

Oxigén- és nitrogéntartalmú mono- és policiklusos vegyületek előállítása*

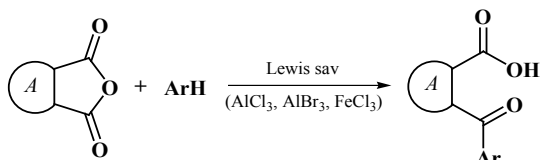
STÁJER Géza

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.sz.; 6701 Szeged, Pf. 121,

Jelen közlemény a γ - és δ -oxo-cikloalkánkarbonsavakból és aroil-norbornánkarbonsavakból nyert heterociklusok valamint a norbornén-aminosavakból retro Diels-Alder (RDA) reakcióval készített egy- és többgyűrűs heterociklusok előállításáról számol be.

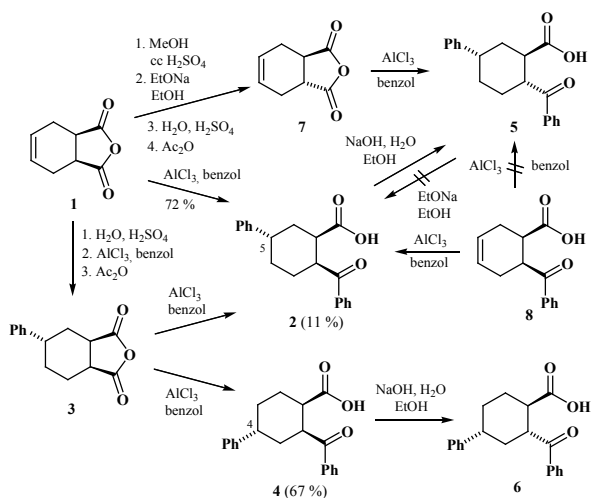
Aroil-cikloalkánkarbonsavak

A kiinduló γ - és δ -oxokarbonsavak előállítására kidolgozott számos módszer közül legegyszerűbb az aromás vegyületek ciklusos anhidridekkel történő acilezése, Lewis-sav (AlCl_3 , AlBr_3 , FeCl_3) jelenlétében (1. ábra).¹



1. Ábra. Aroil-karbonsavak előállítása

Az *A* gyűrű lehet aromás vagy telített, az aromás vegyület pedig tiofén, benzol, pl. halogénezett alkil-, hidroxi- vagy alkoxisubsztituált benzol, de lehet valamilyen heterociklus: tiokromán, karbazol, esetleg pirrolvegyület stb. Ez az előállítás a kitűnő termelés miatt előnyös, segítségével tiszta terméket lehet kapni és az aromás szubsztituens jól variálható. Azt tapasztaltuk, hogy a ciklohexándikarbonsav-anhidriddel történő acilezés a várt módon zajlik le.

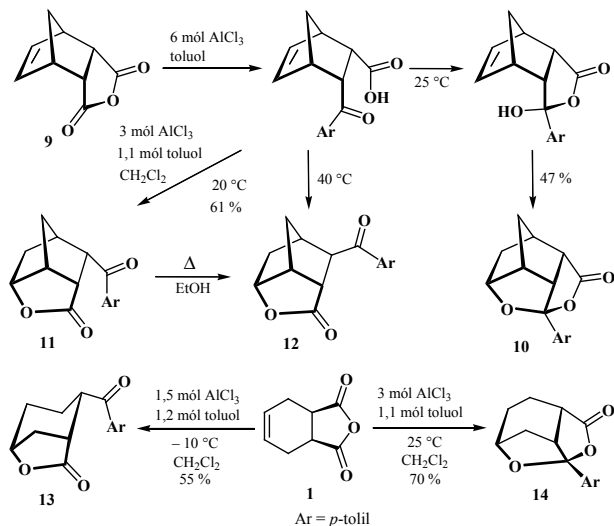


2. Ábra. Fenilsubstituíált aroil-ciklohexánkarbonsavak

Ám amikor telítetlen ciklohexén- és norbornénszármazékokat alkalmaztunk, meglepő termékek képződését is tapasztaltuk (2. ábra).²

Tetrahydroftálsav-anhidridből (1) 72%-os termeléssel *cis*-2-benzoil-*transz*-5-fenil-1-ciklohexánkarbonsavat (2) nyertünk, vagyis acilezés és aromás addíció is lejátszódott. Érdekes, hogy ha a 4-fenil-hexahydroftálsav-anhidridből (3) indulunk, a Friedel-Crafts reakció 4-*transz*-fenil-*cis*-2-benzoil-ciklohexánkarbonsavat (4) eredményez (termelés 67%). Vagyis elválasztással mind az 5-, mind pedig a 4-helyzetben fenilsubstituíált *cis*-aroil-ciklohexánkarbonsavat elő lehet állítani.

Japán kutatók leírják, hogy Grignard reakcióval a *cis*-aroil-ciklohexánkarbonsav (8) és benzol addíciójánál, nem *cis*- (2), hanem fenilsubstituíált *transz*-aroil-ciklohexánkarbonsav (5) keletkezik.³ Szerintük a *transz*-vegyületből (5) nátrium-etiláttal melegítve, *transz*→*cis* epimerizációval a 2 származékot lehet nyerni. Megismételve kísérletüket, HPLC analízissel bizonyítottuk, hogy a *transz*-származékot éppen a 2 *cis*-aroil-karbonsavból lúggal történő kezeléssel lehet elkészíteni és nem fordítva. A *cis*→*transz* izomerizáció az aliciklusos vegyületek e csoportjában egyébként is gyakrabban fordul elő, mint a *transz*→*cis*.



3. Ábra. Laktonok és ketál-laktonok

Másrészt, a kettőskötést tartalmazó aroilvegyület (8) előállítására nézve is vannak ellentmondó adatok. Indiai szerzők azt állítják, hogy nitrobenzolban végezve a Friedel-Crafts acilezést, a kettőskötés nem telítődik és a

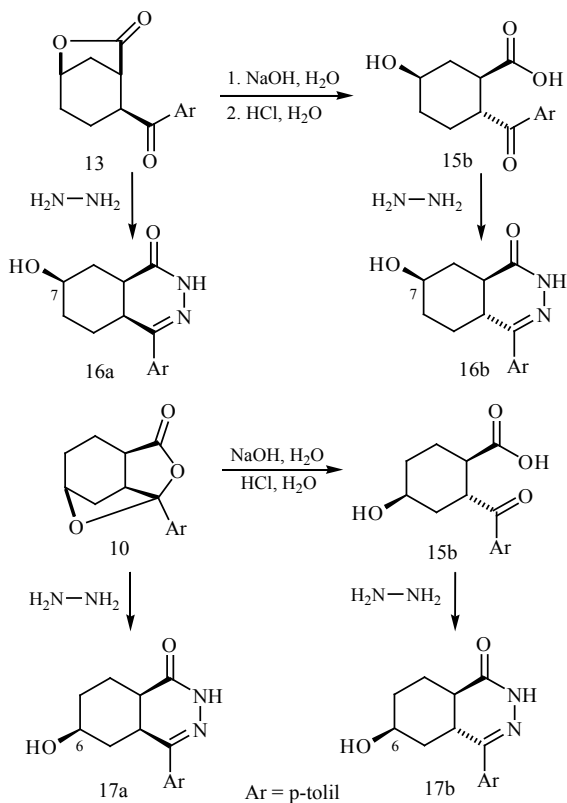
*A 2002. évi Bruckner Győző-díj átvétele alkalmával tartott előadás (Budapest, 2002. november 29.) összefoglalása;

cis-2-aroil-ciklohexénkarbonsavat elő lehet állítani.^{4,5} Mások viszont egy analóg reakcióban, a megfelelő *diendo*-norbornéndikarbonsav-anhidrid (9) és alkil-benzolok reakciójából a laktont (11) izolálták egyetlen terméként (3. ábra),⁶ vagy leírták, hogy benzollal az anhidrid (9) AlCl₃ jelenlétében nem reagál.⁷

Ezért megvizsgáltuk az anhidridek és aromás vegyületek reakcióját különböző körülmények között, különösen mert azt tapasztaltuk, hogy más és más a termékarány, ha nagy léptékben végezzük a reakciókat, vagyis a katalizátor vagy valamelyik reaktáns nagy mennyiségben van jelen a reakció kezdetén.⁸ Ugyanis a képződött termékek és mennyiségük is függ a reaktánsok molarányától, a hőmérséklettől és a reagensek adagolási szekvenciájától. Ciklohexéndikarbonsav-anhidrid (1) esetében a hőmérséklet emelése és az AlCl₃ mennyiségének növelése a ketál-lakton (14) képződésének kedvez. Ha azonban az anhidridet (9) alacsonyabb hőmérsékleten (20 °C) reagáltatjuk, a *endo*-aroilszármazék (11) képződik, míg a hőmérséklet emelése (40 °C-ra) az *exo*-aroil izomer (12) képződését eredményezi.

