



α -AZIDO-KETONOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ÁTALAKÍTÁSAIK

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

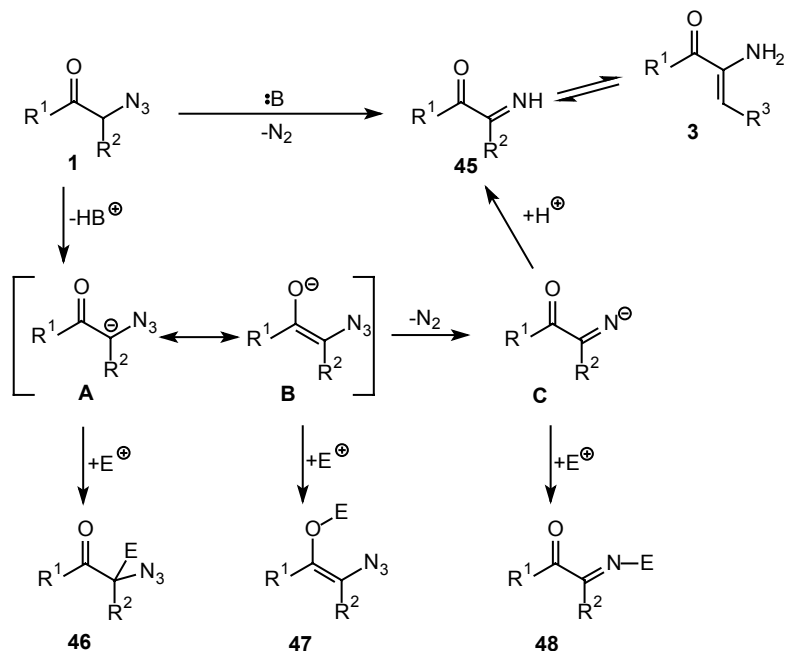
*Készítette:
Juhászné Tóth Éva*

*Témavezető:
Dr. Patonay Tamás
egyetemi docens*

**Debreceni Egyetem
Debrecen, 2002.**

1. Az értekezés előzményei és célkitűzése

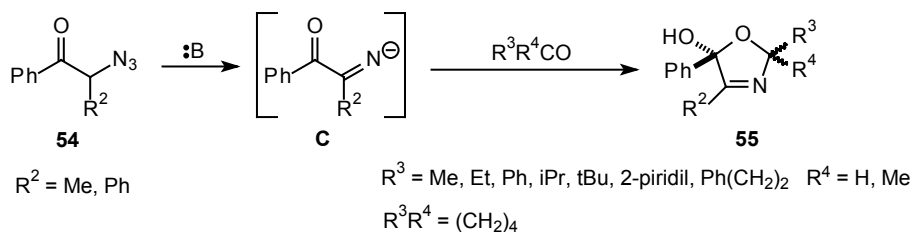
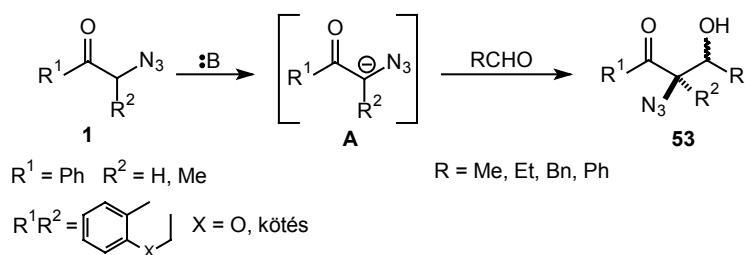
Az **1** α -azido-ke-tonok jellemző sajátsága az α -hidrogénnek az egyszerű ke-tonokéhoz képest megnövekedett savassága. Az α -helyzetben hidrogént tartalmazó származékok bázis hatására könnyen nitrogént veszítenek a megfelelő **45**¹ α -imino-ke-tonok képződése közben. Abban az esetben, amikor az α -imino-ke-tonok β -helyzetében hidrogén található, akkor a **45** iminek a megfelelő **3** α -amino-enonokká tautomerizálódhatnak. Ily módon tehát lehetőség nyílik az α -azido-ke-tonokból kiindulva α -helyzetben aminocsoportot hordozó aliciklusos és heterociklusos enonok, valamint olyan nyíltláncú enamionok szintézisére, amelyek β -pozíciójában konjugatív stabilizáló hatást kifejtő csoport található.



A reakció anionos intermedierei (**A**, **B**, **C**) elektrofilekkel elvben elfoghatók, azonban mindössze néhány közlemény ismert, amelyekben ezeket, mint nukleofileket alkalmazzák.

Patonay és Hoffman tanulmányozták az α -azido-ke-tonoknak bázis jelenlétében aldehidekkel és ke-tonokkal lejátszódó reakcióját. Az alkalmazott szubsztrátoktól és reakciókörülményektől függően vagy az **53** 2-azido-3-hidroxi-ke-tonok vagy az **55** 2,5-dihidro-5-hidroxi-oxazolok keletkeztek, amely termékek képződése egyértelműen az **A**, illetve a **C** intermedierek és az elektrofil karbonil centrum reakciójával értelmezhető.

