítás szempontjából legelőnyösebb geometriájú *transz,transz* hetarildiénekhez jutni.

Doktori munkám egyik fő célkitűzése olyan reakcióút kidolgozása, mely lehetőséget teremt *transz,transz* geometriájú hetarildiének szélesebb körben történő előállítására, és a szintetizált származékok cikloaddícióin keresztül új polihetaril-származékok képződésére. További célként tűztük ki olyan vegyületek szintézisét, melyek gyűrűzárási reakciókban vehetnek részt, és ily módon hetaril-csoportot tartalmazó új származékokat eredményeznek.

## 2. Vizsgálati módszerek

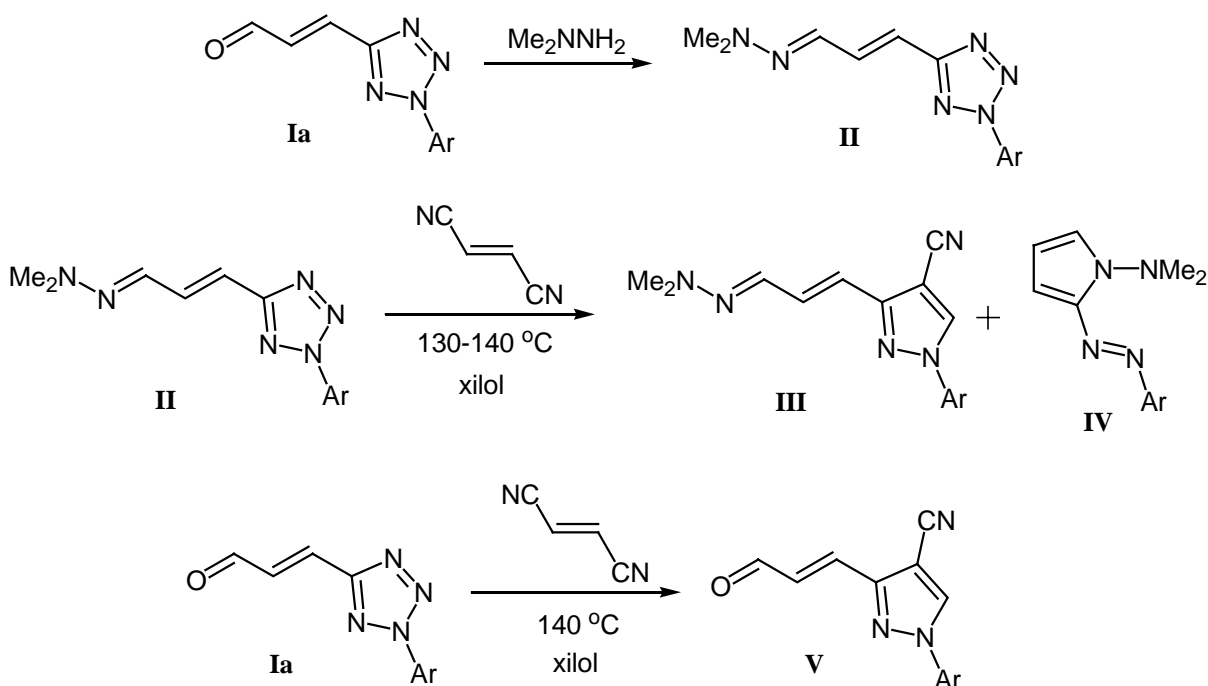
A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát használtunk. Az előállított anyagok tisztítását kristályosítás és oszlopkromatográfia segítségével valósítottuk meg. A szintetizált anyagok szerkezetigazolására modern spektroszkópiai módszereket ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, kétdimenziós NMR, IR és tömegspektroszkópia), valamint klasszikus módszert (elemanalízis) is alkalmaztunk. Az új vegyületeket minden esetben olvadáspontjukkal is jellemeztük.

