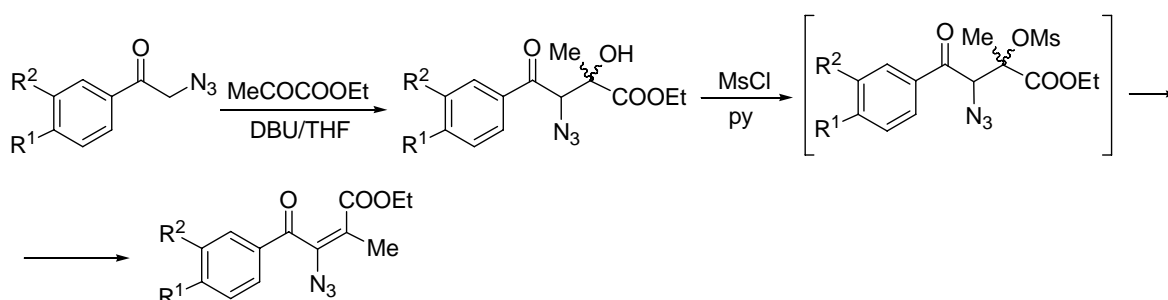


## Polifunkcionalizált alifás és heterociklusos vegyületek új, $\alpha$ -azidoketonokból kiinduló szintézismódszereinek kifejlesztése

A projekt időtartama során elért eredményeinket az eredeti kutatási tervben szereplő fejezetek szerint ismertetjük. Valamennyi tervezett területen sikerült értékes megállapításokat tenni és a kapott adatok hozzájárultak az  $\alpha$ -azidoketonok sajátos – az egyszerű azidokétól vagy akár a rokon szerkezetű  $\alpha$ -azidoészterekétől eltérő – reaktivitásának megismeréséhez, értelmezéséhez és szintetikus alkalmazásához. Az eredeti kutatási tervben foglaltak szerint áttekintettük az  $\alpha$ -azidoketonok, az  $\alpha$ -azidoaldehidek és az  $\alpha$ -azido- $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok teljes irodalmát (~275 közlemény) és ennek alapján egy általános összefoglalót készítettünk a *Current Organic Chemistry* számára. Ennek megjelenése folyamatban van.

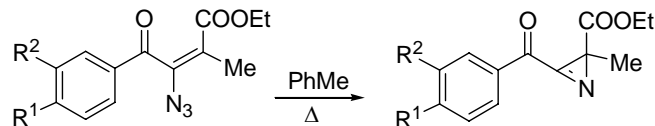
### Komplex molekulák szintézise újabb C-elektrofilekkel végzett szén-szén kötés kiépítéssel, illetve funkcióscsoport módosítással

Korábbi vizsgálataink folytatásaként kimutattuk, hogy a fenacil-azidokat  $\alpha$ -oxo-karbonsavészterekkel, így etil-piruváttal reagáltatva a keletkező *syn*- és *anti*-4-aril-3-azido-2-hidroxi-2-metil-butánsav etilészterek egyetlen származék kivételével labilisak és *retro*-aldol hasadással a kiindulási anyaggá alakulnak vissza a kromatográfiás tisztítás körülményei között. A *retro*-aldol reakció megakadályozása érdekében tanulmányoztuk a hidroxicsoport funkcionálizálását. Kimutattuk, hogy már egyszerű acilezés során is a várt 2-aciloxi-4-aril-3-azido-2-metil-butánsav etilészter képződése mellett elimináció is végbemegy. Mezőlelési körülmények között a szulfonsavészter intermedier már nem is izolálható/detektálható, hanem diasztereoszelektív nukleofil eliminációval mind a *syn*, mind pedig az *anti* diasztereomerből a megfelelő, eddig ismeretlen (*E*)-4-aril-3-azido-2-metil-2-buténsav etilészterek keletkeztek. A két lépés összhozama 36-51% között változott. Az így kapott alkénsavészterek lúgos hidrolitikus körülmények között 5-aril-5-hidroxibutenolid struktúrájú származékokká alakíthatók. (A kiindulási adduktok relatív konfigurációját röntgendiffrakciós módszerrel határoztuk meg, ezt a módszert felhasználtuk az alkenoátból kapott 2,5-dihidro-5-hidroxifurán-2-onok szerkezetének igazolásánál is.)



