

Nyilvántartási szám: T 037204

Jelentés a retro Diels-Alder reakció alkalmazása kondenzáltvázás heterociklusok előállítására című projektről

A *cisz*-4-ciklohexén-1,2-dikarbonsav-anhidridből benzollal, Friedel-Crafts reakcióban *t*-5-fenil-2-*c*-benzoil-ciklohexán-*r*-1-karbonsavat készítettünk, melyet lúggal történő melegítéskor a *transz*-aróilsavvá izomerizáltunk [1]. A két heterociklusos gyűrűvel kondenzált telített izoindolokkal végzett eddigi szisztematikus sztereokémiai vizsgálatok folytatásaként, a aróilsavból kondenzált izoindollaktám-típusú származékokat szintetizáltunk és ezek szerkezetét a *cisz*-vegyületekből készített rendszerekkel összehasonlítottuk. Így a *transz*-aróilsavat *cisz*-2-aminociklohexán-metanollal ciklizálva, *cisz*-izoindolo[2,1-*a*][3,1]benzoxazint kaptunk. Az izomer *transz*-aminoalkohollal viszont olyan termékek képződnek, melyekben a kiinduló sav vagy megtartja eredeti konfigurációját vagy *cisz*-savvá epimerizál és izomer izoindolobenzoxazinok keletkeznek. Ezekben a *C/D* benzoxazin egységek kapcsolódása mindig *transz*, de az *A/B* izoindol részleg *cisz* vagy *transz* lehet. 1,3-Diamino-propánnal diasztereomer pirimido-izoindolokat kaptunk, a *diendo*- és *diexo*-3-amino-biciklo[2.2.1]heptánmetanolos reakció pedig minden esetben metilénáthidalt izoindolo[2,1-*a*][3,1]benzoxazin izomereket eredményezett. E gyűrűzárások feltételezhetően azometin-képzést követő hidroxilaktámmá ciklizálással és a köztitermék heterociklussá dehidráálásával alakulnak ki. Az eredmények azt mutatják, hogy a szerkezet *transz*-ból *cisz*-re változik, vagyis a kiinduló vegyület és a végtermék konfigurációja különbözik. Mivel a ciklohexánszármazékoknál a *cisz*→*transz* izomerizáció az általánosabb és megfigyelhető pl. a ciklohexán-kondenzált azetidionok átacilezési reakcióiban, a jelen *transz*→*cisz* átalakulás figyelemre méltó, ritkább és az ismert *cisz*-etoxi-karbonil-ciklohexán-karbamidok *transz*-ciklohexán-kondenzált dihidrouracilokká alakulásával analóg. Bázikus reagensek: diaminok vagy aminoalkoholok hatására ugyanis az aróilcsoport epimerizál, és a képződő *cisz*-aróilsavval, a jelen esetben két kivétel mellett, a *cisz* *A/B* gyűrűanellációjú származékok keletkeznek. Ezért az aróil-karbonsavakból kiinduló reakciók esetében, akár *cisz*- akár *transz*-származékból indultunk, a képződő vegyületek szerkezetigazolását mindig el kell végezni. A szerkezet felderítése azért is fontos, mert olyan gyűrűs diasztereomerek keletkezhetnek, melyekben az aróilcsoport az anellációs hidrogénnel *cisz*, *transz* vagy *transz* *A/B* gyűrűrendszert tartalmazó vegyületnél, a karbonil melletti anellációs hidrogénnel *cisz*-helyzetű lehet.

Az általunk korábban a ciklohexán- és norbornánvázas aroil-karbonsavakból előállított laktonokból, ketál-laktonokból és hidrolízis-termékeikből hidrazinnal, hidroxiszubsztituált hexahidroftalazinonokat állítottunk elő [2]. Gyűrűzáráskor, a hídfő-atomok konfigurációja változatlan marad és a hidroxilcsoport is megtartja eredeti térhelyzetét. Az eljárás segítségével az aroil-ciklohexán- és norbornánkarbonsavak transzannuláris hidroxilezését lehet megoldani, így a nyert vegyületekből dihidropiridazinonok és metilénáthidalt származékaik elkészíthetők.