¹ A tézisekben a vegyületek számozása megegyezik a disszertációban használttal.



Doktori munkám célja különböző α -azido-ke-tonok szintézise, valamint ezekből kiindulva új szén-szén kötések kialakítása volt. Patonay és Hoffman kísérletei megmutatták hogy az α -azido-ke-tonokból generált **A** karbanion C-elektrofilekkel elfogható. Ezeket a kezdeti eredményeket kívántam maximálisan kiterjeszteni, az elektrofilek minél szélesebb körét alkalmazva és a reakciókörülményeket optimalizálva. További cé-lom volt a kapcsolt termékek szintetikus alkalmazhatóságának feltérképezése.

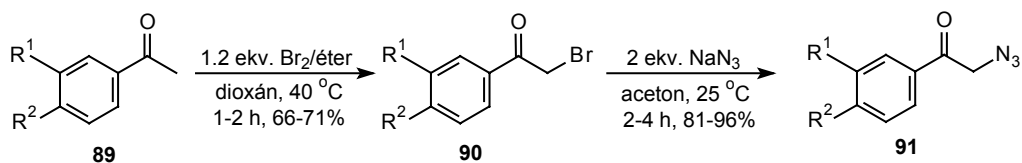
2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Szintetikus munkánk során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit egyaránt alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, míg a reakcióelegyek tisztítására a oszlop-kromatográfiát alkalmaztuk. Az előállított vegyületek karakterizálására, azonosítására és szerkezetének igazolására a klasszikus analitikai eljárások (elemanalízis, olvadáspont meghatározása) mellett rutinszerűen alkalmaztuk a modern IR, MS, ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiai módszereket. Néhány esetben a relatív konfiguráció meghatározására röntgenkristallográfiát is igénybe vettünk.

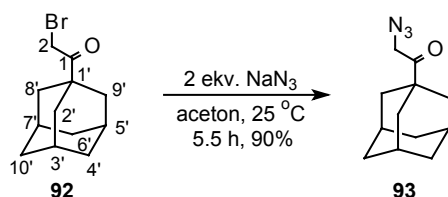
3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1. α -Azido-ke-tonok előállítása és tömegspektrometriai vizsgálata

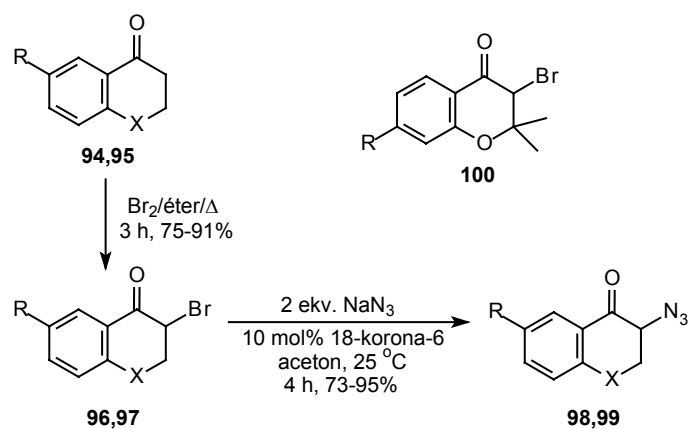
Az α -azido-ke-tonokat a megfelelő brómszármazékokból nátrium-aziddal végzett nukleofil szubsztitúciós reakcióval állítottuk elő. A **90** bróm-acetofenonoknak acet-onban, szobahőmérsékleten végrehajtott reakciójával kitűnő hozammal keletkeztek a **91** azido-ke-tonok. Azonos reakciókörülményeket alkalmazva nagyon jó hozammal tudtuk az 1-(1-adamantil)-2-azido-etanont (**93**) is előállítani.



89-91	a	b	c	d	e	f	g
R ¹	H	H	H	H	H	H	MeO
R ²	H	MeO	F	Cl	NO ₂	Ph	H

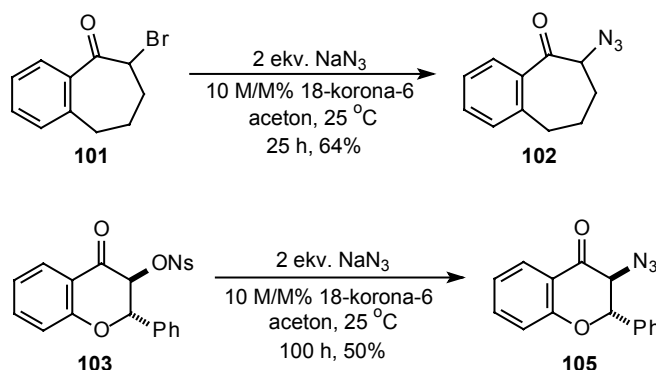


A **98** 3-azido-kromanonok szintézise során ahhoz, hogy azokat a **96** bróm-ke-tonokból rövid idő alatt és jó kitermeléssel kapjuk, 10 mol% 18-korona-6 fázistranszfer katalizátort kellett alkalmaznunk. Ezzel a módszerrel, bár gyenge hozammal (26%), még a nagyon érzékeny 3-azido-1-tiokromanont (**99a**) is sikerült előállítanunk.