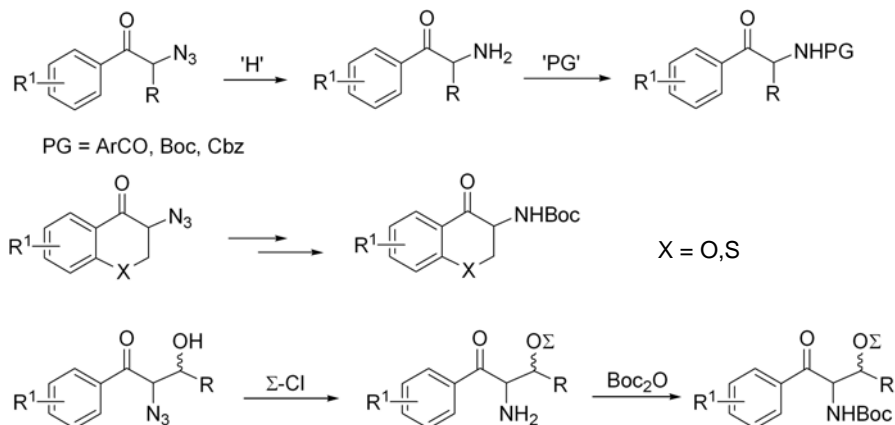
Tanulmányoztuk a fenti átalakítás során nyert (*E*)-4-aril-3-azido-2-metil-2-buténsav etilészterek termolízisét. A karbonilcsoportot tartalmazó vinilazidokból termikus hatásra keletkező nitrének beékelődése számos vegyülettípus – oxazolok, izoxazolok, nitrilek, indolok, azirinek – keletkezéséhez vezethet, a kiindulási vinilazid szerkezetétől függően. Az általunk előállított vegyületek akár 2-azido-2-alkén-1-onként, akár 3-azido-2-alkenoátként reagálhatnak, az indol rendszerhez vezető

nitren inzertálódást a relatív konfiguráció kizárja. A két alternatív lehetőség közül a 3-azido-2-alkenoát sajátosság látszik dominálni, a termolízis során kizárólagosan 3-aroil-2-metil-2H-azirin-2-karbonsavészterek képződtek közepes vagy jó (33-70%) hozammal. Ezek a korábban ismeretlen vegyületek – szemben a rokon 2,3-diacetil-2H-azirinekkel – stabilak. Tekintettel a háromtagú gyűrű feszült voltára és a C-3 szénatom nukleofil támadással szembeni megnövekedett érzékenységére, ezek a vegyületek értékes kiindulási anyagot jelentenek bonyolultabb szerkezetű, polifunkcionalizált vegyületek előállításában. Az eredményeinket összefoglaló közlemény a *European Journal of Organic Chemistry* folyóiratban megjelent.



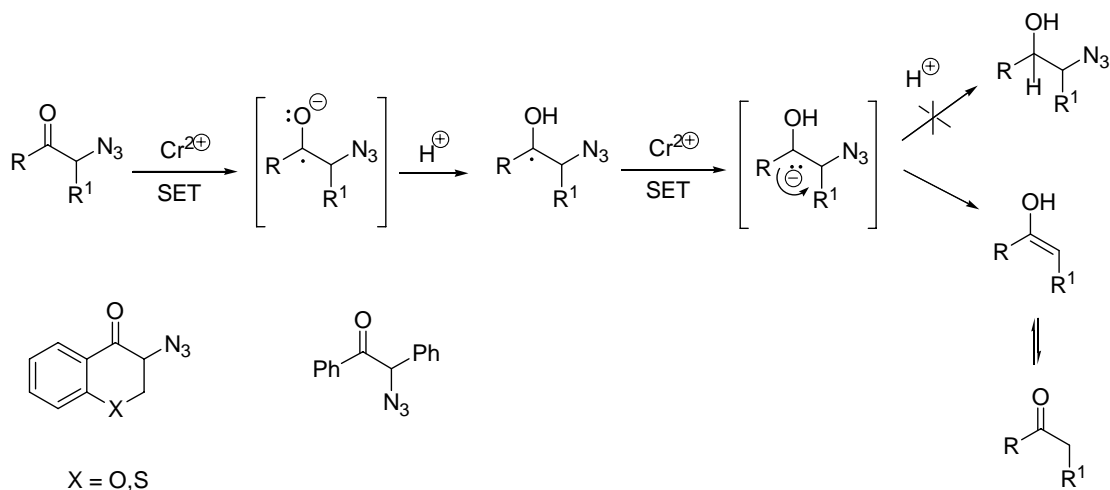
A kutatási terv kiemelt feladatát jelentette az  $\alpha$ -azidoketonok szelektív redukciójának kidolgozása és a célvegyület  $\alpha$ -aminoketonok stabilizálása. Az egyik megoldandó probléma az azid egység karbonilcsoport jelenlétében történő kemoszelektív redukciója volt, a másik pedig a termék  $\alpha$ -aminoketonok inherens kondenzációja, ami az intermedier dihidropirazin aromatiszációjával szimmetrikus pirazinokhoz vezet. Vizsgálataink azt igazolták, hogy a hidrid-donor reagensek még különböző additívek jelenlétében sem képesek megfelelő szelektivitást biztosítani, minden esetben a megfelelő 1,2-aminoalkoholok keletkeztek, *syn/anti* keverék formájában. Ugyanide vezetett az ammónium-formiát/Pd-C rendszerrel végzett transzfer hidrogénezés is. Sikertült ugyanakkor több olyan redukáló rendszert is találnunk, mellyel az azidocsoport szelektíven hidrogénezhető, viszont vizsgálataink szerint a kapott  $\alpha$ -aminoketonok aminocsoportját azonnal *in situ* védeni kell. Ellenkező esetben pirazinok, illetve más, nem-azonosított melléktermékek képződnek. A pirazinképződés elsősorban a primer azidoketonokra jellemző, de  $\alpha$ -aminoketonok szekunder vagy tercier azidok esetében sem izolálhatók.