5-Amino-1-fenil-4-pirazolkarbohidrazidokból aroil-alkán- és -(bi)cikloalkánkarbonsavakkal 3-5 gyűrűs pirazolo[3,4-*d*]pirimidineket készítettünk [3]. A karbohidrazid levulinsavval pirazolo-pirimido-piridazinonná ciklizál, viszont a kiinduló vegyület acetilezett származéka a várt pirrolo-triazepin helyett két terméket: egy pirazolo-azepinszármazékot és egy pirrolo-pirimidint eredményez. Az első esetben ugyanis a hidrazidcsoport eliminálódik, a másodikban viszont a terminális acetilezett NH-csoport nem vesz részt a ciklokondenzációban.

Review közleményben foglaltuk össze a heterociklusok szintézisére alkalmas γ - és δ -oxokarbonsavak készítésének módszereit [4]. Az ötvenegy irodalmi forrást feldolgozó, tizenkét oldal terjedelmű közlemény áttekintést ad főleg a ciklusos anhidridekből Friedel-Crafts és Grignard-reakcióval történő előállításokról, de összefoglalja az énaminokból ketonokkal történő preparatív módszereket is.

Az aroilcsoport könnyű epimerizációját felhasználtuk a *transz*-aroil-akrilsav és ciklopentadién Diels-Alder adduktjának szintetikus alkalmazásakor [5]. Az addukt összetevőit szétválasztottuk és meghatároztuk százalékos arányukat és szerkezetüket: olyan kétkomponensű izomerelegről van szó, melyekben a karboxil és aroil *exo-endo* vagy *endo-exo* térállású. Difunkciós reagenssel való reakció közben azután az aroilcsoport mindig epimerizál és a keverékből *diexo* vagy *diendo* termékek képződnek, természetesen ezeket szét kell választani. Ily módon *o*-amino-tiofenollal, 3-amino-1-propanollal, 1,4-diamino-butánnal és *diexo*-norbornénvázas 1,3-aminoalkohollokkal metano-izoindolo-benzotiazolokat, 1,3-oxazino-izoindolokat, diazepino-izoindolokat stb állítottunk elő.

A 4-oxopentánsav (levulinsav) és aminoalkoholok reakciója két kondenzált heterogyűrűből és egy karbo(bi)ciklusból álló kondenzált heterociklusokat eredményez [6]. Az 5*H*-pirrolo[1,2-*a*][3,1]benzoxazin-1(2*H*)-onok *cisz*- és *transz*-2-(hidroximetil)cikloheptil-aminokból képződnek, de norbornánszármazékokból a megfelelő metilénáthidalt vegyületeket is elkészítettük. A nyert tetraciklusok diasztereomerek, mert oly módon metilszubsztituáltak, hogy ez a csoport a ciklohexán/én vagy norbornán/én anellációs szénatomjain lévő hidrogénekhez térben közel vagy azoktól távol helyezkedik el. A szerkezetmeghatározás fontos, különösen azért, mert a reakcióban sav vagy bázis jelenlétében vagy melegítés hatására, a kiinduló

vegyületek konfigurációja megváltozhat. Így három esetben kismértékű epimerizáció következett be, amikor 92:8, 96:4 és 88:18 arányú izomerek képződtek, míg a többi diasztereomert tisztán izolálni sikerült. A térszerkezeteket NMR spektroszkópiai módszerekkel határoztuk meg és szemiempirikus PM3 számításokkal is megerősítettük.

Részlegesen telített izoindolo-kinazolin izomerek tömegspektroszkópiás fragmentációja azt mutatta, hogy analóg heterociklusok korábbi vizsgálatához hasonlóan, a jelen esetben is két különböző RDA folyamat játszódik le, azonban CI feltételek mellett csak a pirimidinyűrű bomlásával járó fragmentáció következik be [7]. E módszert alkalmazva, a ciklohexén-kondenzált származékok sztereospecifikus úton fragmentálódnak és a bomlás a *cisz*- és *transz*-vegyületeknél eltérő módon megy végbe a különböző ionizációs feltételek (EI és FAB) mellett. A regio- és sztereoizomer ciklohexánszármazékokat CID spektrumuk alapján meg lehet különböztetni.

