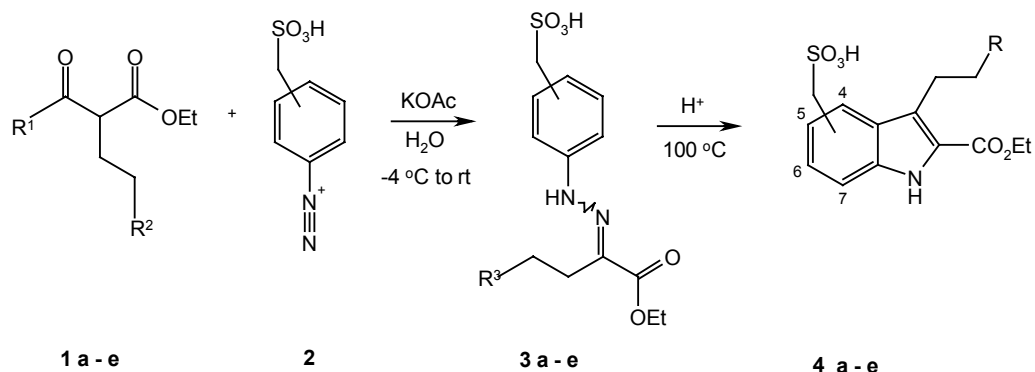


Zárójelentés

A 2002-2006 közötti időszakban végzett kutatómunkánk során olyan, többszörösen helyettesített indolszármazékok előállításával és tulajdonságaival foglalkoztunk, amelyek az indolváz benzenoid részén is tartalmaznak helyettesítőt. Az indolváz 1., 2. és 3. helyzetében megvalósított helyettesítésre jól kidolgozott, általános szabályok léteznek, amelyek könnyen alkalmazhatóak az egyes vegyületek előállítására, ennek megfelelően az irodalomban nagyon sok 1-, 2- és 3-szubsztituált indol írta le. A benzenoid részen megvalósított helyettesítésre azonban nem ismertek ilyen szabályok, ennek megfelelően a 4-, 5-, 6- és 7- helyzetben megvalósított szubsztitúció sokkal ritkább az irodalomban, noha az ezeken a szénatomokon helyettesített indolszármazékok rendkívül fontos kiindulóanyagok lehetnek számos, biológiailag aktív természetes és szintetikus eredetű anyagok felépítésében. Az ergolinváz, így az anyarozsalkaloidok jó részének építőköve a 3, 4-diszubsztituált indol. A migrén kezelésére alkalmazott szumatriptán, naratriptán, zolmitriptán 5-szubsztituált indolvázat tartalmaz. A 6- és 7-helyzetben szubsztituált indolból épülnek fel a neochinulin illetve a teleocidin, vagy az asterriquinon típusú alkaloidok.

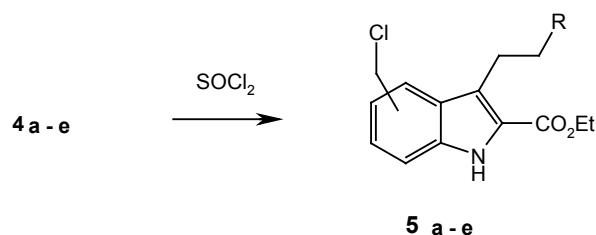
A 2002-2006 között végzett kutatómunkánk során olyan felismerésre jutottunk, amely lehetővé teszi az indolváz 4-, 5-, 6- és 7-helyzetében helyettesítők regioselektív kialakítását az irodalomban nem ismert, preparatív szempontból rendkívül hasznos módon.