### 3. Új tudományos eredmények

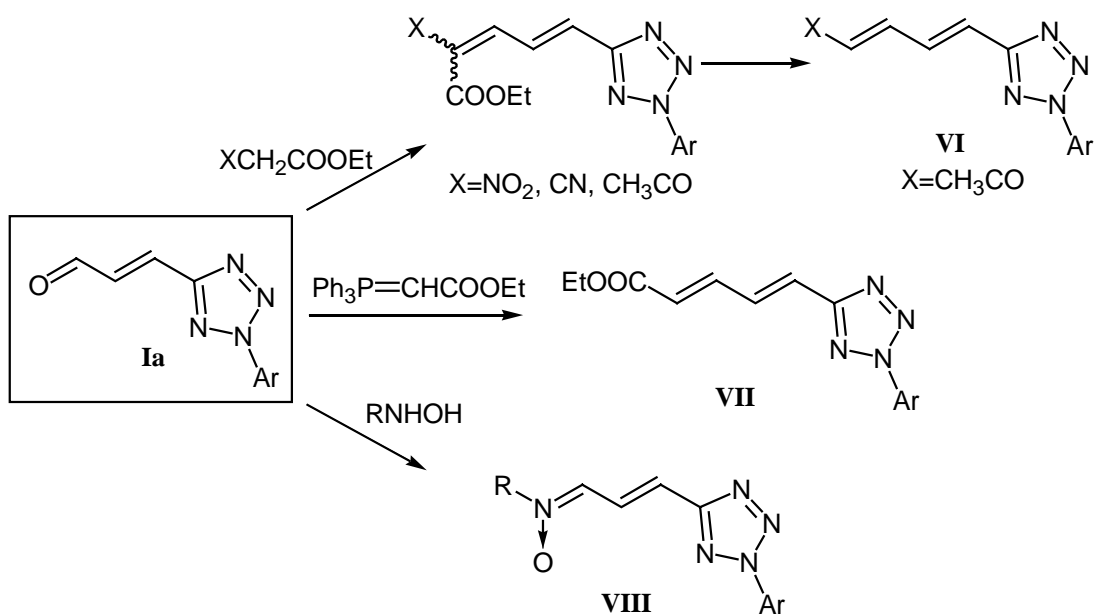
Az új eredményeket a disszertáció felépítéséhez igazodva három fő fejezetben ismertetem.

#### 3.1 Tetrazolilakroleinekből kiinduló szintézisek

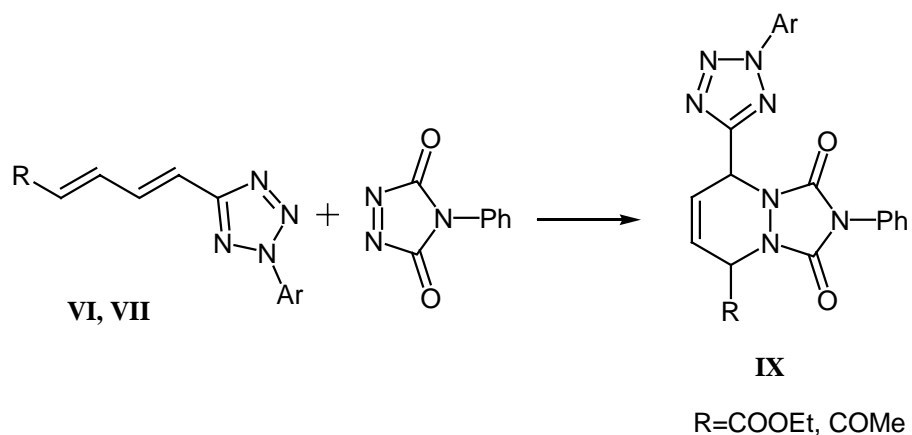
3.1.1 Tetrazolilakroleinekhez (**Ia**) vezető reakcióutat dolgoztunk ki, majd *N,N*-dimetilhidrazinnal hidrazon-származékokat (**II**) képeztünk. Amikor a termékekkel fumársav-dinitril jelenlétében kíséreltünk meg cikloaddíciót végrehajtani, egy váratlan átalakulást figyeltünk meg: nem cikloaddíció ment végbe, hanem gyűrűtranszformáció történt. A tetrazol-gyűrű bomlásából létrejött dipoláris intermedier lépett reakcióba a fumársav-dinitrillel, melynek eredményeként pirazol-származék (**III**) keletkezett, melléktermékként nyomokban pirrol-származék (**IV**) képződését is észleltük. Tetrazolilakroleinokkal is elvégeztük az átalakítást, ekkor pirazolilakroleinek (**V**) keletkeztek.

