



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyéssz mérnöki és Biomérnöki Kar

**AZOMETIN-ILIDEK  
1,3-DIPOLÁRIS CIKLODDÍCIÓI ÉS  
1,5-ELEKTROCIKLIZÁCIÓI**

**PhD értekezés tézisei**

*Tóth Judit*

**Témavezető:**

Dr. Nyerges Miklós

MTA kutatócsoport  
Servier Hungaria Kft.

Szerves Kémia és Technológia Tanszék  
2008.

## **1. Bevezetés**

Kutatómunkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén Dr. Nyerges Miklós irányításával végeztem. A kutatócsoportban periciklusos reakciókkal foglalkoztunk, melyek közül kutatómunkám főként az azometin-ilidek cikloaddíciós és elektrociklizációs reakcióihoz kötődik szorosan. A disszertáció anyagát képző alapkutatás elsődleges célja a dipoláris cikloaddíciók kémiájában talán legsokoldalúbban használható azometin-ilidek eddig ismeretlen reakcióinak felderítése, alkalmazási lehetőségeinek bővítése volt. A bemutatott kémiai átalakítások, amelyek még messze nem merítették ki a témában rejlő lehetőségeket, elsősorban a biológiailag aktív molekulák szintézisével foglalkozó kémikusok számára jelenthetnek közvetlen segítséget, hiszen ezáltal bonyolult új szerkezetek - esetenként a kombinatorikus kémia eszközeivel is - könnyen szintetizálhatók lehetnek.

## **2. Irodalmi háttér**

### **2.1 Pirrolvázás alkaloidok szintézise**

A természetes anyagok izolálásának és szintetikus úton történő előállításának napjainkban nagy jelentősége van, mivel számos molekula rendelkezik ígéretes biológiai tulajdonságokkal.

Munkám során a rákellenes hatású lamellarin, ningalin és lukianol alkaloidok szintézis intermedierjeinek előállításával foglalkoztam. A hatásterület fontossága messzemenőleg indokolja, hogy hatékony alkaloid szintézisek valósuljanak meg. Ezért az elmúlt években számos kutatócsoport dolgozott ki új megoldásokat ezen pirrolvázás alkaloidok szintézisére. Csatlakozva e törekvésekhez, doktori munkám során az azometin-ilidek reaktivitásának

tanulmányozása kapcsán nyert eredményeimet használtam fel ezen természetes anyagok szintéziséhez.

### **2.1.1 Lamellarin alkaloidok**

A lamellarin szintézisek közvetlen előzményének az azepin struktúra kiépítésére irányuló 1,7-elektrociklizációs kísérleteink tekinthetőek. A kísérletek eredményeképpen számos azepin származékot állítottunk elő.<sup>1</sup> A vizsgálatok folytatásaként viszont azt tapasztaltuk, hogy amikor változtattunk az elektrociklizációhoz szükséges izokinolin oldalláncának szubsztitúciós mintázatán, akkor azepin származékok helyett, 1,5-elektrociklizációs reakcióban képződő pirrolo[2,1-*a*]izokinolin vázas termékekhez jutottunk, mely lehetőséget nyújtott lamellarin analogonok előállítására.

A fenti módszer alternatívájaként kidolgozásra kerülő új lamellarin szintézisnek a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Technológiai Tanszékén a nyolcvanas évek elején végzett kutatások képezték az alapját. Bende és munkatársai az 1,3-dipoláris cikloaddíciók egyik érdekes csoportjának beható vizsgálatával kezdett foglalkozni és az ilidek megfelelő dipolarofilekkel történő reakciójában pirrolo[2,1-*a*]izokinolin vázas termékeket állítottak elő.<sup>2</sup> Úgy véltük, hogy az 1,3-dipoláris cikloaddícióval előállított 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok további átalakításokat követően, egyszerű és gyors megközelíthetést nyújthatnak a lamellarin váz felépítésére.

---

<sup>1</sup> Nyerges, M.; Somfai, B.; Tóth, J.; Tőke, L.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; *Synthesis* **2005**, 12, 2039.  
Nyerges, M., Virányi, A.; Tóth, J.; Blaskó, G., Tőke, L.; *Synthesis* **2006**, 8, 1273.  
Tóth, J.; Dancsó, A., Blaskó, G.; Tőke, L.; Groundwater, P. W.; Nyerges, M.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 5725.