A felismerés lényege a 2-etoxikarbonil-indol-4-, 5-, 6- és 7-metánszulfonsavak sajátos, új reakciója, melynek során a szulfonsav csoport a szulfonsavklorid képzés körülményei között klórra cserélhető. Így a 4-, 5-, 6- és 7-klórmetil-indolok egyszerű preparatív módszerrel, közel kvantitatív termeléssel állíthatók elő. A szulfonsav-klór csere olyan enyhe körülmények között valósítható meg, hogy az indolilmetánszulfonsavak szulfonsav csoportja szinte látens klóratomnak tekinthető. Az előállított indolilmetánszulfonsavakat az 1. ábrán mutatjuk be. Az **1**, **3** és **4** vegyületek előállítása során nem egy esetben jelentős kísérleti munkát kellett fordítanunk a termékek izolálásához szükséges preparatív módszer kidolgozására. Erre azért volt szükség, mert az **1**, **2**, **3** és **4** szulfonsavszármazékok általában nagymennyiségű szervesetlen sók mellett képződnek. A **4** indolilmetánszulfonsavakból az **5** klórmetil-indolokhoz $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-SOCl}_2$ elegyében, néhány órás forralással jutottunk (2. ábra)



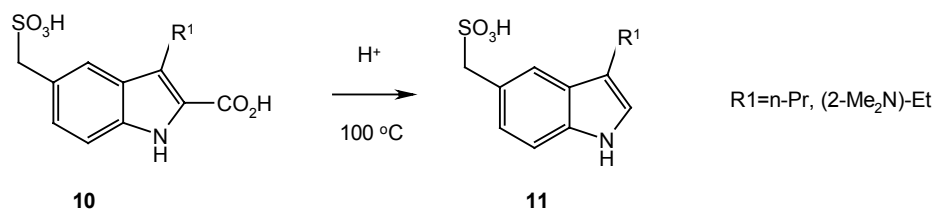
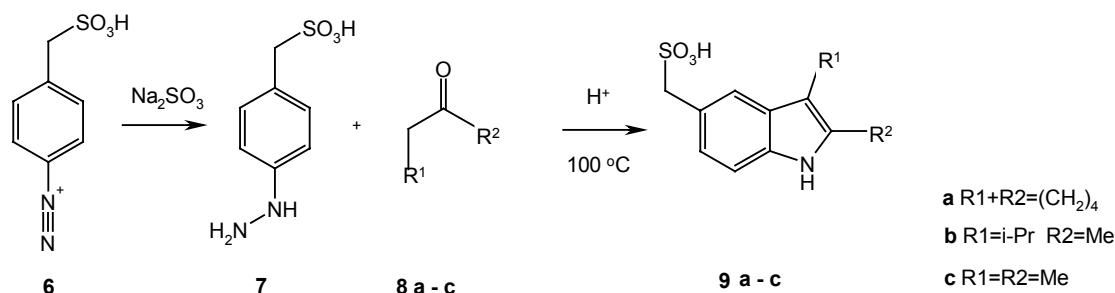
- | | | | |
|---|---|---|---|
| 1 a R ¹ +R ² =CH ₂
b R ¹ +R ² =(CH ₂) ₂
c R ¹ =OH, R ² =Et
d R ¹ =Me, R ² =CH ₂ NMe ₂
e R ¹ =Me, R ² =CH ₂ Cl | 2-, 3-, 4-CH ₂ SO ₃ H | 3 a R ³ =CH ₂ CO ₂ H
b (CH ₂) ₂ CO ₂ H
c Et
d CH ₂ NMe ₂
e CH ₂ Cl | 4 a R=CO ₂ H
b CH ₂ CO ₂ H
c Me
d NMe ₂
e Cl |
| | 2-, 3-, 4-CH ₂ SO ₃ H | | 4-, 5-, 6-, 7-CH ₂ SO ₃ H |

