

## Az újrainduló Magyar Kémiai Folyóirat üdvözlése

Több mint féléves kényszerszüneteltetés után újra indul a több mint százéves Magyar Kémiai Folyóirat kiadása. Nem havonta, hanem negyedévenkénti megjelentetéssel, de azzal az eredeti célkitűzéssel, hogy orgánuma legyen a hazai kémikus értelmiségnek, és egyúttal tájékoztatást adjon a hazai és külföldi élenjáró tudományos műhelyek munkájáról és a legszélesebb olvasókört is érdeklő, legújabb eredményekről.

A lapkiadás váratlan leállításának oka a lap gondozójának, a Magyar Kémikusok Egyesületének hirtelen feltornyosult pénzügyi nehézségeiből adódott. A leállítást követően különböző vélemények és kritikák hangzottak el a lapszerkesztés és fenntartás költségeit illetően. A lapkiadás további sorsával, megjelentetésével kapcsolatos viták során pedig indulatoktól sem mentes vélemények és nézetek csaptak össze.

Végül is a Magyar Kémikusok Egyesületének ezévi, májusi Közgyűlésén került megvitatásra és döntésre a Folyóirat sorsa, mikor is a résztvevők jelentős többsége (közel 80 %-a) a Folyóiratnak önálló lapként történő megtartása mellett foglalt állást. Pénzügyi okokból egyenlőre nem havonta, hanem negyedévenként történő megjelentetéssel.

A szinte elsöprő többséggel történt közgyűlési állásfoglalás azt mutatta, hogy a hazai kémikus értelmiség megbecsülve a múlt hagyományait és erőfeszítéseit, ma is fontosnak tartja a lapnak korunk követelményeihez illesztett, megújított változatának megtartását.

Abban, hogy a Közgyűlés során egyértelmű állásfoglalás születhessen, nagy szerepe volt annak, hogy Sohár Pál akadémikus, az ELTE professzora — az ügy sikere érdekében — elvállalta a megújuló lap szerkesztési irányelveinek kidolgozását, és 2 év időtartamra a főszerkesztői munka elvégzését. Az új irányelvek garantálták, hogy a viták során kritikát kapott korábbi szerkesztési, tipográfiai, helyesírási stb. hibák kiküszöbölhetők lesznek, a szakmai lektori követelmények fokozottabb ellenőrzésre kerülnek, és a közlemények összetétele szélesebb olvasótáborát megcélozva, színesebbé válik.

A Folyóirat megtartásának érdekében, több fórumon is kifejtett erőfeszítéseikért, és a főszerkesztői munka elvállalásáért köszönet illeti Sohár Pál akadémikust. A fennmaradás megvalósíthatóságának megteremtésében vállalt lelkiismeretes munkájáért köszönet illeti a MKE vezetőségi munkájában résztvevő, mindazon személyeket is, akik a fenntartáshoz szükséges anyagi és technikai feltételekkel kapcsolatos előzetes számításokat részrehajlás nélkül, elvégezték, a kiadás módját megtervezték. Köszönet illeti a Gyógynövény-kutató Intézetet, a Veszprémi Egyetem Mérnöki Karát, az ELTE TTK-t, továbbá a Miskolci Egyetem Kutatóintézetének vezetőségét, a lapkiadás fennmaradása érdekében tett anyagi (és technikai) támogatásuk felajánlásáért. Végül, de nem utolsósorban hálás köszönet illeti a hazai kémikus értelmiség nevében delegált közgyűlési résztvevők népes taborát, mely látványos szavazási eredményével kiállt a 109 éves Magyar Kémiai Folyóirat fenntartása és eredeti küldetésének megtartása mellett.

Őszintén kívánom, mind az újonnan megindított lap szerkesztési és kiadási munkájában résztvevőknek, mind a kéziratot beküldő szerzőknek, mind pedig a lapot forgató és olvasó, itthoni és határainkon túl élő, a kémia iránt érdeklődő értelmiségnek, tanulóifjúságnak hogy a lap sikeres legyen és korszerű módon, eredményesen járuljon hozzá a tudományos műhelyek és iskolák fejlődéséhez. Úgy legyen!

Inczedy János  
akadémikus, egyetemi tanár  
a MKE örökös tiszteletbeli elnöke

## Főszerkesztői bevezető

*Kölcsey: „Idegen nyelveket tudni szép,  
a hazait lehetőségig mívelni – kötelesség!”*

Tisztelt Olvasó, kedves vegyész kollegák!

Az elmúlt évtized társadalmi, gazdasági és politikai változásai nem hagyták érintetlenül a tudományos közéletet sem, s ha katartikus viharok nem is dúltak, az átalakulás e téren is felkavarta az álló vizeket. A következmények sorába tartozik, hogy a Magyar Kémia Folyóirat további változatlan feltételek közötti megjelentetése pénzügyi okokból megoldhatatlanná vált. A Magyar Kémikusok Egyesülete évek óta csak súlyos veszteséggel volt képes fenntartani a folyóiratot, s a MKE vezetése be kellett lássa, hogy a változtatás e téren is elkerülhetetlen.

Az MKE elnöksége és Intéző Bizottsága komolyan fontolgatta a MKF megszüntetését, illetve alternatív megoldásként beolvasztását a Magyar Kémikusok Lapjába. Ez év tavaszán Kálmán Alajos akadémikus úr, MKE elnök kikérte az MTA Kémiai Tudományok Osztályának, mint a MKF legfőbb támogatójának véleményét. (Az Osztály a korábban a MKF-ba beolvasztott Kémiai Közlemények anyagának további megjelentetése fejében fedezte a kiadási költségek mintegy ötödét.) Az Osztály heves vitát követően, nagy többséggel a folyóirat megszüntetését javasolta. A fő érv e javaslat mellett az volt, hogy a pénzügyi fedezet hiányán túlmenően, a folyóirat szakmai színvonala sem éri el a kívánatosat, s ezen nem is lehet, illetve célszerű változtatni. Színvonalas eredeti tudományos közleményeket ugyanis nem szabad elrejtetni a magyar nyelvű publikálás révén a nemzetközi szakértő közönség elől, a gyengébb cikkek megjelentetésére viszont kár költeni, sőt ezek közzététele árt a magyar szakemberek nemzetközi megítélésének.

Az Osztály néhány tagja a több, mint száz éves hagyomány és a MKF-nak, mint a legutolsó, a magyar kémiai tudományos szaknyelvet művelő, fejlesztő és terjesztő orgánus megőrzésének kötelezettségével érvelt a folyóirat életben tartása mellett. Elismerve azonban az ellenzők véleményének jogosultságát, olyan megoldást kellett keresni, amely áthidalja a pénzügyi nehézségeket és ugyanakkor biztosítékokat kínál a megfelelően magas szakmai színvonal elérésére, illetőleg visszaállítására.

Amint híre ment a Magyar Kémia Folyóirat jövőjét fenyegető eseményeknek, megmozdult a hazai kémikus társadalom: Egyre-másra aggódó, tiltakozó telefonok érkeztek, kiáltványok fogalmazódtak, ellenvélemények formálódtak, s hamarosan anyagi segítséget, vagy más természetű támogatást (például nyomdai kapacitást) felajánló vagy kilátásba helyező nyilatkozatok jelezték, hogy nagyon sokan vannak, akik nem nyugszanak bele a folyóirat megszüntetésébe.

Ilyen körülmények között született meg a javaslat, amely reményeink szerint úgy teszi lehetővé a Than Károly alapította 109 éves Magyar Kémiai Folyóirat fennmaradását, hogy eredeti hivatását – egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolását, s a fejlődéshez, aktuális tudományos újdonságokhoz alkalmazását, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélküli biztosítását, s azt, hogy eszközt nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához, másrészt magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit – betölthesse.

Elfogadva a MKE elnökségének felkérését, e sorok írója átmenetileg elvállalta a MKF főszerkesztői teendőinek ellátását, a folyóirat további életben tartását, fenti célok elérése érdekében gyökeresen

megújított formában.

A javaslat értelmében a Magyar Kémiai Folyóirat a jövőben negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyarnyelvű közleményeket – csak előre megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közöl (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutatva a friss eredményeket, trendeket, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közzétételre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a MKF-ba beolvadt Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit (két nyelven, ugyancsak megszabott terjedelemben) és, – lektorálás után – akadémiai fórumokon elhangzott egyes (a szerkesztőbizottság által javasolt) előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat ezután nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedelem megváltása ellenében fogad el. Új, a korábbinál lényegesen kisebb létszámú, feladatát anyagi ellenszolgáltatás nélkül végző szerkesztőbizottság alakul, amelynek legfőbb kötelessége a tudományos színvonal szigorú megőrzése és a nyelvhelyesség követelményeinek betarttatása.

Ezen javaslat előterjesztését a MKE ez évi közgyűlése, amely a Magyar Kémiai Folyóirat jövőjét illető döntésre egyedül jogosult testület, elsöprő többséggel támogatta, és ezzel kifejezésre juttatta a magyar kémikus társadalom szinte egyöntetű akaratát a folyóirat életben tartására. Ezzel a közgyűlési képviselők nemcsak hagyománytiszteletükről, a magyar nyelv iránti elkötelezettségükről, hanem arról a felelősségérzetükről is tanúbizonyságot tettek, amelyet eljövendő vegyész-nemzedékek iránt éreznek, amikor nem kényszerítik hátrányos helyzetbe más nemzetbeli társaikkal szemben az utódokat, hogy saját anyanyelvükön ne ismerkedhessenek meg a számunkra hivatásunkat is jelentő tudománnyal, a mindannyiunknak oly fontos és kedves Kémiával.

Amidőn útjára indítjuk a Magyar Kémiai Folyóirat megújult, reményeink szerint életképesnek és fennmaradásra érdemesnek bizonyuló folyamát, nem mulaszthatom el, hogy az új szerkesztőbizottság, s a magam nevében, továbbá – a közgyűlési döntés alapján arra is feljogosítottnak tekinthetem magam, hogy – az egész magyar vegyész-társadalom nevében köszönetet mondjak Pungor Ernő professzor úrnak, az eddigi főszerkesztőnek, a népes szerkesztőbizottság hazai és külföldön élő valamennyi tagjának, továbbá Hangos Istvánnának és Csákvári Béla professzor úrnak, a folyóirat korábbi szerkesztőinek, több évtizedes, fáradhatatlan és odaadó munkájukért. Mindannyiuk tanácsaira, további támogatására is számítunk, s bízunk benne, hogy szerzőként, bírálóként és előfizetőként ezután is a folyóirat mellé állnak.

Budapest, 2003 derekán

Sohár Pál

# Oxigén- és nitrogéntartalmú mono- és policiklusos vegyületek előállítása\*

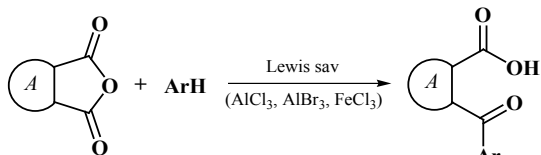
STÁJER Géza

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

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

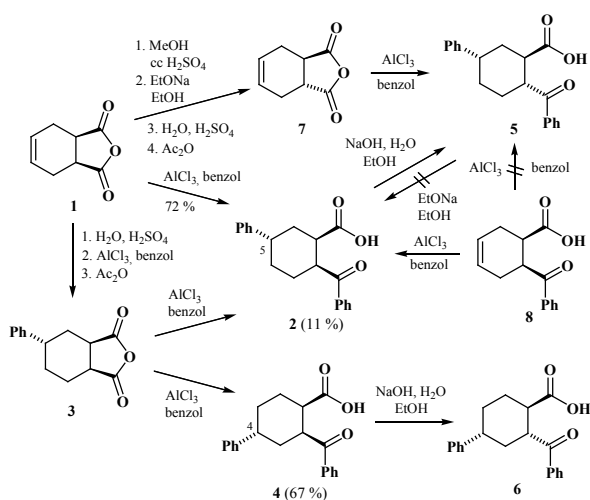
## Aroil-cikloalkánkarbonsavak

A kiinduló  $\gamma$ - és  $\delta$ -oxokarbonsavak előállítására kidolgozott számos módszer közül legegyszerűbb az aromás vegyületek ciklusos anhidridekkel történő acilezése, Lewis-sav ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ) jelenlétében (1. ábra).<sup>1</sup>



1. Ábra. Aroil-karbonsavak előállítása

Az *A* gyűrű lehet aromás vagy telített, az aromás vegyület pedig tiofén, benzol, pl. halogénezett alkil-, hidroxi- vagy alkoxiszubsztituált 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 ciklohexán-dikarbonsav-anhidriddel történő acilezés a várt módon zajlik le.

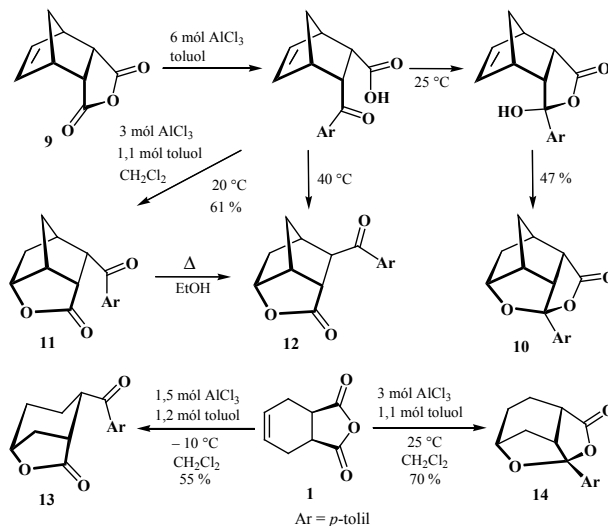


2. Ábra. Fenilszubsztituált aroil-ciklohexánkarbonsavak

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

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-hexahidroftálsav-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 fenilszubsztituált *cis*-aroil-ciklohexánkarbonsavat elő lehet állítani.

Japán kutatók leírják, hogy Grignard reakcióval a *cis*-aroil-ciklohexánkarbonsav (8) és benzol addíciójánál, nem *cis*- (2), hanem fenilszubsztituált *transz*-aroil-ciklohexánkarbonsav (5) keletkezik.<sup>3</sup> 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

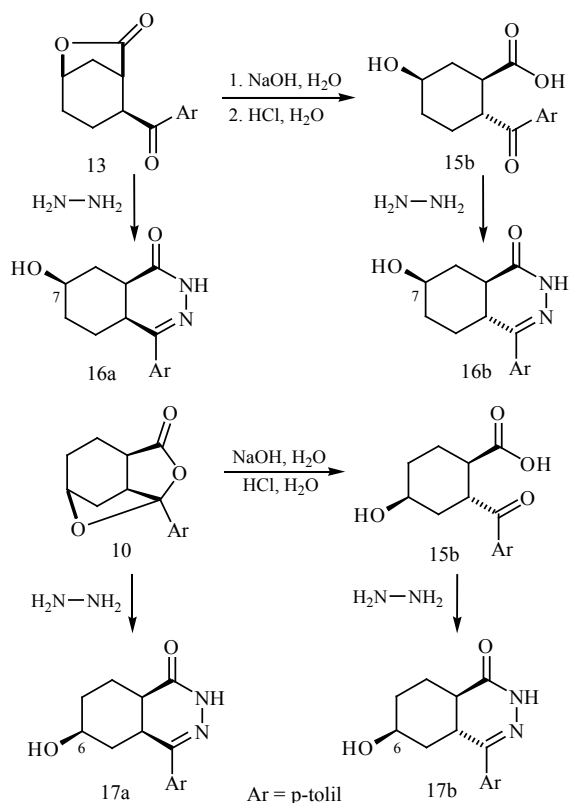
\*A 2002. évi Bruckner Győző-díj átvétele alkalmával tartott előadás (Budapest, 2002. november 29.) összefoglalása;

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

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.<sup>8</sup> 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 AlCl<sub>3</sub> 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.

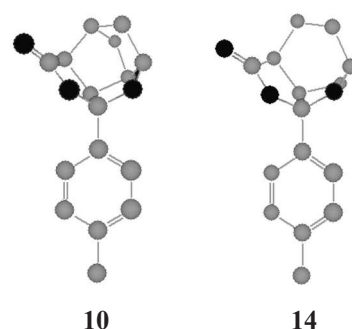
A fenti laktonokat (11 és 13) valamint ketál-laktonokat (10 és 14) egyébként fel lehet használni a (bi)cikloalkánvázon különböző helyzetben hidroxiszubsztituált 16 és 17 típusú ftalazinok készítésére (4. ábra).<sup>9</sup>



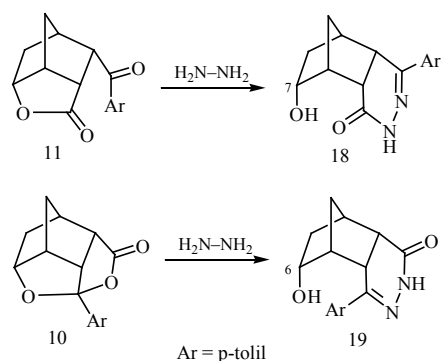
4. Ábra. Hidroxí *cis*- és *trans*-ftalazinok

10 és 14 röntgenanalízissel is bizonyított szerkezetében a kalitkaszerű 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 ftalazinot (17a) vagy hidrolízis után, hidroxí-*trans*-ftalazinot (17b) kapunk. A reakció kiterjeszhető norbornánvázis laktonra (11) és ketál-laktonra (10), melyek hidrazinolízise is az *endo*-hidroxilcsoportot különböző helyzetben tartalmazó *diendo*-kondenzált metilénáthidalt ftalazinokhoz (18 és 19) vezet (6. ábra).