<sup>2</sup> Bende, Z., Simon, K.; Tóth, G.; Tőke, L.; Weber, L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 924.  
Bende, Z.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F.; Csonka, G.; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 69.

## 2.1.2 Lukianol és ningalin alkaloidok

A lukianol és ningalin alkaloidok közös kulcsintermedierjének előállításához a  $\beta$ -fenilfahéjaldehidek elektrociklizációs reakcióinak vizsgálata során nyert tapasztalatainkat használtuk fel. A  $\beta$ -fenilfahéjaldehidekből származó  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -konjugációt tartalmazó azometin-ilidek elektrociklizációs reakciói során jelentős reaktivitásbeli különbségek mutatkoztak a nem stabilizált és az észterstabilizált azometin-ilidek között.<sup>3</sup> Ezeknek az eredményeknek ill. a lamellarin szintézis során felismert szubsztituensfüggő elektrociklizáció függvényében kezdtem el vizsgálni a sztilbénaldehydből származó azometin-ilidek reakcióit az ún. Furstner intermedier előállítása céljából.

## 2.2 Oxazolidin részt tartalmazó molekulák

Doktori munkám során oxazolidin részt tartalmazó molekulák előállításával is foglalkoztam.

Az általam alkalmazott eljárást a kutatócsoportunk dolgozta ki,<sup>4</sup> mellyel háromkomponensű, egyedényes reakcióban állítottak elő oxazolidin származékokat.

Kísérleteim során ezen eljárás kibővítése volt a célom, mellyel értékes szintézis intermedierek és gyógyszereszerű molekulák állíthatók elő.

---

<sup>3</sup> Arany, A.; Groundwater, P. W.; Nyerges, M.; *Tetrahedron Lett.*; **1998**, 39, 3267.  
Groundwater, P. W.; Garnett, I.; Morton, A. J.; Shariff, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Nyerges, M.; Anderson, R. J.; Bendell, D.; McKillop, A.; Zhang, W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2781.  
Groundwater, P. W.; Shariff, T.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Garnett, I.; Nyerges, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2837.  
Groundwater, P. W.; Shariff, T.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Nyerges, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1433.

<sup>4</sup> Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P. W.; Tóke, L.; *Synthesis*, **2001**, 10, 1479.

### 3. Kísérleti módszerek

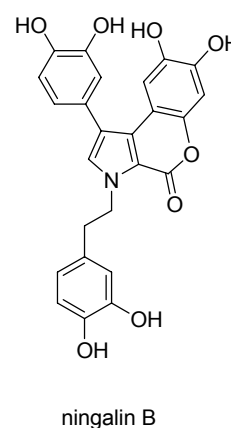
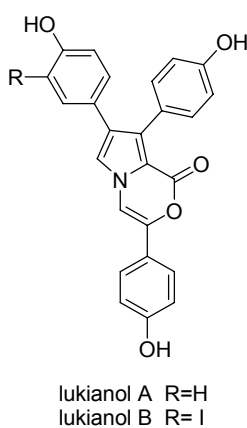
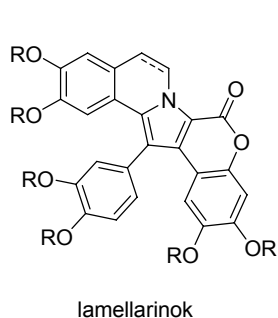
Szintetikus munkám során a „klasszikus” szerves kémia preparatív és elválasztástechnikai módszereit alkalmaztam. A reakciók követésére vékonyréteg-kromatográfiát használtam. A nyerstermékek tisztítására kristályosítást és oszlopkromatográfiát alkalmaztam.

Az előállított új vegyületek szerkezetét a hagyományos spektroszkópai módszerek (IR,  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR, MS) segítségével határoztam meg.