1. ábra



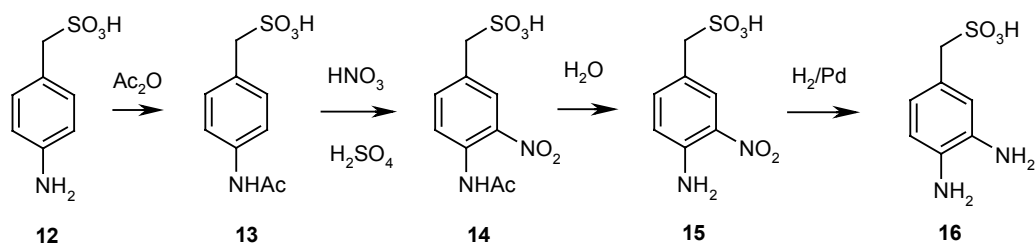
2. ábra

A szulfonsav-klór cserét megpróbáltuk olyan indolilmetánszulfonsavakra is kiterjeszteni, ahol a 2. helyzetben az elektronvonzó észtercsoport helyett H, vagy alkilcsoport van. Ezeket a szulfonsavakat egyrészt a 2-karbonsavszármazékokból dekarboxilezéssel (**11**), másrészt a megfelelő Fischer-féle indolszintézissel (**9a-c**) állítottuk elő (3. ábra). A tionilokloridos forralás során azonban **9a-c** és **11** indolilmetánszulfonsavak bomlást szenvedtek, a kívánt klórmetil-indolokat csak néhány esetben, olyan alacsony termeléssel tudtuk kinyerni, hogy az a reakciók preparatív hasznosítását kizárta. Kevésbé savas klórozószerek alkalmazása – Ph₃PBr₂, Ph₃P-CCl₄, COCl₂, ugyancsak nem vezetett eredményre. A pirrolgyűrű savérzékenységét megpróbáltuk az N-1 szulfonilezésével csökkenteni, de a **9** és **11** N-szulfonilezett származékai szintén elbomlottak a savas közegben.



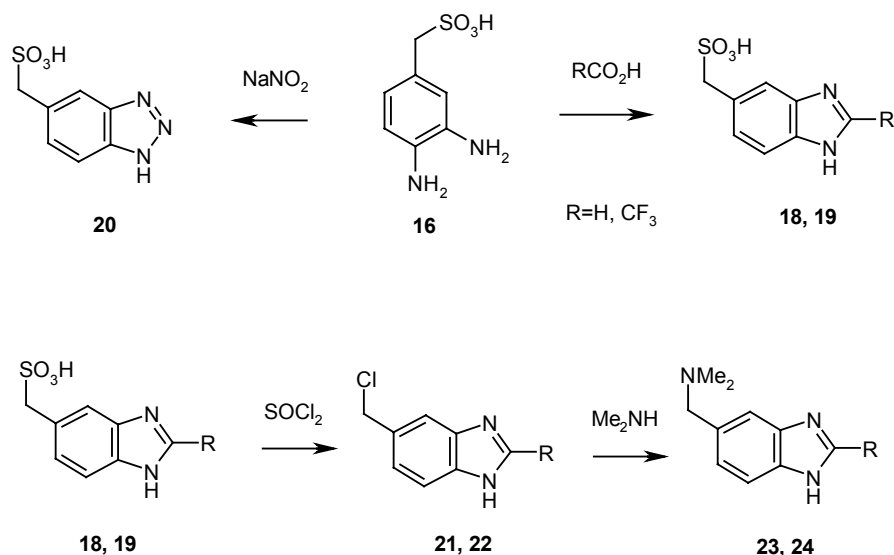
3. ábra

Fontosnak tartottuk annak vizsgálatát, vajon a szulfometilcsoport sajátos kémiai viselkedése csak az indolvázra jellemző, vagy más heteroaromás vegyületek esetében is megfigyelhető? E célból a 4-aminofenilmetánszulfonsav (**12**) 3-helyzetében szubsztituált, az irodalomban ismeretlen származékait (**14**, **15**, **16**) állítottuk elő (4. ábra).