A ketál-lakton képződésének útja: az anhidridekből előállított aroil-(bi)cikloalkánkarbonsavból a ciklotautomer képződik, majd a hidroxilcsoport a C=C kettőskötésre addicionál.

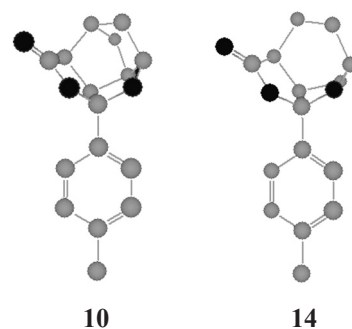
A fenti laktonokat (11 és 13) valamint ketál-laktonokat (10 és 14) egyébként fel lehet használni a (bi)cikloalkánvázon különböző helyzetben hidroxiszubsztituált 16 és 17 típusú ftalazinok készítésére (4. ábra).⁹



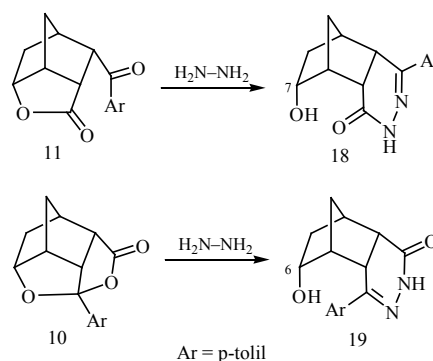
4. Ábra. Hidroxí *cis*- és *trans*-ftalazinok

10 és 14 röntgenanalízissel is bizonyított szerkezetében a kalitkaszzerű struktúra jól felismerhető (5. ábra).

A laktonból (13) hidrazinnal *cis*- és *trans*-hexahidroftalazinok (16a,b) képződnek attól függően, hogy a laktont gyűrűzárás előtt hidrolizáljuk-e vagy sem. A ketál-laktonból (10), hidrazinnal szintén vagy *cis*-kondenzált ftalazinont (17a) vagy hidrolízis után, hidroxí-*trans*-ftalazinont (17b) kapunk. A reakció kiterjeszhető norbornánvázak laktonra (11) és ketál-laktonra (10), melyek hidrazinolízise is az *endo*-hidroxilcsoportot különböző helyzetben tartalmazó *diendo*-kondenzált metilénáthidalt ftalazinonokhoz (18 és 19) vezet (6. ábra).



5. Ábra. A ketál-laktonok (10 és 14) sematikus röntgendiffrakciós képe

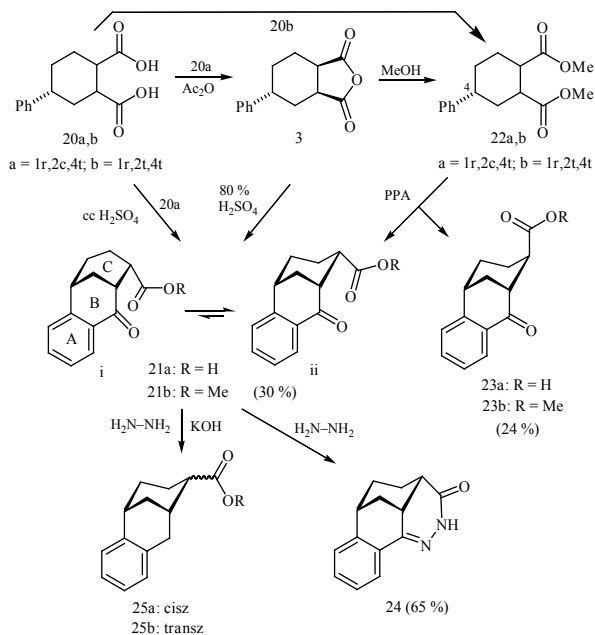


6. Ábra. *endo*-Hidroxí-*diendo*-norbornánpiridazinok

Visszatérve a sztereoizomer ciklohexéndikarbonsavak aromás addíciójára, amikor a *transz*-ekvatoriális 4-fenil-*cis*- és *transz*-ciklohexéndikarbonsav (20a,b) keletkezik (7. ábra), további érdekes átalakítások végezhetőek.

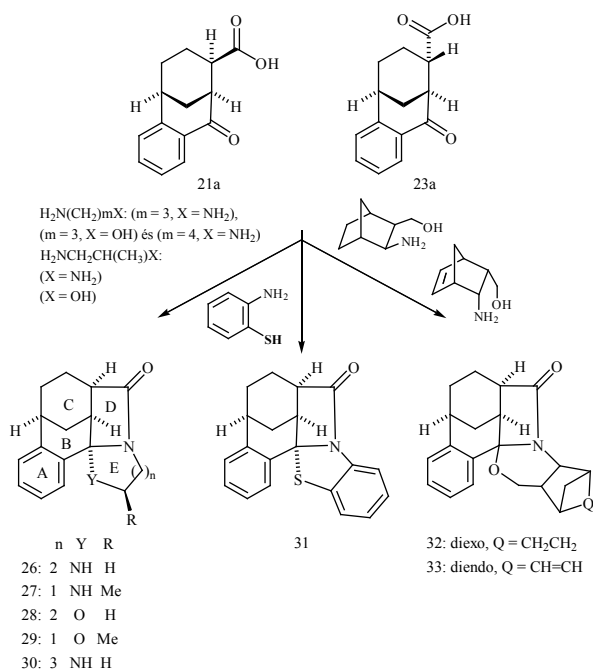
Ha a *cis*-származékot (20a) tömény kénsavval 150 °C-on hevítjük, intramolekuláris ciklizálással 21a keletkezik, sajnos, mindössze 14 %-os termeléssel. Nem jobb a termelés akkor sem, ha a fenilszubsztituált anhidridből (3) indulunk ki. Mivel a *cis*-észter (22a) polifoszorsavas ciklizálásakor a karboxilátot a további gyűrűzáráshoz kedvező *ekvatoriális* helyzetben tartalmazó 21b csak 15 %-ban keletkezik, előnyösebb, ha a *transz*-észtert (22b) polifoszorsavval ciklizáljuk, amikor a triciklusos oxoészterek (21b és 23b) 5 : 4 izomerkeveréke képződik. Ebben a keverékben a ciklizáláshoz alkalmas, *ekvatoriális* karboxilátot hordozó 21b vegyület 30 %-ban van jelen. Mivel az *axiális* karboxilátot tartalmazó 23b származékot (24 %) is sikerült hidrazinnal részben tetraciklussá (24) ciklizálni, az izomerelegyet (21b-23b) fel lehet használni hidrazinos gyűrűzáráshoz, mert az eredetileg *axiális* karboxil a reakcióban gyűrűinverzióval közel kerül a kondenzált aromás részleghez. Érdekes megjegyezni, hogy 21b oxocsoportját is redukáltuk és a

képződött **25a,b** benzociklooténkarbonsav izomerelegyet sikerült HPLC-val szétválasztanunk.¹⁰



7. Ábra. Metano-benzociklooténkarbonsavak

A továbbiakban **21a** karbonsavat vagy az észterkeverékből (**21b-23b**) nyert **21a** és **23a** karbonsavakat szétválasztás nélkül használtuk szintetikus célra, amikor is ezeket alkanolaminokkal, diaminokkal, *o*-amino-tiofenollal, *diexo*-norbörnán- és *diendo*-norbörnán-aminoalkoholokkal reagáltattuk (8. ábra).