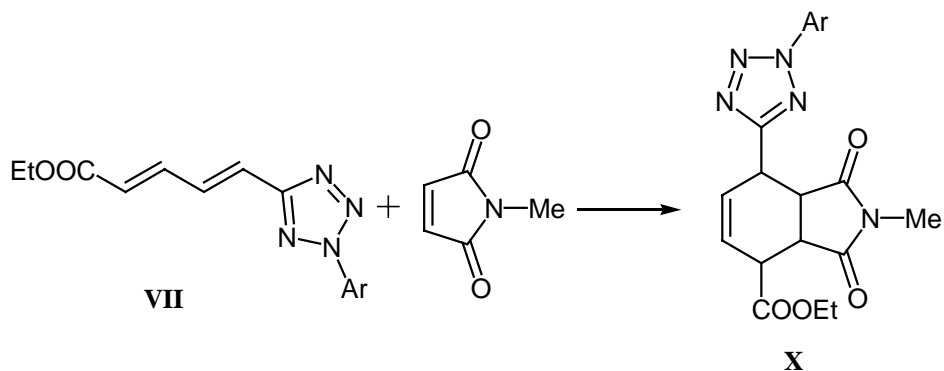


3.1.2 Tetrazolilakroleinekből (**Ia**) kiindulva kondenzációs és Wittig-reakció alkalmazásával új *transz,transz* geometriájú, főként elektronszívó szubsztituenst tartalmazó tetrazolildiéneket (**VI**, **VII**) és nitron-származékokat (**VIII**) állítottunk elő.

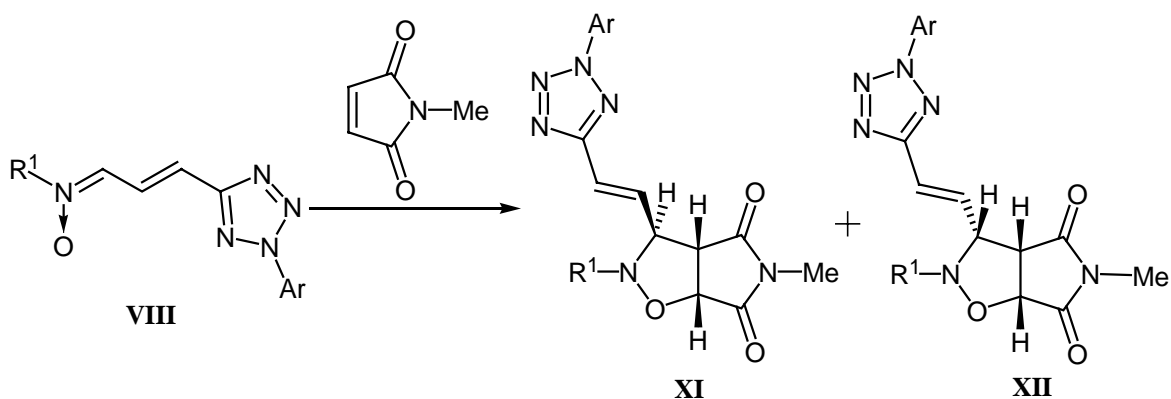


3.1.2.1 A szintetizált dién-származékokat vizsgáltuk Diels-Alder cikloaddíciókban. Azt tapasztaltuk, hogy - még az elektronszívó szubsztituensek jelenlétében is - normál elektonigényű diénként reagáltak 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dionnal, és a **IX** cikloadduktot eredményezték. Az észter-származék (**VII**) erélyes körülmények között, ionos folyadékban, *N*-metilmaleinimiddel lépett reakcióba és a **X** cikloaddukt keletkezett.