4. ábra

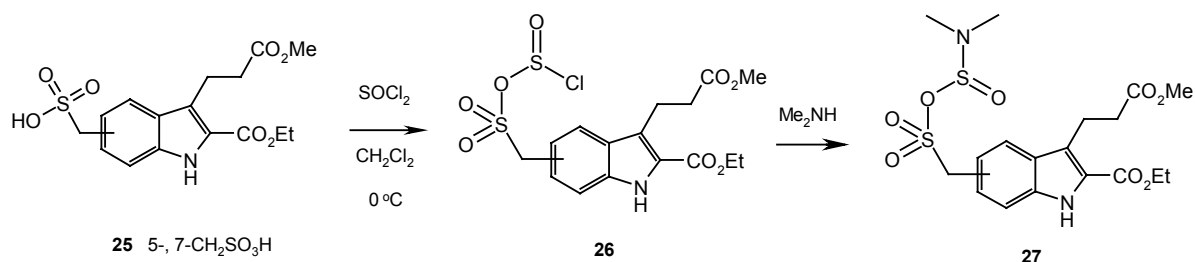
A **16** ortofeniléndiaminból benzimidazol-5-metánszulfonsavak, és benztriazolil-5-metánszulfonsav első képviselőihez – **18**, **19**, **20**- jutottunk és megállapítottuk, hogy **18**, **19** szulfonsavak alkalmasak az 5-klórmetil-benzimidazolok – **21**, **22** – előállítására (5. ábra). A klórmetil-benzimidazolok hidrolízisre érzékeny molekuláknak bizonyultak, így dimetilamino-származékaik – **23**, **24**- formájában izoláltuk és jellemeztük e vegyületeket. Ezideig a halometil-benzimidazolokat *N*-védőcsoportok alkalmazásával állították elő, így szintézisünknek nemcsak elméleti hanem gyakorlati jelentősége is van.



5. ábra

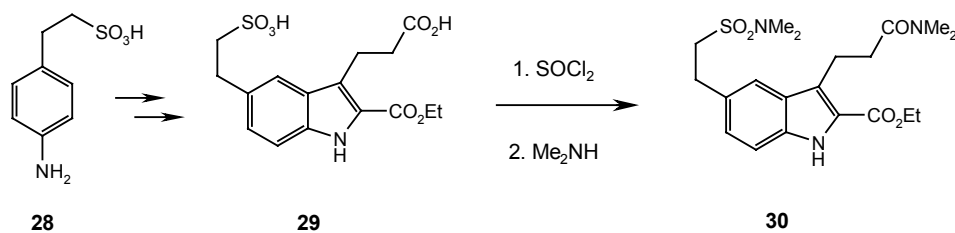
A benzotriazolilmetánszulfonsav (**20**) a szulfonsavklorid-képzés körülményei között elbomlott, itt valószínűleg csak védőcsoport alkalmazásával állítható elő az 5-klórmetil-benzotriazol.

Tanulmányoztuk az 5 klórmetil-indolok képződésének mechanizmusát 4 indolilmetánszulfonsavakból (6. ábra). Egy szulfonsav-szulfinsav vegyes anhidrid félklorid (**26**) típusú köztitermék dimetilaminnal csapdába ejtett származékát (**27**) néhány esetben FAB-MS módszerrel sikerült kimutatnunk, azonban a molekula az alkalmazott preparatív módszerekkel szemben instabilnak bizonyult, a feldolgozás során a megfelelő szulfonsav dimetilamin sójához jutottunk, így a további jellemzését nem tudtuk elvégezni.