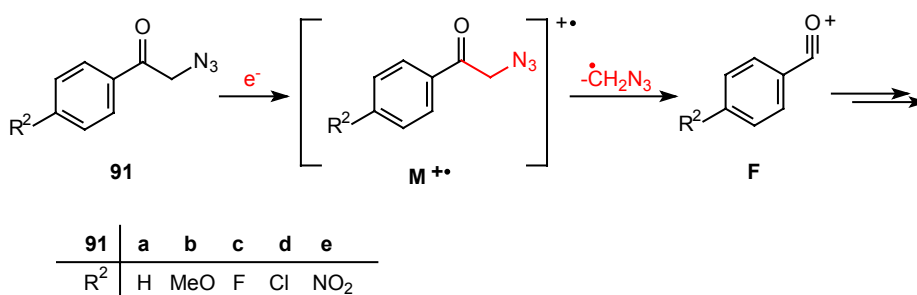
94-102	a	b	d	h	94,96,98	95,97,99
R	H	MeO	Cl	Me	X	O
						S

A kromanonoknál alkalmazott reakciókörülmények között jó hozammal szintetizáltuk a 2-azido-benzoszuberont (**102**), míg a megfelelő **103** nozilátból kiindulva a *transz*-3-azido-flavanont (**105**) kaptuk.

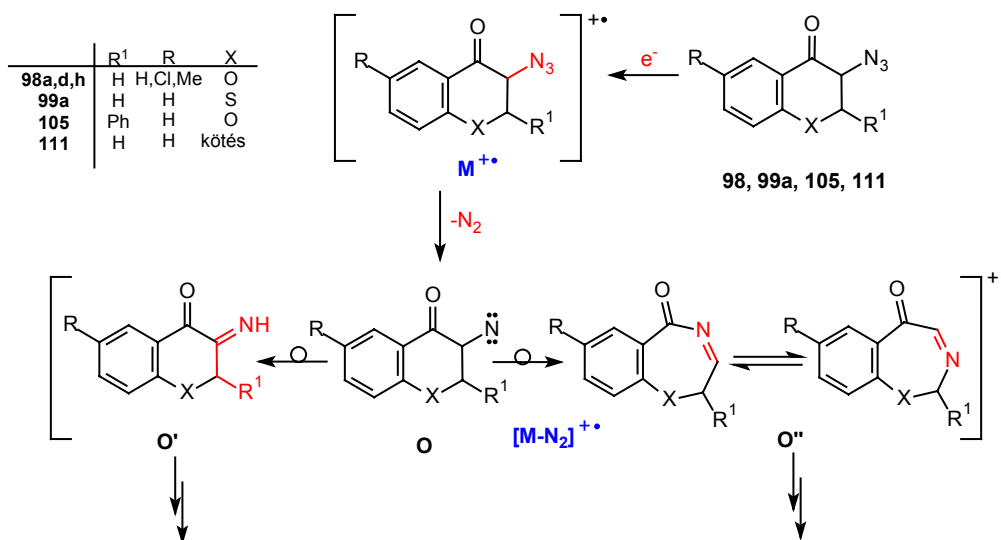


Megjegyzendő, hogy ez utóbbi **105** azido-ke-ton, valamint a **98**, **99a** 3-azido-(tio)-kromanonok szintézisében elért eredményeink nagy jelentőségűek, mivel ezidáig ezeket a vegyületeket szubsztitúciós reakcióval nem, vagy csak igen gyenge hozammal tudták előállítani. Kísérleteink során egyedül a **100a**, **100b** brómszármazékokból nem sikerült a megfelelő 3-azido-2,2-dimetil-kromanonokat szintetizálnunk, amelyet a 2-helyzet sztérikus zsúfoltságával értelmeztünk.

Részletesen tanulmányoztuk és elemeztük a **91** α -azido-acetofenonok és a **98**, **99a**, **105**, **111** α -azido-benzo-(hetera)ciklanonok tömegspektrometriai viselkedését. Megállapítottuk, hogy a **91** azidok között molekulaion csak a 4'-metoxi-acetofenon (**91b**) esetében mutatható ki, bár intenzitása itt is nagyon kicsi. A báziscsúcsot minden vegyület esetében az [M-CH₂N₃]⁺ tömegű F kation adta.