A heterociklusok előállítására alkalmas preparatív méretű retro Diels-Alder reakciókat 68 irodalmi forrás feldolgozásával összefoglaló közleményben publikáltuk [8]. E munkában központi helyen, az általunk az utóbbi 20 évben kidolgozott eljárás alapján elkészített egy-háromgyűrűs heterociklusokkal foglalkozunk. Módszerünk lényege, hogy a sztereoizomer amino-norbornénkarbonsavakat vagy észtereket bidentát nukleofilekkel: cianátokkal, izotiocianátokkal, imidátokkal, ortoformátokkal, formilbenzoesavval, aroil-ciklohexánkarbonsavakkal ciklizáljuk és a képződött vegyületeket olvadáspontjukra hevítéssel vagy szerves oldószerben (klórbenzol) forralva, a ciklopentadién lehasításával nyerjük a célvegyületeket. Az eljárás nem igényel speciális eszközöket pl. flash vakuum pirolízist vagy extrém körülményeket és a célvegyületeket preparatív léptékben elő lehet állítani. Az olyan vegyületeket egyszerű elkészíteni, melyek „kvázi aromás” szerkezetűek, azaz pirimidinon, pirimidindion, tioxopirimidinon vagy 1,3-oxazin-6-on új terminális heterogyűrűt tartalmaznak. 2-Formilbenzoesavval történő ciklokondenzációval, a háromgyűrűs izoindolo[2,1-*a*][3,1]benzoxazindionok képződnek, melyek két kondenzált telített heterogyűrűt és egy aromás gyűrűt tartalmaznak. Amino-norbornénkarbohidrazidokból (2-oxociklopentil)acetáttal norbornénkondenzált aminszubsztituált diazatriciklo-dodekándiont, tehát spirotriciklusos vegyületet készítettünk. Aroil-ciklohexánkarbonsavval viszont ftalazino[1,2-*b*]kinazolin diasztereomerek képződnek, melyek ciklopentadién lehasadással pirimido[2,1-*a*]ftalazinná alakulnak. Pirimido[1,2-*b*]piridazinok készítésére kettős cikloreverziót is alkalmaztunk, amikor a reakció végén történő termikus bontáskor egy mól ciklopentadiént a kiiinduló molekula karbohidrazid részéből, a másikat pedig a 2-aroil-norbornénkarbonsav részlegből választottunk le a reakció

végén. Az utóbbi néhány évben elért szintetikus eredményekről, a *Magyar Kémiai Folyóiratban* megjelent összefoglaló közleményben számoltunk be [9].

Aroil-cikloalkánkarbonsavakból hidrazinnal nyert, *cisz-* és *transz-*kondenzált piridazinonok C=N kötését cianoborohidriddel redukáltuk [10]. A kiindulóvegyületek diasztereo-szelektivitása a telített termékekben dominánsan megmaradt és a kialakult új sztereoközpon-ton lévő hidrogén és a karbonilcsoport melletti anellációs hidrogén mindig azonos térállású. Az eredmény modellezését is elvégeztük.

diexo-Norbornánvázzal kondenzált heterociklusok előállítása céljából a *diendo*-biciklo[2.2.1]hept-5-én-2,3-dikarbonsav-anhidridet ismert úton, hevítéssel izomerizáltuk [11]. A nyert vegyületet telítve és oxokarbonsavvá alakítva, bidentát nukleofilekkel: hidrazinnal, *o*-feniléndiaminnal, *o*-aminofenollal, alkiléndiaminokkal és aminoalkoholokkal, heterotri-, tetra- és pentaciklusokká ciklizáltuk, amikor metanooxazolo- és oxazinoizoindolonokat nyertünk és a megfelelő oxazolo- és imidazoszármazékokat is előállítottuk.