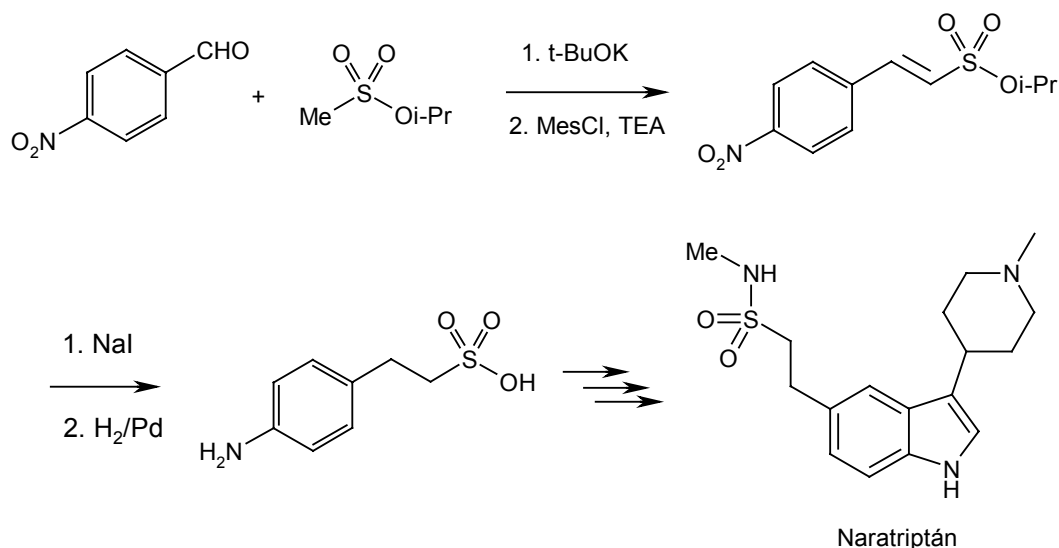
6. ábra

A mechanizmus vizsgálatával kapcsolatban arra is kíváncsiak voltunk, vajon ez a sajátos reakció csak a 4-, 5-, 6- és 7-indolilmetánszulfonsavakra, vagy a homológokra is jellemző? A kérdés eldöntésére 4-aminofeniletánszulfonsavból (**28**) 5-indoliletánszulfonsavat (**29**) állítottunk elő. Ez a homológ már szokásos szulfonsavként viselkedett, azaz SOCl_2 -vel forralva szulfonsavkloridot adott, amelyet N,N-dimetilamidja (**30**) formájában izoláltunk és azonosítottunk (7. ábra).



7. ábra

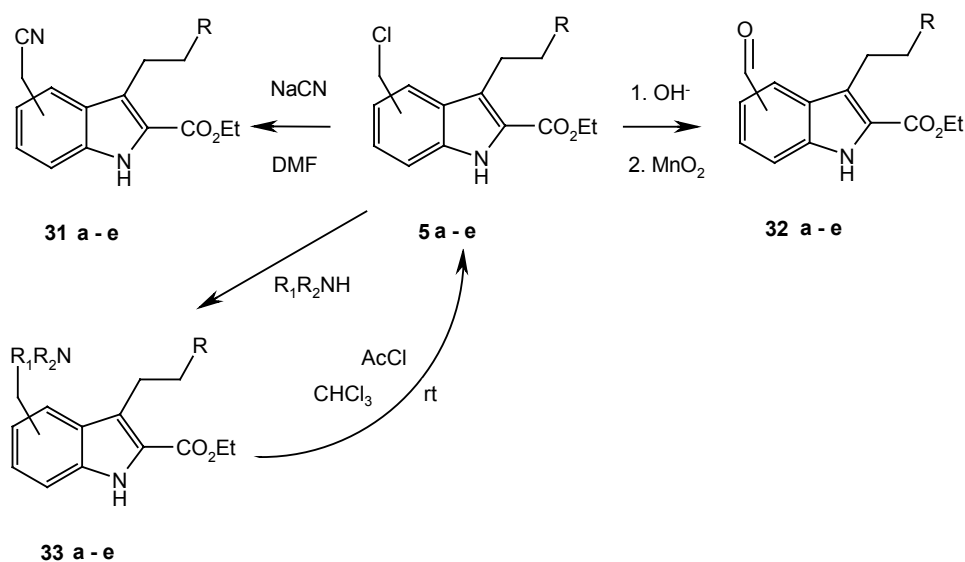
A 4-aminofeniletánszulfonsav (**28**) előállítására kidolgozott új eljárásunk egyben lehetővé tette a Naratriptán migrénellenes szer gazdaságos és szabadalomképes előállítását is. Az izopropilmezilát és a 4-nitrobenzaldehyd két lépésben megvalósított kondenzációján alapuló előállítás jóval egyszerűbb és gazdaságosabb mint **28** ismert előállításai (8. ábra). A Naratriptán előállítása során kimutattuk, hogy az izopropil csoport a szulfonsavészter funkció kitűnő védőcsoportja számos szerves kémiai alapfolyamatban.