Irodalmi adatok szerint a dezaktivált Lindlar-katalizátor jól alkalmazható azid csoportok redukciójára. Vizsgálataink ezt igazolták, azonban a redukció és a *tert*-butoxi-karbonil csoporttal történő védelem összhozama gyengének (7.6-32%) bizonyult és ezt a reakciókörülmények módosításával, a (költséges) katalizátor mennyiségének növelésével sem sikerült javítani.



A kutatási tervvel összhangban részletesen vizsgáltuk a változó vegyértékű fémek alacsony vegyértékállapotú formájával végzett redukciókat, amelyeknél az azidocsoport szelektív redukciója volt valószínűsíthető.

A króm(II)-acetáttal végzett redukciók igazolták a hipotézis helyességét, ugyanakkor az azonnali származékképzés itt is szükségesnek bizonyult. Ellenkező esetben még szekunder  $\alpha$ -azidoketonok esetében is pirazinképződést figyeltünk meg. Ugyanakkor a redukció és a védőcsoporttal (Boc, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, Cbz) történő reakció összhozama ebben az esetben sem volt kielégítő, a legjobb elért érték 44% volt. Megállapítottuk, hogy az aminná történő redukció legfőbb korlátját a második SET lépést követő konkurens azidion veszteség jelenti, ami a megfelelő szubsztituátlan ketont eredményező dezazidálódáshoz vezet.



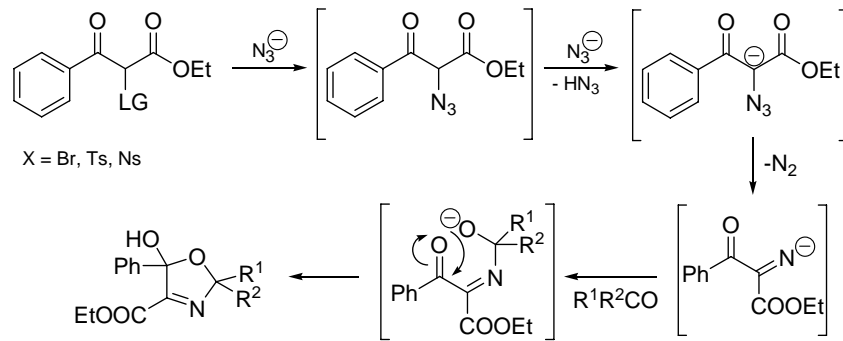
Ez utóbbi reakciót elsősorban sztereoelektronikus faktorok látszanak szabályozni, a 3-azidobenzo(hetero)ciklanonok esetében kizárólag a dezazidálódási reakciót észleltük. Ugyanilyen eredményt adott az  $\alpha$ -azidodezoxibenzoin is. Mindezek alapján megállapítottuk, hogy a  $Cr^{2+}$  ionokkal végzett reakció működőképes, de nem jelent általános redukciós módszert.