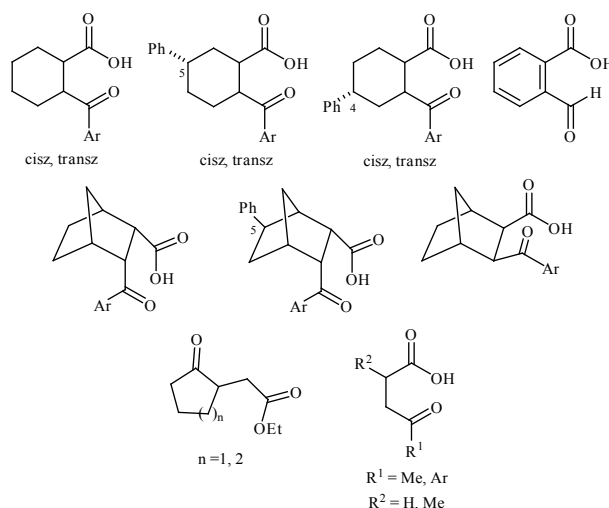


8. Ábra. Metano-benzociklootén-kondenzált heterociklusok

A reakciókban 5-7 gyűrűtagszámú kondenzált heterociklusokat (**26-33**) nyertünk, melyek terminálisan aromás gyűrű(ke)t, illetve aromás és heterogyűrűt vagy

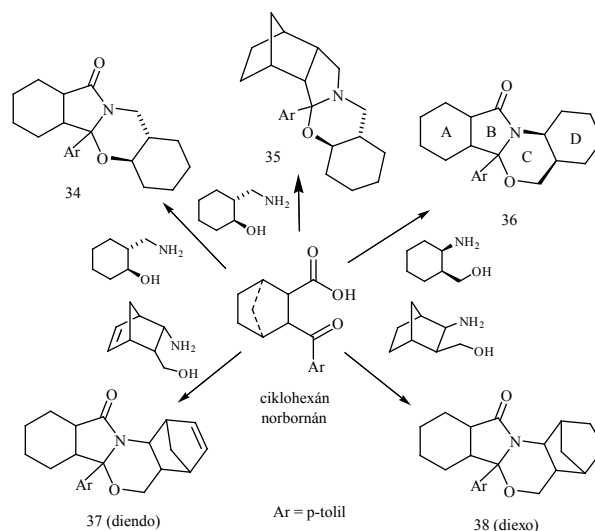
aromás és bicikloalkángyűrűt tartalmaznak. Az aromás egység miatt a kondenzált heterogyűrű meglehetősen merev és a benzolgyűrűnél planáris szerkezetű; ezek miatt a 16-22 szénatomot tartalmazó két heteroatomos szerkezeteknek csak korlátozott konformációs mozgása lehetséges.¹¹

A *cisz*-ciklohexánkarbonsav-anhidridből előállított sztereoisomer aroil-ciklohexánkarbonsavakból, a 4- vagy 5-helyzetben fenilcsoportot tartalmazó *cisz*- és *transz*-aroil-karbonsavakból, a *diexo*- és *dendo*-norbörnánvázat tartalmazó karbonsavakból és más oxokarbonsavakból (9. ábra) nagyszámú kondenzált izoindolszármazékot szintetizáltunk.



9. Ábra. Felhasznált oxokarbonsavak

Ezek a vegyületek gyógyszerkémiailag célkitűzéssel készültek és főként a központi idegrendszerre aktív illetve anorektikus (étvágycsökkentő) hatású vegyület előállítását célozták. A vizsgált minták között nem volt jelentős hatású, még vezérvegyület sem került kiválasztásra. A származékok nagy száma és sokfélesége miatt, melyekkel több mint 20 közlemény foglalkozik, csak az egyes típusokból mutatok be néhányat.

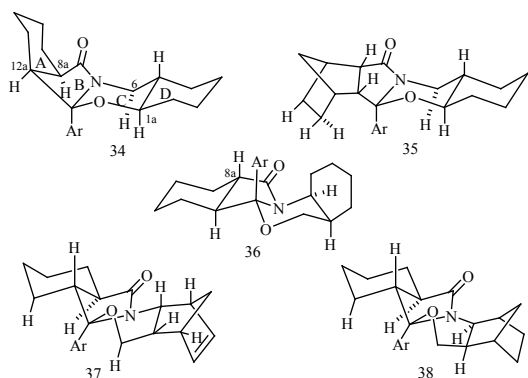


10. Ábra. 4-5 Gyűrűs heterociklusok, oxokarbonsavakból

Kísérleteinkben, a 9. ábrán feltüntetett kiinduló anyagokból sztereoizomer ciklusos és biciklusos aminoalkoholokkal, kondenzált gyűrűs vegyületek keletkeznek (10. ábra). Így *cis*-aróil-ciklohexánkarbonsavból, *diendo*-aróil-norbornánkarbonsavból különféle ciklusos aminoalkoholokkal négy- és ötgűrűs izoindolo[3,1]benzoxazinokat (**34**, **36**) illetve ezek metilénáthidalt származékait (**35**, **37**, **38**) készítettük el. A reakció lehetséges mechanizmusa az oxocsoport és az amin közötti azometin-képzést, majd hidroxilaktámmá történő ötös gyűrűzáródást, végül ciklodehydratálódással a hatos heterogyűrű kialakulását foglalja magában. A vegyületek szerkeztigazolásánál elsősorban a következőket kell figyelembe venni.

1. Az *A/B* és *C/D* gyűrűk anellációja; változik-e a konfiguráció a reakció folyamán?
2. Az arilcsoport térállása az *A/B* és *C/D* anellációs hidrogénekhez viszonyítva.

A képződött **34-38** vegyületeknél a ciklusos aminoalkoholok térszerkezete a reakció folyamán nem változik, azaz eredeti konfigurációjukat a végtermékben megtartják (11. ábra).



11. Ábra. A kondenzált heterociklusok térszerkezete

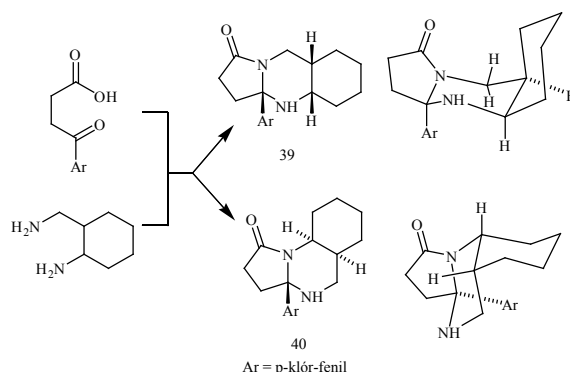
Ez általános a vizsgált esetekben, eltérést az inverziót alig találtunk. Az *A/B* gyűrűk viszont **36**, **37** és **38** vegyületekben *transz*-térállásúak lesznek, mert a *cis*-aróil-karbonsav izomerizál. Az arilcsoport térállását DNOE mérésekkel lehet megállapítani: az aromás szubsztituens H-1a, H-6ax és H-8a *orto*-hidrogénjei vagy közel vannak egymáshoz (**34**), vagy H-8a és az arilcsoport van térszomszédosban (**36**) (11. ábra).¹²

A továbbiakban néhány példát részletesebben bemutatók (12. ábra). Az alifás γ -oxosavak közül a 3-(*p*-klórbenzoi)propionsav és a *cis*-2-amino-ciklohexil-metil-amin reakciótermékéből kromatográfiásan két aril-perhidropirrolo-kinazolint, emellett lineárisan (**39**) és angulárisan (**40**) kondenzált származékot is izoláltunk.