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



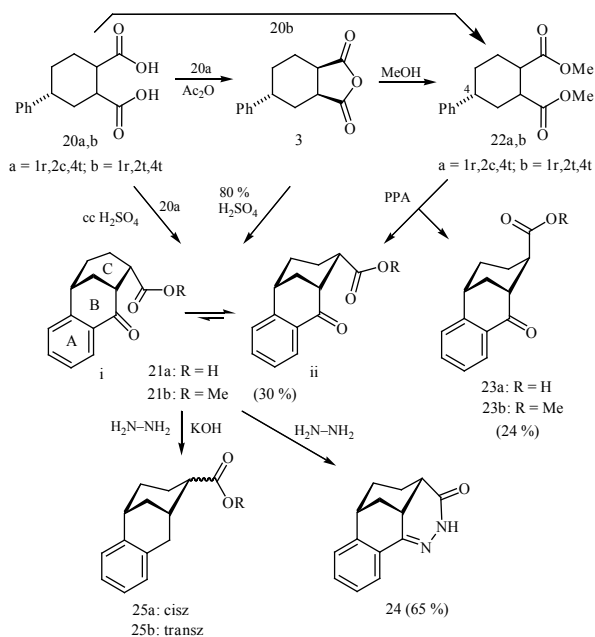
6. Ábra. *endo*-Hidroxí-*diendo*-norbornánpiridazinok

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) polifoszforosav ciklizálásakor a karboxilátot a további gyűrűzáráshoz kedvező *ekvatoriális* helyzetben tartalmazó 21b csak 15 %-ban keletkezik, előnyösebb, ha a *transz*-észtert (22b) polifoszforosavval 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

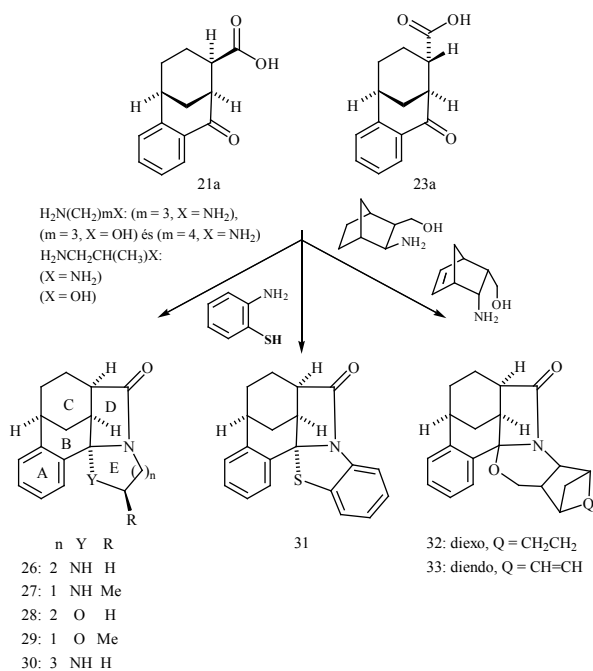


képződött **25a,b** benzociklooténkarbonsav izomerelegyet sikerült HPLC-val szétválasztanunk.<sup>10</sup>



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*-norbornán- és *diendo*-norbornán-aminoalkoholokkal reagáltattuk (8. ábra).

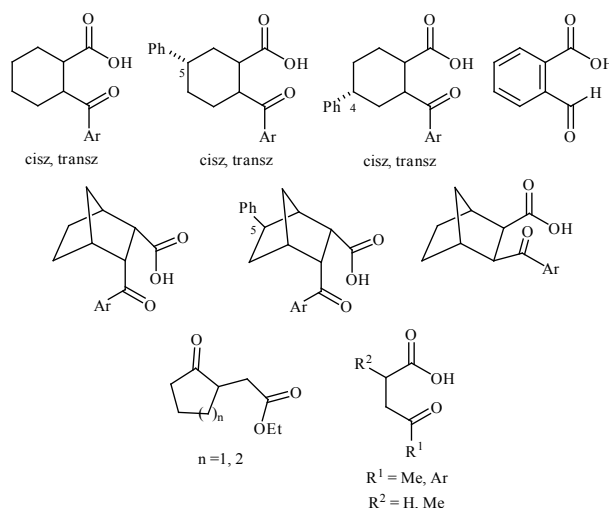


8. Ábra. Metano-benzociklootén-kondenzált heterociklusok

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

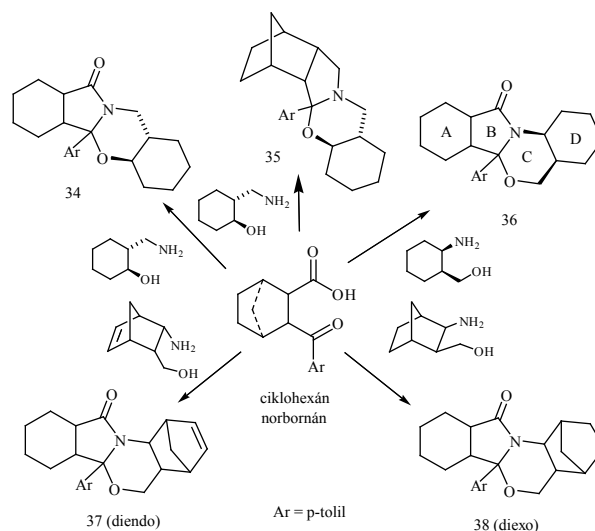
aromás és bicikloalkángyűrűt tartalmaznak. Az aromás egység miatt a kondenzált heterogyűrű meglehetősen merev és a benzolgyűrűnél planáris szerkezetű; ezek miatt a 16-22 szénatomot tartalmazó két heteroatomos szerkezeteknek csak korlátozott konformációs mozgása lehetséges.<sup>11</sup>

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



9. Ábra. Felhasznált oxokarbonsavak

Ezek a vegyületek gyógyszerkémiai 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.



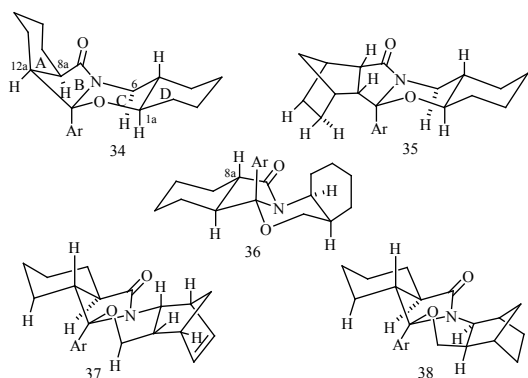
10. Ábra. 4-5 Gyűrűs heterociklusok, oxokarbonsavakból

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 szerkezetigazolásánál 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

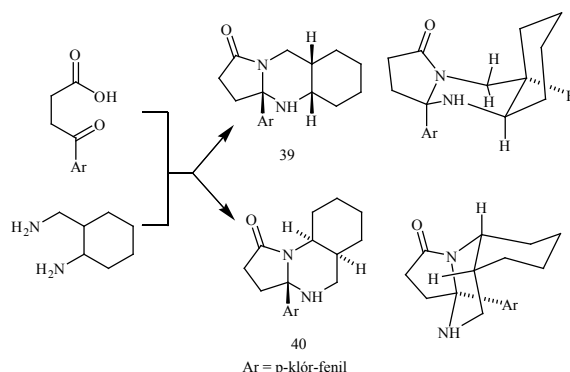
Ez általános a vizsgált esetekben, eltérést az inverziót alig találtunk. Az *A/B* gyűrűk viszont **36**, **37** és **38** vegyületekben *transz*-térállásúak lesznek, mert a *cis*-aróil-karbonsav izomerizál. Az arilcsoport térállását DNOE mérésekkel lehet megállapítani: az aromás szubsztituens H-1a, H-6ax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

A továbbiakban néhány példát részletesebben bemutatók (12. ábra). Az alifás  $\gamma$ -oxosavak közül a 3-(*p*-klórbenzóil)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.<sup>13</sup>

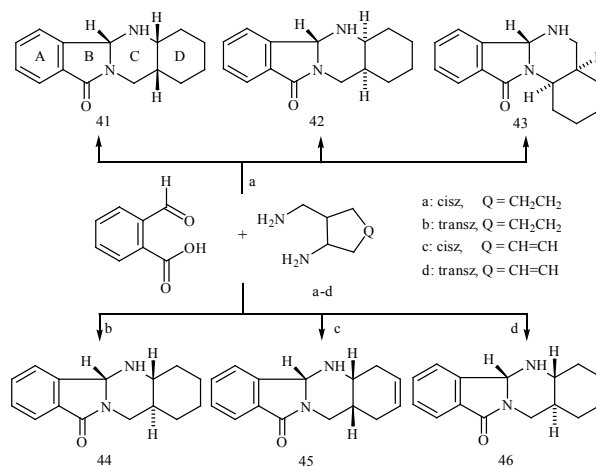
Egy másik sorozatban az amino-ciklohexán- és ciklohexán-metil-aminokat formil-benzoesavval reagáltattuk, amikor a

*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 ciklohexánszármazékból is csak egy-egy lineárisan kondenzált izoindolo-kinazolint (**45** és **46**) preparáltunk. Ezekben az esetekben, egy kivétellel (**43**) mindig az amino-metilcsoport képezi az azometint, és ciklizál laktámmá. A reakcióban az aminok megtartják eredeti *cis* (**41**, **42**, **43**, **45**) vagy *transz* (**44** és **46**) szerkezetüket.<sup>14</sup>

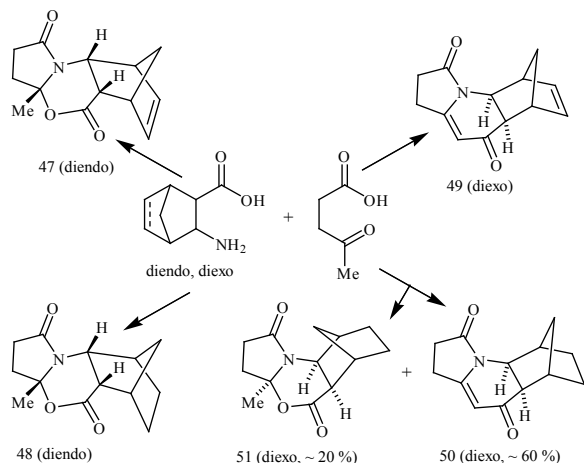


13. Ábra. Formil-benzoesavból diaminnokkal készült heterociklusok

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*-norbörnánvegyületek általában hasonló módon reagálnak, azzal a különbséggel, hogy a *diendo*-származékok térgátoltabbak. E megfigyelés a sztereoizomer norbörnán származékok reakciókészsége közötti különbségre hívja fel a figyelmet.



14. Ábra. Amino-norbörnán/énkarbonsavak és levulinsav

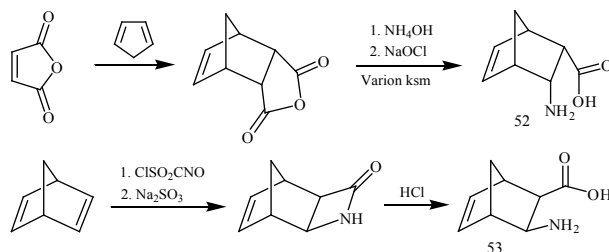
### Heterociklusok előállítása retro Diels-Alder reakcióval

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*-norbörnán-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-norbörnánkarbonsavat (52) a ciklopentadién és a maleinsav-anhidrid addukt

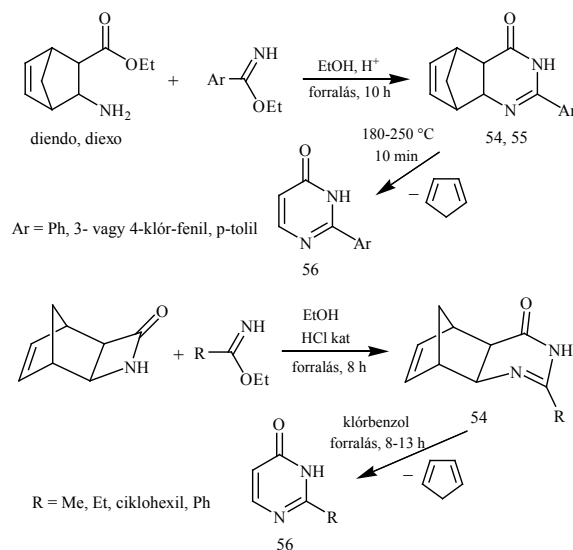
ammonolízisével, a képződött amid hipokloritos Hofmann-lebontásával, majd ioncserélő gyantán történő tisztítással állítjuk elő, másrészt a *diexo*-származékok (53) a norbörnadién klór-szulfonil-izocianátos adduktjának redukciójával és a nyert *diexo*-norbörnán-azetidinon savas gyűrűfelnyitásával nyerjük (15. ábra). Megjegyzem, mindkét aminosav ma már kapható a kereskedelemben.<sup>15-17</sup>



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

A *diendo*- és *diexo*-norbörnán-aminosavak észtereit benzimidáttal etanolos közegben forralva, norbörnán-kondenzált 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*-norbörnán-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.<sup>16, 18</sup>

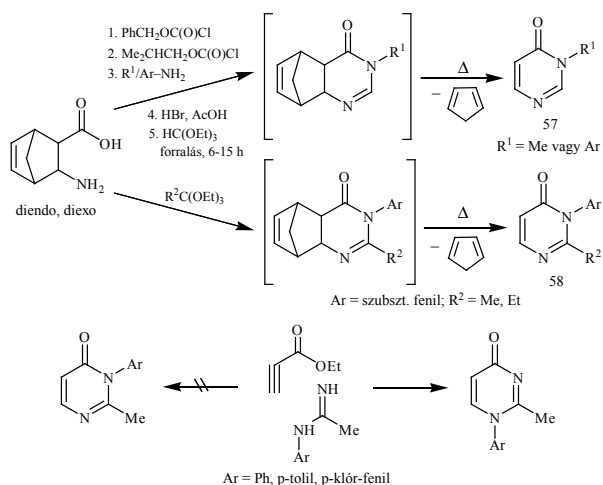


16. Ábra. 2-szubsztituált pirimidinonok előállítása RDA reakcióval

Az amino-norbörnánkarboxamidok 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,



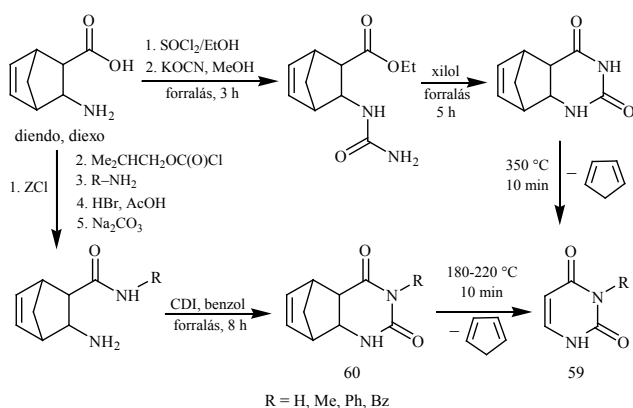
majd a védőcsoportot eltávolítjuk és a szubsztituált amidot ciklizáljuk; az alkalmazott ortoésztertől függően **57** vagy **58** keletkezik (17. ábra).



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

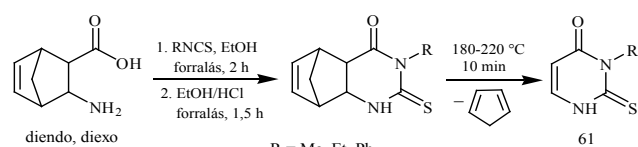
Megjegyzendő, a 3-szubsztituált pirimidinonoknak ez az első szerkezetbizonyító szintézise, mert a pirimidinonból különböző metilezőszerekkel előállított származékok nem mindig egységesek. A 2,3-diszubsztituált pirimidinonokra (**58**) kidolgozott jelen módszer azt bizonyítja, hogy az irodalomban korábban 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.<sup>19</sup>

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.<sup>20, 21</sup>



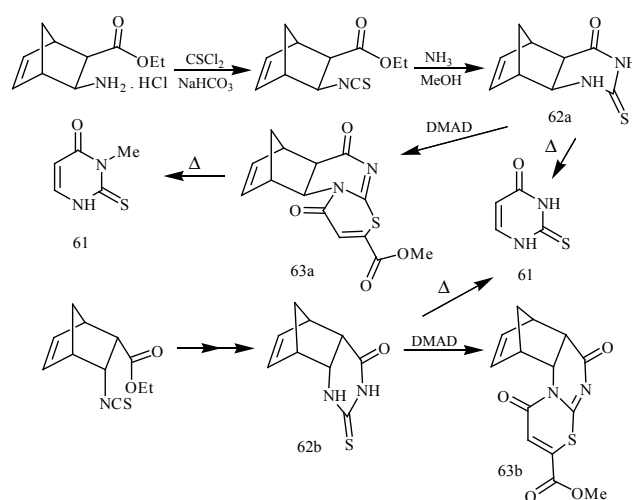
18. Ábra. Uracilok előállítása cikloreverzióval

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



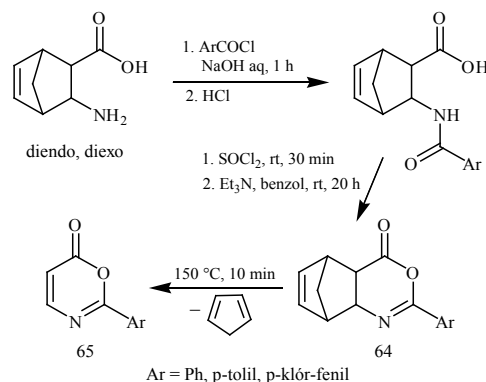
19. Ábra. Tiouracilok RDA előállítása

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



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

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



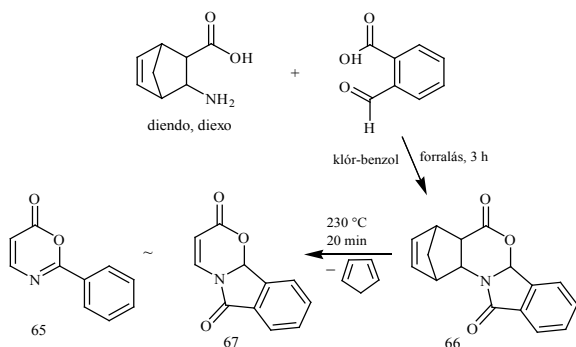
21. Ábra. 1,3-Oxazin-6-onok előállítása cikloreverzióval

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.<sup>24, 25</sup>

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

tartalmazzak. 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.<sup>26</sup>



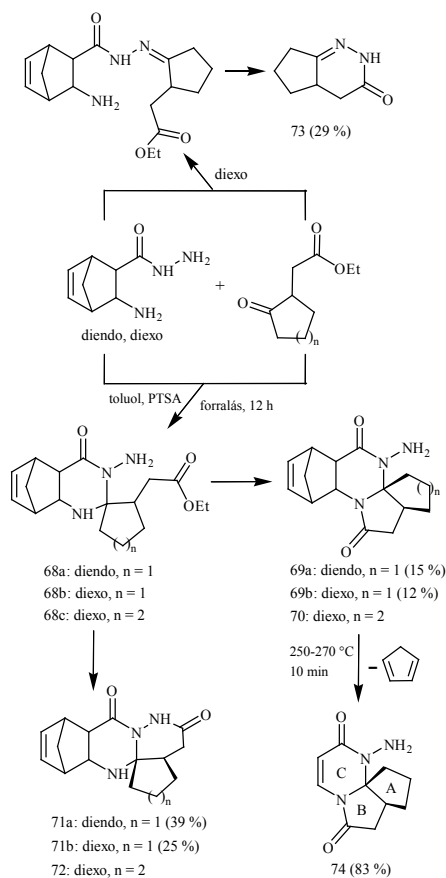
22. Ábra. Háromgyűrűs heterociklus előállítása RDA reakcióval

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.<sup>27</sup>

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.