Jobb eredményeket értünk el az  $Sn^{2+}$  ionokkal végzett redukció során. Az ón(II)-kloriddal metanolos közegben végzett redukció és az azt követő *tert*-butoxi-karbonil csoporttal történő védelem jó, esetenként kiváló (48-84%) hozammal adta a megfelelő védett aminoketonot, egyetlen esetben (a 3-azido-6-klór-kromanonnál) kaptunk gyengébb (24%) hozamot. Ez a módszer megfelelőnek tűnik az  $\alpha$ -azidoketonok védett  $\alpha$ -aminoketonokká történő átalakítására. Megállapítottuk azt is, hogy az  $\alpha$ -azidoketonok és láncban szubsztituált aldehidek reakciójában nyerhető 2-azido-3-hidroxi-keton típusú vegyületek ilyen körülmények között végzett redukciója nem a várt terméket, hanem a *retro*-aldol hasadásban képződő azid redukciójának megfelelő védett amint adja. Emiatt a kívánt védett amin előállításához a hidroxicsoprot előzetes szilil csoportokkal való előzetes protekciója szükséges. Ezen eredményeinket most készítjük elő közlésre és a prof. van der Plas tiszteletére szervezett ARKIVOC kötetben fogjuk publikálni.

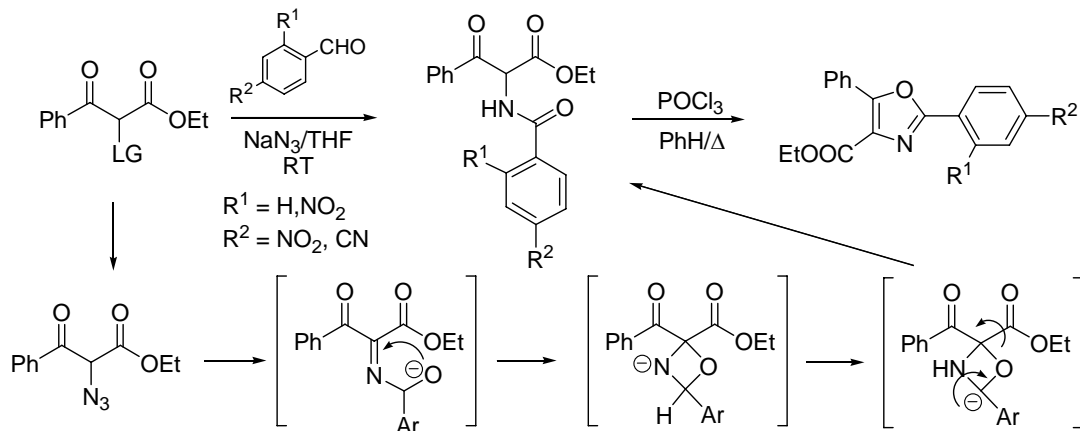
### **Komplex molekulák szintézise az $\alpha$ -azidoketon egység módosításával**

A munkatervben foglaltak szerint részletesen vizsgáltuk az  $\alpha$ -helyzetben jó távozó csoportot tartalmazó  $\beta$ -oxo-karbonsavészterek reakcióját nátrium-aziddal,  $sp^2$  elektrofilek jelenlétében. A kiindulási anyagokat  $\beta$ -oxo-karbonsavészterek brómozásával, illetve Koser-reagensekkel - (hidroxi)toziloxi-jódbenzollal, illetve (hidroxi)noziloxi-jódbenzollal - állítottuk elő. A brómozás hozama igen gyenge volt, míg a szulfonsavésztereket jó vagy kiváló (78-96%) hozammal nyertük. Az így előállított  $\alpha$ -szubsztituált- $\beta$ -oxo-karbonsavészterekből nyerhető  $\alpha$ -azido- $\beta$ -oxo-

karbonsavészterek meglehetősen labilis vegyületek,  $\alpha$ -hidrogénjük megnövekedett savassága miatt nitrogénvesztéssel könnyen bomlanak. Nagy C-H savasságuk ugyanakkor lehetővé teszi, hogy a reakciót aldehidek/ketonok nagy feleslegének jelenlétében (esetleg az elektrofil oldószerként alkalmazva) közepes vagy jó hozammal nyerjük a megfelelő oxazolidinkarbonsav észtert. Ez a termék egy dominó-reakció eredményeként jön létre. Az intermedier  $\alpha$ -azido- $\beta$ -oxo-karbonsavészter deprotonálódást követően nitrogént veszít, a keletkező imid anion támadja az aldehidet/ketont, végül az addukt alkoholát ionjának intramolekuláris nukleofil addíciójával és protonálódással kapjuk a terméket.