### 4. Eredmények

A disszertációban leírt szerves preparatív kutatási munkám a következő fő részekre tagolható:

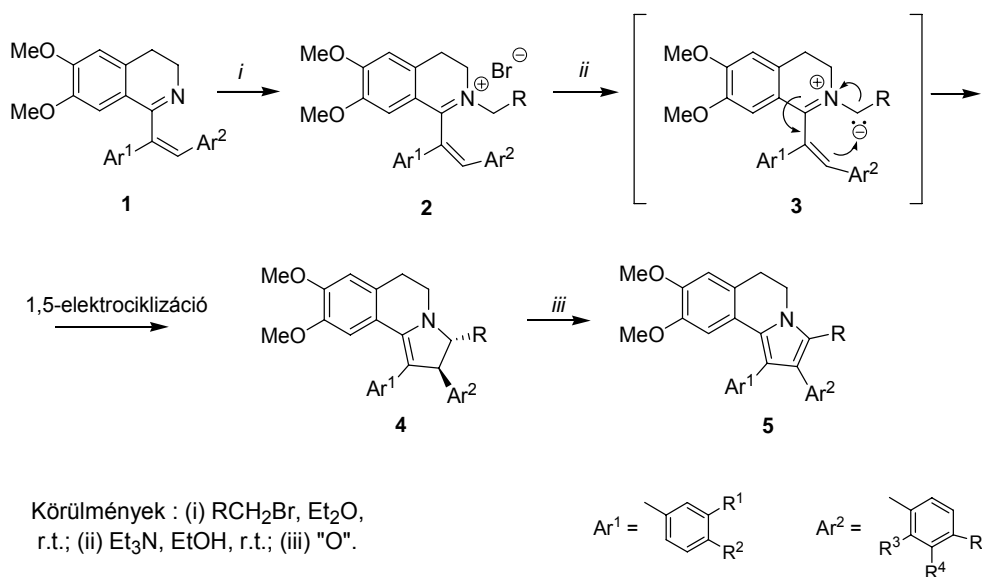
#### 4.1 Lamellarinok és más pirrolvázás alkaloidok szintézis kulcsintermedierjeinek előállítása



#### 4.2 Oxazolidin származékok előállítása azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójának felhasználásával

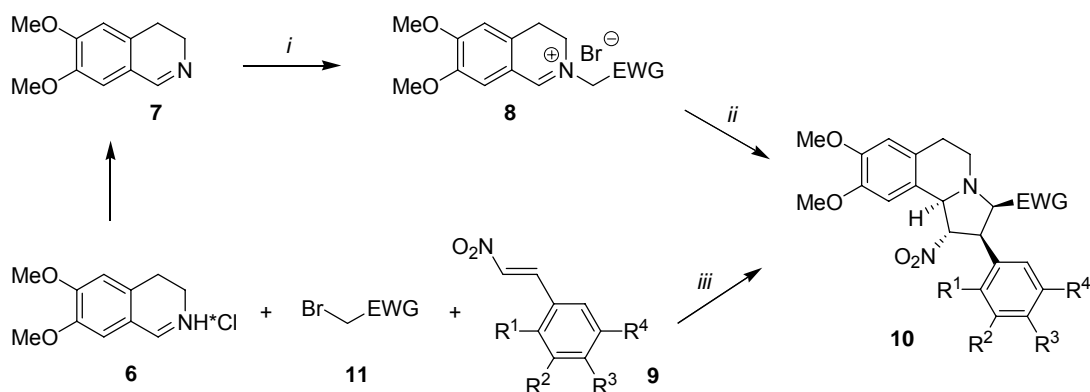
**4.1.1** Munkám során iminium só deprotonálódásával képződő  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen észterstabilizált azometin-ilidek új 1,5-elektrociklizációs reakcióinak felfedezésével lamellarin alkaloid analogonokat állítottam elő. Az elektrociklizációs reakcióhoz szükséges **1** dihidroizokinolint négy lépésben állítottam elő, melyből a megfelelő alkiliezőszerrel **2** kvaterner sót képeztem. A **2** kvaterner sók dehidrohalogénezését követően keletkező **3** azometin-ilidek kivétel nélkül 1,5-elektrociklizációs reakcióban stabilizálódtak. A reakció végtermékekeként - az intermediereként képződő **4** pirrolin származék oxidálódásával - a kívánt **5** pirrolo[2,1-*a*]izokinolin-karboxilát származékokat izoláltam termékként.

A reakció reprodukálhatóságának és sebességének növelése érdekében mangándioxid hozzáadásával segítettam az egyébként lassú oxidációs folyamatot. Így a dehidrohalogénezés – elektrociklizáció – oxidáció hármas kaszkádfolyamatot követően jó termeléssel, sokkal rövidebb reakcióidőt alatt jutottam el a megfelelő aromás gyűrűkkel helyettesített **5** származékokhoz.