A levulinsavat *diendo*-norbornán/én-aminosavakkal kondenzált metilszubsztituált tetra-ciklusokká ciklizáltuk, de a *diexo* analógokból Claisen-típusú kondenzációval elsősorban pirrolopiridinonok keletkeztek [12]. Míg tehát a *diendo*-3-aminobiciklo[2.2.1]heptán- és -heptén-2-karbonsavak γ -oxopentánkarbonsavval metanodioxopirrolo[1,2-*a*][3,1]benzoxazi-nokat adtak, a *diexo* analógokból pirrolo[1,2-*a*]piridin keletkezett egyetlen termékként vagy ez együtt képződött a benzoxazinokkal. Az amino-norbornánmetánamin reakciója levulin-savval viszont metanopirrolo-kinazolinont eredményez. Hasonló tetraciklus képződik a *diexo*-norbornénszármazékból, ugyanakkor egy ötgűrűs diazepinszármazékot, egy új heterocik-lusos rendszert, is izoláltunk, amely úgy képződik, hogy a priméren ciklizált anguláris szerke-zetű pirrolo-kinazolin egy további molekula levulinsavval reagál, amikor a termék ikerionos szerkezetű lesz. A pirimidin reverzibilisen felnyílik, majd 1,5-diazepinné újra gyűrűt zár. A reakciót a *diendo* vegyülethez képest, a szterikusan kevésbé zsúfolt molekulaelrendeződés teszi lehetővé.

Eddig, retro Diels-Alder reakción alapuló eljárásunk során a célvegyületeket ciklo-pentadién-hordozón építettük fel és a dién termikus leválasztásával: olvadáspontra történő hevítéssel állítottunk elő egy- vagy többgyűrűs heterociklusokat. A nyert 1,3-helyzetben N, N vagy N, O heteroatomokat tartalmazó célvegyületek azonban „kvázi-aromás” szerkezetűek voltak, azaz a képződött gyűrűk oxo-, dioxo- vagy tioxocsoportot tartalmaztak. Előnyösnek látszott a termékeket furán-hordozón felépíteni, mert irodalmi empirikus megfigyelések azt mutatták, hogy a beágyazott diének szintetikus szempontból a következő reaktív sorrendben alkalmazhatók előnyösen: furán > pirrol > benzol > naftalin > fulvén > ciklopentadién (CP)

stb. Azt vártuk, hogy a diént a reakció végén jóval könnyebben le tudjuk hasítani és a nyert heterociklusok nem szükségképpen oxo- vagy tioxocsoportot tartalmaznak. Ezért a szokásos módon, most a furánból és maleinsav-anhidridből nyert oxanorbornéndikarbonsav-anhidrid amidját Hoffmann szerint aminosavvá bontottuk és lítium-alumínium-hidriddel aminoalkohollá redukáltuk [13]. Ezt oxokarbonsavakkal: *p*-toluoil-propionsavval, *cisz*- és *transz*-*p*-toluoil-ciklohexánkarbonsavval, -benzoesavval és metanobenzociklookténkarbonsavval oxanorbornén-kondenzált 1,3-oxazinokká alakítottuk. E vegyületek és a furán lehasadásával létrejövő retro Diels-Alder termékek együtt képződtek a reakcióban, de utóbbiakat az anyavegyületből hevítéssel is elő lehetett állítani. Eljárásunkkal a furán-hordozó CP-nél előnyösebb alkalmazását heterociklusok készítésére bizonyítottuk.

Aroil-propionsavakból aminociklohexán/énkarboxamidokkal és sztereoizomer norbornán analógokkal telített pirrolokinazolinonokat és metilénáthidalt-származékokat állítottunk elő, emellett biszacil-származékok is képződtek [14]. Formil-benzoesavval és aroil-benzoesavval analóg izoindolokinazolinonokat nyertünk. A szerkezetet megállapítva azt találtuk, hogy a kiinduló karboxamidok a reakciókban mindig megtartják eredeti *cisz*, *transz*, *diendo* vagy *diexo* konfigurációjukat.

diexo-Oxanorbornándikarbonsav-anhidridből toluollal aroilkarbonsavat készítettünk, amely részben mint laktol-tautomer létezik. Bifunkcionális reagensekkel, kondenzált 3-6 gyűrűs heterociklusokat állítottunk elő. Egy ízben retro Diels-Alder termék keletkezett. A szerkezetek megállapításához *ab initio* MO-számításokat és egy esetben GIAO-módszert alkalmaztunk [15].