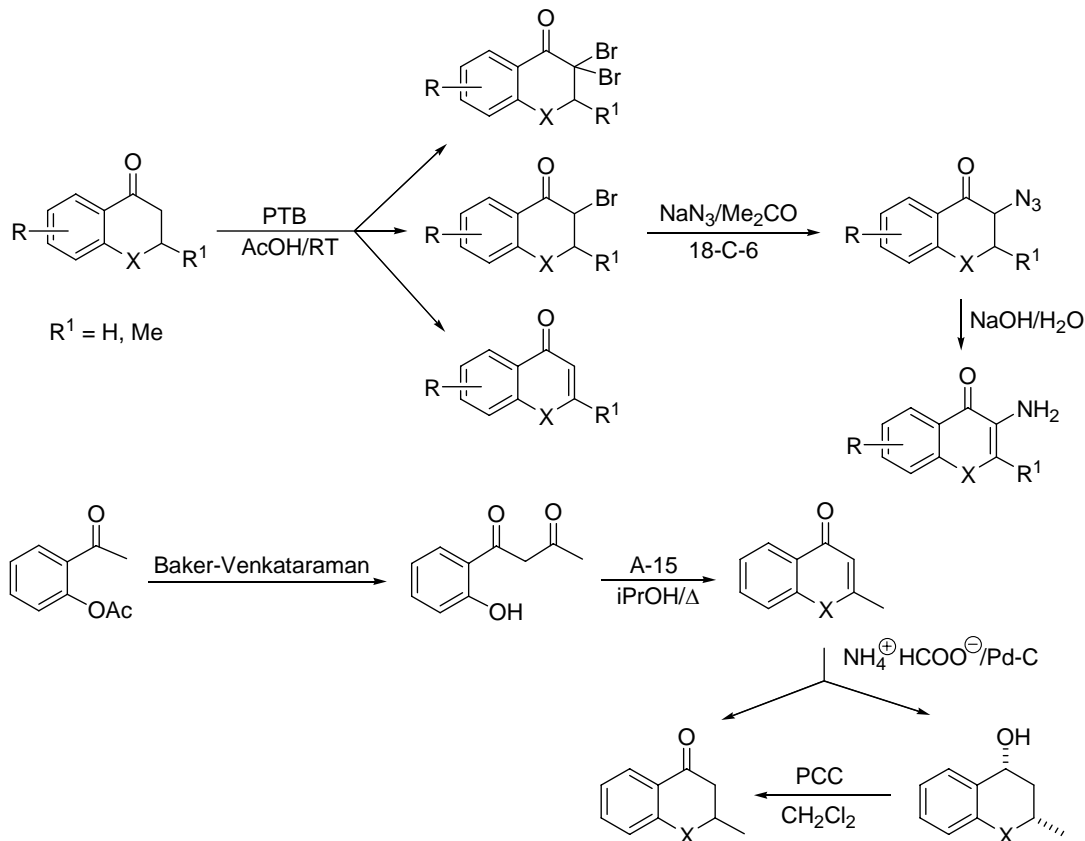
Az alkalmazott  $sp^2$  elektrofil elektrofilicitása szignifikánsan befolyásolta a reakció kimenetelét. Ketonok esetében kizárólag akkor sikerült gyenge-közepes (16-49%) hozammal kinyerni az oxazolidinkarbonsav észtert, ha az elektrofil oldószerként alkalmaztuk. Meglepő módon aldehidek esetén valamivel gyengébb (16-23%) hozamokat észleltünk. Amennyiben az  $\alpha$ -arénszulfoniloxi- $\beta$ -oxo-karbonsavésztereket tetrahydrofurános közegben, változó mennyiségű oxovegyület jelenlétében nátrium-aziddal reagáltattuk, ketonok esetében jelentősen csökkent a termék hozama. Ezzel szemben alifás aldehidek, mint elektrofilek jelenlétében a kisebb elektrofil koncentráció mellett javuló kitermeléseket kaptunk, 2.5 ekvivalens alifás aldehyd jelenlétében 57-66%-os hozammal nyertük a kívánt oxazolinokat. Ezek az eredmények további bizonyítékot szolgáltatnak azon korábbi következtetésünkre, hogy az  $\alpha$ -azidoketonokból képződő karbanionok, illetve imid anionok C-elektrofilekkel reagálva csak egy szűk tartományban adják a kívánt adduktot, azon kívül eső körülmények között vagy nincsen reakció vagy pedig a reaktív anion elbomlik. Aromás aldehidek hasonló módon reagálnak, de az ilyenkor kapott termékek instabilak és tisztítás során elbomlanak.