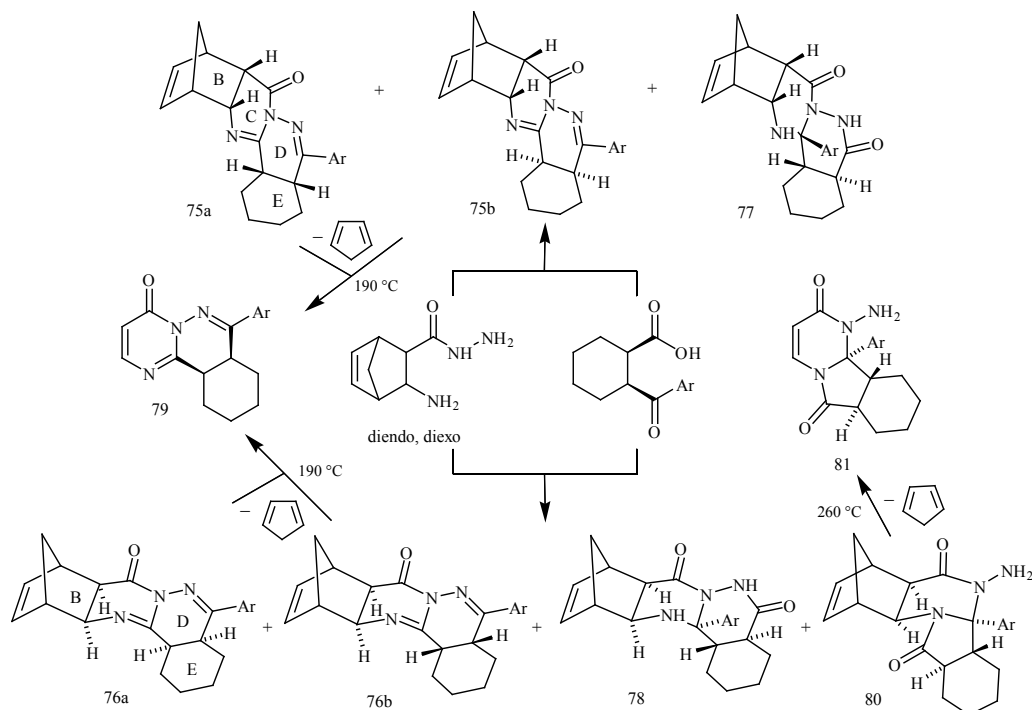
23. Ábra. Spirotricyklosus vegyület előállítása. RDA reakció

A mint 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 ftalazino[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 pirimidin-gyűrűt és az aroil-oxocsoport a piridazint, a biszlaktámoknál (**77** és **78**) viszont fordítva: az oxocsoport ciklizál pirimidinné



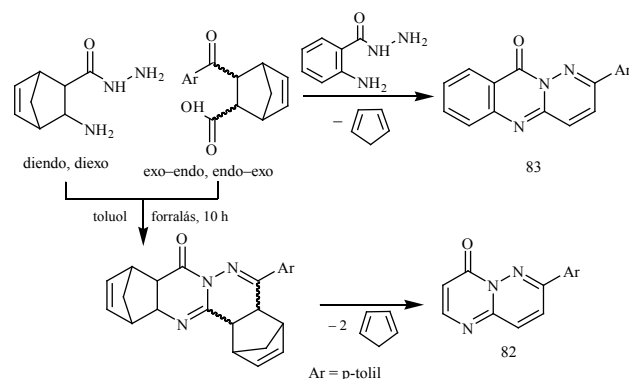
24. Ábra. RDA: háromgyűrűs heterociklusok. Biszhydrazidok

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.<sup>28</sup>

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 antranilsvhidrazidból 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.<sup>29, 30</sup>



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

## Konklúzió

A ciklohexán- és norbornán-aróilkarbonsavakból készített laktonok és ketál-laktonok sokoldalúan alkalmazható szintonok hidroxiszubsztituált 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 szerkezetigazolásokban 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

$\gamma$ - és  $\delta$ -Oxokarbonsavakból difunkciós vegyületekkel 5-7 kondenzált gyűrűtagszámú oligociklusokat és nagyszámú kondenzált izoindolvázat tartalmazó heterociklust állítottunk elő. *diendo*- és *diexo*-Amino-norbornénkarbonsavakból 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  $\gamma$ - and  $\delta$ -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.*



# Új típusú szigmatróp átrendeződések felhasználása oxigén heterociklusok egyszerű előállítására

NOVÁK Lajos<sup>a\*</sup> KOVÁCS Péter<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia Tanszék, MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport, 1111 Budapest, Szt. Gellért tér 4.

<sup>b</sup>Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpont Kémiai Intézet, 1525 Budapest

## 1. Szigmatróp átrendeződési reakciók

Az átrendeződési reakciók a mai napig a szerves kémia aktívan kutatott területei közé tartoznak. Közös vonásuk, hogy a folyamat során a molekulában egy  $\sigma$ -kötés felhasad, és egy másik „új”  $\sigma$ -kötés jön létre. Az átrendeződések lehetnek ionos mechanizmusúak, vagy periciklusos reakciók<sup>1</sup>.

Az ionos mechanizmus esetében a molekulában lévő egyik  $\sigma$ -kötés heterolitikusan hasad, majd a lehasadó csoport a molekula egy másik atomjával reagálva új  $\sigma$ -kötést hoz létre.

A periciklusos reakciók közé tartozó átrendeződéseket Woodward és Hoffmann javaslatára szigmatróp átrendeződéseknek nevezzük. Jellemzőjük, hogy a molekulában egy  $\sigma$ -kötés felhasad és ezzel egyidőben egy másik  $\sigma$ -kötés jön létre, amit a hozzá csatlakozó  $\pi$ -elektronok vándorlása kísér. Ezt az intramolekuláris katalízis nélkül végbemenő folyamatot definíciószerűen [i,j]-rendű szigmatróp átrendeződésnek nevezzük, ahol a  $\sigma$ -kötés új pozíciójában eredeti helyzetéből kiindulva az i-edik és a j-edik atomot köti össze<sup>1,2</sup>.

Az 1912-ben először észlelt és leírt átrendeződési reakció Ludwig Claisen német kémikus nevéhez fűződik<sup>1</sup>, aki O-allilacetoacetát atmoszférikus desztillációjakor, 200°C körüli hőmérsékleten észlelte és írta le először a jelenséget<sup>3</sup>.

Az átrendeződési reakciót később kiterjesztették fenolokon, aromás kén vegyületeken és nitrogén heteroatomon lévő, megfelelő csoportok átrendeződésére is. Az allil-aril éterek átrendeződésekor az allilcsoport az oxigén atomról az aromás gyűrű *orto*-helyzetébe vándorol. Ha mindkét *orto*-helyzetű szénatomon szubsztituens van, akkor a *para*-helyzetbe történik a vándorlás. A Claisen-átrendeződés ennek alapján [3,3] szigmatróp átrendeződésnek nevezzük, amiben egy szén-oxigén kötés felhasad és új szén-szén kötés alakul ki a Hückel-féle hat elektronos átmeneti állapoton keresztül.

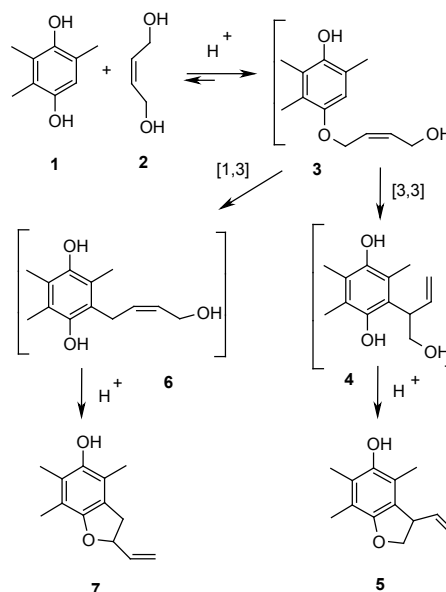
Az [1,3] szigmatróp átrendeződést sokáig „mágikus” reakciónak nevezték. A reakció az átmeneti állapotban egy három atomból álló gyűrűs szerkezeten keresztül játszódik le. Az utóbbi évekig azt gondolták, hogy az átmeneti állapot a gyűrűfeszültség miatt olyan nagy energiát igényel, hogy kialakulásának valószínűsége nagyon kicsi. A 1990-es évek végén a számítástechnika fejlődésével lehetőség nyílt

az átmeneti állapot energiájának közelítő számítására. *Ab Initio* és szemi-empirikus számítások azt mutatták, hogy az átmeneti állapot energiája csak 90-110 kJ/mol-al növekszik a kiindulási állapothoz képest, ami nem zárja ki, hogy a reakció végbemenjen<sup>4-6</sup>.

## 2. Saját eredmények

Az 1990-es évek közepén kezdtünk foglalkozni hidrokinonok és allil-alkoholok savkatalizált reakciójával. Trimetilhidrokinont (**1**) és (*Z*)-but-2-én-1,4-diolt (**2**) toluolban, 70°C-on *p*-toluolszulfonsav jelenlétében néhány órán át melegítve, két izomer vinil-2,3-dihidrobzofuránt (**5** és **7**) kaptunk. A reakció feltételezett mechanizmusát az első ábrán mutatjuk be.

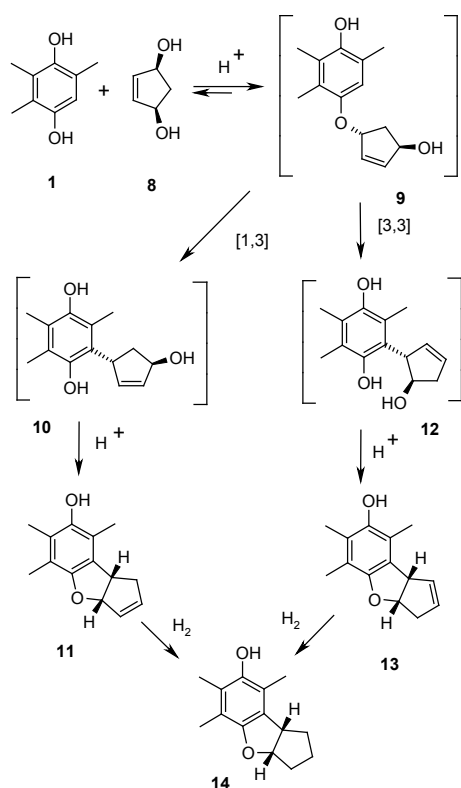
A trimetilhidrokinon  $S_N$  típusú reakcióban étert képez az allilalkohollal (**2**). Az így képződő allil-aril éter (**3**) [3,3] szigmatróp átrendeződése után **4**-es vegyülethez jutunk, aminek savkatalizált gyűrűzárása, egy molekula víz kilépése mellett, eredményezi az **5** képletű vinil-benzofuránt. Az allil-aril éter (**3**) [1,3] átrendeződése a **6**-os hidrokinon származékhoz vezet, aminek savkatalizált gyűrűzárása után a másik izomer vinil-benzofuránt (**7**) nyerjük. A két izomer aránya **5** : **7** = 2 : 3.



1. ábra. Trimetilhidrokinon reakciója (*Z*)-but-2-én-1,4-diollal

\* Tel.: 463 2207; fax: 463 3297; e-mail: lnovak@mail.bme.hu

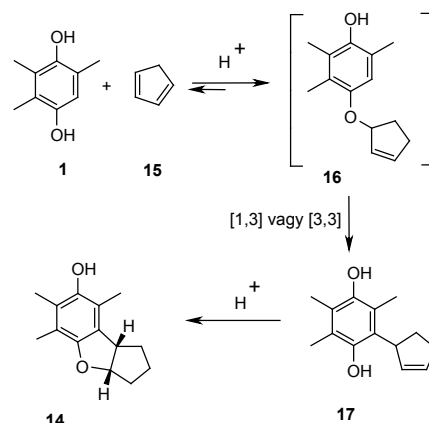
Az új eredmények arra készítettek bennünket, hogy a reakciót behatóbban tanulmányozzuk és új oxigénheteroatomot tartalmazó vegyületeket állítsunk elő farmakológiai vizsgálatok céljára.



2. Ábra. Trimetilhidrokinon reakciója cikloalkéndiollal.

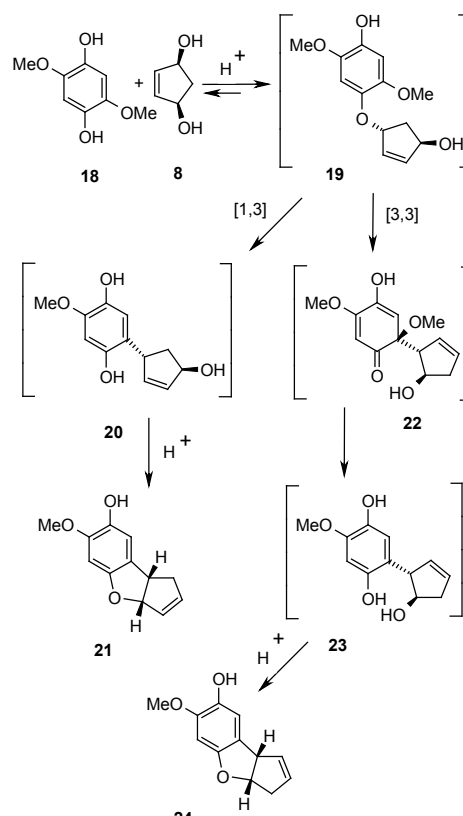
A 2. ábrán látható *cisz*-ciklopent-4-én-1,3-diol (8) a buténdiol (2) gyűrűs analógjának tekinthető. A reakciót a gyűrűs diollal (8) megismételve a várakozásoknak megfelelően ismét két izomert sikerült a reakcióelegyből izolálni (11 és 13). A reakció mechanizmusa az előbbiekben leírtakkal megegyező módon értelmezhető. Az első lépésben keletkező allil-aril éter (9) [3,3] átrendeződése, majd a termék savkatalizált gyűrűzárása 13 oxaindán származékot eredményezi, míg a 9-es átmeneti termék [1,3] átrendeződése, majd gyűrűzárása a 11-es izomerhez vezet. A 11 és 13-as vegyületek elegyét csontszénre lecsapott palládium felett hidrogénezve egységes terméket (14) kaptunk, ezzel is bizonyítva, a szerkezetek helyességét. A gyűrűanelláció az NMR-NOE mérések és röntgenkristallográfiai adatok alapján *cisz* geometriájúnak adódtak, ami a gyűrűfeszültségeket figyelembe véve nem meglepő. A térszerkezetet MM2 számításokkal is alátámasztottuk, ahol a *cisz* diasztereomer energiája 51 kJ/mol-al alacsonyabbnak adódott mint a *transz* diasztereomeré. Vizsgáltuk a reakció hőmérsékletfüggését is, és megállapítottuk, hogy magasabb hőmérséklet (110°C) a [3,3], míg alacsonyabb hőmérséklet (50°C) az [1,3] átrendeződéssel keletkező termék túlsúlyát eredményezi. A reakciót kiterjesztettük nagyobb gyűrűtámszámú allilalkoholokra is, így *cisz*-ciklohex-2-én-1,4-diol használatakor dibenzofurán, míg *cisz*-ciklohept-2-én-1,4-diol reakciójával benzo-oxa-azulén származékokhoz jutottunk<sup>8,9</sup>

A 14-es képletű vegyület előállítására egy egyszerű jó termeléssel végbemenő reakciót találtunk, az előzőekben leírt reakciók továbbgondolásával (3. ábra). Allil-aril éterekhez juthatunk úgy is, ha hidrokinont gyűrűs 1,3-diénnel reagáltatunk, sav katalízis mellett. A képződő 16-os intermedier egy 1,4-addíció eredménye, aminek [3,3] vagy [1,3] átrendeződése 17 hidrokinon származékot adta. Az utóbbi savkatalizált gyűrűzárásával a végtermékhez (14) jutunk<sup>10</sup>.



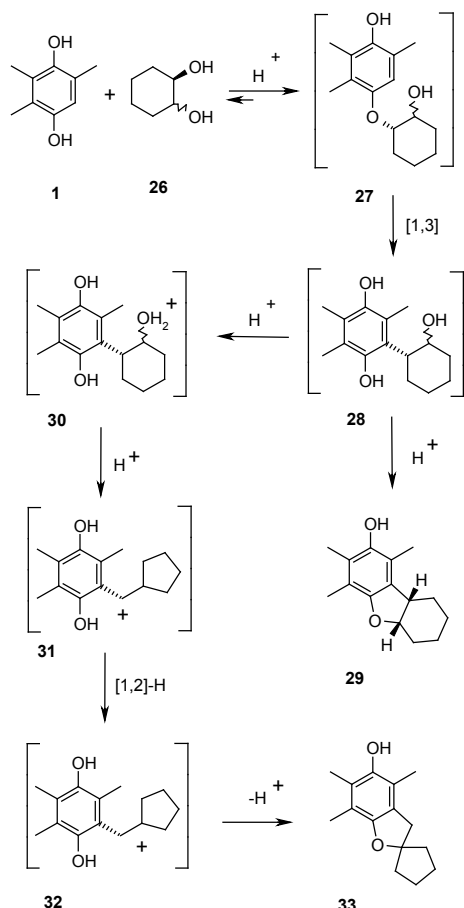
3. Ábra. Trimetilhidrokinon reakciója ciklopentadiénnel.

Az eddig leírtakat megismételve 2,5-dialkoxihidrokinonokkal (18) érdekes eredményeket kaptunk (4. ábra). Az átrendeződés során a vándorló csoport nem az aromás gyűrű hidrogénje helyébe lépett be, hanem az egyik alkoxicsoportot helyettesítette.



4. Ábra. 2,5-Dimetoxihidrokinon reakciója cikloalkéndiollal.

A reakció mechanizmusát vizsgálva feltételeztük **22** képletű átmeneti termék képződését, aminek **23**-at eredményező redukciójához egy molekula kiindulási hidrokinon (**18**) benzokinonná (**25**) történő oxidációja szükséges. Ennek megfelelően a végtermék mellett egy ekvivalens dialkoxibenzokinont (**25**) is izolálni tudtunk. A reakcióban az alkoxicsoport metoxi- vagy etoxicsoport volt, míg a gyűrűs allilalkoholok gyűrűszámát 5-től 7-ig változtattuk<sup>11</sup>.



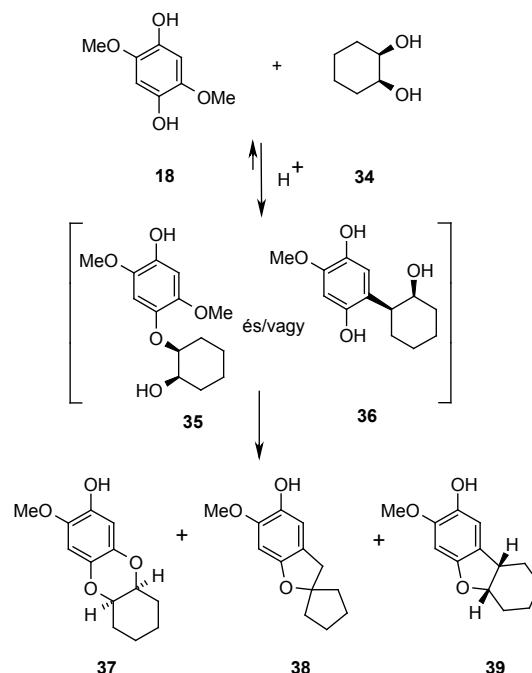
5. Ábra. Trimetilhidrokinon reakciója cikloalkándiollal.

