

Új kondenzált heterociklusok. Szintézis és reakciókészség.

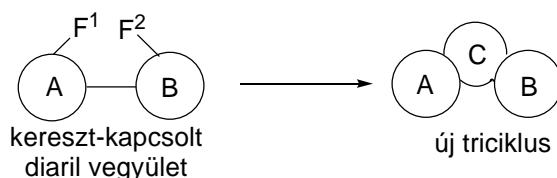
T 047317 sz. OTKA pályázat

ZÁRÓJELENTÉS

A pályázati munka fő célkitűzése új heterociklusos gyűrűvázak előállítása volt. A legtöbb esetben törekedtünk arra, hogy az új gyűrűrendszerek reakciókészségét is vizsgálhassuk. A projekt keretében azt is célul tűztük ki, hogy egy-egy új típusú származék esetében biológiai hatást tárjunk fel. Kutatásainkat hat témakörbe csoportosítva ismertetem.

1. Keresztkapcsolás segítségével végrehajtott ciklizációk

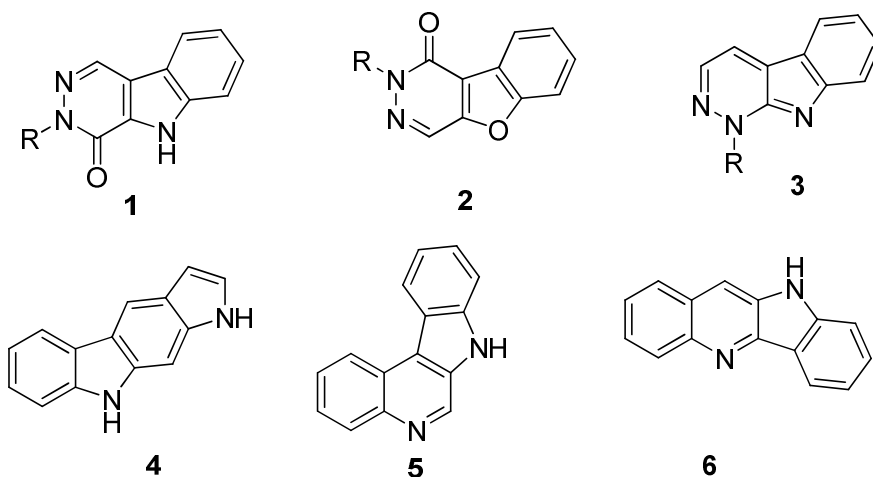
Előző pályázati kutatásaink során sikerrel alkalmaztuk az ún. „Suzuki-Gronowitz” típusú gyűrűzárási elvet. Ennek lényege egy olyan keresztkapcsolási reakció, melynek segítségével a gyűrűkön egy-egy funkciós csoportot tartalmazó diaril vegyületek keletkeznek, melyekből aztán a kapcsolási reakciót követően a megfelelő funkciós csoportok segítségével újabb gyűrűk alakíthatók ki. Az elvet az 1. ábra szemlélteti. Ebből kitűnik, hogy a kapcsolást követően az F_1 és F_2 funkciós csoportokat hordozó A és B gyűrűt tartalmazó vegyület továbbalakításával a C gyűrű is létrejön, és így az A-B-C kondenzált triciklus keletkezik.