Az előbbiben az amino-metilcsoport képezi az ötös gyűrűt és az aril és anellációs hidrogének a molekulaváz azonos oldalán vannak, az utóbbiban viszont, ahol az aminocsoport zárja a pirrolgyűrűt, az aril és a két hidrogén a váz ellentétes oldalán található.¹³

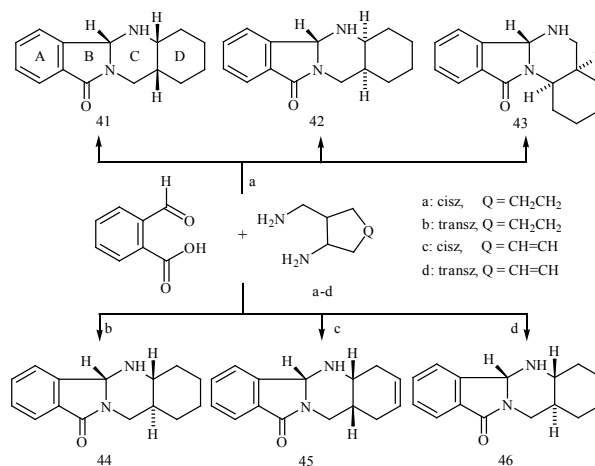
Egy másik sorozatban az amino-ciklohexán- és ciklohexán-metil-aminokat formil-benzoésavval reagáltattuk, amikor a

cis-ciklohexánszármazékból három izoindolo-kinazolint (**41-43**) nyertünk, melyek közül **41** és **42** az izoindol hidrogén és a ciklohexán anellációs hidrogének térállásában különbözik (13. ábra).



12. Ábra. Aróil-propionsavból diaminnokkal készült heterociklusok

A *transz* 2-amino-ciklohexil-metil-aminból viszont egy (**44**) és a ciklohexénszármazékból is csak egy-egy lineárisan kondenzált izoindolo-kinazolint (**45** és **46**) preparáltunk. Ezekben az esetekben, egy kivétellel (**43**) mindig az aminometilcsoport képezi az azometint, és ciklizál laktámmá. A reakcióban az aminok megtartják eredeti *cis* (**41**, **42**, **43**, **45**) vagy *transz* (**44** és **46**) szerkezetüket.¹⁴

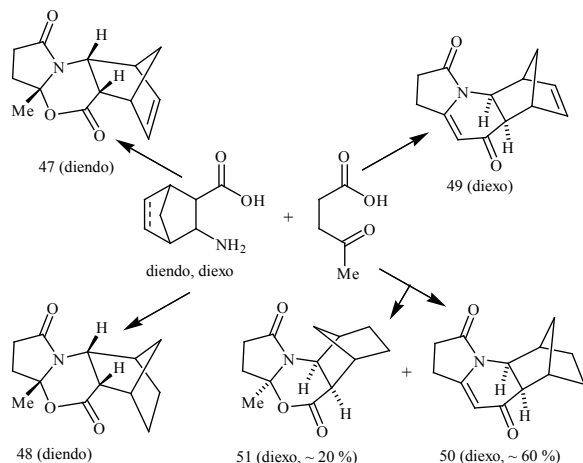


13. Ábra. Formil-benzoésavból diaminnokkal készült heterociklusok

Érdekes reakciót találtunk a norbornán/énvázas aminosavak és levulinsav esetében. A *diendo*-amino-norbornánkarbonsav és a megfelelő norbornánszármazék levulinsavval a várt módon reagál és olyan négy-gyűrűs metilénáthidalt pirrolo[1,2-*a*][3,1]benzoxazin-származék képződik, melynek metilcsoportja az anellációs hidrogénekkel a molekulaváz azonos oldalán található (**47**, **48**) (14. ábra).

Ezzel ellentétben, a telítetlen *diexo*-aminosav reakciójában Claisen-típusú kondenzáció játszódik le és dehidrovegyület (**49**) keletkezik, tehát olyan metilénáthidalt pirrolokinolin, melynek *diexo*-konfigurációja megmarad. A *diexo*-norbornánvegyületből kiindulva, mintegy 60 % dehidrovegyületet (**50**) és mintegy 20 % C-metilszármazékot (**51**) kaptunk, melynek metilcsoportja az anellációs hidrogénekkel ugyancsak térszomszédosban van, úgy

mint a *diendo*-vegyületeknél. A jelenség azért érdekes, mert a *diexo*- és *diendo*-norbornánvegyületek általában hasonló módon reagálnak, azzal a különbséggel, hogy a *diendo*-származékok térgátoltabbak. E megfigyelés a sztereoizomer norbornánszármazékok reakciókészsége közötti különbségre hívja fel a figyelmet.



14. Ábra. Amino-norbornán/énkarbonsavak és levulinsav

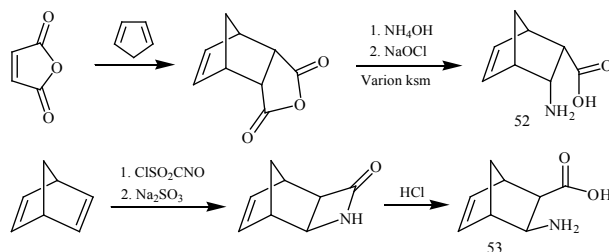
Heterociklusok előállítása retro Diels-Alder reakcióval

A Diels-Alder addukt pirolitikus hatásra bekövetkező bomlását retrodién vagy retro-reakciónak nevezik, tehát olyan cikloreverzióknak, melyben az adduktum alkotórészeire esik szét. Magát a Diels-Alder reakciót gyakran alkalmazzák kettőskötés maszkírozására kémiai reakció elvégzése előtt, majd a folyamat végén az adduktum termolízisével regenerálják a kötést. A cikloreverzió szintetikus alkalmazásakor miután a molekulát módosítottuk, a konjugált diént és a dienofilt maszkírozott formájából visszanyerjük. Az RDA reakciók speciális esete a heterociklusos retrodién folyamat, amikor a pirolizálendő vegyület heterociklus. Maga a cikloreverzió termikus hatásra valósul meg, ami gyakran extrém magas hőmérsékletet igényel; eközben fragmentáció és egyéb bomlás is bekövetkezhet. Így, ha hőérzékeny termékeket szeretnénk előállítani, vákuum pirolitikus technikát (flash vákuum pirolízis) kell alkalmazni.

A retro Diels-Alder reakció általunk kifejlesztett szintetikus módozatában a stratégia más. Mi a *diendo*- és *diexo*-3-amino-biciklo[2.2.1]heptén-2-karbonsavból vagy a *diexo*-aminosav előanyagából, a *diexo*-norbornén-azetidinonból, esetleg az aminosavak származékaiból: észteréből, hidrazidjából indulunk ki. Ezeken építjük fel a részlegesen telített heterociklusokat, majd a zárólépésben a ciklopentadiént enyhe termikus bontással, pl. olvadáspontra hevítéssel vagy szerves oldószerben (klór-benzolban, toluolban, xilolban) történő forralással leválasztjuk. Előfordul, hogy a zárólépés kimarad, mert az alkalmazott körülmények között a termolizálendő vegyület helyett közvetlenül a célvegyület keletkezik.