Eljárásunkat kiterjesztettük hidrokinonok (**1**) és cikloalka-1,2-diolk (**26**) reakciójára is (5. ábra). A folyamat végén két terméket, a **29**-es dibenzofurán származékot és a **33**-as *spiro*-vegyületet izoláltuk. Az első lépésben képződő cikloalkil-aril éter (**27**) csak [1,3] szigmatróp átrendeződéssel alakulhat át **28** vegyületté, aminek savkatalizált gyűrűzárása vezet **29**-hez. Amennyiben **28** átmeneti termék alifás hidroxilcsoportja

protonálódik úgy **30**-hoz jutunk, ami egy molekulán belüli gyűrűszűkülést követő [1,2]-hidrogén vándorlással **32** kationt eredményezi. Az utóbbi intramolekuláris nukleofil reakcióval a **33** végterméket adja.

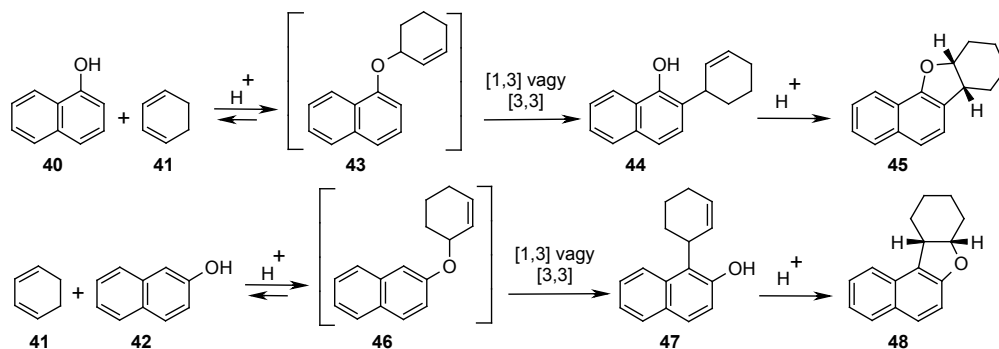
A cikloalka-diolk gyűrűszámát 5-től 8-ig változtattuk és azt tapasztaltuk, hogy öttagú gyűrű esetén *spiro*-terméket nem kaptunk. Ez nem meglepő, hiszen ebben az esetben négytagú gyűrűt tartalmazó *spiro*-vegyület keletkezne, aminek az energiája a gyűrűfeszültség miatt magas<sup>10</sup>.

A reakciót 2,5-dialkoxihidrokinonokra (**18**) is kiterjesztettük (6. ábra). Ebben az esetben a keletkező vizet folyamatosan el kellett távolítani a rendszerből ahhoz, hogy a várakozásnak megfelelő két terméket (**38** és **39**) kapjunk. Ha a reakciót argon atmoszférában vízleválasztó feltét nélkül végeztük, egyetlen terméket, a **37**-es dioxin származékot izoláltuk, mérsékelt termeléssel<sup>12</sup>.



6. Ábra. 2,5-Dimetoxihidrokinon reakciója cikloalkándiollal.

Megállapítottuk azt is, hogy *cis*-1,2-cikloalkadiolból *cis* gyűrűanellált terméket (**37**), míg *transz*-1,2-cikloalkadiolból *transz* gyűrűanellált terméket nyertünk. A kísérleti adatok alapján a következő reakciómechanizmust tételztük fel. Az első lépésben egy  $S_NAr$  reakció játszódik le, aminek eredménye **35** és/vagy **36**, majd egy következő  $S_NAr$  reakcióban alakul ki a végtermék **37**.



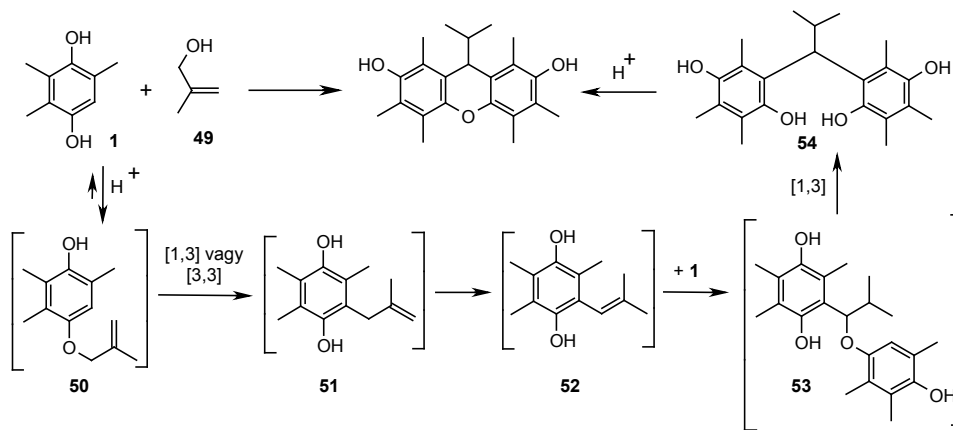
7. Ábra. Naftolok reakciója ciklohexadiénnel.

Feltételezzük hogy a jelenlévő víz miatt **35** éter koncentrációja alacsony, így **36** aránya megnő a reakcióban. Ez magyarázhatja, hogy **38** és **39** nem képződik ilyen körülmények között.

Megvizsgáltuk, hogy eljárásunk kiterjeszhető-e fenolokra is vagy a hidrokinon struktúra elengedhetetlen. Továbbiakban naftolokat (**40** vagy **42**) reagáltattunk gyűrűs 1,3-diénekkel (**41**) (7. ábra). A reakció lefutása várakozásainknak megfelelő volt és végtermékként négygyűrűs oxigénheterociklusokat (**45** és **48** típus) kaptunk. A gyűrűanellációt ebben az esetben is NMR-NOE és röntgenkristallográfiai mérésekkel igazoltuk. A diének gyűrűtagszámát 5-és 8 között változtatva, eddig ismeretlen heterociklusokat nyertünk<sup>13</sup>.

Xantén származékokat (**55**) nyertünk abban az esetben, ha a hidrokinont metallil-alkohollal reagáltattuk (8. ábra). Az

előzőekben nyert tapasztalatok birtokában a reakciót sikerült úgy vezetni, hogy kevés melléktermék képződjön, és a xantén származékok jó termeléssel képződjenek. Ehhez két ekvivalens hidrokinont használtunk és a reakciót alacsony hőmérsékleten (40°C) vezettük, hiszen az előzőekben láttuk, hogy ez kedvez az [1,3] átrendeződésnek. A reakció mechanizmusa feltehetően a következő. Első lépésben egy aril-allil éter képződik (**50**), ami átrendeződik **51**-es hidrokinon származékká. Az **51**-es vegyület kettőskötés vándorlással a stabilisabb **52**-vé alakul, ami egy újabb hidrokinonnal reagálva **53** intermediert adja. Az **53**-as vegyület [1,3] szigmatróp átrendeződése után **54**-hez jutunk, aminek savkatalizált gyűrűzárása a végterméket adja (**55**)<sup>14</sup>. Az előállított nagyszámú új heterociklusos vegyület közül több jelentős lipoxigenáz enzimgátló és/vagy sejtnevekedést gátló hatást mutatott<sup>15</sup>.



8. Ábra. Szimmetrikusan szubsztituált xantének előállítása.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a munkában való közreműködést Donáth Katalinnak, Fekete Jenőnek, Hanania Michelnek, Kaleta Zoltánnak, Kolonits Pálnak, Orovecz Olivérnek, Párkányi Lászlónak, Pirok Györgynek, Szabó Évának, Szántay Csabának és Weiszfeiler Viktornak. Az anyagi támogatást az OTKA (T 29014) és az NKFP (1/047) alapoknak köszönjük.

### Hivatkozások

1. Miller, B. *Advanced Organic Chemistry*, Reactions and Mechanisms, Prentice-Hall Inc.: New Jersey, **1998**
2. Nubbemeyer, U. *Synthesis* **2003**, 961-1008.
3. Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.
4. Birney, D. M.; Wagensetter, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6262.
5. Birney, D. M.; Ham, S.; Unruh, G. R. *J. Am. Chem. Soc.*

- 1997, *119*, 4509.
6. Birney, D. M.; Xu, X.; Ham, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 189.
7. Novák, L.; Kovács, P.; Kolonits, P.; Szántay, Cs. *Heterocycles*, **1994**, *38*, 177-179.
8. Novák, L.; Pirok, Gy.; Kovács, P.; Kolonits, P.; Szántay, Cs. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9367-9374.
9. Novák, L.; Kovács, P.; Kolonits, P.; Hanania, M.; Fekete, J.; Szabó, É.; Szántay, Cs. *Synthesis*, **1997**, 909-916.
10. Novák, L.; Kovács, P.; Kolonits, P.; Orovecz, O.; Fekete, J.; Szántay, Cs. *Synthesis*, **2000**, 809-812.
11. Novák, L.; Kovács, P.; Pirok, Gy.; Kolonits, P.; Hanania, M.; Donáth, K.; Szántay, Cs. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9789-9798.
12. Orovecz, O.; Kovács, P.; Kolonits, P.; Párkányi, L.; Szabó, É.; Novák, L. *Synthesis*, **2002**, 2711-2716.
13. Orovecz, O.; Kovács, P.; Kolonits, P.; Kaleta, Z.; Párkányi, L.; Szabó, É.; Novák, L. *Synthesis*, **2003**, 1043-1048.
14. Novák, L.; Kovács, P.; Pirok, Gy.; Kolonits, P.; Szabó, É.; Fekete, J.; Weiszfeiler, V.; Szántay, Cs.; *Synthesis*, **1995**, 693-698.
15. 221 321 és 221 322 számú Magyar Szabadalom (1995).

### Application of novel sigmatropic rearrangements for the facile synthesis of oxygen heterocycles.

During the last decade we had investigated the acid-catalyzed reaction of hydroquinone derivatives with cycloalkendiols, cycloalkadiens and cycloalkandiols. The reaction of trimethylhydroquinone (**1**) with cycloalkendiol (**8**) afforded isomeric benzofuranols **11** and **12**. Their formations were interpreted as the result of competing [1,3]- and [3,3] (Claisen)

rearrangements of the initially formed allyl aryl ether (**9**), followed by acid-catalyzed cyclization.

As an extension of this research we have examined the acid-catalyzed reaction of dialkoxyhydroquinone (**18**) with diol **8**. The reaction proceeded by similar mechanism as discussed above,

but the products of the rearrangement steps (e.g. **22**) underwent an oxido-reduction process with the starting compound (**18**). The result was the facile formation of monoalkoxybenzofurans (**21** and **24**).

The reaction of hydroquinone **1** with cycloalkane-1,3-diol (**26**) led to the formation of two compounds. Besides the expected benzofuran (**29**) spiro compound **33** was formed as major product. Here the [1,3]-rearrangement was followed by ring contraction and [1,2]-H shift (**30**→**33**).

The reaction between dialkoxyhydroquinone (**18**) with cycloalkane-1,2-diol (**34**) afforded benzo[1,4]dioxine derivative (**37**). Besides this new one-pot synthesis of dioxine, we could prepare the cycloalkanobenzofuran (**39**) and spiro compound (**38**) by continuous separation of water formed in the initial step of the reaction.

We have extended our investigation for the reaction of naphthols (**40**, **41**). From these reactions naphthofurans (**45**, **48**) were isolated in good yields.

*Beérkezett: 2003. IX. 9.*



# Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók alkalmazása biológiailag aktív vegyületek szintézisében

SKODÁNÉ FÖLDES Rita<sup>a</sup>, KOLLÁR László<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup> Veszprémi Egyetem, Szerves Kémia Tanszék, MTA Petrolkémiai Kutatócsoport, 8200 Veszprém, Egyetem u. 8.

<sup>b</sup> Pécsi Tudományegyetem, Szervetlen Kémia Tanszék, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6.

## 1. Bevezetés

Az átmenetifém-organikus kémia az utóbbi fél évszázadban hihetetlenül nagy fejlődésen ment keresztül. Az átmenetifém-szén kötést tartalmazó vegyületek szintézise, a kötés szerkezetének megértése, az átmenetifém koordinációs szférájában lejátszódó reakciók tisztázása – ez utóbbiak egyben a katalitikus reakciók elemi lépései – gyakorlati jelentőségű problémák megoldásához vezetett. A különböző átmenetifémek jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus reakciók igazi áttörést jelentenek a szintetikus szerves kémiában. Egy-egy többlépéses szintézis tervezésénél ma már szinte elképzelhetetlen, hogy valamilyen jó hozamot és kiemelkedő kemo-, regio- (esetleg enantio-) szelektivitást biztosító homogénkatalitikus reakcióval ne számolnánk. A ‘klasszikus’ szintetikus kémiával foglalkozó kutató szinte mindennapi ‘eszközként’ használja a különböző kapcsolási, hidrogénezési, epoxidálási, stb. reakciókat. A számos alapváz szintézisére vagy azok új funkciós csoportjainak kiépítésére (‘funkcionalizálására’) alkalmazott reakciók és reagensek elterjedésében fontos szerepet játszott, hogy a kutatók egyre inkább levetkőzik az átmenetifém-komplexek alkalmazásával kapcsolatos félelmeiket és előítéleteiket.

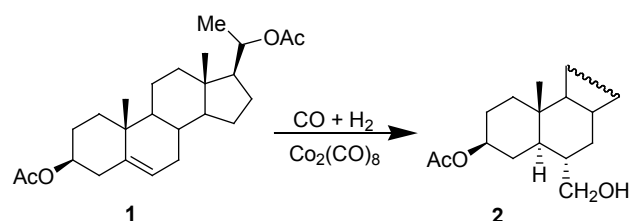
Számos összefoglaló munkában találkozunk a kutató azzal a nézettel, hogy igazán újszerű reakciók jórészt a fémorganikus katalízis területéről várhatók [1,2]. Az utóbbi időben megjelent számos könyv, összefoglaló munka a fémorganikus kémián belül az átmenetifém-organikus kémia (és katalízis) növekvő szerepét mutatja.

Az átmenetifém-katalizátorok alkalmazása a biológiai fontosságú vegyületek szintézisében is egyre nagyobb szerepet kap. Összefoglalónkban a különböző típusú, átmenetifém komplexek által katalizált karbonilezési reakciók alkalmazására mutatunk be néhány jellemző példát, elsősorban az utóbbi évtized (még inkább az utolsó 4-5 év) irodalmából válogatva. Azokat a reakciókat tárgyaljuk, amelyeknél különböző gyakorlati jelentőséggel bíró vegyületek C=O csoportjának kialakítása elsősorban szénmonoxid homogénkatalitikus aktiválásával érhető el. A csoportosítás alapjául a reakció típusa és nem a szubsztrátum szerkezete (jellemző alapváza vagy átalakítandó funkciós csoportja) szolgált.

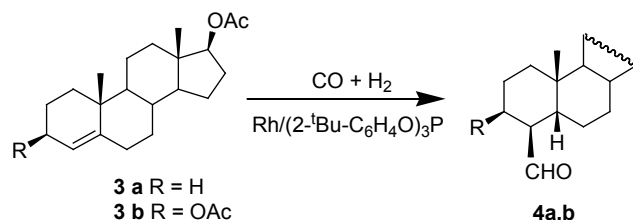
A téma gazdagsága és a terjedelmi korlátok miatt fel sem merült, hogy összeállításunkban a teljességre törekedjünk, a számos konkrét reakció felsorolása helyett csupán egy-egy jellemző példát emelünk ki.

## 2. Hidroformilezés (aldehidek szintézise)

Olefinnek szénmonoxiddal és hidrogénnel való reakciója (formálisan a H és CHO 1,2-addíciója) átmenetifém-katalizátorok jelenlétében aldehideket eredményez. Bár Roelen 1938-as alapvető felfedezése után ezt a reakciót elsősorban egyszerű olefinek átalakítására használták, már az ötvenes években sikeresen hidroformileztek szteránvázas olefineket (így a 3 $\beta$ -acetoxi-pregna-5-én-20-ont és a 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetoxi-pregna-5-ént (**1**)) a megfelelő formil-szteroidokká, illetve azok további hidrogénezésével hidroximetil-szteroidokká (**2**) [3,4]. Az erőteljes reakciókörülmények mellett alkalmazott kobalt-katalizátorok nem tették lehetővé nagyszelektivitású reakciók megvalósítását.



Jó négy évtizeddel később közölték csak hasonlóan gátolt helyzetű szén-szén kettőskötést tartalmazó szteroidok ródium-katalizálta hidroformilezését portugál szerzők [5]. 4-Androszténeket (**3a,b**) hidroformileztek ródium–tris(2-*t*-butilfenil)foszfát katalizátor jelenlétében 4 $\beta$ -formil androsztánokká (**4a,b**). A reakció érdekessége, hogy  $\Delta^4$ -kettőskötések esetében az átmenetifém-komplex  $\beta$ , míg  $\Delta^5$ -kettőskötések esetében  $\alpha$  oldali támadása játszódik le 4-formil, illetve 6-formil-szteroidok keletkezése közben.

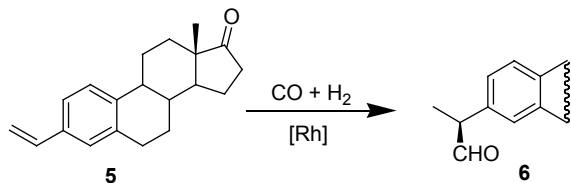


Kevésbé gátolt helyzetű  $\Delta^{16}$  kettőskötést tartalmazó szteroidok ((20*R*)-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -dihidroxi-pregna-5,16-dién, 3 $\beta$ -hidroxi-androszta-16-én) alkalmazása esetén a domináns formil izomer a katalizátor  $\alpha$  oldali támadásával (az olefin  $\alpha$  oldali koordinációjával) magyarázható [6].

Gyakorlati jelentőségű formil-szteroidok állíthatók elő a szén-szén kettőskötést oldalláncban tartalmazó szteroidok hidroformilezésével is. A prena-16,20-dién esetében

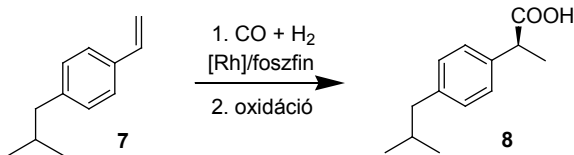
\* Tel.: 72-503600 ; fax: 72-501527 ; e-mail: kollar@tk.pte.hu

— a hidrogénezési melléreakciónak köszönhetően – bonyolult összetételű elegyet kapunk, bár döntően 20-formil-epimereket állíthatunk elő [7]. A 3-vinil-ösztrom (5) hidroformilezése során 92%-os regioszelektivitással nyerhető az elágazó aldehid regioizomer, a 3-(1'-formil-etil)-ösztrom-1,3,5(10)-trién-17-on (6) [8].