1. ábra

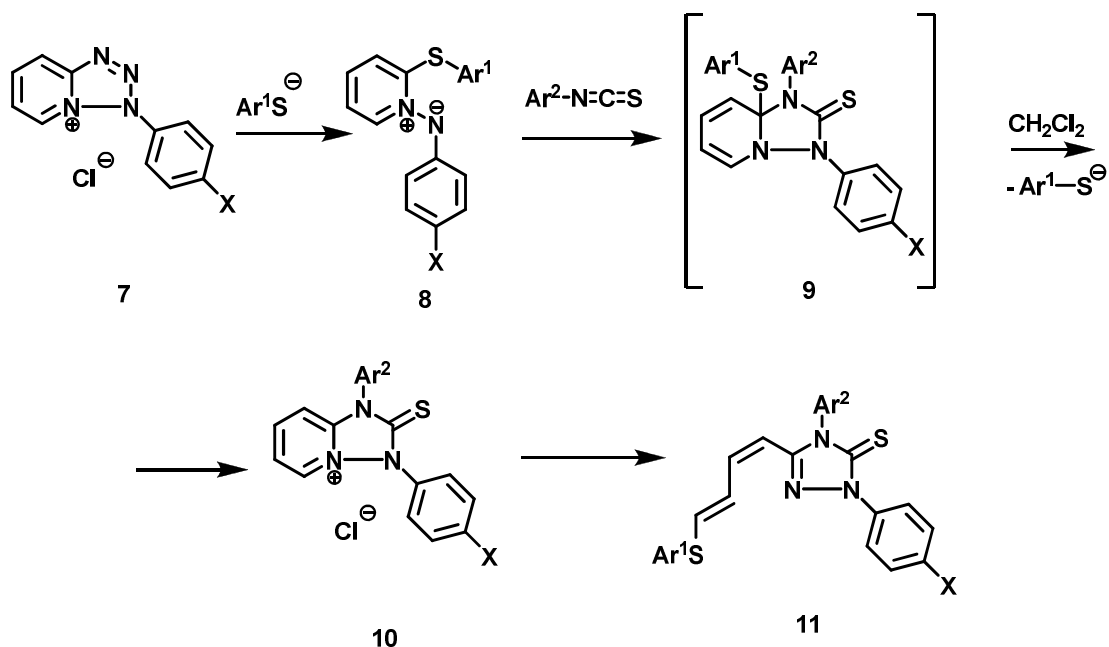
A Suzuki-Gronowitz gyűrűzárás elve

Jelen pályázat keretében – nemzetközi kooperációt is munkánkba kapcsolva – hat új, főként piridazinnal és indollal kondenzált gyűrűvázat szintetizáltunk ezzel a módszerrel. Az előállított gyűrűvázak a következők: piridazino[4,5-*b*]indol (1), benzo[*b*]furo[2,3-*d*]pyridazin (2), piridazino[3,4-*b*]indol (3), indolo[2,3-*f*]indol (4), indolo[2,3-*c*]kinolin (5) és indolo[3,2-*b*]kinolin (6).



2. Ikerionos piridiniumszármazékok cikloaddíciói

Szintén korábbi kutatásainkhoz kapcsolódik ez a tématerület, melynek kulcsvegyülete a **8** kéntartalmú mezomer betain. E vegyület könnyen állítható elő 3-aryl-tetrazolo-piridinium sókból (**7**), és ikerionos jellege lehetővé teszi, hogy készségesen vesz részt 1,3-dipoláris ciklizációkban.



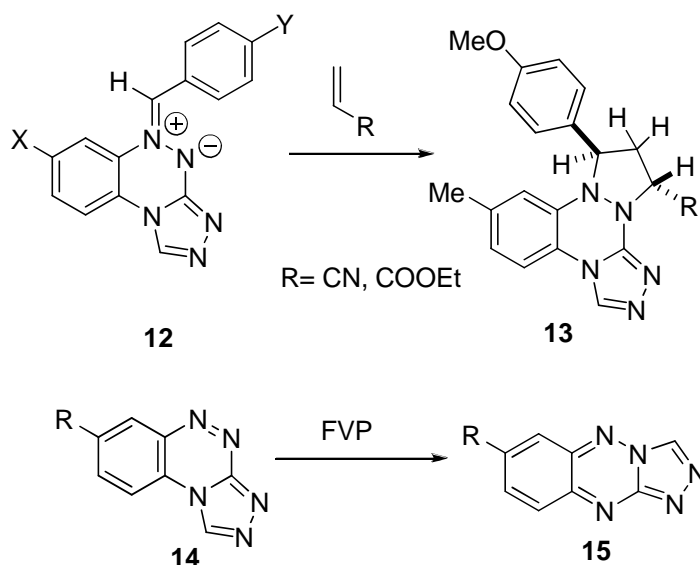
Különösen érdekes gyűrűtranszformációt valósítottunk meg a kéntartalmú mezomer betain (**8**) és a kumulált kötésű aril-izotiocianát reakciójával. Kimutattuk, hogy a reakció során a **10** triazoliumsó és a **11** dienil-tioéter keletkezik. Az eredmény arra utalt, hogy első lépésben egy

cikloaddukt (9) keletkezik, mely a jelenlevő tiolát anionnal reakcióba lépve a piridingyűrű felnyílását eredményezi, és a tioéterhez (11) vezet. A megfelelő reakciókörülmény megválasztásával sikerült megoldani, hogy csak a 10 só, illetve csak a 11 dién keletkezzen, így e vegyületekre jól járható szintézisutat dolgoztunk ki.

Míthogy a reakció során az előző lépésben belépő tiolát szerkezeti rész spontán eltávozik, vagyis ez a csoport csak átmenetileg vesz részt a 7→11 átalakulásban, lehetőség nyílik arra, hogy a tetrazolo-piridinium só (7) és az aril-izotiocianát reakciója kis mennyiségű (kb. 0.15 ekvivalens) ariltiolát jelenlétében is végbemenjen. Ennek megfelelően a tioxotriazolo-piridiniumsókat (10) egyetlen reakciólépésben, sok esetben kitűnő termeléssel sikerült előállítani közvetlenül a 7 tetrazóliumsóból, azaz egy gyűrűtranszformációs utat dolgoztunk ki. Munkánk eredményét 2 közleményben írtuk le.