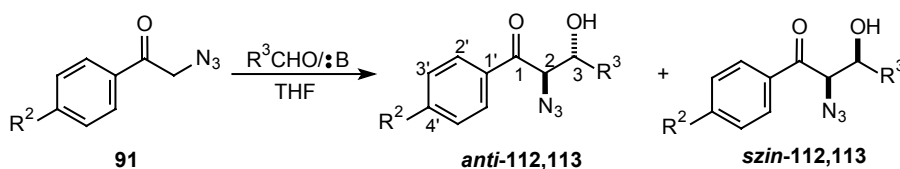


A **98**, **99a**, **105**, **111** gyűrűs azidok körében a molekulaion, a **105** azid kivételével, minden esetben detektálható volt. A fragmentáció az azidokra jellemző módon nitrogénvesztéssel indult, majd az O nitrén kétirányú átalakulásából származó O' és O'' intermedierek fragmentációja játszó-dott le.



3.2. α -Azido-ke-tonok bázisindukált reakciója aldehidekkel: 2-Azido-3-hidroxi-ke-tonok előállítása és átalakításaik 2-acil-aziridinekké és 2-acil-spiroaziridinekké

Munkánk következő lépéseként szisztematikusan vizsgáltuk az előállított α -azido-ke-tonok bázikus körülmények között aldehidekkel lejátszódó reakcióját. A reakciókörülmények optimalizálása után, a **91** α -azido-acetofenonokat vízmentes tetrahydrofuranban, katalitikus mennyiségű DBU jelenlétében acetaldehiddel és propionaldehiddel reagáltatva változó hozammal (30-82%) kaptuk a **112**, **113** α -azido- β -hidroxi-ke-tonokat. A reakciókban a termékek *szin*- és *anti*-diasztereomer keverékét kaptuk, a reakciókat kis diasztereoselektivitás (d.e. = 0-32%) és *szin*-preferencia jellemezte. Az izomerek relatív konfigurációját a C-2 és C-3 metin protonok csatolási állandója alapján határoztuk meg. Az aromás gyűrűhöz 4-helyzetben kapcsolódó elektronvonzó szubsztituensek jelentősen csökkentették az izolált hozamot.

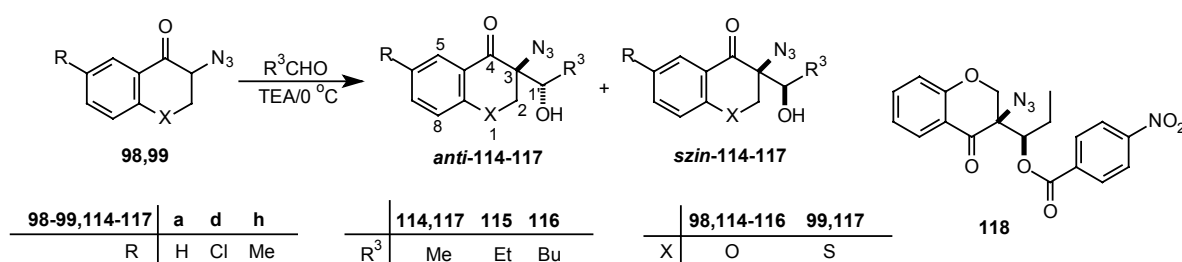


91, 112-113	a	b	c	d	e
R ²	H	MeO	F	Cl	NO ₂

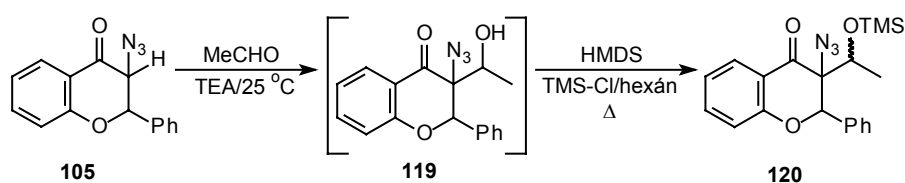
	112	113
R ³	Me	Et

A reakciókat kiterjesztettük a **98**, **99a** heterociklusos azidokra is. Ebben az esetben az optimális reakciókörülménynek 1 ekvivalens trietil-amin bázis alkalmazása és az aldehidek

nagyon nagy feleslegének, a reakcióelegy oldószereként való alkalmazása bizonyult. A **114-117** heterociklusos azido-alkoholok jó hozammal (60-74%) keletkeztek. Minden esetben a termékek *szin*- és *anti*- izomerének keverékéhez jutottunk. Az acetofenon származékokhoz hasonlóan a reakciókat a legtöbb esetben (kivéve a **116a** és **117a** termékeket, ahol d.e. = 34 és 56%) itt is kis diasztereoselektivitás (d.e. = 12-16%) és *szin*-preferencia jellemezte. Az egyes izomerek konfiguráció hozzárendelését a **118** 4-nitro-benzoát származék röntgenkristallográfiás vizsgálatával, valamint a diasztereomerek NMR spektrális jellemzői alapján tudtuk elvégezni.