Fentieket néhány példával illusztráljuk. A kiindulóanyagként használt *diendo*-amino-norbornénkarbonsavat (52) a ciklopentadién és a maleinsav-anhidrid addukt

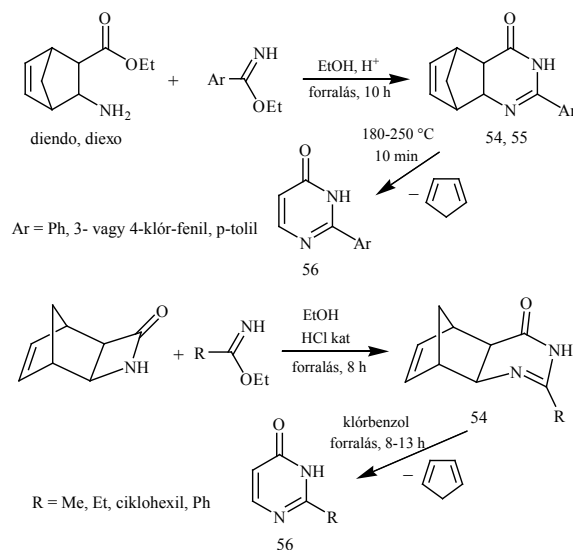
ammonolízisével, a képződött amid hipokloritos Hofmann-lebontásával, majd ioncserélő gyantán történő tisztítással állítjuk elő, másrészt a *diexo*-származékokat (53) a norbornadién klór-szulfonil-izocianátos adduktjának redukciójával és a nyert *diexo*-norbornén-azetidinon savas gyűrűfelnyitásával nyerjük (15. ábra). Megjegyzem, mindkét aminosav ma már kapható a kereskedelembe.¹⁵⁻¹⁷



15. Ábra. *diendo*- és *diexo*-Norbornén-aminosavak előállítása

A *diendo*- és *diexo*-norbornén-aminosavak észtereit benzimidáttal etanolos közegben forralva, norbornénkondenzált köztitermékek (54, 55) képződnek. Ezekből, olvadáspontra hevítéskor 2-szubsztituált pirimidin-4(3*H*)-onokat (56) lehet előállítani (16. ábra).

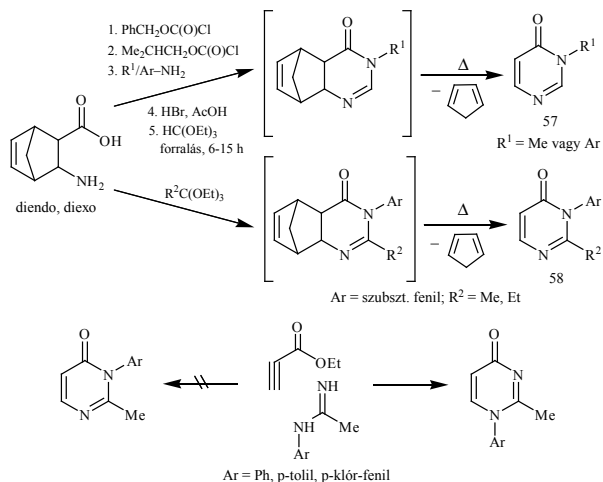
Aminosavakból kiindulva közvetlenül a célvegyületek (56) keletkeznek. A 2-alkil- és arilszubsztituált pirimidin-4(3*H*)-onokat (54) egy másik módon, *diexo*-norbornén-azetidinonból is el lehet készíteni. Imidáttal, etanolban forralva 54 képződik, amelyből klórbenzolban történő forralással, a célvegyületeket (56) kapjuk. Itt az azetidinon „átamidálásával” bekövetkező gyűrűbővülés, majd az azt követő RDA reakció vezet a végtermékhez.^{16, 18}



16. Ábra. 2-szubsztituált pirimidinonok előállítása RDA reakcióval

Az amino-norbornénkarboxamidok ortoészterekkel történő ciklizálásával triciklusos metano-kinazolinonokat nyerünk és ezekből olvadáspontra történő hevítéssel 3-szubsztituált (57) vagy 2,3-diszubsztituált (58) pirimidinonokat készíthetünk. Itt, az amidálás előtt az aminocsoportot védeni kell, ezután vegyes anhidrid-eljárással képezzük az amidot,

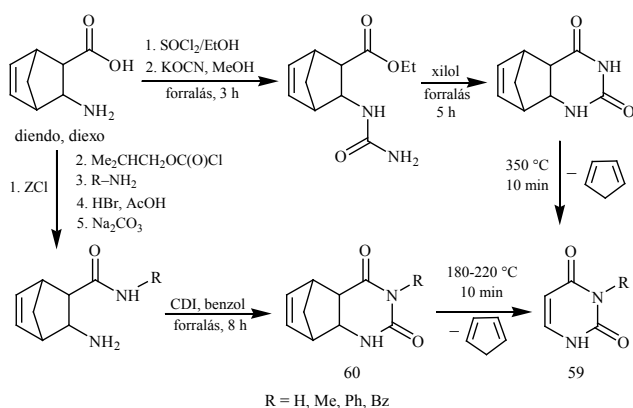
majd a védőcsoportot eltávolítjuk és a szubsztituált amidot ciklizáljuk; az alkalmazott ortoésztertől függően **57** vagy **58** keletkezik (17. ábra).



17. Ábra. 3-Helyettesített, és 2,3-diszubsztituált pirimidinonok szerkezetbizonyító szintézise

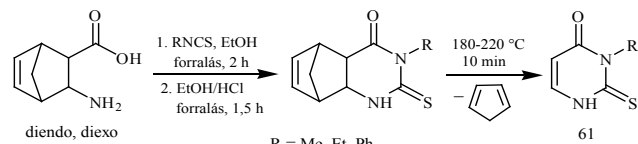
Megjegyzendő, a 3-szubsztituált pirimidinonoknak ez az első szerkezetbizonyító szintézise, mert a pirimidinonból különböző metilezőszerekkel előállított származékok nem mindig egységesek. A 2,3-diszubsztituált pirimidinonokra (**58**) kidolgozott jelen módszer azt bizonyítja, hogy az irodalomban korábban indiai szerzők által leírt száznál több vegyület nem 2,3-diszubsztituált, hanem 1,2-diszubsztituált származék. Tapasztalatunk szerint ugyanis az etil-propiolát *N*-aril-acetamidinnel nem a leírtak szerint reagál, mert az =NH okozza az észter iminolízisét és a szubsztituált aminocsoport addicionálódik a hármaskötésre és nem fordítva, ahogyan feltételezték.¹⁹

A 3-szubsztituált uracilokat (**59**) amino-norbornénkarboxamidokból karbonil-diimidazolós gyűrűzárással és a nyert triciklusos vegyületek (**60**) olvadáspontra hevítésével állítottuk elő (18. ábra). A szubsztituátlan uracilt észterekből cianáttal készítettük.^{20, 21}



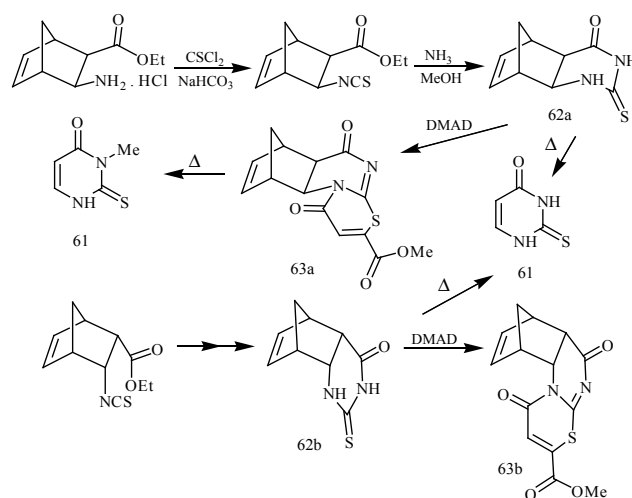
18. Ábra. Uracilok előállítása cikloreverzióval

Izotiocianátokkal analóg módon, tiokarbamid köztitermékek ciklizálásával és a triciklusos tioxyvegyület termolízisre bekövetkező RDA reakciójával tiouracilok (**61**) képződnek (19. ábra).²²