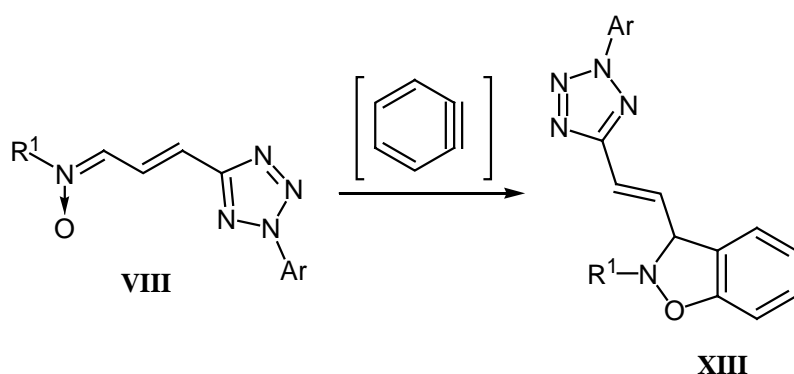




A két nitron-származék (**VIII**) alkalmas 1,3-dipoláris cikloaddícióban való részvételre, így *N*-metilmaleinimiddel reagáltatva a **XI** és **XII** sztereoizomerek képződtek.

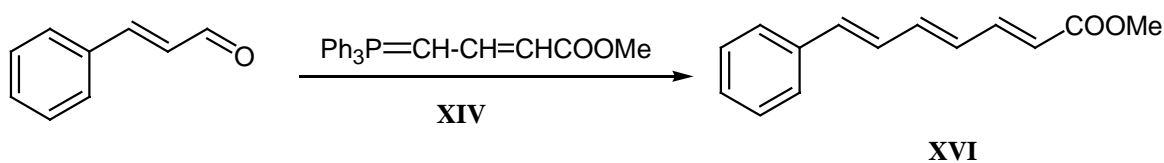
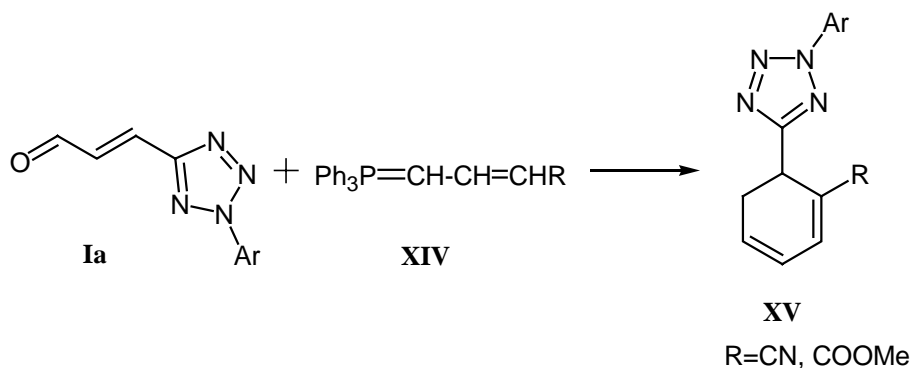


Egy további példa az 1,3-dipoláris cikloaddícióra a reakcióelegyben *in situ* generált dehidrobenzollal végrehajtott reakció, melyben a **XIII** benzizoxazolin származék keletkezett.