A 4-helyzetben erősen elektronszívó szubsztituenst (nitro, ciano) tartalmazó aromás aldehidek esetében egy anomális reakciót figyeltünk meg, a várt oxazolidinkarbonsav

észter helyett 2-aroilamino-3-oxokarbonsavésztereket kaptunk közepes (30-51%) hozammal. A szubsztituensfüggés tanulmányozása azt mutatta, hogy az intramolekuláris redox folyamat feltétele az erős  $-M$  effektussal rendelkező csoport jelenléte *para*-helyzetben. *Orto*-nitro csoport esetén a reakció nagyon gyenge (2.1 %) hozammal játszódik le, rezonanciastabilizációra képtelen (pl. Hlg) csoport esetén nincsen ilyen átalakulás. Ezek alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára, amelynek kulcslépése az addukt alkoholát ionjának a  $C_\alpha$  szénatomra történő támadása, majd protonvándorlást követően a négytagú gyűrű felnyílása. A folyamat termodinamikai hajtóereje a keletkező karbanion rezonanciastabilizációjában rejlik. A kapott 2-aroilamino-3-oxokarbonsavésztereket a megfelelő oxazolkarbonsav-észterekké alakítottuk. Az eredményeinket összefoglaló közlemény kéziratát a *European Journal of Organic Chemistry* folyóirathoz benyújtottuk.

Kihasnálva az  $\alpha$ -azidoketonok könnyű deprotonálhatóságát általános módszert dolgoztunk ki 3-amino-kromonok előállítására. Ez a vegyületcsalád kiváló kiindulási anyagként szolgálhat kis- és közepes tagszámú könyvtárak előállításánál, szintézisükre azonban eddig csak nagyon kevés, zömében 3-nitro-kromonok különböző reagensekkel végzett redukcióján alapuló módszer állt rendelkezésre.

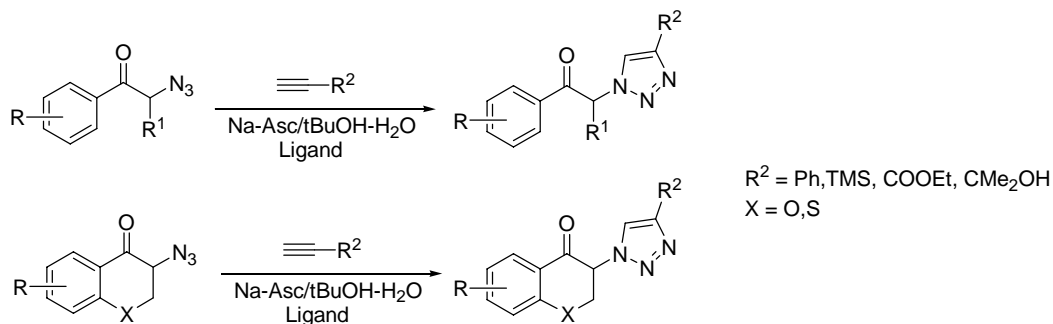


Mivel a 3-hidroxi-kromanonok jó hozamú és általános előállítása a mai napig megoldatlan, kiindulási anyagként a megfelelő szubsztituált 3-bróm-kromanonokat választottuk. Vizsgáltuk ezek szintézisét különböző brómozási körülmények (elemi bróm vagy piridinium-tribromid (PTB), különböző oldószerek és hőmérséklet) között. Az optimalizálási kísérletek célja a konkurens elimináció, illetve a dibrómozódás visszaszorítása volt. Legjobbnak a PTB/ecetsav/RT kombinációt találtuk, bár elektronszívó R szubsztituensek esetén kisebb mennyiségben még ekkor is keletkezett 3,3-dibróm-kromanon.

Az így előállított 3-bróm-kromanonokat acetonos közegben, 18-korona-6 fázistranszfer katalizátor jelenlétében nátrium-aziddal reagáltatva kaptuk a kívánt 3-azido-kromanonokat. Ezeket izolálás nélkül nátrium-hidroxiddal kezelve jó (46-71%) összhozammal jutottunk a célvegyületekhez, ezzel egy új és egyszerű eljárást fejlesztettünk ki. Megállapítottuk, hogy az A-gyűrűjűkben elektronszívó szubsztituenst tartalmazó 3-amino-kromonok hidrolízisre érzékenyek és oszlopkromatográfiás tisztítás során részlegesen vagy teljesen 3-hidroxi-kromonokká alakulnak, ami ez utóbbi vegyületekre is egy új megközelítést jelent.