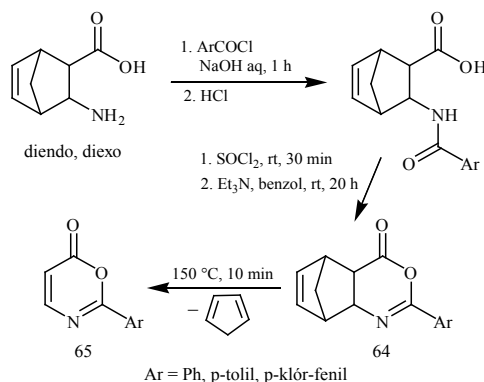
19. Ábra. Tiouracilok RDA előállítása

A metilszubsztituált tiouracilt (**61**), sőt magát a tiouracilt kapjuk akkor is, ha az amino-norbornénkarbonsav észtersókat izotiocianátokon át 2-tioxo-tetrahidropirimidinonokká (**62a**) ciklizáljuk, majd ezeket termolízissel elbontjuk, amikor a szubsztituátlan tiouracil keletkezik. Ha a tioxo-pirimidinonra (**62a**) DMAD-t addicionálunk és az adduktumot (**63a**) hevítjük, 3-metiltiouracil képződik; itt a DMAD addukt a nitrogént metilezi (20. ábra).²³



20. Ábra. Tiouracilok előállítása. DMAD-addíció és cikloreverzió

Ha az amino-norbornénkarbonsavakat aroil-kloridokkal acilezzük, amidok képződnek, melyek tionil-kloriddal kezelve, trietil-aminnal, 2-aroil-5,8-metano-tetrahidro-3,1-benzoxazinonokká (**64**) alakulnak (21. ábra).



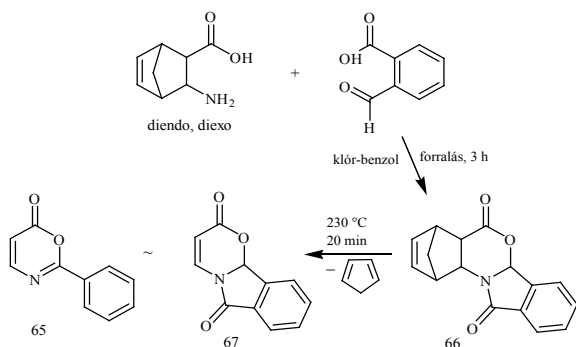
21. Ábra. 1,3-Oxazin-6-onok előállítása cikloreverzióval

Hevítésre a ciklopentadién lehasad, és RDA reakcióval 2-szubsztituált 1,3-oxazin-6-onokat (**65**) lehet előállítani. Ezek a vegyületek korábban még nem voltak ismeretesek.^{24, 25}

Az eddigi példákban olyan heteromonociklusokat állítottunk elő, melyek *O,N*- vagy *N,N*-heteroatomokat 1,3-helyzetben

tartalmazzák. A célvegyületek készsége képződését egy kvázi aromás szerkezet létrejöttével magyarázzuk, *t.i.* pirimidinon, pirimidindion, tioxopirimidinon vagy oxazinon vegyületek keletkeznek. A továbbiakban arra törekedtünk, hogy eljárásunkat többgyűrűs heterociklusok készítésére is felhasználjuk.

A 2-formilbenzoésav és norbornénaminosavak ciklo-kondenzálásával metano-izoidolo[2,1-*a*][3,1]benzoxazin-dionok (**66**) képződnek, melyekből RDA reakcióval az új, triciklusos dioxo-1,3-oxazino[2,3-*a*]izoidol gyűrűrendszert (**67**) állítottuk elő (22. ábra). Ez az első példa egy olyan heterociklus RDA szintézisére, melyben három kondenzált ciklus: két heterogyűrű és egy aromás gyűrű található. **67** szerkezete hasonló az analóg úton készített 1,3-oxazin-6-onokéhoz (**65**), azzal a különbséggel, hogy ebben nincs kettőskötés a szubsztituált aromás szénatom és a heterogyűrűben lévő nitrogén között. Mivel az RDA reakcióban kialakuló új gyűrű szerkezete a retrodién bomlásra lényeges befolyással van, a kettőskötés hiánya természetesen a hatos heterogyűrűben kedvezőtlenebb, ezért a termelés is csökken.²⁶



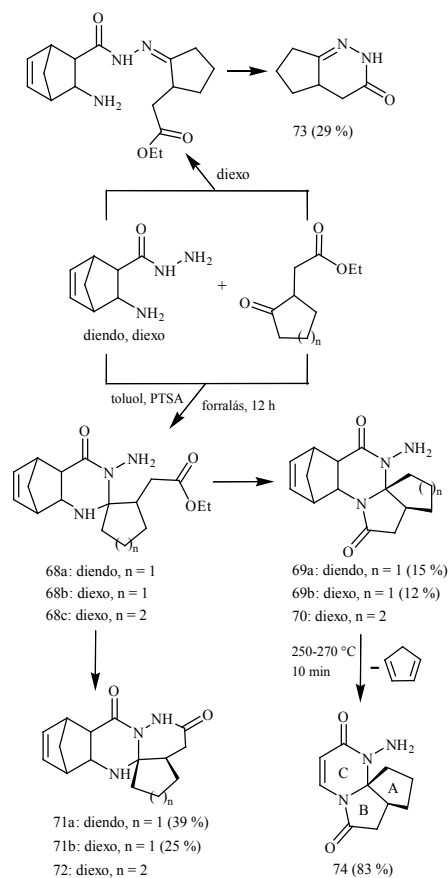
22. Ábra. Háromgyűrűs heterociklus előállítása RDA reakcióval

Norbornénkarbohidrazidokból etil-2-oxo-ciklopentil-és ciklohexil-acetáttal norbornénkondenzált amino-diazatriciklo-dodekándionokat (**69a,b**, **70**) állítottunk elő (23. ábra).

E termékek mellett két másik vegyület is képződött, a **71a,b**, **72** biszlaktám és – ciklopentángyűrűs kiinduló anyag esetén – egy biciklusos piridazinon (**73**); utóbbi az oxoészter és a hidrazid reakciójából ered, és szterikus okokból csak a *diexo*-norbornénkarbohidrazidokból keletkezik úgy, hogy az oxocsoport a primer aminnal azometint képez és az észter az amid-nitrogént átacilezi. A reakciótermékeket oszlopkromatográfiásan szét kell választani, majd a szabad aminocsoportot tartalmazó vegyületet RDA folyamatban, olvadáspontjára hevítve, spirovegyületté (**74**) lehet alakítani. A nyert **74** vegyület szabad aminocsoportot tartalmaz, igaz nitrogénhez kötve. Érdekes, hogy a biszlaktám származékok (**71** és **72**) hevítve nem bomlanak el RDA folyamatban. Ennek oka a két szomszédos laktámcsoporthoz való jelenléte lehet. Csak az amino-diazatriciklo-dodekándionok (**69** és **70**) gyűrűrendszere és aminocsoportja biztosít elegendő elektronsűrűséget a retrodién bomláshoz és C-gyűrűben a kettőskötés kialakulásához.²⁷

A spirociklopentán-gyűrű a *dien*do vegyületben (**69a**) a norbornén anellációs hidrogénnel a molekulaváz azonos

oldalán van, míg a *diexo* vegyületben (**69b**) a váz ellentétes oldalán helyezkedik el. A **69a,b** és **74** vegyületek két ötös gyűrűje *cisz*-anellált.