8. ábra

Vizsgáltuk az 5 klórmethyl-indolok nukleofil szubsztitúciós reakcióit hidroxid- és cianid anionnal, illetve szekunder aminokkal (9. ábra). Ezek az átalakulások első ránézésre nem tűnnek különösen érdekesnek, hiszen egy benzilhelyzetű szénatom nukleofil szubsztitúciós reakciója az egyik legmegbízhatóbb átalakulás a szerves kémiában. A többszörösen szubsztituált indolok előállítása során a legfontosabb kritérium a kérdéses helyettesítő kialakítására alkalmazott eljárás toleranciája a már meglévő indol helyettesítőkhöz szemben. A legalább egy szénatomot tartalmazó, 4-, 5-, 6-, vagy 7-helyzetű, továbbalakításra alkalmas szubsztituenseket általában halogén-lítium cserével, vagy a karboxi csoport redukciójával (LAH) alakítják ki. Ezek az eljárások azonban nem engedik meg az indolvázon más, bázikus körülményekre érzékeny szubsztituensek jelenlétét (halogén, CO₂R, CO₂H), holott ezekre a szintézis későbbi lépéseiben, illetve a végtermékben gyakran van szükségünk. A mi

módszerünk az **5** klórmetil-indolok előállítása során csak savas illetve semleges körülményeket alkalmaz, így toleranciája a már meglévő szubsztituensekkel szemben éppen ellentétes az ismert módszerekével, és azt jól kiegészíti. Így az **5** klórmetil-indolok nukleofil szubsztitúciós reakciói olyan intermedierekhez vezethetnek, melyek indolvázis alkaloidok vagy farmakonok racionálisabb szintézisét teszik lehetővé.



9. ábra

Az észter, vagy klóretil csoportot tartalmazó **32** formilindolok például az eddig ismert módszerekkel nem, vagy csak körülményesen állíthatók elő.

Az **5** klórmetil-indolok hidrolízise során azt tapasztaltuk, hogy a 4- és 6-klórmetil-indolok sokkal lassabban szenvednek hidrolízist mint az 5- és 7-izomerek. A klórmetil-indolok metanolízise során ugyanezt a különbséget figyeltük meg. Az irodalomban nincs adat az 4-7-helyzetben regioizomer indolok reaktivitásának összehasonlítására így ez az első ilyen jellegű megfigyelés. Az indol π -elektronszerkezetét közelítő rezonancia határszerkezetekből kiindulva egyszerű magyarázatot adtunk a regioizomerek különböző sebességgel történő hidrolízisére (metanolízisére).

A klórmetil-indolok aminolízisével közel kvantitatív termeléssel **33** 4-, 5-, 6- és 7-dialkilaminometil-indol-2-karbonsavészterekhez jutottunk. Felismertük, hogy **33** terciér aminok acetilklorid jelenlétében, szobahőmérsékleten, néhány perces reakcióidővel, klórozott oldószerekben kvantitatív termeléssel a megfelelő klórmetil-indolokká alakulnak vissza. A reakció, amely a von Braun féle lebontás egy változatának tekinthető, amennyiben klórhangyasav észterek helyett acetilkloridot alkalmaz, jól ismert a dialkilaminometil-benzolszármazékok esetében, de az indolvegyületek körében új átalakításnak számít.