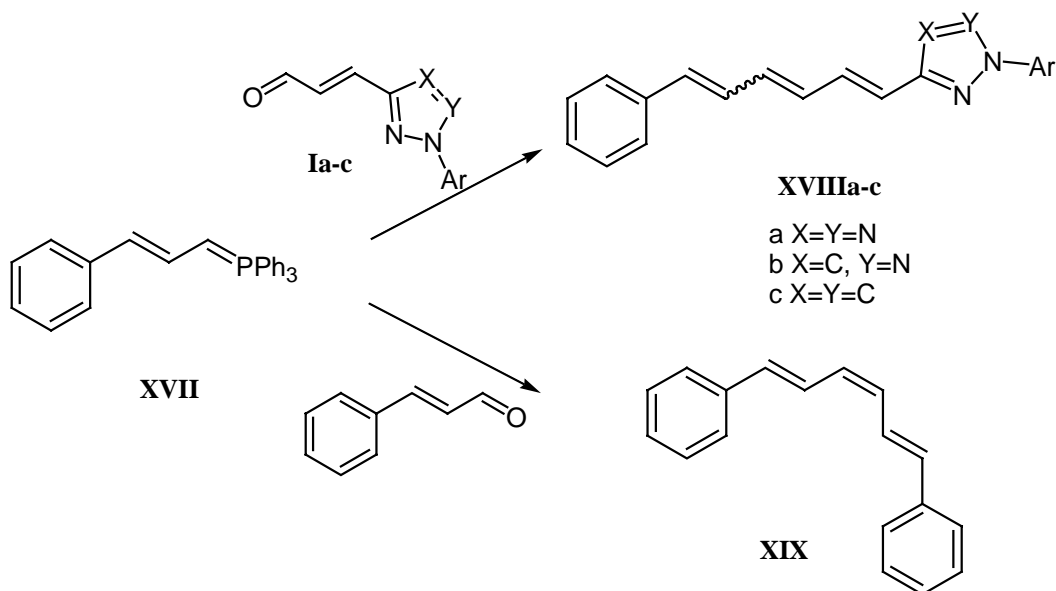


3.1.3 Tetrazolilakroleinből (**Ia**) kiindulva stabilizált foszforánnal (**XIV**) hajtottunk végre reakciót, ekkor a várt trién-származék helyett gyűrűzárt termék: ciklohexadién-származék

(**XV**) képződött. Ugyanezt a reakciót végrehajtva fahéjaldehiddel a Wittig-reakciónak megfelelően hexatrién-származék (**XVI**) keletkezett.