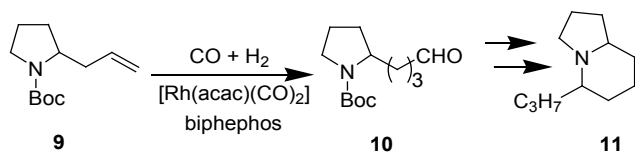


A hidroformilezési reakció számos szintetikus alkalmazása ismert, melyek során enol-éterek, karbonsavak és karbonsav-észterek, halogénezett olefinek alakíthatók át a megfelelő formil-vegyületekké [9].

A farmakológiai jelentőségű *Ibuprofen* (8) és *Naproxen* előállításának egyik ígéretes — és az enantioszelektív karbonilezési reakciók vizsgálatának homlokerében álló — módja a megfelelő vinilaromás származék (4-izobutil-sztírol (7), 6-metoxi-2-vinil-naftalin) enantioszelektív hidroformilezése [10-12].



A hidroformilezést követő gyűrűzárás reakciók különböző alapvázak nagy szelektivitással történő szintézisét eredményezhetik. Így a 9 2-allyl-piperidin-származék ródiüm-*biphephos* (2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-bifenil származék) katalizátorrendszerrel döntően a 10 lineáris formil-regioizomert adja, amely további reakciókban *indolizidin* alkaloiddá (11) alakítható [13].



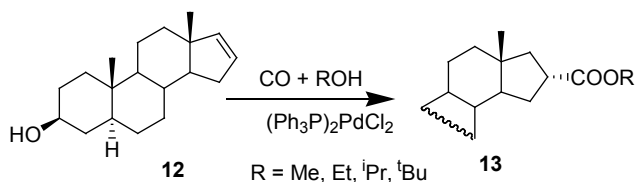
### 3. Alkoxikarbonilezés (karbonsav-észterek szintézise)

Észterek homogénkatalitikus karbonilezési reakciókban történő szintézisére két fő reakció-típus ismert: olefinek vagy acetilének reakciója szén-monoxiddal és alkohollal (hidroalkoxikarbonilezés), valamint aril- vagy alkenil triflátok/halogenidek reakciója szén-monoxiddal és a megfelelő alkohollal (alkoxikarbonilezés).

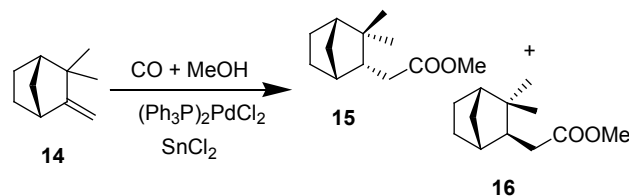
#### 3.1. Olefinek és acetilének hidroalkoxikarbonilezése

Különböző androszta-16-én származékok (pl. 12) nagy kemo- és regioszelektivitással alakíthatók 16 $\alpha$ -alkoxikarbonil vegyületekké (13)  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  katalizátor-prekursor jelenlétében, 120 bar CO nyomáson [16]. Az  $\alpha,\omega$ -

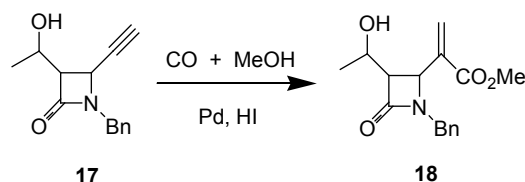
diolokkal végzett hasonló reakcióban nagy szelektivitással 16 $\alpha$ -monoészterek keletkeznek [14].



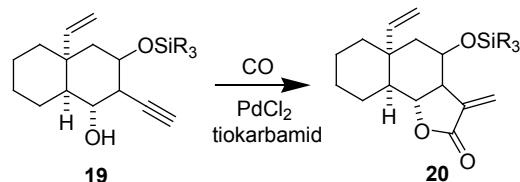
Biciklusos monoterpének (kamfén,  $\beta$ -pinén) palládium-foszfín-ön(II)klorid katalizátor-rendszerekkel történő alkoxikarbonilezését számos melléreakció kíséri. Míg kamfén (14) kiindulási anyag esetében az *exo* (15) és *endo* (16) izomereket közel 1/1 arányban tartalmazó lineáris észter regioizomer a kizárólagos termék,  $\beta$ -pinén esetében az ön(II)klorid mint Lewis sav hatására bekövetkező átrendeződési reakció dominál [15].



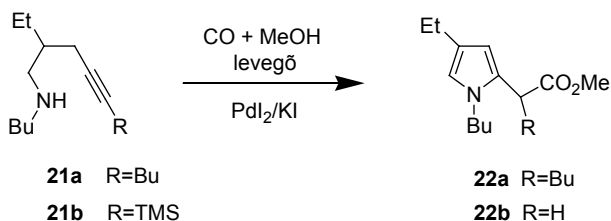
Terminális alkinek palládium-katalizált hidrometoxikarbonilezése alkalmazható *carbapenem* származékok (18) közvetlen szintézisére [16]. 2-Piridil-difenilfoszfín ligandum alkalmazásával 99%-os regioszelektivitás és rendkívül jó aktivitás (TON=40000) érhető el.



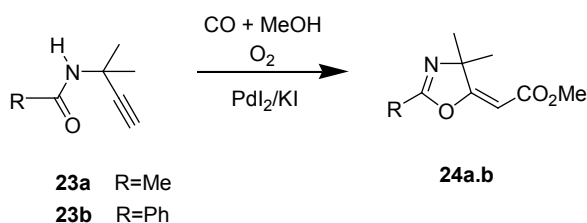
Közel 30 éve ismert, hogy a 3-butin-1-ol intramolekuláris alkoxikarbonilezési reakciójában tiokarbamid jelenlétében  $\alpha$ -metilén- $\gamma$ -butirolakton állítható elő [17]. Ez a szerkezeti részlet sok természetben előforduló vegyületben is megtalálható, így a *vernolepin*ben is. Ez utóbbi alapváza a megfelelő alkinol szerkezeti részletet tartalmazó intermedierből (19) 50 %-os hozammal nyerhető [18].



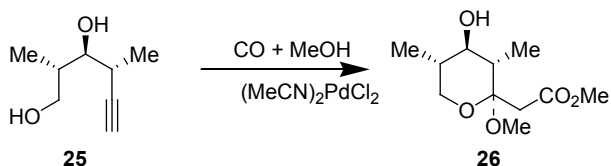
Pentínil-aminok (21a,b) palládium-katalizált oxidatív gyűrűzárás, majd azt követő alkoxikarbonilezési reakciója pirrolecetsav-származékok (22a,b) előállítását teszi lehetővé [19]. A reakcióhoz nagynyomású (100bar) szén-monoxid/levegő elegy, valamint palládium(II)-jodid/kálium-jodid katalizátor szükséges.



Szubsztrátumként analóg alkoholokat ((*Z*)-2-en-4-in-1-olokat) alkalmazva furán-2-ecetsav származékok állíthatók elő [20]. Hasonló reakciósor alkalmazható az oldalláncban észter funkciós csoportot tartalmazó oxazolinok (**24a,b**) előállítására: a gyűrűzárás a **23a,b** prop-2-inilamidok palládiumhoz koordinálódott szén-szén hármaskötéséhez kapcsolódó oxigéneen indul, melyet sztereospecifikus alkoxikarbonilezési reakció követ [21].

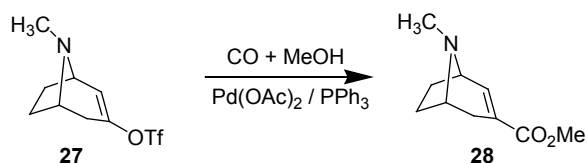


$\delta$ -Hidroxi-alkinek (**25**) intramolekuláris alkoxikarbonilezési reakciójában (alkoxipalladási, szén-monoxid beékelődési és metanolízis részlépéseken keresztül) a megfelelő metilglikozid (**26**) intermedier előállítása valósítható meg [22]. Utóbbi vegyület hidrolízise természetes vegyületek ketopiranoz egységeinek szintézisét teszi lehetővé.

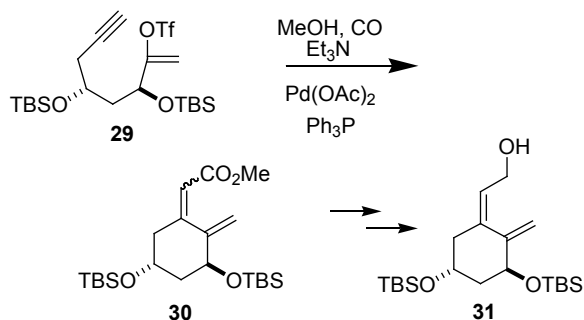


### 3.2. Alkenil/aril-triflátok és -halogenidek alkoxikarbonilezési reakciója

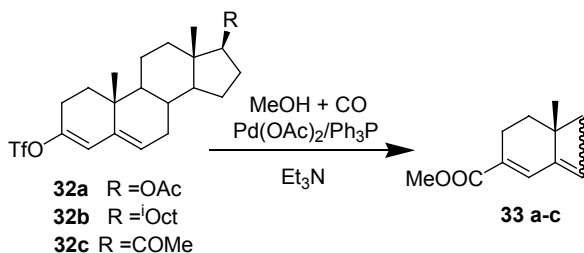
A 3-tropinonból előállított enol-triflát (**27**) palládium-katalizált alkoxikarbonilezése jó hozammal trop-2-én-3-karbonsav észtereket (**28**) szolgáltat, melyek hidrogénezésével 3 $\alpha$ /3 $\beta$  izomerek állíthatók elő [23].



A D<sub>3</sub> vitamin 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-származékának előállításához szükséges A-gyűrű szinten (**31**) Mourino által kidolgozott új, többlépéses szintézisének kiindulási vegyülete az L-karvonból nyert enol-triflát (**29**). E vegyület karbonilezése a **30** észter *Z*- és *E*-izomerének 2:1 arányú elegyéhez vezet. Az elegy több lépésben történő átalakításával jutnak a további szintézishez megfelelő szubsztituenseket tartalmazó gyűrűs vegyülethez [24].



Szteránvázas enol-triflátok (**32a-c**) gyakorlati jelentőségű alkoxikarbonilezése az észter típusú termék (**33a-c**) hidrolízisét követően  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavakat eredményez [25]. A karbonilezés rendkívül enyhe körülmények (szobahőmérséklet, atmoszférikus szén-monoxid nyomás) között is jó hozammal lejáródik Pd(OAc)<sub>2</sub> + 2 Ph<sub>3</sub>P katalizátor jelenlétében. Aril-triflátok (pl. 3-trifiloxi-özsztra-1,3,5(10)-trién-17-on) esetében jó átalakulást csak *dppf* (1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén) ligandum jelenlétében és magasabb hőmérsékleten (60 °C) kaptak [26].

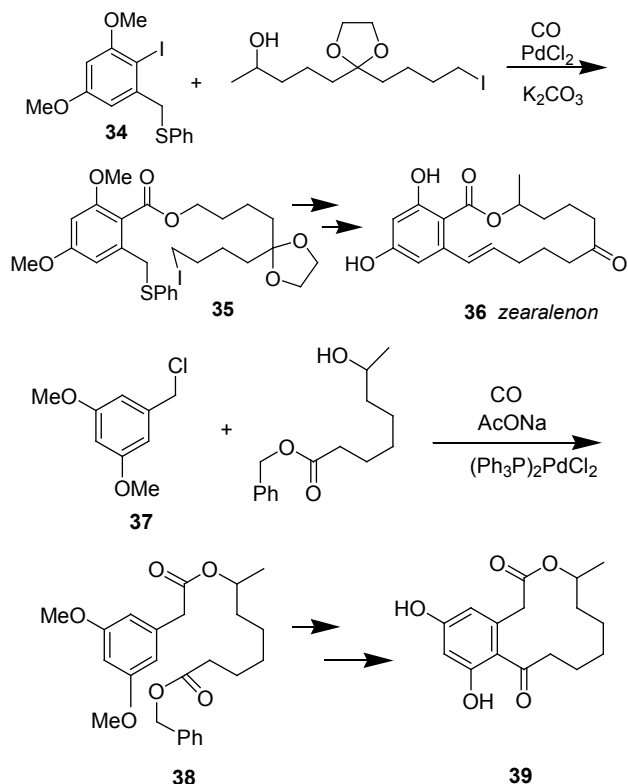


Gyógyszerkémiai lapokban megjelent közlemények [27,28] és szabadalmak [29,30] mutatják a fenti termékekkel analóg vegyületek nagy gyakorlati jelentőségét. A szteránvázas 3-karbonsavak előállítását itt is a vinil-triflát – karbonsavészter – karbonsav úton valósították meg. A reakció kulcslépése a vinil-triflátok homogénkatalitikus metoxikarbonilezése volt.

A 'triflátos út' – a kiváló hozamok és az enyhe reakciókörülmények ellenére – számos hátránnyal rendelkezik. A legfontosabb: az enol-triflátok szintézise a drága és nedvesség-érzékeny triflil-anhidrid segítségével történik. A triflát távozó csoportot tartalmazó kiindulási vegyületek helyett a fluoroszulfonát észterek [31] vagy az alkenil-halogenidek jó alternatívát jelentenek.

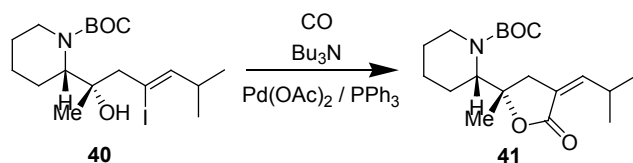
Aril-halogenidek (különösen a jodidok és bromidok) alkoxikarbonilezésének mind a mechanizmusát, mind a szintetikus alkalmazhatóságát részletesen tanulmányozták. Számos gyakorlati jelentőségű származék szintézisét is sikerült elegánsan megoldani ily módon. A *zearalenon* (**36**) előállításának kulcslépése a szterikusán gátolt 2,6-diszubsztituált aril-jodid (**34**) alkoxi-karbonilezése. Figyelemreméltó, hogy az alkohol-komponens alkil-jodid szerkezeti részlete érintetlen marad a reakció során [32].

Benzil-klorid származékok (pl. **37**) *in situ* keletkező palládium(0) katalizátorok jelenlétében ugyancsak könnyen karbonilezhetők fenilacet-sav-származékokká. Ez a reakció a *curvularin* (**39**) szintézisének alapja is [33].



Egy, a tumorok ellen hatásosan alkalmazott vegyület, a *camptothecin* szintézise során a benzil-helyzetben történő karbonilezést a halogenid helyett a megfelelő metánszulfonáttól kiindulva oldották meg [34].

Az intramolekuláris alkoxikarbonilezés jól alkalmazható az oxigénatomot tartalmazó gyűrűk kialakítására. A különleges szerkezetű alkaloid, a (+)-*homopumiliotoxin* 223G szintézisének kulcslépése a Z-alkilidén oldalláncot tartalmazó kinolizidin-váz kialakítása volt. A **40** alkenil-jodid karbonilezésével 99%-os hozammal sikerült előállítani a **41** laktont [35].

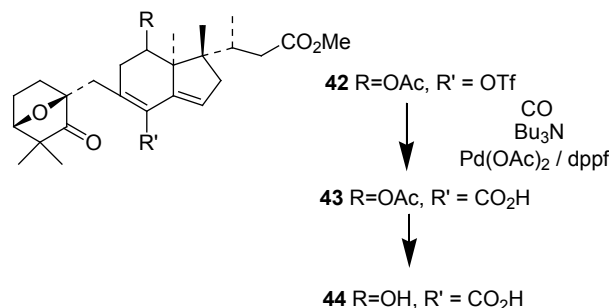


A számos fiziológiai hatással rendelkező ftalid-izokinolin alkaloidokat szintén a karbonilezés során bekövetkező gyűrűzárás segítségével, a megfelelő 2-brom-benzil-alkoholokból állították elő 85-92%-os hozammal. Bár a reakció a szokásos körülmények között rendkívül lassan játszódott le, TMSCl és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> nagy feleslegének hozzáadásával sikerült a reakciósebességet jelentősen megnövelni. A leukémiellenes és tumorelles hatással rendelkező *protoberberin* alkaloidokat hasonló körülmények között szintetizálták [36].

#### 4. Hidrokarboxilezés (karbonsav-szintézis)

Bár a karbonilezési reakciók között a karbonsavak közvetlen szintézisére nem találunk túl sok példát, néhány vegyületszám esetén jelentősége óriási.

*Aglicinoeclepin* szintézise során kulcskérdés az α,β-telítetlen karbonsav (**44**) előállítása [37]. Alkalmasan megválasztott enol-triflát (**42**) palládium-*dppf* katalizátorrendszerrel vizes DMF-ben történő karbonilezésével 82%-os hozammal keletkezik a kívánt intermedier.



Egy, az élő szervezetekben nem megtalálható aminosavat, a 4-karboxi-fenilalanint optikailag tiszta formában sikerült kinyerni hidroxikarbonilezési reakcióban. A kiindulási vegyület az N-α-benziloxi-karbonil-L-tirozin (*O*-triflát) benzil észtere volt [38].

α,β-Telítetlen szteroid karbonsavak szintézisét gyakran valósítják meg a megfelelő enol-triflátból kiindulva. A termékek 80% körüli hozammal nyerhetők (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizátor, KOAc vagy trietilammónium formát és szén-monoxid jelenlétében, DMF oldószerben. [39, 40].

Az enol-triflátokkal analóg módon alkalmazható aril-triflátok átalakítása erélyesebb reakciókörülményeket igényel. A 3-hidroxikarbonil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont a 3-trifiloxi vegyületből csak 18 órás reakcióidőben sikerült 84%-os hozammal előállítani Pd(OAc)<sub>2</sub> + *dppf* katalizátorrendszer jelenlétében. [39].

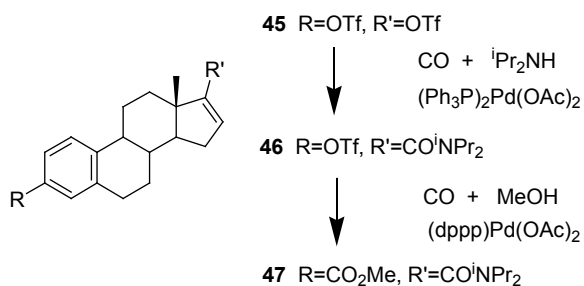
#### 5. Aminokarbonilezés (karbonsav-amidok szintézise)

Enol/aril-triflátok és enol-éterek karbonilezése nemcsak alkoholok (lásd fent), hanem primer vagy szekunder aminok mint nukleofilek jelenlétében is lejátszódik. Az amidok szintézise hasonló szubsztrátumokkal és hasonló körülmények (50-60°C, 1 bar CO, 2-4 óra reakcióidő) között történik, mint az alkoxikarbonilezés [40].