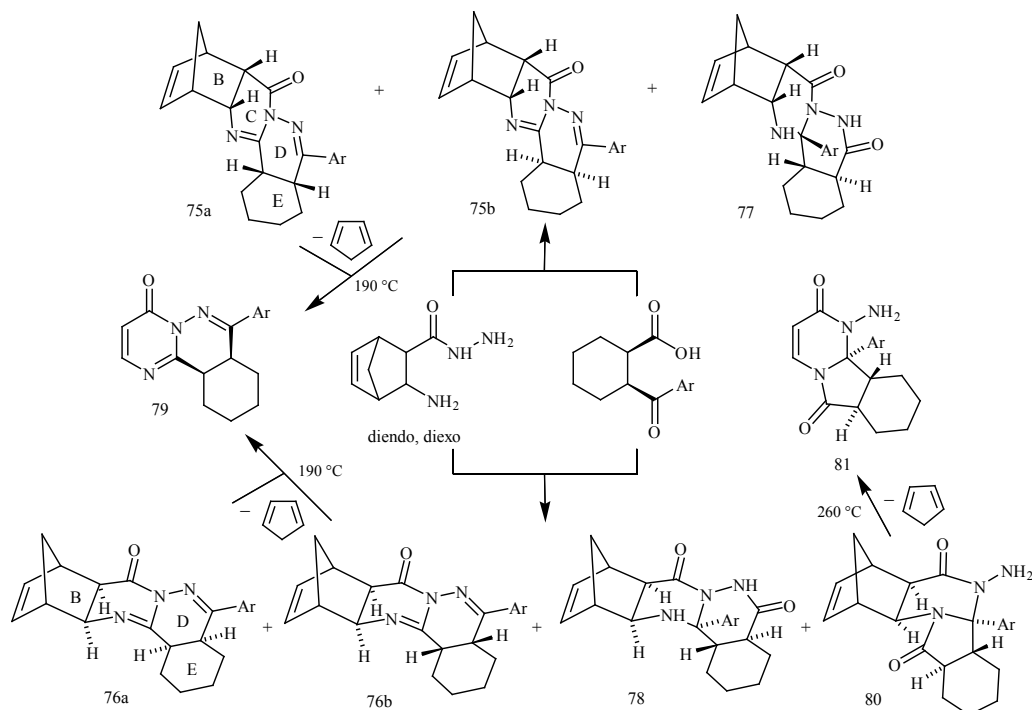
23. Ábra. Spirotricyklosus vegyület előállítása. RDA reakció

Amint a 23. ábrán látható, a reakció több irányú, és **69** csak melléktermékként képződik, ezért a célvegyület (**74**) össztermelése nem kedvező. Az RDA reakció nyeredéke itt és a többgyűrűs vegyületek esetében a monociklusokéhoz képest jelentősen csökken.

A biszlaktámok (**71**, **72**) képződése azt bizonyítja, hogy az amino-*dien*do- és *diexo*-norbornénkarbohidrazidok etoxikarbonilmetil-cikloalkanonokkal kétféle spirovegyületet eredményeznek. Az oxocsoport először a norbornén primer aminocsoporttal azometint képez, majd ez a savamid-nitrogénnel gyűrűbe záródik. Az észtercsoportot viselő **68** köztitermék vagy a szekunder vagy a primer aminocsoportot acilezi, és kétféle olyan ötgyűrűs spirociklusos termék (**69**, **70** és **71**, **72**) képződik, melyek egyik szénatomja három gyűrűben közös.

A következőkben norbornénkarbohidrazidokat reagáltattunk *cisz-p*-toluoil-ciklohexánkarbonsavval és részben telített metilénáthidalt ftalazinof[1,2-*b*]kinazolinon diazstereomereket (**75a,b** és **76a,b**) és biszlaktámokat (**77**, **78**) kaptunk (24. ábra).

A pentaciklusos vegyületek (**75** és **76**) úgy képződnek, hogy a karboxilcsoport zárja a pirimidinyűrűt és az aroil-oxocsoport a piridazint, a biszlaktámoknál (**77** és **78**) viszont fordítva: az oxocsoport ciklizál pirimidinné



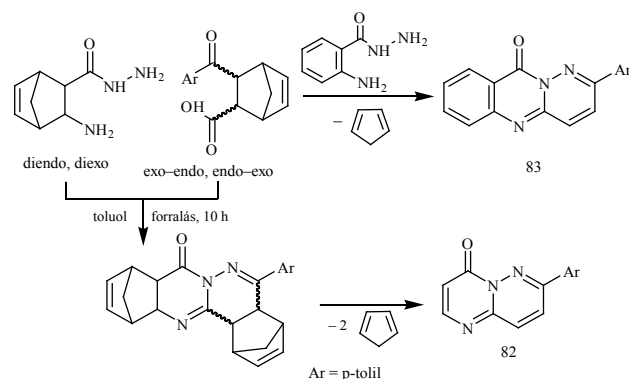
24. Ábra. RDA: háromgyűrűs heterociklusok. Biszhydrazidok

és a karboxicsoport acilezi a hidrazin aminocsoportot. Kromatográfias elválasztás után, **75** és **76** olvadáspontjukra hevítve, retrodién reakcióban elbomlanak és ciklopentadién-lehasadással olyan ciklohexángyűrűs pirimido-ftalazinná (**79**) alakulnak, amely *cisz*-kondenzált ciklohexángyűrűt tartalmaz. Az analóg benzhidrazidból az aromás gyűrűvel kondenzált származékot is előállítottuk. Szerkezetileg, **75a-76a** és **75b-76b** a *B* és *E* gyűrűjük anellációjában különbözik: az *a* sorozat négy anellációs hidrogénje a molekulaváz azonos oldalán helyezkedik el, ugyanakkor viszont a *b* sorozatban két-két hidrogén a váz ellentétes oldalán található. **77** és **78** *D* és *E* gyűrűi viszont *transz*-anelláltak és – hasonlóan a korábban bemutatott analógokhoz – olvadáspontjukon nem bomlanak el.

A *diexo* kiindulóvegyületből **75-79** mellett még az aminocsoportot tartalmazó izoindolo-kinazolinon-származékot (**80**) is izoláltuk, amelyből RDA reakcióval pirimido-izoindolt (**81**) kaptunk (24. ábra). E molekula ciklohexángyűrűje *transz*, tehát a kiinduló aroilkarbonsav konfigurációja a reakcióban megváltozik.²⁸

Kettős cikloreverzióval is lehet heterociklust felépíteni. Ehhez a *diendo*- és *diexo*-amino-norbornénkarbohidrazidokat olyan izomerkeverék aroil-norbornénkarbonsav eleggyel reagáltattuk, melyet *transz*-aroil-akrilsav és ciklopentadién addíciójával állítottunk elő (25. ábra). A nyert hatgyűrűs heterociklusokból kettős RDA folyamat révén, két ciklopentadién lehasadásával közvetlenül pirimido-piridazint (**82**) kaptunk. Az aromás antranilsavhidrazidból viszont egyszeres cikloreverzióval triciklusos piridazo-kinazolinont (**83**) állítottuk elő. Kromatográfiasan szétválasztottuk az aroil-akrilsav-ciklopentadién addukt összetevőit, amikor *exo*-aroil-norbornén-*endo*-karbonsavat és *endo*-aroil-norbornén-*exo*-karbonsavat kaptunk. Mindkét vegyület aroilsubstituíált szénatomja a reakcióban epimerizál és a

diendo- és *diexo*-norbornénvegyületek képződnek, melyek biciklust (**82**) adnak hevítés után.^{29, 30}



25. Ábra. Kettős cikloreverzió: az aroilcsoportot viselő szénatom epimerizál

Konklúzió

A ciklohexán- és norbornán-aróilkarbonsavakból készített laktonok és ketál-laktonok sokoldalúan alkalmazható szintonok hidroxi-szubsztituált két- és háromgyűrűs piridazinok előállítására. Az aroilcsoport a vázba építhető és a nyert oxokarbonsavakból nagy gyűrűtagszámú kondenzált heterociklusokat lehet készíteni. További variációs lehetőség a ciklohexénváz arilsubstituíálása, amikor az aroilcsoportot különböző helyzetben tartalmazó ketokarbonsav kiinduló vegyületeket nyerünk.