A reakció jelentőségét abban látjuk, hogy így már két klórmetil szinten van a kezünkben: az erősen poláris szulfometil csoport, és az apoláris dialkilaminometil csoport, ezek közül választhatunk a reakcióközeg polaritásának megfelelően. A módszer hátránya, hogy a dialkilaminometil-indolokat a megfelelő klórmetilindolokból állítjuk elő, így a dialkilaminometil csoport legfeljebb mint „klórmetil védőcsoport” szerepelhet újdonságként. Az elmúlt év során azonban sikerült megvalósítanunk az 5-, és 7-dialkilaminometil-indol-2-karbonsavészterek előállítását a Japp-Klingemann reakció és a Fischer-féle indolszintézis együttes alkalmazásával. A reakció kiinduló anyagai a 4-dialkilaminometil-anilinek illetve a 2-dialkilaminometil-anilinek, így a reakciósor teljesen analóg a klórmetil-indolok aminofenilmetánszulfonsavakból történő előállításával, az eltérés csak annyi, hogy a szulfometil csoport helyett dialkilaminometil csoport szerepel az 1. ábra intermedierjeiben ($R=CH_2CO_2Et$). A reakciósor minden lépése újnak számít, az irodalom tanúsága szerint a dialkilaminometil-anilineket még nem alkalmazták a Japp-Klingemann reakcióban, illetve a (dialkilaminometil)-fenilhidrazonokat sem alkalmazták még a Fischer-féle indolizációban. A klórmetil-indolok ezen az úton történő előállításának számos előnye van: a.) a klórmetil csoport kialakítása a dialkilaminometil-indolokból gyakorlatilag semleges körülmények között történik, amennyiben az acetilklorid hidrolizisét megakadályozzuk. Így e lépés más funkciós csoportok iránti toleranciája igen nagy, ami alapvető fontosságú a többszörösen szubsztituált indolszármazékok előállításánál. b.) Az indolváz kialakítása egy jól bevált, évtizedek óta alkalmazott módszerrel történik, amelyről igen sok kísérleti tapasztalat halmozódott fel a megvalósíthatóság, továbbá a funkciós csoportok iránti tűrőképesség tekintetében. (A többszörösen szubsztituált indolok előállításánál gyakori, hogy egy-egy érzékeny szubsztituens kialakításához új módszert kell kitalálni az indolváz felépítésére.) c.) egyszerű, könnyen hozzáférhető kiinduló anyagokat alkalmaz az indolváz kialakítására: a dialkilaminometil-anilinek könnyen előállíthatóak egy lépésben a megfelelő nitrobenzalhidekből és szekunder aminokból a redukív aminálás körülményei között.

Összefoglalva: olyan módszert dolgoztunk ki az 5-, és 7-klórmetil-indol-2-karbonsavészterek előállítására, amely egyszerűsége, funkciós csoportok iránti toleranciája tekintetében messze felülmúlja az irodalomban eddig leírt, legalább egy szénatomot tartalmazó szubsztituenssel regio szelektíven helyettesített indolszármazékok előállítását.

A módszer alkalmazható a 4- és 6-dialkilaminometil-indol-2-karbonsavészterek, illetve a 4- és 6-klórmetil-indol-2-karbonsavészterek előállítására is, ebben az esetben a Fischer szintézis 4-, és 6-regioizomerek keverékéhez vezet. Jelenleg a szétválasztásukra alkalmas módszer kidolgozását végezzük.

Azt is vizsgáltuk, vajon a dialkilaminometil csoport a 2- és 3-helyzetben szubsztituálatlan indolok esetében is alkalmazható mint klórmetil szinten? E célból 4-, illetve 5-N,N-dialkilkarbamoil-indolokat állítottunk elő a Batcho-Leimgruber módszerrel. A karbamoil funkció aminometil csoporttá történő redukciója azonban még nem sikerült, megvalósításán dolgozunk.

Az elmúlt évben egy közleményünk jelent meg :

Facile Synthesis of 4-, 6- and 7-Formyl-1*H*-Indole-2-Carboxylates: the CH₂SO₃H Functionality as a Masked Formyl Group by B. Pete, Á. Szöllősy and B. Szokol, J. Het. Chem. 2006, 43, 1331-1335

Továbbá egy közleménytervezetet küldtünk el publikálásra:

A facile synthesis of 5(6)-(chloromethyl)benzimidazoles: replacement of a sulfonic acid functionality by chlorine by B. Pete, B. Szokol and L. Tőke (J. Het. Chem.)

A „4-, 5-, 6- and 7-Indolyl-Mannich Bases: an Expedient Source of 4-, 5-, 6- and 7-(Chloromethyl)indoles” című közleménytervezetet amelyet már korábban elküldtünk publikálásra, visszavontuk, mert ezeket a vegyületeket az előállításukkal együtt kívánjuk külön-külön publikálni.

Nem publikáltuk még : A 2-H(alkil)-3-alkil-indolilmetánszulfonsavak előállítását és reakcióit

 A klórmetil-indolok nukleofil szubsztitúcióját cianid anionnal

 A dialkilaminometil-indolok előállítását Japp-Klingemann ill. Fischer reakcióval és reakcióikat acetilkloriddal.

Mint hogy a munka egy jelentős részét még nem publikáltuk, ezért szeretném kérni a beszámoló nyilvánosságra hozatala időpontjának elhalasztását.