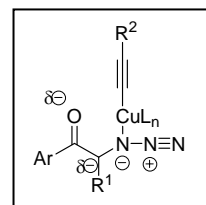
A módszer alkalmasnak bizonyult a korábban ismeretlen 3-amino-2-metil-kromon előállítására is. A brómozás, illetve a nukleofil szubsztitúció ez esetben *cisz/transz* diasztereomerekhez vezetett, a brómvegyület esetén a *cisz*, míg az azidnál a *transz* származék dominált a termodinamikailag kontrollált enolizációt magába foglaló egyensúly miatt. Ezen kísérleteinkhez egy új, Baker-Venkataram-átrendeződésen, Amberlyst-15 gyantával végzett gyűrűzáráson és transzfer hidrogénezésen keresztül végbemenő szintézisutat dolgoztunk ki a 2-metil-kromanon előállítására. Tapasztalatunk szerint nagyobb anyagmennyiségeknél a hidrogénezés nem szelektív és részben a karbonilcsoport is redukálódik. Ugyanakkor az így kapott 2-metil-kromán-4-ol szelektíven a várt terméké oxidálható. Eredményeinket most készítjük elő közlésre és a *Journal of Heterocyclic Chemistry* folyóiratban fogjuk publikálni.

Tekintettel az így elérhető 1,2,3-triazolszármazékok várható biológiai hatására tanulmányoztuk a különböző  $\alpha$ -azidoketonok 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióit is a Sharpless-Meldal-féle „click”-körülmények között. Megállapítottuk, hogy ezen vegyületcsalád körében a „click”-reakció viszonylag lassan játszódik le és erősen érzékeny az alkalmazott körülményekre.



Számos esetben nitrogén-tartalmú, elsődlegesen kétfogú ligandumok voltak szükségesek a megfelelő hozamú és elfogadható gyorsaságú reakciók lejátszódásához. Ezek között optimálisnak a TMEDA bizonyult. Ugyanakkor egyes terminális alkinek, például a propiolsav-etilészter esetében TMEDA jelenlétében nincsen átalakulás, ligandum nélkül viszont – bár hosszú reakcióidők mellett – jó (48-74%) hozamokkal nyerhetők a várt triazolok. Az oldószerkegy összetétele szintén számottevő hatással bír, a *terc*-butil-alkohol-víz elegy 2:1 arányról 1:2 arányra történő változtatása általában javította a reakciók kitermelését. Tanulmányoztuk a mikrohullámú aktiválás lehetőségét is, ez azonban az esetek zömében valamivel gyengébb hozamokat eredményezett, bár a reakcióidőket jelentősen lerövidítette.

Az  $\alpha$ -azidoketonok csökkent reakciókészsége valószínűleg az acilcsoportnak a reaktív réztartalmú intermedierre kifejtett destabilizáló hatásával értelmezhető. A jelenlevő bázis – különösen

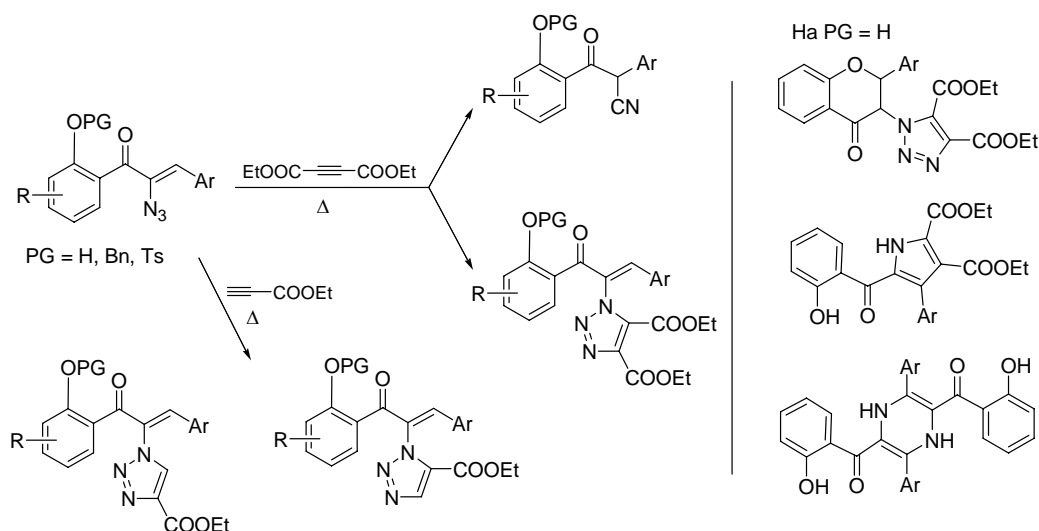


hosszabb reakcióidők esetén – a kiindulási  $\alpha$ -azidoketon deprotonálódásán keresztül annak bomlását is elősegíti, csökkentve ezzel a hozamokat.