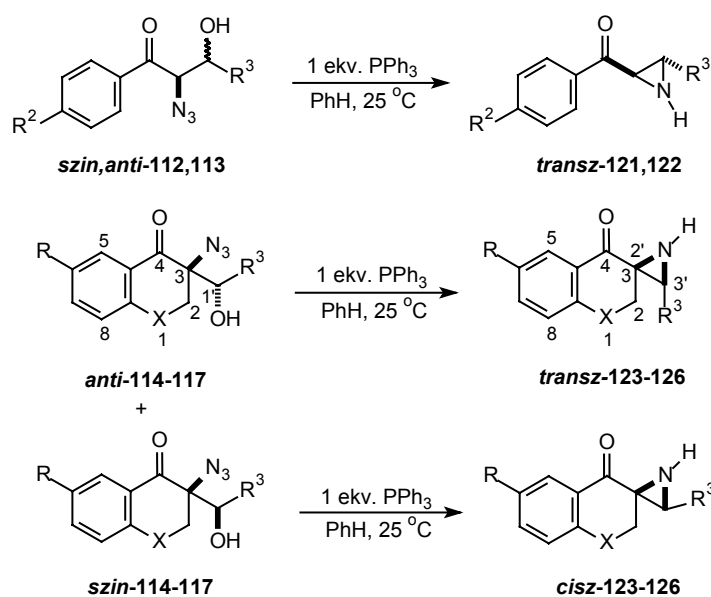
A *transz*-3-azido-flavanonból (**105**) keletkezett aldol terméket a **120** (trimetil-szilil)-oxi-származék formájában sikerült izolálnunk. Ezzel igazoltuk, hogy a szén-szén kötés kiépülése még ilyen bonyolult, szterikusan zsúfolt esetben is lejátszódik.



Az eredményeink világosan mutatják, hogy az általunk szén-szén kötés kialakítására kidolgozott módszer általánosan alkalmazható mind az alifás, mind pedig a gyűrűs α -azido-ke-tonok esetében.

Az így előállított α -azido- β -hidroxi-ke-tonok értékes trifunkciós vegyületek, amelyek könnyen és szelektíven tovább alakíthatók. A számos lehetőség közül az aziridinek szintézisét vizsgáltuk részletesen.

A **112**, **113** alifás azido-alkoholokat trifenil-foszfínnal vízmentes benzolban szobahőmérsékleten reagáltatva gyenge hozammal (3.1-32%) keletkeztek a **121**, **122** *transz*-aziridinek. A gyűrűzárási reakció hatékonyságát a fenilcsoport elektronvonzó szubsztituensei jelentősen csökkentették, a nitrocsoport esetében nem is keletkezett termék.



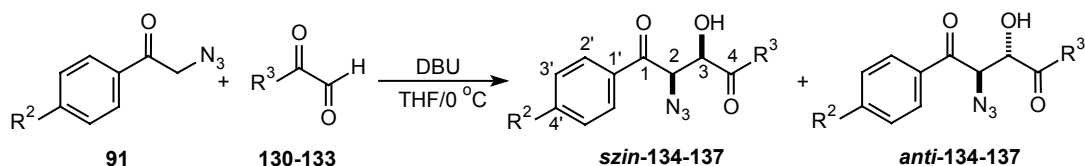
112-117, 121-126	a	b	c	d	e	h		112,114,121,123,126	113,115,122,124	116,125
R ²	H	MeO	F	Cl	NO ₂	Me	R ³	Me	Et	Bu
	114-116, 123-125		117,126							
X	O		S							

A **114-117** gyűrűs α -azido- β -hidroxi-ketonok analóg reakciói már sokkal jobb hozammal (32-63%) szolgáltatták a megfelelő **123-126** spiroaziridineket, amelyeket ezzel a módszerrel először mi szintetizáltunk. Ez utóbbi reakciókban az aziridinek *cisz*- és *transz*-izomereinek keveréke képződött. Az aziridin gyűrűk relatív konfigurációját a **123a** vegyület *cisz*- és *transz*-izomerének 2D $\{^1\text{H}\}$ - ^1H NOE mérésével határoztuk meg. A ciklizáció sztereokémiai lefutásának vizsgálata során megállapítottuk, hogy a reakció diasztereospecifikus és diasztereoszelektív.

3.3. α -Azido-ketonok bázisindukált reakciója α -oxo-aldehidekkel és α -oxo-észterekkel: 2-Azido-3-hidroxi-1,4-dionok, 3-azido-4-oxo-butenoátok előállítása és átalakítása 3-acil-5-szubsztituált-izoxazolokká és triszubsztituált-2H-azirinekké

Az α -azido-ketonok bázikus körülmények között C-elektrofilekkel lejátszódó reakciójának vizsgálatát kiterjesztettük összetettebb karbonil vegyületekre is. A **91**, **98** és **102** azidokat α -oxo-aldehidekkel és α -oxo-észterekkel reagáltattuk.