3. Triazinvázú új heterociklusok előállítása

Egy szlovén kooperáció keretében benzotriazin-vázú azometin-iminek (12) előállítását oldottuk meg, mely származékok dipoláris karakterük folytán kitűnő kiindulási vegyületeknek bizonyultak cikloaddíciós reakciókban. Ílymódon számos új, tetraciklusos gyűrűvázat (pl. 13) állítottunk elő.

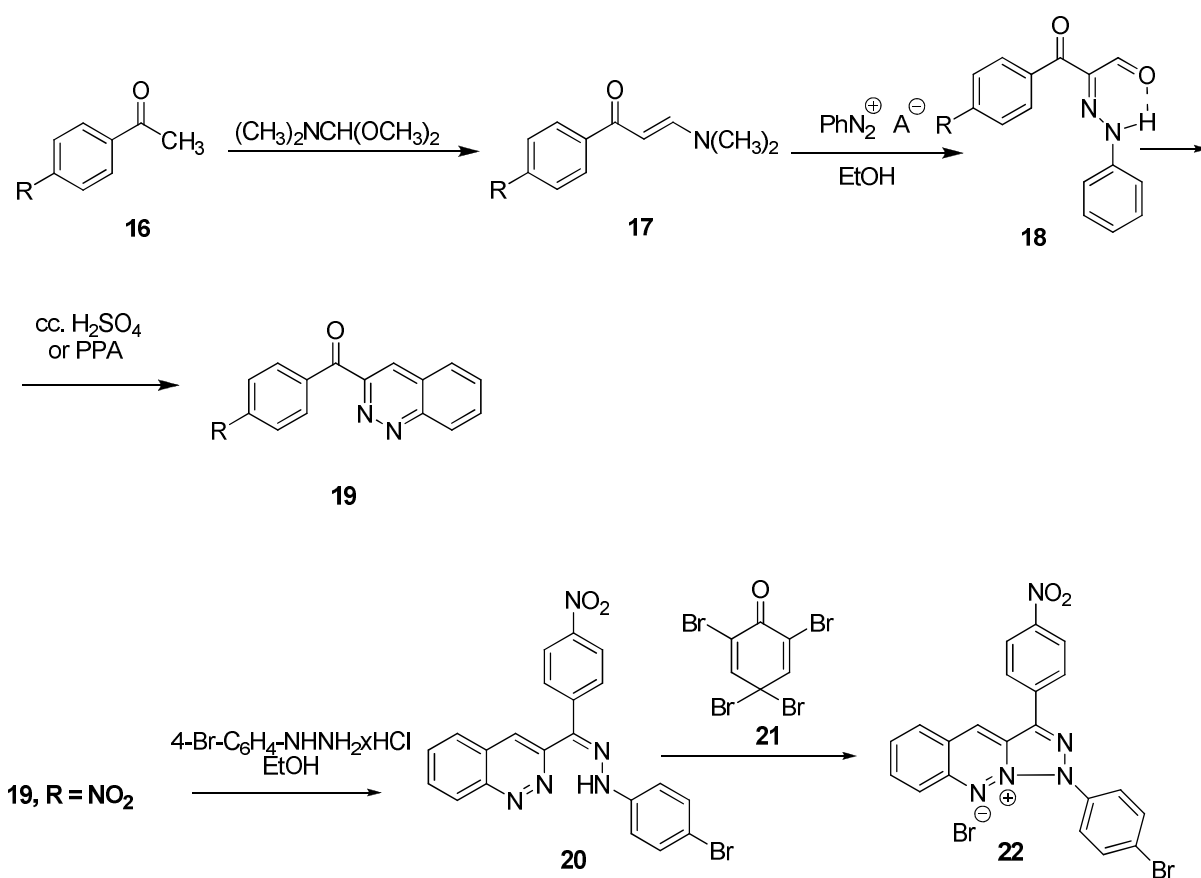


Szintén külföldi (argentin) kooperáció keretében került sor egy új, váratlan gyűrűizomerizáció felismerésére flash vákuum pirolitikus (FVP) körülmények között. Azt vártuk, hogy az angulárisan kondenzált triazolo-benzotriazin származék (14) az alkalmazott kísérleti

körülmények között (magas hőfok, vákuum) – hasonlóan korábbi, a triazinvegyületekkel végzett vizsgálatainkhoz – nitrogén-eliminációt szenved. Ehelyett azt észleltük, hogy nitrogén nem távozik el a molekulából, azonban részleges átrendeződés megy végbe, és az izomer, lineárisan kondenzált triazolo[1,2,4]triazin (**15**) keletkezik. A termékek szerkezetét szintetikus úton is igazoltuk, és kimutattuk, hogy a gyűrűtranszformáció ellenkező irányban is végbemegy. A váratlan átalakulás mechanizmusára javaslatot tettünk. Az új triazinokra és triazolokra irányuló kutatásainkat 5 közleményben foglaltuk össze.