Az eredményeinket összefoglaló közlemény kéziratát a *Heterocycles* folyóirathoz benyújtottuk.

### **$\alpha$ -Azido- $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok szintetikus alkalmazási lehetőségeinek vizsgálata**

Korábbi munkáink során jó hozamú eljárást fejlesztettünk ki különböző helyzetben szubsztituált  $\alpha$ -azido-2'-hidroxi-kalkonok és hidroxicsoportjukon védett származékaik előállítására. Erre alapozva részletesen vizsgáltuk e vegyületek azidocsoportjának 1,3-dipoláris cikloaddícióját különböző mono- és diszubsztituált alkinekkel. Meglepő módon, az  $\alpha$ -hidrogént tartalmazó  $\alpha$ -azidoketonoknál jól bevált „click” körülmények itt hatástalannak bizonyultak és a reakciókörülmények módosításával, illetve mikrohullámú aktiválás segítségével sem sikerült érdemi reakciót elérni, az aziddal konjugálódó kettőskötés megjelenése nagyon erősen dezaktiválja a molekulát.



A „klasszikus” termikus körülmények között a cikloaddíció elektronban szegény alkinek esetében végbemegy, de a reakciót az alkalmazott oldószer polaritásától és a hőmérséklettől függő mértékű mellékreakciók (nitrénintermedierből képződő nitrilek, illetve pirrolok vagy dimer dihidropirazinok keletkezése) kíséri. A képződő melléktermékek szerkezetét a védőcsoport is befolyásolja, szabad hidroxilcsoport esetében nem képződnek  $\alpha$ -ciano-dezoxibenzoinok. Megjegyzendő, hogy  $\alpha$ -azido-2'-hidroxi-kalkonok esetén a dipoláris cikloaddícióval egyidőben (vagy azt követően) gyűrűzáródás is lejátszódik és a megfelelő *transz*-3-(1,2,3-triazol-1-il)-flavanonok képződnek. Terminális alkin esetén a várakozásnak megfelelően 1,4- és 1,5-regioizomererek képződését figyeltük meg, a folyamatban az 1,4-termék képződése dominált.

A kapott származékok észtercsoportjának hidrolízisére, illetve az így kapott savak dekarboxilezésére irányuló kísérletek jelenleg még folyamatban vannak. Megjegyzendő, hogy előzetes vizsgálataink szerint a flavanon rendszerek esetében a hidrolízis során a karbonilcsoport részvételével tetraciklusos lakton képződik. Az eredményeket összefoglaló kézirat összeállítását megkezdtük, azt a *European Journal of Organic Chemistry* folyóirathoz kívánjuk benyújtani.

Az  $\alpha$ -azido-2'-benzil/toziloxi-kalkonokból előállítottuk a megfelelő iminofoszfóránokat is azzal a céllal, hogy különböző elektrofilekkel aza-Wittig reakciókban kiindulási anyagként használjuk. Eddigi kísérleteink során ezek a származékok is viszonylag gyenge reakciókészséggel rendelkeznek és az alkalmazott drasztikus körülmények között több termék is keletkezik. Az optimális körülmények kidolgozására irányuló vizsgálataink jelenleg is folynak.

### ***Hasznosítási lehetőségek***

A vizsgálatok során előállított vegyületek egy része már bekerült a Debreceni Egyetemnek a GENOMNANOTECH RET pályázat keretében felállított Molekulabankjába, a többi származék bemérése és adatbázisban való rögzítése folyamatban van. Ehhez kapcsolódóan az Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében a Molekulabankban elhelyezett vegyületek közül 1863 származékon robotizált antioxidáns, citotoxikus és sejtvédő assay-eket végeztek, melyek közül az antioxidáns tesztek eredményei tekinthetők véglegesnek. A jelen projekthez kapcsolódó vegyületek közül kettő mutatott számottevő antioxidáns hatást.

A Molekulabank vegyületei közül 1046 származéknak vizsgálták az MDR1 transzporterhez való kötődését, arra gyakorolt aktiváló/gátló hatását vagy toxicitását. A jelen projekthez kapcsolódó vegyületek közül kettő mutatott aktiválást, érdekes módon ezek közül egyik az antioxidáns tesztnél is kedvező hatásúnak bizonyult.