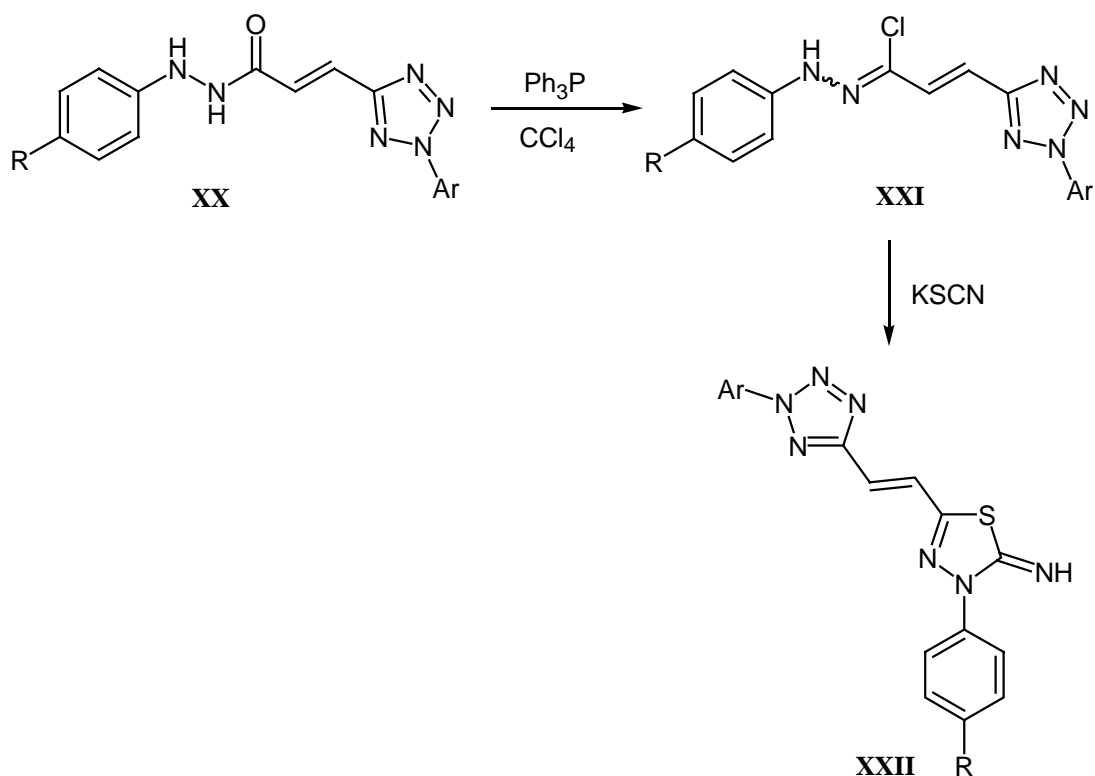


Abban az esetben, amennyiben a reakciót nem stabilizált foszforánnal (**XVII**) hajtottuk végre a Wittig-reakcióban várható trién-származékokat (**XVIIIa-c** és **XIX**) izoláltuk mindkét aldehid esetében.



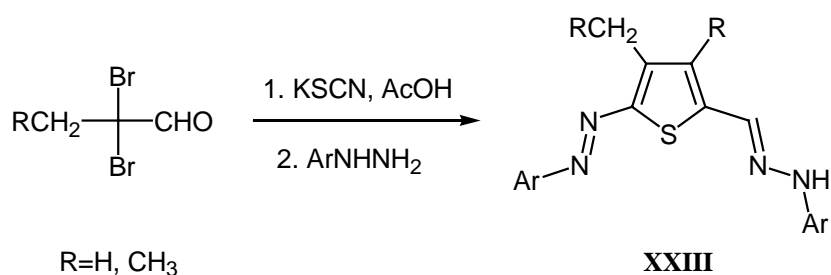
A reakciót triazolil- (**Ib**), és pirazolilakroleinekre (**Ic**) is kiterjesztettük, a ciklohexadién-származék keletkezésére egy mechanizmust javasoltunk.

3.1.4 Tetrazolilakroleiból (**Ia**) *N*-brómszukcinimiddal *in situ* savbromidot állítottuk elő, melyet fenilhidrazin-származékokkal reagáltatva, savhidrazidokat (**XX**) hoztunk létre. A savhidrazidokból az Appel-reakció körülményei között halogéntartalmú 1-azadiéneket (**XXI**) szintetizáltunk, melyekből kálium-tiocianáttal gyűrűzárást valósítottunk meg, ennek eredményeként 1,3,4-tiadiazolin-származékok (**XXII**) képződtek.

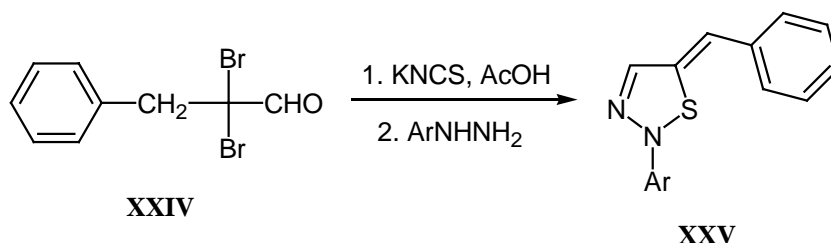


## 3.2 Új tiofén-származékokhoz vezető gyűrűzárás kiterjeszhetőségének vizsgálata

Új tiofén-származékokhoz vezető gyűrűzárási reakció vizsgálatával és kiterjesztésével foglalkoztunk. Azt tapasztaltuk, hogy 2,2-dibrómpropanalból ill. 2,2-dibrómbutanalból kiindulva ecetsavas közegben kálium-tiocianát és fenilhidrazin-származékok jelenlétében tiofén-származékok (**XXIII**) képződtek.