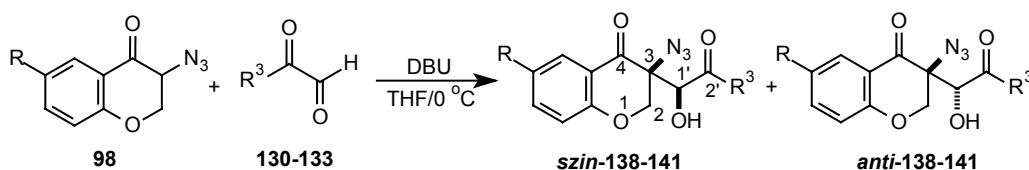
A **91** α -azido-acetofenonokat a **130-132** aril-glioxálokkal és *t*-butil-glioxállal (**133**) reagáltatva a már korábban is alkalmazott reakciókörülmények között (DBU/THF) jó kitermeléssel (52-84%) kaptuk a várt **134-137** aldol termékeket.



91, 134-137	a	b	c	d	130,134	131,135	132,136	133,137	
R ²	H	MeO	F	Cl	R ³	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	tBu

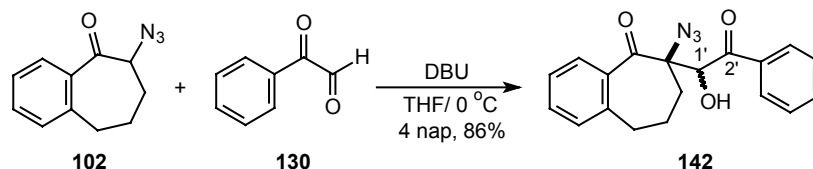
A **134-137** 1,4-diketonok ebben az esetben is *szin*- és *anti*- diasztereomerek keverékei voltak. Az izomerek relatív konfigurációját a *szin-134b* származék röntgenkristallográfiás vizsgálata után az egyes izomerek jellemző NMR spektrális különbségei alapján határoztuk meg. A reakciókat közepes és jó diasztereoselektivitás (d.e. = 52-74%) és *szin*-preferencia jellemezte. A reakciók regioszelektívek voltak, az izolált hozamot a 4'-helyzetben kapcsolódó szubsztituensek sem a konverziót, sem a kitermelést nem befolyásolták számottevően.

A **98** heterociklusos azidokat a **130-133** α -oxo-aldehidekkel reagáltatva, kitűnő hozammal (általában magasabb, mint 80%) kaptuk a **138-141** azido-alkoholokat, amelyek itt is *szin*- és *anti*-diasztereomerek keverékei voltak.

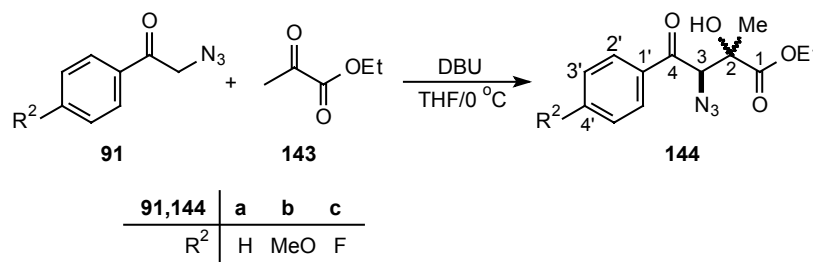


98, 138-141	a	d	h	130,138	131,139	132,140	133,141	
R	H	Cl	Me	R ³	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	tBu

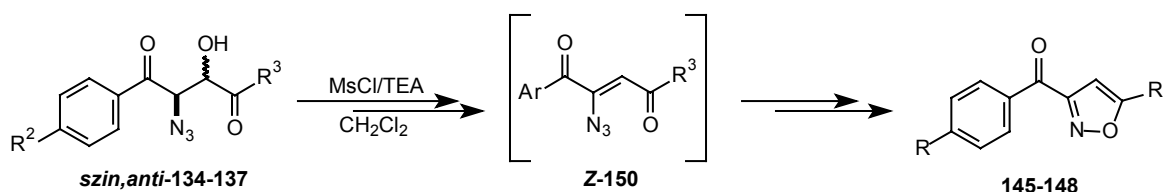
Az izomerek térszerkezetének hozzárendelését az *anti-138h* vegyület röntgenkristallográfiás vizsgálatát követően, a diasztereomerek NMR spektrumában található jellemző különbségek alapján tudtuk elvégezni. A **138-141** termékek képződését gyengébb diasztereoselektivitás (d.e. = 16-34%) jellemezte, de a korábbi esetekben tapasztalt *szin*-preferencia ebben az esetben is megfigyelhető volt (kivéve a **141h** terméket, amelyet gyenge *anti*-preferencia jellemezte). A homociklusos 2-azido-benzosuberon (**102**) fenil-glioxállal (**130**) lejátszódó kapcsolási reakciója, bár közepes konverzióval (54%), de szintén a várt **142** aldol terméket szolgáltatta.



Az elektrofilek körét tovább szélesítendő, kísérleteket végeztünk α -oxo-észterekkel is. A **91** α -azido-acetofenonok etil-piruváttal (**143**) lejátszódó reakciójának **144** aldol termékei azonban a **144b** származék kivételével instabilak voltak, tisztítás során *retro*-aldol hasadással a kiindulási anyaggá alakultak vissza.