Az amino-norbornénkarbonsavak difunkciós reagensekkel olyan heteromonociklusokat és policiklusos vegyületeket eredményeznek, melyekből a ciklopentadiént hevítéssel lehasíthatjuk. Így retro Diels-Alder reakcióval nem ismert

vagy más úton csak körülményes eljárással elérhető vegyületeket szintetizálhatunk. Az eljárás nem igényel sem különleges körülményeket vagy speciális eszközöket és a heterociklusokat a záró lépésben olvadáspontonra hevítéssel, preparatív mértékben elő lehet állítani.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond az OTKA támogatásért (grant T 037204). Köszönetét fejezi ki Sohár Pál professzornak a szerkezetigazolásban való intenzív részvételéért és az értékes szakmai tanácsokért. Köszönet illeti Bernáth Gábor professzort az együttműködésért. Munkatársainak: Fülöp Ferenc, Kalevi Pihlaja, Kálmán Alajos, Reijo Sillanpää, Szabó A. Enikő, Miklós Ferenc, Csende Ferenc, Szabó A. József, Szűnyog József, Böcskei Zsolt a szerző köszöni az együttműködést.

Összefoglalás

γ - és δ -Oxokarbonsavakból difunkciós vegyületekkel 5-7 kondenzált gyűrűtagszámú oligociklusokat és nagyszámú kondenzált izoindolvázat tartalmazó heterociklust állítottunk elő. *diendo*- és *diexo*-Amino-norbörnénkarbonsavakból heterociklusokat készítettünk, melyek olvadáspontjukra hevítve, retro Diels-Alder folyamatban ciklopentadién lehasadással elbomlanak és egy-, két- és háromgyűrűs heterociklusokat eredményeznek. A módszer preparatív léptékű előállításra is alkalmas.

Hivatkozások

1. Csende, F.; Stájer, G. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1353-1365 (review).
2. Klika, K. D.; Tähtinen, P.; Dahlquist, M.; Szabó, J. A.; Stájer, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 687-692.
3. Sugita, K.; Tamura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1971**, *44*, 2866-2868.
4. Mathur, K. C.; Mathur, S.; Bhargava, L. *Natl. Acad. Sci. Lett. (India)* **1980**, *3*, 145-153; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 6890y.
5. Mathur, K. C.; Saxena, M. K. *J. Chim. Chem. Soc. (Taipei)* **1982**, *29*, 197-206; *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 215710v.
6. Radman, M.; Hartung, H.; Hoffmann, F.; Ströhl, D.; Nuhn, P. *Pharmazie* **1995**, *50*, 432-433.

7. Morgan, M. S.; Tipson, R. S.; Lowry, A.; Baldwin, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *66*, 404-407.
8. Szabó, J. A.; Sohár, P.; Böcskei, Zs.; Stájer, G.; Bernáth, G. *Synthesis* **1999**, 1564-1568.
9. Szabó, J. A.; Sohár, P.; Csámpai, A.; Stájer, G. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 241-248.
10. Miklós, F.; Csende, F.; Stájer, G.; Sohár, P. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 322-327.
11. Miklós, F.; Stájer, G.; Sohár, P.; Bernáth, G.; Sillanpää, R. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1407-1414.
12. Sohár, P.; Nagy, K.; Bernáth, G.; Stájer, G. *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 329-336.
13. Szabó, A. E.; Stájer, G.; Sohár, P.; Sillanpää, R.; Bernáth, G. *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49*, 751-754.
14. Sohár, P.; Stájer, G.; Szabó, A. E.; Szűnyog, J.; Bernáth, G. *Heterocycles* **1998**, *48*, 175-180.
15. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *20*, 1181-1185.
16. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 259-265.
17. Moriconi, E. J.; Crawford, W. C. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 370-378.
18. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Synthesis* **1987**, 290-292.
19. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Bernáth, G.; Sohár, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 237-240.
20. Bernáth, G.; Stájer, G.; Szabó, A. E.; Szőke-Molnár, Z.; Sohár, P.; Argay, G.; Kálmán, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1921-1930.
21. Frimpong-Manso, S.; Nagy, K.; Stájer, G.; Bernáth, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 221-224.
22. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Pintye, J.; Bernáth, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1985**, 2483-2487.
23. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Sohár, P. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1849-1854.
24. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Fülöp, F.; Bernáth, G. *Synthesis* **1984**, 345-346.
25. Stájer, G.; Mód, L.; Szabó, A. E.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2385-2393.
26. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Sohár, P.; Szűnyog, J.; Bernáth, G. *Synthesis* **1998**, 718-720.
27. Stájer, G.; Miklós, F.; Sohár, P.; Sillanpää, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4153-4156.
28. Sohár, P.; Miklós, F.; Csámpai, A.; Stájer, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 558-564.
29. Miklós, F.; Stájer, G.; Sohár, P.; Böcskei, Z. *Synlett* **2000**, 67-68.
30. Miklós, F.; Sohár, P.; Csámpai, A.; Sillanpää, R.; Péter, M.; Stájer, G. *Heterocycles* **2002**, *57*, 2309-2320.

Preparation of mono- and polyheterocycles containing oxygen and nitrogen atoms

Condensed oligocycles and a great number of heterocycles have been prepared from γ - and δ -oxocarboxylic acids by treatment with difunctional agents. In the reactions of aromates and cyclohexene- or norbornenedicarboxylic anhydrides (**7** and **9**) (Scheme 1), acylation and addition take place simultaneously, which yields different aryl-substituted oxocarboxylic acids. From these, with aminoalcohols, the isoindolobenzoxazinones (**34** and **36**) and methylene-bridged derivatives (**35**, **37** and **38**) were synthesized (Scheme 11). Acylation of **7** and **9** yielded lactones (**11** and **13**) and ketal-lactones (**10** and **14**) (Schemes 2 and 3); these were applied to prepare bicyclic or tricyclic pyridazinones (**16a,b**, **17a,b**, **18** and **19**) (Schemes 4 and 6) with a hydroxy substituent on the (bi)cycloalkane ring. By intramolecular cyclization, the aryl group

of the oxocarboxylic acid was built to yield a benzocyclooctene skeleton; this was used for ring closure to obtain condensed 5-7-membered heterocycles (**26-33**) (Scheme 8). Levulinic acid with *diendo*-norbornane/eneamino acids gives condensed methyl-substituted tetracycles (**47** and **48**), whereas, the *diexo* analogues afforded pyrrolopyridinones (**49** and **50**) in Claisen condensations (Scheme 14). The transformation and ring closure of *diendo*- and *diexo*-aminonorbornenedicarboxylic acids led to condensed heterocycles which, on heating to the melting point, decomposed with the loss of cyclopentadiene. The new method resulted in heteromonocycles: 2-substituted (**56**) and 2,3-disubstituted (**57** and **58**) pyrimidinones (Schemes 16 and 17), pyrimidinediones (**59**), thiouracils (**61**) (Schemes 19 and 20), 1,3-oxazin-6-ones

(65) and isoindolobenzoxazinedione (67) (Schemes 21 and 22). From the reactions of hydrazides with oxoesters, the spirotricyclic pyrimidinones (74) were obtained (Scheme 23), while the reactions with aroylcyclohexanecarboxylic acid yielded pyrimidopyridazine (79), isoindolopyrimidine (81) and bisacylamides (77 and 78) (Scheme 24). By application of a double RDA process, the norbornenecarbohydrazides were reacted with an aminonorbornene

carboxylic acid adduct containing both an *exo* and an *endo* aroyl group, when the bicyclic pyrimidopyridazine (82) was isolated (Scheme 25). The RDA method does not require special tools or rigorous conditions; accordingly, it is suitable for the synthesis of heterocycles which are difficult to obtain on a preparative scale by other routes.

Beérkezett: 2003. IX. 2.