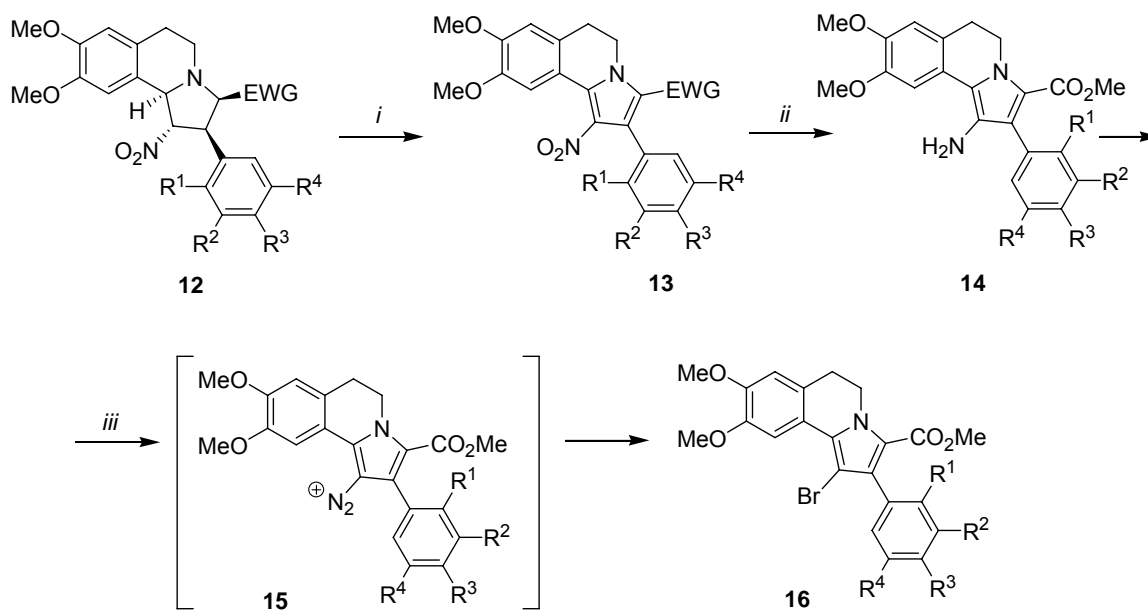
**4.1.2** A fenti szintézis alternatívájaként a **10** dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolin vázat kulcslépként [3+2] cikloaddíció felhasználásával is sikerült előállítanom. Ezt a hagyományosan három lépésben történő előállítást – bázis felszabadítása,

kvaternerezés, cikloaddíció - egy lépésben, a reagensek megfelelő sorrendben történő adagolásával is sikerült végrehajtani.



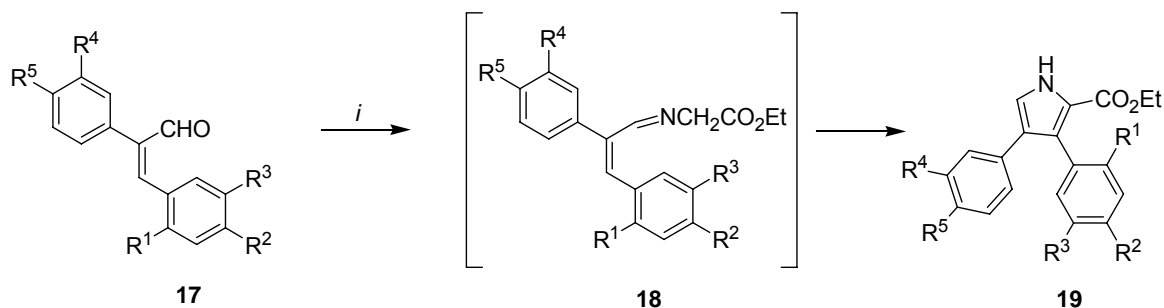
Körülmények: (i) EWG-CH<sub>2</sub>Br, Et<sub>2</sub>O, r.t.; (ii) **9**, Et<sub>3</sub>N, EtOH, r.t.; (iii) Et<sub>3</sub>N, EtOH, r.t.