A 17-karboxamido-androsztán és -ösztán származékok – az analóg szerkezetű észter és foszfonát származékokhoz hasonlóan – ugyancsak kiváló 5α-reduktáz inhibitorok [27, 28, 30, 41-43].

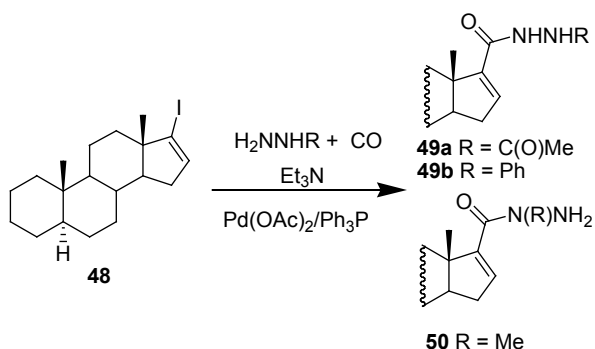
Az aril- és enol-triflát funkciós csoport jelentősen eltérő reaktivitásán alapul a 3,17-*bisz*-trifiloxi-öszttra-1,3,5(10),16-tetraén (**45**) két lépésben, 3,17-heteroszubsztituált származékká (**47**) történő átalakítása. A szubsztrátumot első lépésben — kihasználva az enol-triflát nagyobb reakciókészségét — palládium-trifenilfoszfin rendszert alkalmazva a **46** 17-karboxamidá, majd az A-gyűrű aril-triflát funkciós csoportját magasabb hőmérsékleten, palládium-*dppp* (1,3-bisz(difenilfoszfino)propán) katalizátor jelenlétében alkoxikarbonilezve a **47** 3-metoxikarbonil-származékká alakították.





Az amidcsoportban koronaéter szerkezeti elemet tartalmazó 17-karboxamido-androsztánok szintetizálhatók 17-jód-androszta-16-ének aminokoronaéterekkel végzett karbonilezési reakcióiban [44].

Szteránvázis hidrazidok [45-47] és hidroxámsavak [48-49] sorát állítottuk elő mono- és diszubsztituált hidrazidok, valamint N- és O-szubsztituált hidroxilaminok mint nukleofilek felhasználásával. A reakciók tekinthetők a fenti nukleofilek acilezésének is, ahol az acilezőszer az az acilpalládium-komplex, amely a kiindulási szteránvázis 'jódivinil'-származék (48) oxidatív addíciója s azt követően a szén-monoxid bekelődésének eredményeképpen jött létre. Ha a reagens két nukleofil centrummal is rendelkezik (pl. monoszubsztituált hidrazinok és N-szubsztituált hidroxilaminok esetén), az acilezés helyét a nukleofil elektronikus és szterikus paraméterei együtt határozzák meg. Míg az acetil- vagy fenilhidrazin acilezése nagy szelektivitással a nem-szubsztituált nitrogénen játszódik le, metilhidrazin esetében a reakció kizárólag a szubsztituált nitrogénen történik.

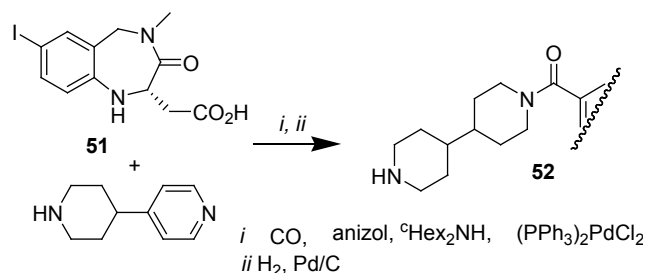


A fentieknek megfelelően N-t-butil-hidroxilamin vagy N-acetil-hidroxilamin alkalmazása 93, illetve 100%-ban O-acilezett termékeket eredményez. N-Metil-hidroxilamin esetén az acilezés helyét a reakciókörülmények (oldószer, hőmérséklet, szubsztrátum szerkezete) jelentősen befolyásolják. A reakciókörülmények szisztematikus változtatásával mind N-, mind O-acilezett termékek előállíthatók.

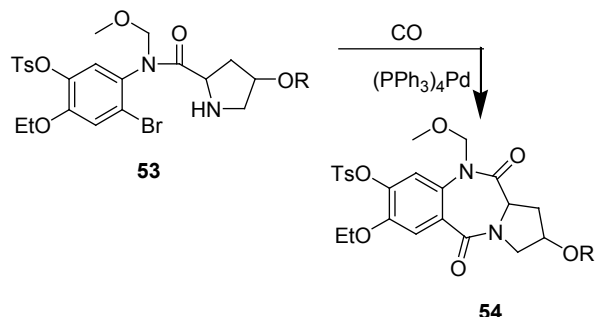
Az alkenil-halogenidek mellett különböző aril-jodidok is eredményesen alakíthatók át a megfelelő amid-származékká a homogénkatalitikus aminokarbonilezés során. Igen hatásos, 'gonadotropin releasing hormon' receptor antagonistaként működő 6-amido-kinolonokat állítottak elő például a megfelelő 6-jód vegyületekből [50].

Az 51 aril-jodid aminokarbonilezése kulcs lépése egy hatásos glikoprotein IIb/IIIa antagonistá (SB-214857-A (*lotrafiban*))

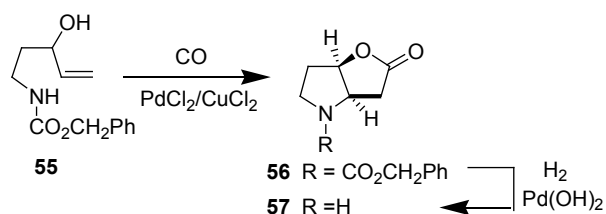
összesen 12 lépéses szintézisének, melynek során több, mint 99,9%-os optikai hozammal, 35 %-os hozammal sikerült a célvegyületet előállítani. A karbonilezési lépést egy redukció követte, mivel az 52 köztitermék közvetlen előállítására 4,4'-bipiperidin nukleofil jelenlétében nem volt sikeres. Ennek oka, hogy ez utóbbi reakcióban a 4,4'-bipiperidin mindkét NH csoportjának acilezésével jelentős mennyiségű melléktermék keletkezett [51].



Az aminokarbonilezés intramolekuláris reakcióban is megvalósítható laktámok keletkezése közben. A héttagú laktám-gyűrűt tartalmazó *tomaymycin* alapváz (54) szintézise egyszerűen megoldható a szubsztituált aril-bromid és szekunder amin funkciót egyaránt tartalmazó kiindulási anyag (53) karbonilativ gyűrűzárás reakciójában [52].



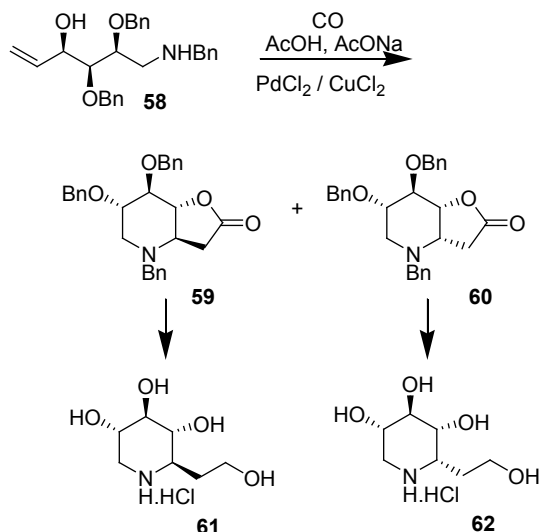
A Geismann-Waiss laktón ((+)-(1R,5R)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oktán-3-on, 57) előállításának kulcs lépése az N-benziloxikarbonil-3-hidroxi-4-pentenilamin (55) intramolekuláris aminokarbonilezése [53].



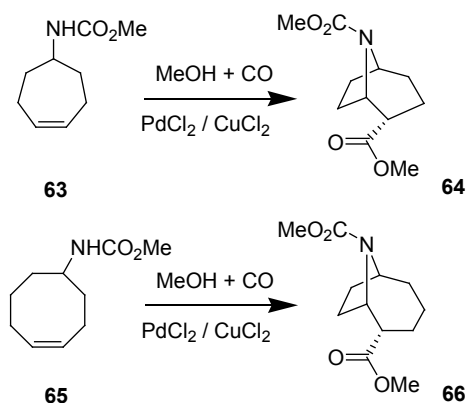
Bróm- és jód-benzodiazepin palládiumkatalizált aminokarbonilezésével bipiperidinil-karbonil szerkezeti egység egyszerű bevitelére nyílik lehetőség [54].

Szubsztituált benzilamino-alkének (58) aminokarbonilezése révén kondenzált piperidin-laktónokat (59, 60) állítottak elő, melyek közvetlenül 1-deoxi-nojirimicin és 1-deoxi-L-ido-nojirimicin C-6 homológjaivá alakíthatók [55, 56].





Ciklohepténamin (**63**), illetve ciklookténamin (**65**) intramolekuláris aminokarbonilezése azabiciklootán, illetve -nonán regioizomerek előállítását teszi lehetővé. A 8-azabiciklo[3.2.1]oktán alapvázis izomer (**64**) a *ferruginin*, a 9-azabiciklo[4.2.1]nonán alapvázis izomer (**66**) pedig az *anatoxin* intermedierje [57, 58].

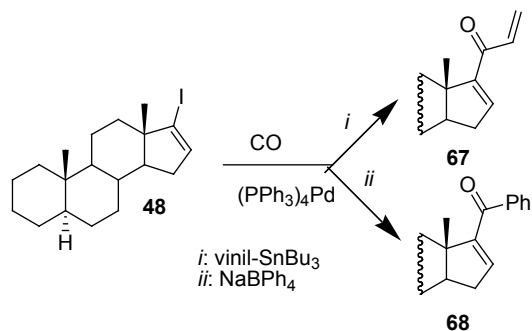


## 6. Karbonilatív kapcsolási reakciók (ketonok szintézise)

Számos kapcsolási reakció végrehajtható szén-monoxid atmoszférában (karbonilezési körülmények között) is. Ennek során a kiindulási enol-triflátok vagy alkenil-halogenidek palládium(0)-ra történő oxidatív addíciójával és szén-monoxid beékelődésével olyan acil-palládium(II) komplexek keletkeznek, amelyek rendkívül reaktív acilezőszerek. Alkinekkal vagy különböző fémorganikus vegyületekkel reagálva szolgáltatják a terméket.

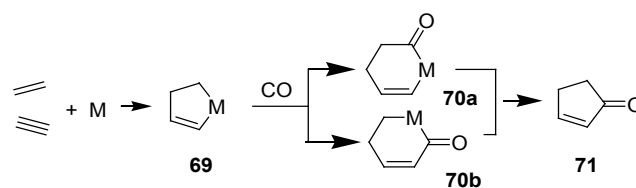
Szteránvázis vinil-ketonok (**67**) előállítását sikerült megvalósítanunk enol-triflátok és vinil-jodidok (pl. **48**) vinil-tributylsztanannal végzett palládium-katalizált karbonilatív reakciójában ('karbonilatív Stille-kapcsolás') [59, 60]. Enol-triflátok esetén a LiCl alkalmazására is szükség van.

Hasonló szubsztrátumokból karbonilezési reakcióban szteránvázis fenil-ketonokat (**68**) állítottunk elő [61]. 'Fenil-forrásként' NaBPh<sub>4</sub>-et alkalmaztunk.

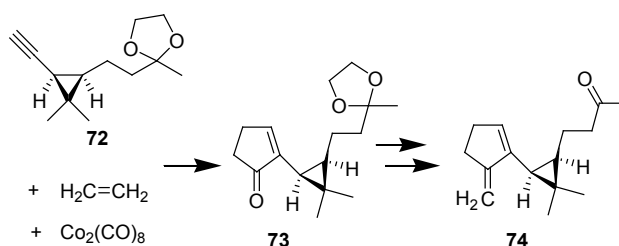


## 7. Pauson-Khand reakció (ciklopentenonok szintézise)

A szén-monoxid beépítésével járó gyűrűzárási reakciók közül külön fejezetbe kívánkozik az alkin, alkén és szén-monoxid Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> jelenlétében lejátszódó [2+2+1] típusú cikloaddíciós reakciója. A reakció intra- és intermolekuláris változata számos ciklopentenon szerkezeti részletet tartalmazó biológiailag aktív származék szintézisét lehetővé teszi. A jól ismert Pauson-Khand reakció – bár katalitikus változata is ismert – sztöchiometrikus mennyiségű Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> alkalmazását igényli. Az alkin komponenssel stabilis Co<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>(alkin) komplexet képez, amelyből alkénnel történő reakcióban metalla-ciklopentén, majd a szén-monoxid beékelődése után metalla-ciklohexenon képződik. Ennek redukív eliminációja szolgáltatja a ciklopentenon célterméket.

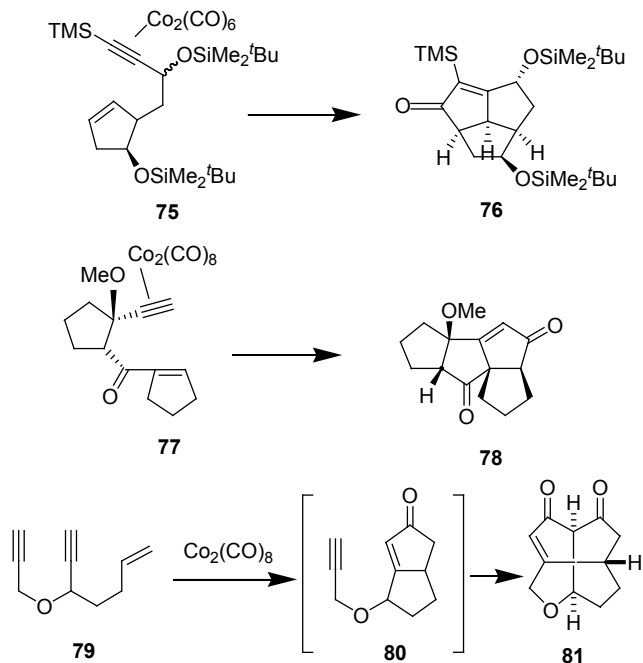


A ciklopropán-vázis terminális alkin (**72**) reakciója etilénnel és szén-monoxiddal az  $\alpha$ -szubsztituált ciklopentenon származékot (**73**) adja, amely kulcsintermedierje a *taylorionnak* (**74**) [62].



Az intramolekuláris Pauson-Khand reakció természetes policiklusos vegyületek szintézisének egyik alapvető módszere. Bonyolult tri- és tetraciklusok (*triquinacén* származék **76** [63], a *crinipellin B* alapvázát tartalmazó vegyület **78** [64] jó hozammal nyerhetők a megfelelő belső és terminális acetilén szerkezeti részletet, valamint ciklopentént egyaránt tartalmazó kiindulási vegyületből. A **79** endiin domino-reakciója az erősen feszített szerkezetű *oxa[5.5.5]feneztréndiont* (**81**) szolgáltatja [65]. Általánosan megállapítható, hogy – mint azt egyszerű modellvegyületek Pauson-Khand reakciójában

bizonyították – belső alkének és terminális alkének kisebb reaktivitást mutatnak. Míg az intermolekuláris reakcióban ezek a komponensek rendkívül gyenge eredményt adnak, az intramolekuláris átalakulásokban (bár hosszabb reakcióidőben) szintetikus szempontból is jelentős hozamok érhetők el.



## 9. Összefoglalás

A gyakorlati fontosságú vegyületek szintézisében a homogénkatalitikus reakciók, és ennek részeként a karbonilezési reakciók egyre komolyabb szerepet kapnak. Alkalmazásuk rendkívüli előnyös lehet, hiszen lehetővé válhat a szintézisút lerövidítése, alacsony hozamú és/vagy kis szelektivitású reakciók helyettesítésével a hozam jelentős növelése. A figyelem középpontjában álló 'zöldkémiai' szempontok egyik alappillére, a melléktermékek mennyiségének csökkentése ugyancsak a homogénkatalitikus reakciók térhódításának irányába mutat. Egyre több olyan – akár részletes fémorganikus vagy koordinációs kémiai ismeretek nélkül ('eszközként') alkalmazható – átmenetifém-komplexek által katalizált reakció létezik, amely eddigi szintézis-tervezési elképzeléseinket alapjaiban változtatja meg.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik az OTKA (T035047 és T032111) támogatását.

## Hivatkozások

1. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.
2. Beller, M., Bolm, C. (Eds.) *Transition Metals for Organic Synthesis (Vol. I-II)*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
3. Nussbaum, A.; Popper, T. L.; Oliveto, E. P.; Friedman, S.; Wender, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1231.
4. Beal, P. F.; Rebensdorf, M. A.; Pike, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1228.

5. Freixa, Z.; Pereira, M. M.; Bayón, J. C.; Silva, A. M. S.; Salvador, J. A. R.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Ramos, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1083.
6. Törös, S.; Gémes-Pécsi, I.; Heil, B.; Mahó, S.; Tuba, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 858.
7. Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Heil, B.; Gálik, G.; Tuba, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 633.
8. Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Mahó, S.; Tuba, Z. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *453*, 159.
9. Cornils, B.; Herrmann, W. A. (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
10. Gladiali, S.; Bayón, J.C.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *6*, 1453.
11. Agbossou, F.; Carpentier, J-F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485.
12. Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.
13. Cuny, G.D.; Buchwald, S. L. *Synlett* **1995**, 519.
14. Nagy, E.; Heil, B.; Törös, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 229.
15. da Rocha, L. L.; Dias, A. O.; dos Santos, E. N.; Augusti, R.; Gusevskaya, E. *J. Mol. Catal.* **1998**, *132*, 213.
16. Drent, E.; Arnoldy, P.; Budzelaar, P. H. M. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 247.
17. Norton, J.R.; Shenton, K. E.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 51.
18. Chavdarian, C.G.; Woo, S. L.; Clark, R. D.; Heathcock, C. H.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1769.
19. Bartolo, G.; Salerno, G.; Fazio, A.; Campana, F. B. *Chem. Commun.* **2002**, 1408.
20. Bartolo, G.; Salerno, G.; de Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7693.
21. Bacchi, A.; Costa, M.; Gabriele, B.; Pelizzi, G.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4450.
22. Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4717.
23. Cheng, J.; Moore, Z.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5433.
24. Mouriño, A.; Torneiro, M.; Vitale, C.; Fernández, S.; Pérez-Sestelo, J.; Anné, S.; Gregorio, C. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4713.
25. Cacchi, S.; Morera E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109.
26. Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3931.
27. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Ladd, D. L.; Oh, H.; Erb, J. M.; Heaslip, J. I.; Brandt, M.; Metcalf, B. W. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 937.
28. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Oh, H.; Erb, J. M.; Heaslip, J. I.; Brandt, M.; Lan-Hargest, H. Y.; Metcalf, B. W. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 943.
29. Holt, D. A.; Metcalf, B. W.; Levy, M. A. *E.P. 427434*, 1991 (SmithKline Beecham Co.); *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 208323h.
30. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *E.P. 0 343 954 A2*, 1989 (SmithKline Beecham Co.). *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 198890n.
31. McGuire, M. A.; Sorenson, E.; Owings, F. W.; Resnick, T. M.; Fox, M.; Baine, N. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6683.
32. Takahashi, T.; Nagashima, T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1980**, 369.
33. Takahashi, T.; Ikeda, H.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3885.
34. Murata, N.; Sugihara, T.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *Synlett*, **1997**, 298.
35. Aoyagi, S.; Hasegawa, Y.; Hirashima, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2149.
36. Orito, K.; Miyazawa, M.; Kanbayashi, R.; Tokuda, M.; Suginome, H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6583.
37. Murai, A.; Tanimoto, N.; Sakamoto, N.; Masamune, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1985.