4. Új cinnolinszármazékok szintézise

Jól járható szintézisutat dolgoztunk ki cinnolil-ke-tonok (**19**) előállítására. A megfelelően szubsztituált acetofenonból (**16**) kiinduló reakciósor első lépése a DMF-dimetilacetállal végzett átalakítás, melynek során a **17** telítetlen ke-ton jön létre, e vegyület azokapcsolható és a hidrazon formában stabil **18** keletkezik, majd a savas közegben végzett gyűrűzárás eredményezi a **19** ke-ton-t.

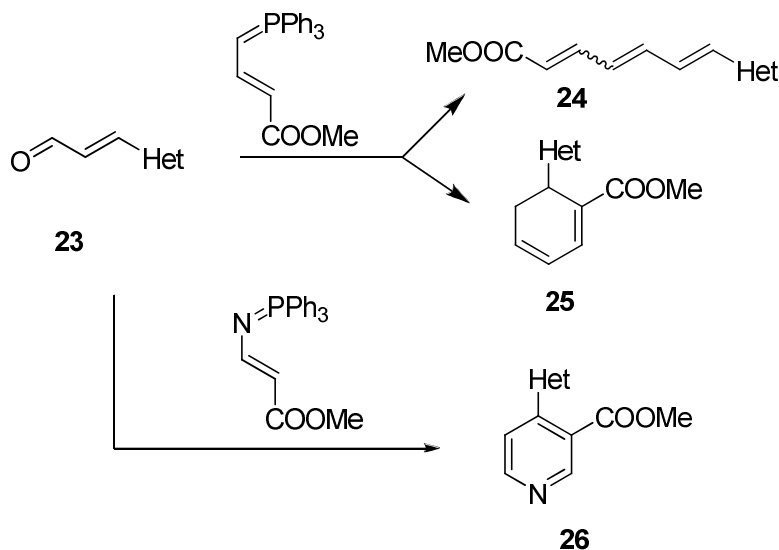


A **19** keton átalakításával – az általunk korábban kidolgozott módszer segítségével: a **20** hidrazon képzésével és annak tribrómfenol-brómos (**21**) oxidációjával – egy új gyűrűrendszer első származékát: a **22** [1,2,3]triazolo[3,4-b]cinnolinium sót nyertük.

5. Hetarildiének- és triének előállítása és gyűrűzáródása

Korábban jól járható módszert dolgoztunk ki a **23** tetrazolil-akrolein szintézisére, melynek átalakulását C-nukleofilokkal az előző pályázati periódusban tanulmányoztuk. Jelen pályázati kutatásaink során e vegyület Wittig-reagensekkel történő átalakulását vizsgáltuk.

Megfigyeltük, hogy a **23** és karboximetil-etilén-metilfoszforán reakciójakor kétféle termék képződhet: bizonyos esetekben a várt trién (**24**) keletkezik, néhány vegyület esetében azonban eltérő átalakulás megy végbe, és tetrazollal szubsztituált 1,2-dihidrobenzol származékok (**26**) keletkeznek. Kimutattuk, hogy a reakcióirány megválasztását a foszforán stabilizáltsága és a szubsztrát szubsztituáltsága befolyásolja. Az ambidens reakciókészségre kvantumkémiai számítások segítségével kielégítő magyarázatot találtunk.



A **23** akrolein és a azafoszforán reakciójával új tetrazolil-piridilésztereket (**26**) sikerült előállítani. Kimutattuk, hogy első lépésben egy azatrién keletkezik, mely elektrociklizációval és spontán oxidációval alakul a terméké.

6. Biológiaiailag aktív származékok

Jelentős erőfeszítéseket tettünk arra, hogy a pályázati munka során szubsztituált származékok között farmakológiai hatású vegyületeket ismerjünk fel. Ezeknek a törekvéseinknek az érdekében hazai és külföldi kooperációkat alakítottunk ki.

Kitűnt, hogy a fenti szintetikus részben tárgyalt hetariltriének körében multidrog-rezisztencia gátló hatású vegyület található. Hasonlóan multidrog-rezisztencia hatást észleltek élesztősejteken az egyik triazolo-benzotriazin származék esetében, valamint egy benzotiazol származék *in vitro* körülmények között végzett vizsgálata során. Eredményeinkről három publikáció jelent meg.

A megítélésünk szerint sikeres és előremutató kutatás hathatós támogatásáért munkatársaim nevében az OTKA Irodának ezúton is köszönetünket fejezem ki.

Budapest, 2008. február 29.

Hajós György