Sikerült egy teljesen új eljárást találnom az így kialakított **10** cikloadduktok pirrolgyűrűjének aromatizálására is. A reakció NBS-del hajtható végre szobahőmérsékleten. Kivételt képeztek azok a kiindulási anyagok, amelyekben a kapcsolódó aromás gyűrű elektrofil szubsztitúcióra fokozottan hajlamos és az NBS-del már ezen a hőmérsékleten is képes reagálni. Ekkor az aromás gyűrűn halogénezett termék képződését figyeltem meg. A mellékreakció azonban alacsonyabb hőmérsékleten elkerülhető volt. A célul kitűzött lamellarin intermedierhez, a 2-aryl-1-brom-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro[2,1-*a*]izokinolinhoz (**16**) **12** nitro csoportjának redukciója után, diazotálást követő halogénezéssel jutottam el.



Körülmények: (i) NBS, CHCl<sub>3</sub>, r.t.; (ii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, EtOH, H<sub>2</sub>O, Δ ; (iii) *i*-pentil-nitrit, CHBr<sub>3</sub>, 120°C.

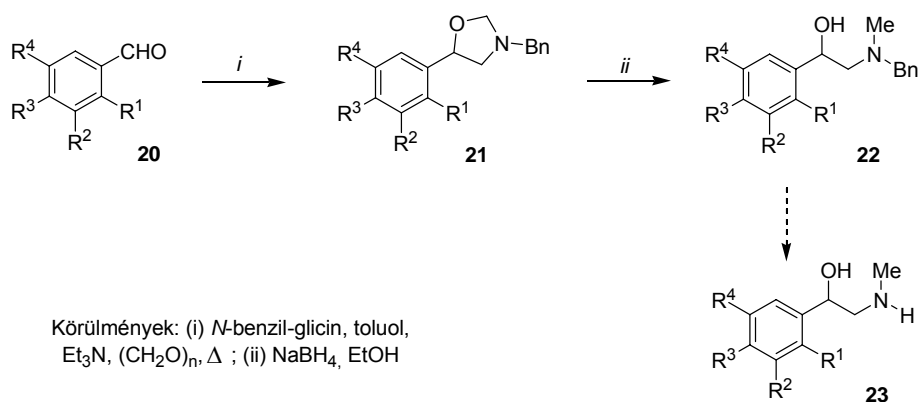
**4.1.3** Munkám során **17** sztilbénaldehydből származó, kiterjedt konjugációt tartalmazó azometin-ilidek elektrociklizációs reakcióinak vizsgálatára is sor került. Meglepetésünkre a **17** aldehdből képződő nemstabilizált ilidekkel az 1,5-elektrociklizációs reakció nem következett be, míg **18** észterstabilizált ilidekkel egy nem várt elektrociklizációs reakcióban - az aromás gyűrűn jelenlévő elektronküldő szubsztituensek esetén - 3,4-diarilpirrol-2-karboxilát (**19**) származékokat kaptam termékként. A sikeres reakcióval ennek következtében megvalósult a lukianol és ningalin alkaloidok néhány képviselőjének formális totálszintézise.



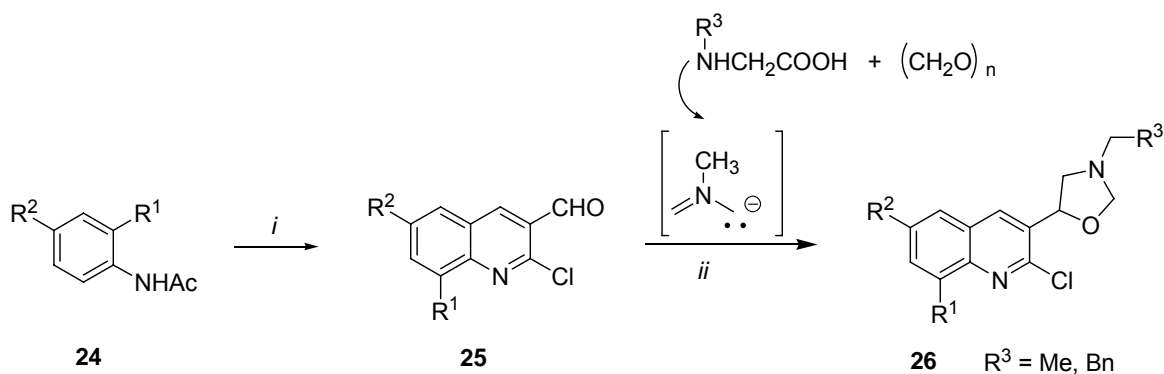
Körülmények: (i) NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, xilol, Δ