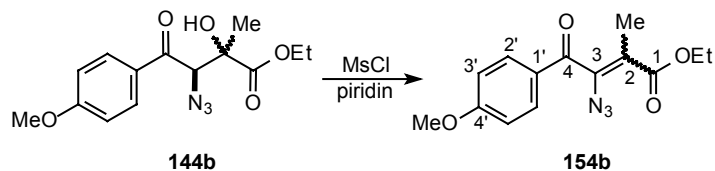
A **134-137** 2-azido-3-hidroxi-1,4-dionok és a **144** 3-azido-2-hidroxi-4-oxo-butanoátok értékes tetrafunkcionalizált szintonok, amelyek funkciós csoportjai szelektíven továbbalakíthatók. Szintetikus felhasználási lehetőségeik vizsgálata során ezen vegyületek vinil-azidokká való átalakíthatóságát tanulmányoztuk részletesen. A **134-137** adduktokat mezilát származékaikon keresztül kíséreltük meg vinil-azidokká alakítani, azonban a reakcióelegyekből a várt termékek helyett, amint azt szerkezetvizsgáló módszerekkel és kémiai korrelációval is igazoltuk, a **145-148** 3-acil-5-szubsztituált-izoxazolokat izoláltuk közepes hozammal (23-63%).



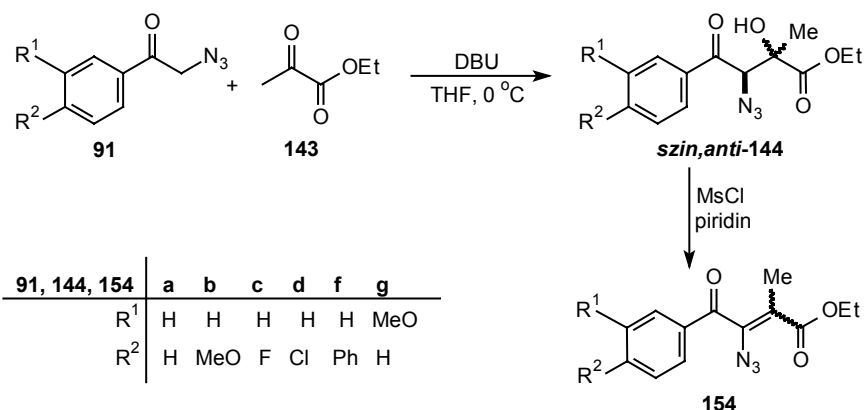
134-137, 145-148	a	b	c	d	134,145	135,146	136,147	137,148	
R^2	H	MeO	F	Cl	R^3	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	tBu

Az izoxazolok keletkezése a reakcióban feltehetően közttermékként megjelenő, szobahőmérsékleten is instabil **Z-150** *Z*- β -azido- α,β -telítetlen-kezonokból vezethető le. Annak további bizonyítéka, hogy valóban ez a **Z-150** vinil-azid a reakció köztiterméke az, hogy a

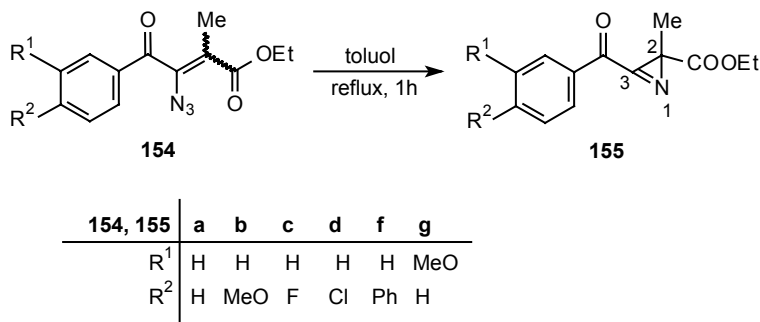
144b piruvát adduktot piridinben mezil-kloriddal reagáltatva a **154b** vinil-azidhoz jutottunk. Ez a származék β -azido- α,β -telítetlen-keton egységet nem tartalmaz, ezért szobahőmérsékleten stabil.



A **154b** vinil-azid sikeres előállítása és stabilitása alapján kísérleteket végeztünk a rokon szubsztituált származékok előállítására is. Arra a korábbi megfigyelésünkre alapozva, hogy az intermedier **144** alkoholok a a feldolgozott reakcióelegyben kimutathatók és csak a tisztítás során szenvednek *retro*-aldol hasadást, a kapcsolás reakcióelegyét az oldószer eltávolítása után azonnal mezilezési és eliminációs reakcióba vittük és jó összhozammal (35-51%) kaptuk a **154** vinil-azidokat.



Megvizsgáltuk a **154** vinil-azidok termolitikus úton való továbbalakíthatóságát és megállapítottuk, hogy toluolban forralva közepes és jó hozammal (33-70%) keletkeznek a **155** triszubsztituált *2H*-azirinek. Analóg azirinek előállítására az irodalomból mindössze egyetlen példát ismerünk.