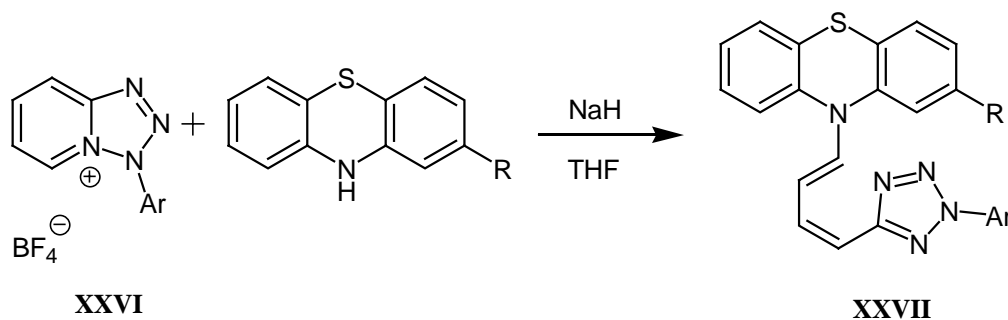


A reakciót 2,2-dibrómdihidrofahéjaldehidre (**XXIV**) is megpróbáltuk kiterjeszteni, de ebben az esetben nem a várt tiofén-származék, hanem 1,2,3-tiadiazol-származék (**XXV**) keletkezett. Mind a tiofén-származékok, mind az 1,2,3-tiadiazol-származékok képződésére egy lehetséges mechanizmust javasoltunk.



### 3.3 Multidrog rezisztencia gátló hatású fenotiazinil-diének előállítása

Tetrazolopiridínium sókból (**XXVI**) gyűrűfelynyitási reakcióval új fenotiazinil-dién vegyületeket (**XXVII**) szintetizáltunk, és kooperáció keretében vizsgáltuk biológiai aktivitásukat. Az új származékok egyike ígéretes multidrog-rezisztencia gátló hatást mutatott.





#### 4. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

Közlemények:

1. I. Nagy, D. Kónya, Zs. Riedl, A. Kotschy, G. Timári, A. Messmer, Gy. Hajós; Synthesis and transformation of tetrazolylacroleins, *Tetrahedron* **59**, 7485-7489 (2003)
2. I. Nagy, Gy. Hajós, Zs. Riedl; New preparative route to hetaryldienes and azadienes, *Heterocycles* közlés alatt
3. I. Nagy, Zs. Riedl, Gy. Hajós, N. Gyémánt, J. Molnár; Synthesis of new tetrazolylphenothiazines as potential multidrog resistance inhibitory compounds, *Arkivoc* vii 177-182 (2004)

Előadások, poszterek:

1. Nagy Ildikó, Riedl Zsuzsanna, Hajós György; Hetaryldiének szintézise és átalakítása, IV. Doktori Kémiai Iskola, Mátraháza, 2001
2. Nagy Ildikó, Riedl Zsuzsanna, Hajós György; Új *transz-transz* diének szintézise és továbbalakítása, MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsága 2002. évi előadóülése, Balatonszemes
3. Nagy Ildikó, Hajós György, Riedl Zsuzsanna; Új szintézisek hetaril-akroleinokkal, V. Doktori Kémiai Iskola, Királyrét 2002
4. Nagy Ildikó, Hajós György, Riedl Zsuzsanna; Tetrazolil-akroleinek új átalakításai Kutatóközponti Tudományos Napok 2003
5. Nagy Ildikó, Hajós György, Riedl Zsuzsanna; Hetaryl-akroleinek újabb átalakításai, MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsága 2004. évi előadóülése, Balatonszemes

6. Nagy Ildikó, Hajós György, Riedl Zsuzsanna; Új szintézisek hetaril-akroleinekkal, MKE Vegyészkonferencia 2001, Hajdúszoboszló
7. Ildikó Nagy, Zsuzsanna Riedl, György Hajós; Synthesis and transformation of new tetrazolylacroleins, 9<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry 2002, Tátralomnic, Szlovákia
8. Nagy Ildikó, Hajós György, Riedl Zsuzsanna; Tetrazolil-akroleinek új átalakításai, MKE Vegyészkonferencia 2003, Hajdúszoboszló
9. Ildikó Nagy, György Hajós, Zsuzsanna Riedl; Synthesis and transformation of hetaryldienes, 10<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry 2003, Bécs, Ausztria