**4.2.1** Paraformaldehyd, *N*-benzil-glicin és **20** aromás aldehid háromkomponensű domino reakciója során 5-aryl-3-benziloxazolidineket (**21**) állítottam elő. Az oxazolidin gyűrű minden esetben az *N*-benzil-glicin és paraformaldehydből képzett ilid különböző **20** arilaldehidekre történő 1,3-dipoláris cikloaddíciója során alakult ki, melyből redukzív gyűrűfelfnyitással 2-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-1-ariletanolokhoz (**22**) jutottam. A **22** vegyületekről a benzil csoport katalitikus hidrogénezéssel eltávolítható és így értékes **23**  $\beta$ -amino alkoholok állíthatók elő.



A fent ismertetett háromkomponensű reakciót új, kinolinnal kapcsolt heterociklusok előállítására is felhasználtam. A reakció eredményeképpen **26** kinolin-3-yl-1,3-oxazolidin származékokat nyertem termékként.



## 5. Tézisek

1. Sikerrel valósítottam meg dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítását deprotonálódásos úton képzett azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciójával. Ezen újonnan felfedezett átalakítással lamellarin alkaloid analogonok előállítására nyílt lehetőség.<sup>5</sup>
2. Megvalósítottam a lamellarin alkaloid analogonok vázrendszerének kialakítását [3+2] cikloaddícióval is. Az 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítására dihidroizokinolinium-hidroklorid sóból kiindulva egy új egyedényes, többkomponensű eljárás került kidolgozásra.<sup>6</sup>
3. Új oxidációs módszert dolgoztam ki pirrolidinek pirrollá történő átalakítására *N*-brómszukcinimid felhasználásával, melynek segítségével 5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok egyszerű előállítására nyílt lehetőség.<sup>7</sup>
4. Lamellarin alkaloidok intermedierjeinek újfajta előállítására került sor két lépésben 2-*aril*-8,9-dimetoxi-1-nitro-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinokból kiindulva.
5. (*Z*)-2,3-diarilprop-2-enalokból származó észtersatbilizált azometin-ilidek reakciója kapcsán  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -telítetlen észterstabilizált azometin-ilidek nemvárt 1,5-elektrociklizációs reakcióját fedeztem fel. A reakció eredményeképpen a szubsztituensek jellegétől függően 3,4-diarilpirrol-2-karboxilátokat és 3,4-diarilpirrolokat állítottam elő.

<sup>5</sup> Tóth, J.; Nedves, A.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.; Nyerges, M., *Synthesis*, **2007**, 7, 1003.

<sup>6</sup> Nyerges, M.; Somfai, B.; Tóth, J.; Tőke, L.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; *Synthesis* **2005**, 12, 2039.

<sup>7</sup> Tóth, J.; Váradi, L.; Blaskó, G.; Dancsó, A.; Tőke, L.; Nyerges, M., *Synlett*, **2007**, 8, 1259.

6. (Z)-2,3-Diarilprop-2-enalokból származó észtersatbilizált azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciója lukianol A és B, valamint ningalin B alkaloidok új szintézisúton történő formális totálszintézisét tette lehetővé.

7. Különböző 5-aril-3-benziloxazolidin és kinolin-3-il-1,3-oxazolidin származékokat<sup>8</sup> állítottam elő. Az oxazolidin gyűrű minden esetben a szarkozinból (vagy N-benzil-glicinből) és paraformaladehidből képzett ilid különböző aldehidekre történő cikloaddíciója során alakult ki. Az 5-aril-3-benziloxazolidin gyűrűjének felnyitásával értékes  $\beta$ -amino alkohol szintézis intermediereket nyertem.

## 6. Alkalmazás, vagy alkalmazási lehetőség

Nem törekedtem arra, hogy eredményeimet valamely iparilag is jelentős termék új vagy előnyösebb előállításában hasznosítsam, de rámutattam néhány élettanilag fontos hatású és a jövőben talán gyógyszerként is megjelenő alkaloid vagy analogonjainak az eddigieknél egyszerűbb előállítási lehetőségeire.