Végeredményben elmondható, hogy doktori munkám során sikerült a kitűzött célokat megvalósítanom. Számos nyíltláncú, aliciklusos és heterociklusos α -azido-ketont állítottam elő jó hozammal, majd azokat sikeresen kapcsoltam különböző elektrofilekkel. Ezzel igazoltam, hogy az α -azido-ketonok bázikus közegben a C-elektrofilek széles körével kapcsolhatók, ami egy új, általánosan használható szén-szén kötés kiépítési módszert kínál. Az ezekben a reakciókban keletkező értékes tri- és tetrafunkcionalizált adduktokból kiindulva új eljárást dolgoztam ki spiroaziridinek, 3-acil-5-szubsztituált-izoxazolok és triszubsztituált 2H-azirinek előállítására.

4. A doktori értekezés tárgykörében megjelent közlemények, előadások és posztterek listája

Közlemények

1. Tamás Patonay, Éva Juhász-Tóth, Attila Bényei

Base-Induced Coupling of α -Azido Ketones with Aldehydes - An Easy and Efficient Route to Trifunctionalized Synthons 2-Azido-3-hydroxy Ketones, 2-Acylaziridines, and 2-Acylspiroaziridines
Eur. J. Org. Chem. **2002**, 285-295.

2. Éva Juhász-Tóth, Tamás Patonay

Synthesis of Tetrafunctionalized 2-Azido-3-hydroxy-1,4-diones and Their Transformation into 5-Substituted 3-Acylisoxazoles
Eur. J. Org. Chem. **2002**, 3055-3064.

3. Tamás Patonay, József Jekő, Éva Juhász-Tóth

Synthesis of Ethyl 3-Aroyl-2-methyl-2H-azirine-2-carboxylates via Ethyl 4-Aryl-3-azido-2-methyl-4-oxobut-2-enoates
Heterocycles, közlésre beküldve

4. Tamás Patonay, Zoltán Dinya, József Jekő, Éva Juhász-Tóth, Attila Kiss-Szikszai

E I Fragmentation of α -Azido Ketones
J. Mass Spectrom., összeállítás alatt

Előadások

1. Juhász-Tóth Éva, Patonay Tamás

α -Azido-ke-tonok előállítása és felhasználásuk heterociklusok szintézisében

MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Előadóü-lése, 1999. 05. 27-28, Balatonszemes

2. Juhászné Tóth Éva

α -Azido-ke-tonok előállítása és felhasználásuk heterociklusok szintézisében

XXII. Kémiai Előadói Napok, 1999. 11. 1-3, Szeged

3. Juhász-Tóth Éva, Patonay Tamás

Újabb eredmények az α -azido-ke-tonok transzformációi területén

MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Előadóü-lése, 2000. 05. 25-26, Balatonszemes

4. Juhász-Tóth Éva, Patonay Tamás

3-Azido-kromanonok és egyéb α -azido-ke-tonok kapcsolása 1,2-diketonnokkal és 2-oxo-karbonsavészterekkel

MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság Előadóü-lése, 2000. 12. 11., Budakalász

5. Kiss Attila, Juhász-Tóth Éva, Patonay Tamás, Dinya Zoltán

α -Azido-ke-tonok, 3-azido-kromanonok és flavanonok tömegspektroszkópiás vizsgálata

MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság Előadóü-lése, 2000. 12. 11., Budakalász

6. Juhász-Tóth Éva, Patonay Tamás

3-Acil-5-szubsztituált izoxazolok előállítása α -azido-ke-tonokból

MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Előadóü-lése, 2002. 05. 23-24, Balatonszemes

Poszterek

1. Éva Juhász-Tóth, Tamás Patonay,

New Synthesis of 2-Acylaziridines from 2-Azido-3-hydroxyketones

17th International Congress of Heterocyclic Chemistry, August 1-6, 1999, Vienna, Austria

2. Tamás Patonay, Éva Juhász-Tóth

α -Azido-ketones as Precursors of Versatile Tetrafunctionalized Building Blocks

8th Belgian Organic Synthesis Symposium, July 10-14, 2000, Ghent, Belgium

3. Éva Juhász-Tóth, Tamás Patonay

α -Azido-ketones as Precursors of Versatile Tetrafunctionalized Building Blocks

8th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, September 24-27, 2000, Bled, Slovenia

4. Attila Kiss-Szikszi, Éva Juhász-Tóth, Zoltán Dinya, Tamás Patonay

Mass Spectrometric Studies of α -Azido-ketones

19th Informal Meeting on Mass Spectrometry, 29 April-3 May, 2001, Noszvaj

5. Éva Juhász-Tóth, Tamás Patonay

Simple Synthesis of Isoxazole Derivatives and Vinyl Azides from α -Azido Ketones

9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, June 16-20, 2002, Tatranská Lomnica, Slovak Republic