38. Wang, W.; Obeyesekere, N. U.; McMurray, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6661.
39. Cacchi, S.; Lupi, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3939.
40. Cacchi, S.; Morera E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109.
41. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *US 4,882,319*, 1989 (SmithKline Beecham Co.); *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 179604f.
42. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *E.P. 0 375 347 A1*, 1990 (SmithKline Beecham Co.); *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 43309x.
43. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *US 4,937,237*, 1990 (SmithKline Beecham Co.); *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 62495w.
44. Petz, A.; Gálik, G.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Berente, Z.; Pintér, Z.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 335.
45. Kollár, L.; Szarka, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4467.
46. Skoda-Földes, R.; Szarka, Z.; Kollár, L.; Dinya, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2134.
47. Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *Steroids* **2002**, *67*, 581.
48. Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 1945.
49. Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; L. Kollár, Z. Berente, Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5253.
50. Walsh, T. F.; Toupence, R. B.; Young, J. R.; Huang, S. X.; Ujjainwalla, F.; DeVita, R. J.; Goulet, M. T.; Wyvratt Jr., M. J.; Fisher, M. H.; Lo, J.-L.; Ren, N.; Yudkovitz, J. B.; Yang, Y. T.; Cheng, K.; Smith, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 443.
51. Andrews, I. P.; Atkins, R. J.; Badham, N. F.; Bellingham, R. K.; Breen, G. F.; Carey, J. S.; Etridge, S. K.; Hayes, J. F.; Hussain, N.; Morgan, D. O.; Share, A. C.; Smith, S. A. C.; Walsgrove, T. C.; Wells, A. S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4915.
52. Mori, M.; Uozumi, Y.; Kimura, M.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3793.
53. Takahata, H.; Banba, Y.; Momose, T. *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 445.
54. Etridge, S.T.; Hayes, J. F.; Walsgrove, T. C.; Timothy, C.; Wells, A.S. *Org. Process Res. Development* **1990**, *3*, 60.
55. Szolcsanyi, P.; Gracza, T.; Koman, M.; Pronayova, N.; Liptaj, T. *Chem. Comm.* **2000**, 471.
56. Szolcsanyi, P.; Gracza, T.; Koman, M.; Pronayova, N.; Liptaj, T. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 2579.
57. Ham, W.-H.; Jung, Y. H.; Lee, K.; Oh, C.-Y.; Lee, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3247.
58. Oh, C.-Y.; Kim, K.-S.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2133.
59. Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Marinelli, F.; Arcadi, A. *Steroids* **1994**, *59*, 691.
60. Skoda-Földes, R.; Csákai, Z.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Steroids* **1995**, *60*, 812.
61. Skoda-Földes, R.; Székvölgyi, Z.; Kollár, L.; Berente, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3415.
62. Donkervoot, J. G.; Gordon, A. R.; Johnstone, C.; Kerr, W.J.; Lange, U. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7391.
63. Carcellar, E.; Garcia, M.L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Serratos, F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1831.
64. Gybin, A.S.; Smit, W.A.; Caple, R.; Veretenov, A. L.; Shashkov, A. S.; Vorontsova, L. G.; Kurella, M. G.; Chertkov, V. S.; Carapetyan, A. A.; Kosnikov, A. Y.; Alexanyan, M. S.; Lindeman, S. V.; Panov, V. N.; Maleev, A. V.; Struchkov, Y. T.; Sharpe, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5555.
65. Thommen, M.; Veretenov, A. L.; Guidetti-Gret, R.; Keese, R. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 461.

### The application of homogeneous carbonylation reactions for the synthesis of biologically important compounds

The exploitation of various homogeneous catalytic reactions in organic syntheses can be considered as a real 'break-through' of the chemistry of the past few decades. This review comprises some recent results on the transition metal catalysed homogeneous carbonylation reactions dealing with the synthesis of practically important compounds. Selected examples are given for both the functionalization of various biologically important skeletons and their build-up from appropriate building blocks via carbonylation reactions by using carbon monoxide as a 'carbonyl- source'.

The short review illustrates, that hydroformylation, the industrially most important carbonylation reaction has also gained importance in the functionalization of steroidal compounds providing a formyl functionality for further 'build-up' of the skeleton. Enantioselective hydroformylation reaction provides an efficient way to synthesise intermediates of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAI), like Ibuprofen. Alcohols can also be used as hydrogen donors in carbonylation reactions of unsaturated substrates like olefins and acetylenes. Saturated and unsaturated esters can be obtained in hydroalkoxycarbonylation reaction, respectively.

Using enol triflates or iodo-alkenes as substrates (possessing a triflyloxy or iodo leaving group) various conjugated unsaturated esters and amides can be synthesised in excellent yields in the presence of alcohol or amine nucleophiles. The strength of these palladium catalysed homogeneous alkoxycarbonylation and aminocarbonylation reactions has been shown by examples of pharmaceutical importance (tropinone and steroid derived compounds). The intramolecular alkoxycarbonylation and aminocarbonylation reactions became a widely used tool for the synthesis of lactones and lactams, respectively. A range of cyclic compounds of biological importance has been synthesised by using this methodology. The efficiency of the consecutive use of these

two carbonylation reactions has been shown by the synthesis of steroidal compounds functionalized at the A- and D-rings. Similar compounds of potential 5 $\alpha$ -reductase inhibitor properties have been synthesised in hydrazinocarbonylation reaction by using substituted hydrazines as nucleophiles. Hydroxamates can also be easily obtained by the use of hydroxylamine derivatives as nucleophiles by following a similar reaction protocol. Even cross-coupling reactions (e.g. Stille coupling) can be carried out under carbon monoxide atmosphere and unsaturated ketones or aryl ketones are available in this way.

Pauson-Khand reaction plays a peculiar role among carbonylative ring closure reactions both from mechanistic and synthetic point of view. The [2+2+1] type cycloaddition reaction takes place via the activation of an acetylene by dicobalt-octacarbonyl, which reacts with an alkene providing a metallacyclopentene (cobaltacyclopentene). Upon insertion of carbon monoxide into the metal-carbon bond a metallacyclohexanone is formed that undergoes reductive elimination and provides cyclopentenone derivatives. The intramolecular version of Pauson-Khand reaction proved to be a basic synthetic method for the synthesis of natural polycyclic compounds.

The homogeneous catalytic reactions (and carbonylation reactions among them) provide efficient ways for the synthesis of compounds of practical importance. Their applications can be extremely advantageous by shortening multistep synthetic routes and by providing high yields and selectivities. Some of the 'green chemistry requirements' can also be met by the application of various transition metal catalysed reactions.

*Beérkezett: 2003. XI. 16.*

# Hidrogénhíd-kötés hatása a nilusvörös és az N-(4-piridil)-1,2-naftálimid fluoreszcenciás sajátságaira

NAGY Krisztina\* és BICZÓK László

MTA Kémiai Kutatóközpont, Pustaszeri út 59-67, 1025 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

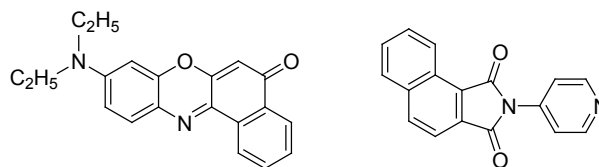
A molekulaszervezet és a gerjesztett állapot energiavesztési módjai közötti kapcsolat tanulmányozása iránt világszerte széleskörű érdeklődés tapasztalható, hiszen a feltárt eredmények nemcsak elméleti szempontból fontosak, hanem elősegítik a fény hatására lejátszódó folyamatok gazdaságos megvalósítását is. A hidrogénhíd-kötés alapvető szerepet játszik például biológiai folyamatokban, önszerveződő szupramolekuláris rendszerekben vagy molekulák szelektív kötődésekor. A szakirodalomban mégis alig találhatók olyan munkák, melyek szisztematikusan tanulmányozták volna a hidrogénhíd-kötés hatását gerjesztett állapotból kiinduló folyamatokra. Nem ismertek általános törvényszerűségek, melyek alapján megjósolható lenne, hogy a hidrogénhíd-komplex képződés miként módosítja a gerjesztett molekulák energiavesztési folyamatainak fő irányát és kinetikáját. Az utóbbi években végzett kutatásainkkal e kérdések megválaszolásához kívántunk hozzájárulni.

Kimutattuk, hogy különböző molekulaszervezetű gerjesztett molekulák és fenolok közötti elektronátadási reakció sebessége több nagyságrenddel is növekedhet, ha a fenolokat hidrogénhíd-komplexbe kötjük.<sup>1-3</sup> Kinonokkal előidézett fotokémiai oxidáció sebességét is jelentősen növelni tudtuk erős hidrogénhíd-donor adalékanyagok alkalmazásával.<sup>4</sup> Hidroxinaftálimidekből és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületekből összetevődő hidrogénhíd-komplexek tanulmányozása során megállapítottuk, hogy fényelnyelés hatására gyors protonátadás játszódik le, és ionpár képződik.<sup>5,6</sup> Összefüggést találtunk a különböző hidrogénhíd-akceptor anyagok protonaffinitása és az általuk okozott dinamikus kioltás sebességi együtthatója között.<sup>6</sup> Igazoltuk, hogy szingulett gerjesztett fluorenonszármazékok és alkoholok közötti kölcsönhatás hatékony energiavesztést okoz, melynek sebessége az alkohol hidrogénhíd-kötő képességétől és a gerjesztett fluorenon CO-csoportján lévő elektronsűrűségtől függ.<sup>7-9</sup>

A gerjesztett hidrogénhíd-komplexek fotofizikai sajátságainak alaposabb megismerése érdekében hidrogénhíd-akceptorként két alapvetően különböző szerkezetű heterociklusos karbonilvegyületet, a nilusvöröst<sup>10</sup> és az N-(4-piridil)-1,2-naftálimidet<sup>11</sup> (1,2-NIPY(4)) vizsgáltuk. Molekulaszervezetüket az 1. ábra mutatja. Fő célunk, hogy feltárjuk miért mutat teljesen eltérő fluoreszcenciás viselkedést e két vegyület hidrogénhíd-komplex képződés hatására.

A nilusvörös erősen fluoreszkáló szolvatokróm sajátságokkal rendelkező festék, amelyet széleskörben alkalmaznak

jelzőanyagként biológiai és mikroheterogén rendszerek szerkezetének és átalakulásainak tanulmányozására.<sup>12-17</sup> Erősen kötődik a fehérjék hidrofób részéhez, lipoproteinekhez és lipidekhez, ezért alkalmas sejten belüli változások követésére is. A nilusvörössel elért eredményeket leíró sok száz közlemény jól érzékelteti ennek a vegyületnek az alapvető fontosságát. Ennek ellenére nem ismert, hogy a mikrokörnyezet milyen sajátsága határozza meg a fluoreszcenciás tulajdonságait.



1. Ábra. A nilusvörös és az N-(4-piridil)-1,2-naftálimid szerkezete.

A másik vizsgált anyagot, az N-(4-piridil)-1,2-naftálimidet azért választottuk, mert olyan gerjesztett molekulát kerestünk, melyben a karbonilcsoport oxigénjén lényegesen kisebb az elektronsűrűség mint a nilusvörösben. Korábbi munkánkban kimutattuk, hogy az 1,2-NIPY(4) fluoreszcencia fenolok<sup>11</sup> hatására jelentősen változik.

## 2. Kísérleti rész

A nilusvörös festéket, a HPLC minőségű oldószereket, a perilént, és az 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanolt (HFIP) az Aldrichtől szereztük be. Az 1,2-naftálimidet a korábban közölt módszerrel<sup>18</sup> készítettük. Az N-(4-piridil)-1,2-naftálimidet 1,2-naftalindikarbonsav-anhidrid és 4-aminopiridin kondenzációjával állítottuk elő dimetilformamidban. Az elnyelési spektrumokat Hewlett-Packard 8452 diódásoros spektrofotométerrel vettük fel. A fluoreszcencia spektrumokat házi építésű fotonyszámlálós detektálást alkalmazó spektrofluoriméterrel rögzítettük. A fluoreszcencia kvantumhasznosítási tényezőket ( $\Phi_F$ ) metanolban oldott krezilbolyához<sup>19</sup> ( $\Phi_F=0,545$ ), etanolban oldott rodamin 101 festékhez<sup>20</sup> ( $\Phi_F=1,00$ ) és 0,5 mól  $\text{dm}^{-3}$  koncentrációjú  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -ban oldott kininszulfáthoz<sup>21</sup> ( $\Phi_F=0,546$ ) viszonyítva határoztuk meg. A fluoreszcencia élettartamokat időfelbontott első foton számlálási technikával mértük, 60 ps villanásidejű, Picoquant gyártmányú dióda lézer 400 nm hullámhosszú fényét alkalmaztuk gerjesztő fényforrásként. A fluoreszcencia lecsengést egy Hamamatsu H5783 fotoelektron-sokszorozóval detektáltuk, amely Picoquant Timeharp 100 elektronikához kapcsolódott. Az adatokat nemlineáris legkisebb négyzetösszeg

\* Tel: 1-325-7900 / 564, fax: 1-325-7554, e-mail: nkriszta@chemres.hu

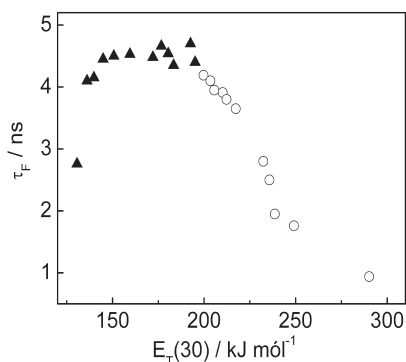


dekonvolúciós módszerrel értékeltük ki. A triplettképződés kvantumhasznosítási tényezőjét a korábban kidolgozott villanófény fotolízises módszerrel<sup>8</sup> tanulmányoztuk XeCl excimer lézert alkalmazva gerjesztő fényforrásként.

### 3. Kísérleti eredmények és értékelésük

#### 3.1. Hidrogénhid-komplex képződés hatása a nílusvörös energiavesztési folyamataira

Szisztematikus vizsgálatokkal feltártuk a nílusvörös fluoreszcencia élettartamának ( $\tau_F$ ) oldószerfüggését. Az oldószer polaritásának jellemzésére a szakirodalomban gyakran használt  $E_T(30)$  paramétert<sup>22</sup> választottuk, mely egy festék elnyelési spektrumának oldószerfüggésén alapul. A 2. ábra jól mutatja, hogy a fluoreszcencia élettartamát nem a közeg polaritása határozza meg, hiszen hidroxilcsoportot nem tartalmazó oldószerben az erősen apoláros ciklohexán kivételével alig tapasztalható változás.



2. Ábra. A nílusvörös fluoreszcencia élettartama alkoholokban (○) és OH-csoportot nem tartalmazó oldószerekben (▲).

Ciklohexánban valószínűleg az  $S_1$  és  $S_2$  gerjesztett állapotok közötti energiakülönbség kicsi, és a két gerjesztett állapot közötti rezgési csatolás növeli az energiavesztés sebességét. Az oldószer polaritást növelve az  $S_1$  és  $S_2$  gerjesztett állapotok közötti energiakülönbség is nő, így a köztük lévő rezgési csatolás egyre kisebb szerepet játszik. Így közepesen poláros oldószerekben a fluoreszcencia élettartama elhanyagolható mértékben változik. Alkoholokban  $\tau_F$  jelentősen csökken 1-dekanoltól HFIP-ig haladva. E felismerés alapján fluoreszcencia élettartam mérésel információt kapunk a nílusvörös mikrokörnyezetében lévő molekulák hidrogénhid-donor jellegének erősségéről.

Megállapítottuk, hogy a triplett gerjesztett nílusvörös képződés és a fotokémiai bomlás minden oldószerben elhanyagolható sebességű folyamat, így a fluoreszcencia élettartamát ( $\tau_F$ ) és kvantumhasznosítási tényezőjét ( $\Phi_F$ ) csak a sugárzásmentes energiavesztés (belső konverzió) ( $k_{IC}$ ) és a fluoreszcencia kibocsátás ( $k_F$ ) sebességi együtthatója befolyásolja:

$$\tau_F = 1/(k_F + k_{IC}) \quad (1)$$

$$\Phi_F = k_F/(k_F + k_{IC}) \quad (2)$$

E két összefüggés alapján, a mért  $\tau_F$  és  $\Phi_F$  értékekből könnyen kiszámítható a szingulett gerjesztett állapot energiavesztési

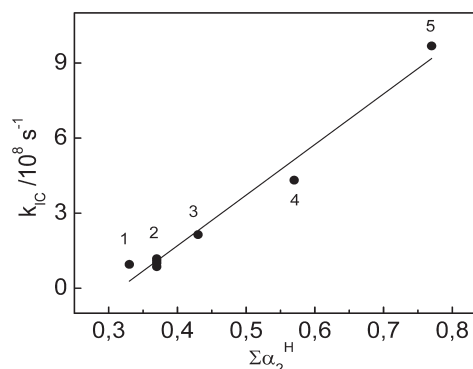
folyamatainak sebességi együtthatója. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. Táblázat. A nílusvörös fotofizikai tulajdonságai különböző oldószerekben.