Munkám legfontosabb eredményének az egyszerű reagensekkel, többnyire enyhe körülmények között végrehajtott reakciók változatosságát tartom, ami a szakterület elméleti ismeretanyagának gazdagításán túlmenően a preparatív szerves kémia eszköztárát is bővíti.

---

<sup>8</sup> Tóth, J., Blaskó, G.; Dancsó, A.; Tőke, L.; Nyerges, M.; *Synthetic Commun.*, **2006**, 36, 3581.

## 7. Közlemények

### 7.1 A PhD értekezés témaköréhez kapcsolódó publikációk

1. Nyerges, M., Somfai, B.; Tóth, J.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.  
A novel one-pot, three component access to hexahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines by an alkylation - dehydrohalogenation - 1,3-dipolar cycloaddition sequence  
*Synthesis* **2005**, 2039. (IF: 2,400)
2. Nyerges, M.; Virányi, A.; Tóth, J.; Blaskó, G.; Tőke, L.  
Synthesis of New  $\beta$ -Carboline Derivatives via 1,7-Electrocyclisation of Azomethine Ylides  
*Synthesis* **2006**, 1273. (IF: 2,333)
3. Nyerges, M., Tóth, J.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.  
1,7-Electrocyclization Reactions of Stabilised  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Azomethine Ylides *Tetrahedron* **2006**, 62, 5725. (IF: 2,817)
4. Tóth, J.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.; Nyerges, M.  
Synthesis of New Quinoline Derivatives  
*Synthetic Communication* **2006**, 3581. (IF: 1,001)
5. Tóth, J.; Nedves, A.; Blaskó, G.; Dancsó, A.; Tőke, L.; Nyerges, M.  
Synthesis of Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines by a Tandem 1,5-Electrocyclisation – Oxidation Process  
*Synthesis* **2007**, 1003. (IF: 2,257 )
6. Tóth, J.; Váradi, L.; Blaskó, G.; Dancsó, A.; Tőke, L.; Nyerges, M.  
Novel oxidation of substituted pyrrolidines by *N*-bromosuccinimide – Rapid synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines  
*Synlett* **2007**, 1259. (IF: 2,763)
7. Nyerges, M.; Tóth, J.; Groundwater, P.W.  
1,7-Electrocyclisation of Azomethine Ylides: Scope and Synthetic Aspects  
*Synlett* **2008**, 1269. (IF: 2,763)

## 7.2 Konferencia közlemények

1. Tóth, J., Nyerges, M., Tőke, L., Dancsó, A.  
Lamellarin alkaloidok szintézise; szóbeli előadás  
*Alkaloidkémiái Munkabizottság Ülése*, Balatonfüred, 2006. 05. 15.-16.
2. Tóth, J., Nyerges, M.  
Electrocyclization reactions of stabilized  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -unsaturated azomethine ylides-concise construction of the lamellarin skeleton; poszter előadás  
*European Chemical Societies, 13<sup>th</sup> FEChem Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry*, Sopron May 28-31, 2006.
3. Tóth, J., Váradi, L., Tőke L., Nyerges, M.  
Pirrolidin származékok oxidációja N-brómszukcinimiddel; poszter előadás  
Magyar Kémikusok Egyesülete, *Centenáriumi Vegyészkonferencia*, Sopron 2007. május 29.- június 1.
4. Tóth, J., Nedves, A., Gáber, Sz., Tőke, L., Nyerges, M.  
Lamellarin alkaloidok analogonjainak szintézise; poszter előadás  
Magyar Kémikusok Egyesülete, *Centenáriumi Vegyészkonferencia*, Sopron 2007. május 29.- június 1.
5. Tóth, J., Tőke, L., Nyerges, M.  
Heterociklusos vegyületek előállítása periciklusos reakciók alkalmazásával; poszter előadás  
Doktorandusz Konferencia, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki Kar, Budapest 2008. február 8.
6. Tóth, J., Nyerges, M., Tőke, L.  
Lukianol A és rokon pirrol alkaloidok formális totálszintézise azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciójával; szóbeli előadás  
*Alkaloidkémiái Munkabizottság Ülése*, Balatonfüred, 2008. 05. 13.-14.
7. Tóth, J., Nyerges, M.  
1,5-electrocyclisation of azomethine ylides – Concise construction of the Lamellarin; poszter előadás  
*XI<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium*; Belgium, Gent, 2008.07.13-18.