Benzoil-4-fenil-ciklohexánkarbonsavakból gyűrűzárással kondenzált heterotri-, tetra- és pentaciklusos vegyületeket állítottunk elő [16].

A *diendo*- és *diexo*-aminorbornán/énkarbonsavakból etil 2-(2-oxociklohexil)-acetáttal metanoindolokinazolinokat állítottunk elő [17]. E reakciókban az oxoészter kéttagú sp^2 építőelemként vesz részt. A két telítetlen aminosavból ezen kívül metanoindolobenzoxazindionokat is izoláltunk. Az első folyamat mechanizmusaként Schiff-bázison át énamin képződését, majd a szén- és nitrogénatomok acilezésével történő gyűrűzárást feltételezünk. A fenti oxoészter az analóg karbohidrazidokkal viszont metanokinazolofthalazidokat ad. E munkában a kialakuló ketőskötést tartalmazó rendszerek figyelemre méltóak, mert az e reakciókban kialakuló metanoindolokinazolinokat és képződésük mechanizmusát az irodalomban még nem írták le.

A furán mint termikus reakciókban könnyen lehasítható dién, retro Diels-Alder reakciókban való alkalmazását folytattuk, amikor *diexo*-aminoxanorbornénkarboxamidot alkal-

maztunk kiinduló anyagként pirrolo[1,2-*a*]pirimidindionok előállítására [18]. 4-Oxopentán-karbonsavval, *p*-klórbenzoilpropionsavval vagy 2-formilbenzoésavval állítottuk elő a kondenzált pirimidindion és izoindoldion anyavegyületeket. Ezekből a hordozót lehasítva, tetra- vagy pentaciklusos vegyületeket kaptunk. A célvegyületek csoportjának eddig csupán kevés képviselője volt ismeretes.

Megkíséreltünk oxanorbornénhidrazidokból olyan célvegyületeket előállítani, amelyek csupán egyetlen oxocsoportot tartalmaznak. Ehhez 3-amino-oxanorbornén-2-metilaminokat használtunk kiindulóanyagként [19]. Azonban a nyert anyavegyületekből nem sikerült a furránt termikusan lehasítani, mert a relatíve nagy molekulájú célvegyületek hevítésre elbomlottak. Közben azonban olyan hatgyűrűs vegyületeket izoláltunk, melyek sztereokémiaiilag figyelemre méltóak, mert a bennük előforduló lehetséges négy izomer közül háromban a biciklusos molekulaelemek fej-láb, fej-fej, láb-láb kapcsolódásban fordulnak elő. A vegyületek szerkezetét NMR méréseken kívül Röntgen-krisztallográfiával is bizonyítottuk.

Az eddigi kutatómunka alapján, melyek jelentős része retro Diels-Alder reakciókon, illetve norbornénszármazékokból induló ciklizációs folyamatokon alapul, 3 összefoglaló közlemény jelent meg a nemzetközileg elismert *Curr. Org. Chem.* folyóiratban [20-22]. Ezekben 20 [20], 3 [21] és 2 [22] korábbi közleményünk szerepel. Új szintetikus módszereket írtunk le a kondenzált telített izoindolok előállítására, főként *N*-aciliminium típusú ciklizációkat és γ -oxokarbonsavak ciklokondenzációját. Tárgyaltuk az enantioszelektív és diasztereoszelektív eljárásokat és a képződött izomerarányokat. A másik review-ben 3-szubsztituált 1*H*-izoindolonok előállítását gyűjtöttük össze. Külön összefoglaltuk a réz(II)-haloidok organikus szintézisekben való alkalmazását.

A 2001-2005. közötti négyéves periódusban, a pályázat anyagából 22 közlemény, köztük 4 összefoglaló cikk jelent meg és a dolgozatok kumulatív impakt faktora 34,654. Kérem, hogy a pályázati jelentést elfogadni sziveskedjenek.

Szeged, 2005. február 07.

Dr. Stájer Géza
egyetemi tanár
témavezető