Oldószer	$E_T(30)$ kJ mol <sup>-1</sup>	$\tau_F$ ns	$\Phi_F$	$k_F$ 10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup>	$k_{IC}$ 10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup>
Ciklohexán	130,6	2,76	0,49	1,78	1,85
CCl <sub>4</sub>	136,1	4,10	0,71	1,73	0,71
Dibutiléter	139,9	4,15	0,72	1,73	0,67
Dietiléter	144,8	4,45	0,73	1,64	0,61
Dioxán	150,7	4,50	0,76	1,69	0,53
Etilacetát	159,5	4,53	0,75	1,66	0,55
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	172,1	4,48	0,78	1,74	0,49
Aceton	176,7	4,66	0,75	1,61	0,54
Butironitril	180,5	4,54	0,77	1,70	0,51
Dimetil-formamid	183,5	4,35	0,73	1,68	0,62
Acetonitril	192,6	4,70	0,76	1,62	0,51
Propilén-karbonát	195,1	4,40	0,72	1,64	0,64
1-Dekanol	199,7	4,19	0,64	1,53	0,86
2-Propanol	203,5	4,10	0,61	1,49	0,95
1-Pentanol	205,6	3,95	0,60	1,52	1,01
1-Butanol	210,2	3,91	0,59	1,51	1,05
1-Propanol	212,3	3,80	0,58	1,53	1,11
Etanol	217,3	3,65	0,57	1,56	1,18
Metanol	232,4	2,80	0,40	1,43	2,14
1,2-Etándiol	235,7	2,50	0,39	1,56	2,44
Glicerín	238,6	1,95	0,34	1,74	3,38
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	249,1	1,76	0,24	1,36	4,32
(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	290,1	0,94	0,09	0,96	9,68

Jól látható, hogy a belső konverzió sebességi együtthatójának változása határozza meg a fluoreszcencia élettartam oldószerfüggését; a fluoreszcencia kibocsátás sebességi együtthatója csak csekély mértékben változik.

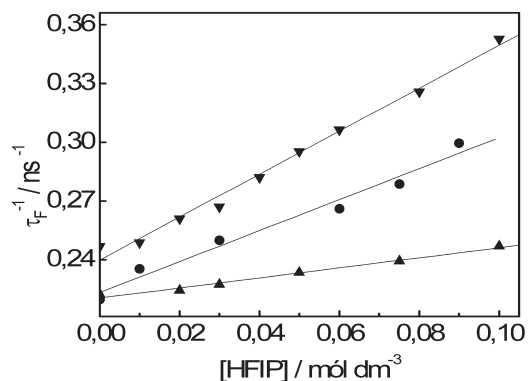
A 3. ábra igazolja, hogy  $k_{IC}$  egyenes arányban nő a hidrogénhid-donor erősség jellemzésére általánosan használt  $\Sigma\alpha_2^H$  paraméter függvényében. E paramétert hidrogénhid-komplexek képződésének egyensúlyi állandóiból származtatták.<sup>23</sup> A  $k_{IC}$  és a  $\Sigma\alpha_2^H$  paraméter közötti lineáris kapcsolat arra utal, hogy a nílusvörös-alkohol gerjesztett állapotú komplexben a hidrogénhid-kötés hatékony energiavesztést tesz lehetővé.



3. Ábra. A szingulett gerjesztett nílusvörös belső konverzió sebességi együtthatójának változása a közeg hidrogénhid-donor erősségét jellemző  $\Sigma\alpha_2^H$  paraméter függvényében. 2-propanol (1), etanol, 1-propanol, 1-pentanol, 1-dekanol (2), metanol (3), 1,1,1-trifluoroetanol (4), HFIP (5).



A nilusvörös fluoreszcencia élettartama 1,50 és 1,25-szörösére nő deuterált metanolban, illetve etanolban a deutériumot nem tartalmazó megfelelő alkoholhoz viszonyítva. A jelentős izotópeffektus egyértelműen mutatja, hogy a gerjesztett állapotú komplex energiavesztése a hidrogénhíd-kötéssel kapcsolatos rezgéseken keresztül megy végbe. Az erős hidrogénhíd-donor HFIP már kis koncentrációban is jelentős fluoreszcencia élettartam csökkenést okoz. A 4. ábrán a fluoreszcencia élettartam reciprokértékét ( $\tau_F^{-1}$ ) tüntettük fel a HFIP koncentráció függvényében.



4. Ábra. A nilusvörös fluoreszcencia élettartam reciprokának változása a HFIP koncentrációval CCl<sub>4</sub>-ban (▼), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban (●), propilénkarbonátban (▲).

E két mennyiség közötti egyenes arányosság igazolja, hogy dinamikus kioltás történik:

$$1/\tau_F = 1/\tau_F^0 + k_q[\text{HFIP}] \quad (3)$$

ahol  $\tau_F^0$  a HFIP nélkül mért fluoreszcencia élettartamot jelenti. A kioltási sebességi együtthatókat ( $k_q$ ) az egyenesek meredeksége adja, amelyek  $1,1 \times 10^9$ ,  $0,79 \times 10^9$  és  $0,26 \times 10^9$  mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>s<sup>-1</sup> CCl<sub>4</sub>-ban, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban és propilénkarbonátban. A  $k_q$  értékek csökkenése egyrészt annak tulajdonítható, hogy a hidrogénhíd-kötés gyengül a közeg polaritásának növekedésekor, másrészt a propilénkarbonát hidrogénhíd-komplexet képez a HFIP-vel, így a szabad HFIP koncentráció csökken. Fényelnyelés hatására a karbonilsoport oxigénjén az elektrosűrűség jelentősen nő, így a gerjesztett nilusvörös molekula sokkal jobb hidrogénhíd-akceptor mint az alapállapotú. A szingulett gerjesztett állapotban keletkező hidrogénhíd-komplex gyors folyamatban energiát veszít, így fluoreszcencia kioltás tapasztalható.

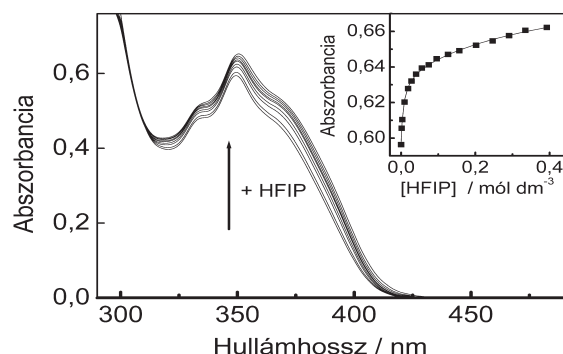
### 3.2. HFIP hatása az N-(4-piridil)-1,2-naftálimid fluoreszcenciájára

Az 1,2-NIPY(4) elnyelési spektrumának és a 350 nm-en mért abszorbanciájának a változását fokozatosan növekvő HFIP koncentráció hatására az 5. ábra mutatja.

Két jól elkülönülő tartomány figyelhető meg az abszorbancia növekedést leíró görbén, ami arra utal, hogy nemcsak 1:1 hanem 1:2 komplex is keletkezik. Így az abszorbanciaváltozás a következő kifejezéssel írható le:

$$A = A_0 \left( \frac{1 + K_1[\text{HFIP}]\epsilon_1/\epsilon_0 + K_1K_2[\text{HFIP}]^2\epsilon_2/\epsilon_0}{1 + K_1[\text{HFIP}] + K_1K_2[\text{HFIP}]^2} \right) \quad (4)$$

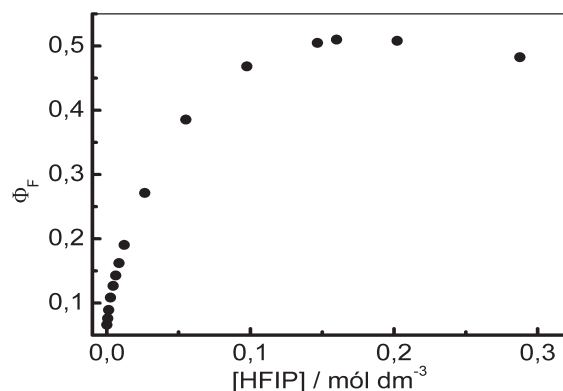
$\epsilon_1$  és  $K_1$  illetve  $\epsilon_2$  és  $K_2$  jelöli az 1:1 illetve 1:2 komplex moláris abszorbanciáját és a komplexképződés egyensúlyi



5. Ábra. Az 1,2-NIPY(4) elnyelési spektruma és a 350 nm-en mért abszorbancia különböző HFIP koncentrációk jelenlétében 1 cm rétegvastagságú toluolban,  $[1,2\text{-NIPY}(4)] = 2,8 \cdot 10^{-4}$  mol dm<sup>-3</sup>.

állandóját,  $A_0$  pedig a HFIP-t nem tartalmazó oldatban adott hullámhosszon mért abszorbanciát. A (4) egyenlet nemlineáris illesztésével  $K_1 = 130$  mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup> és  $K_2 = 1,9$  mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup> értéket kaptunk. Az illesztés eredményét az 5. ábrán folytonos vonal jelzi. Az 1:1 komplexben a HFIP a piridil szubsztituens nitrogén atomjához kötődik, míg az 1:2 komplexben ezenkívül az imidsoport egyik oxigénatomjához is kapcsolódik egy második HFIP molekula. Mivel az imidsoport hidrogénhíd-akceptor képessége sokkal gyengébb mint a piridilsoporté, csak nagy HFIP koncentrációk jelenlétében tapasztalható 1:2 komplex képződés. Piridilsoportot nem tartalmazó 1,2-naftálimid csak 1:1 komplexet képez HFIP-vel és az egyensúlyi állandó toluolban 4,1 mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>, ami hasonló, mint az 1,2-NIPY(4) esetén kapott  $K_2$  érték.

A nilusvörössel kapott eredményektől alapvetően eltérő viselkedés figyelhető meg, ha 1,2-NIPY(4) oldatához adunk HFIP-t. A fluoreszcencia kvantumhasznosítási tényezőjének ( $\Phi_F$ ) változását a HFIP koncentráció függvényében a 6. ábrán tüntettük fel.



6. Ábra. Az 1,2-NIPY(4) fluoreszcencia kvantumhasznosítási tényezője különböző HFIP koncentrációk jelenlétében toluol oldószerben.

A 0,16 mol dm<sup>-3</sup>-nél kisebb HFIP koncentráció tartományban, ahol főként 1:1 komplex képződik, nem fluoreszcencia kioltást, hanem a 1,2-NIPY(4) fluoreszcencia kvantumhasznosítási tényezőjének jelentős növekedését tapasztaltuk. 0,2 mol dm<sup>-3</sup>-nél nagyobb HFIP

koncentrációknál  $\Phi_F$  valamelyest csökken. Fluoreszcencia kioltást tehát csak akkor figyelhetünk meg, ha az imidcsoport oxigénjével alakul ki hidrogénhid-kötés. Korábbi vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy a gerjesztett molekulák hidrogénhid-komplex képződése akkor vezet hatékony energiavesztésre, ha a hidrogénhid-akceptor csoporton nagy az elektronsűrűség. Ezt a felismerést megerősíti a gerjesztett nilusvörös és 1,2-NIPY(4) fluoreszcenciás sajátságaiban tapasztalt különbség.

Hogy feltárjuk a hidrogénhid-kötés hatását a szingulett gerjesztett állapotból kiinduló különféle energiavesztési folyamatokra, meghatároztuk a 1,2-NIPY(4) fluoreszcencia élettartamát ( $\tau_F$ ), a fluoreszcencia ( $\Phi_F$ ) és a triplettképződés ( $\Phi_{ISC}$ ) kvantumhasznosítási tényezőjét alkoholt nem tartalmazó toluolban illetve 0,16 mol dm<sup>-3</sup> koncentrációjú HFIP jelenlétében egyaránt. E mennyiségek ismeretében a következő egyenletek alapján számítható a fluoreszcencia-kibocsátás ( $k_F$ ), a belső konverzió ( $k_{IC}$ ) és a triplettképződés ( $k_{ISC}$ ) sebességi együtthatója:

$$k_F = \Phi_F / \tau_F \quad (5)$$

$$k_{ISC} = \Phi_{ISC} / \tau_F \quad (6)$$

$$k_{IC} = (1 - \Phi_F - \Phi_{ISC}) / \tau_F \quad (7)$$

A szingulett gerjesztett állapot energiáját az elnyelési és a fluoreszcencia spektrumok metszéspontjából származtattuk. Az eredményeket a 2. táblázat foglalja össze. Az energiavesztési folyamatok közül a belső konverzió sebességét befolyásolja legjobban a hidrogénhid-komplex képződés, de a triplettképződés is jelentősen lassul HFIP jelenlétében. Ezek a változások annak tulajdoníthatók, hogy hidrogénhid-kötés hatására csökken a naftálimid- és piridilcsoportok közötti konjugáció.

**2. Táblázat.** Az 1,2-NIPY(4) fotofizikai tulajdonságai toluolban.

	HFIP nélkül	0.16 M HFIP jelenlétében
$E(S_1)/kJmol^{-1}$	296	291
$\tau_F/ns$	9,7	37,0 <sup>a</sup>
$\Phi_F$	0,061	0,51
$\Phi_{ISC}$	0,14	0,084
$\Phi_{IC}$	0,80	0,41
$k_F/10^7 s^{-1}$	0,63	1,4
$k_{ISC}/10^7 s^{-1}$	1,4	0,23
$k_{IC}/10^7 s^{-1}$	8,2	1,1

<sup>a</sup> A fluoreszcencia lecsengés meghatározó összetevője. Egy gyenge, kb. 7% hozzájárulással rendelkező 1.5 ns élettartamú fluoreszcencia is megjelent.

Az N-fenil-1,2-naftálimid tanulmányozása során korábban elért eredmények szerint<sup>24</sup> e vegyület fényelnyelésekor két, különböző térszerkezetű szingulett gerjesztett állapot keletkezik. A rövidebb hullámhosszú fluoreszcenciát kibocsátó gerjesztett állapotban a fenil- és naftálimidcsoportok nem egy síkban helyezkednek el, míg a nagyobb hullámhossznál megjelenő fluoreszcencia sík konformációjú gerjesztett állapotból ered. Ha az N-fenil-1,2-naftálimid két aromás csoportja közös síkban van, akkor kiterjedt konjugáció alakulhat ki, ami stabilizálja a nagyobb hullámhosszú fluoreszcenciát kibocsátó gerjesztett állapotot.

Az 1,2-NIPY(4) fluoreszcenciás sajátságai jelentősen eltérnek az N-fenil-1,2-naftálimidétól: fluoreszcencia kvantumhasznosítási tényezője lényegesen nagyobb és fluoreszcencia maximuma sokkal kisebb Stokes eltolódást mutat. A naftálimidcsoport kevésbé képes konjugálódni a piridin szubsztituenssel, mint a fenilcsoporttal. Ezért az 1,2-NIPY(4) legkisebb energiájú szingulett gerjesztett állapota nem sík szerkezetű, bár az  $S_1$  és  $S_2$  állapotok közötti energiakülönbség csekély, így a két állapot közötti kölcsönhatás jelentős sebességű sugárzásmentes energiavesztést okoz. HFIP hatására az  $S_1$  szingulett gerjesztett állapot energiája 5 kJ mol<sup>-1</sup> értékkel csökken (2. táblázat), a hidrogénhíddal HFIP-hez kötött piridilcsoport pedig kevésbé képes konjugációba lépni. Így megnő a különbség az  $S_1$  és  $S_2$  állapotok energiája között, ami a sugárzásmentes energiavesztési folyamatok sebességének csökkenésére vezet.

## Összefoglalás

Vizsgálataink során annak az alapvető kérdésnek a tisztázására összpontosítottunk, hogy a hidrogénhid-kötés miként befolyásolja a gerjesztett molekulák energiavesztési folyamatait. Két aromás karbonilvegyület, a nilusvörös és az N-(4-piridil)-1,2-naftálimid fotofizikai sajátságait tanulmányoztuk. Feltártuk az erős hidrogénhid-donor, hexafluoro-2-propanol (HFIP) hatására végbemenő változásokat.

A nilusvörös alkoholokkal hidrogénhid-komplexet képez mind alap, mind gerjesztett állapotban. A fluoreszcencia élettartama és a fluoreszcencia kvantumhasznosítási tényezője jelentősen csökken a közeg hidrogénhid-donor erősségének növekedésekor, de az oldószerpolaritás alig befolyásolja a gerjesztett állapot energiavesztési folyamatainak sebességét. A deuterált alkoholokban tapasztalt izotópeffektus igazolja, hogy a gerjesztett hidrogénhid-komplex energiavesztése a hidrogénhid-kötéssel kapcsolatos rezgéseken keresztül valósul meg.

Az N-(4-piridil)-1,2-naftálimid fluoreszcencia élettartama és kvantumhasznosítási tényezője HFIP hatására ellentétesen változik mint nilusvörös esetén: mindkét mennyiség jelentős növekedését tapasztaltuk. A HFIP az N-piridil szubsztituenshez kapcsolódik hidrogénhid-kötéssel. Ennek hatására az  $S_1$  és  $S_2$  szingulett gerjesztett állapotok közötti energiakülönbség nő, ami a sugárzásmentes energiavesztési folyamatok jelentős lassulására vezet. Mivel a naftálimid oxigénjén gerjesztett állapotban is sokkal kisebb az elektronsűrűség, mint a nilusvörösben, nagy HFIP koncentrációk jelenlétében is csak nagyon csekély mértékű fluoreszcencia kioltás történik.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az 1/047. sz. NKFP Medichem Project és a T034990 sz. OTKA pályázat támogatásának.

## Hivatkozások

- Biczók, L.; Linschitz, H. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1843–1845.
- Biczók, L.; Gupta, N.; Linschitz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12601–12609.
- Gupta, N.; Linschitz, H.; Biczók, L. *Fullerene Sci. Technol.* **1997**, *5*, 343–353.
- Biczók, L.; Linschitz, H. *J. Phys. Chem. A.* **2001**, *105*, 11051–11056.
- Biczók, L.; Valat, P.; Wintgens, V. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 1459–1464.
- Biczók, L.; Valat, P.; Wintgens, V. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 4759–4766.
- Biczók, L.; Bérces, T.; Linschitz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11071–11077.
- Biczók, L.; Bérces, T.; Inoue, H. *J. Phys. Chem. A.* **1999**, *10*, 3837–3842.
- Morimoto, A.; Yatsuhashi, T.; Shimada, T.; Biczók, L.; Tryk, D. A.; Inoue, H. *J. Phys. Chem. A.* **2001**, *105*, 10488–10496.
- Cser, A.; Nagy, K.; Biczók, L. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *360*, 473–478.
- Nagy, K.; Biczók, L. *Res. Chem. Intermed.* **2002**, *28*, 837–846.
- Krishnamoorthy, I.; Krishnamoorthy, G. *J. Phys. Chem. B.* **2001**, *105*, 1484–1488.
- Hendriks, J.; Gensch, T.; Hviid, L.; van der Horst, M. A.; Hellingwerf, K. J.; van Thor, J. J. *Biophys. J.* **2002**, *82*, 1632–1643.
- Brown, M. B.; Miller, J. N.; Seare, N. J. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1995**, *13*, 1011–1017.
- Choi, M.; Jin, D.; Kim, H.; Kang, T. J.; Jeong, S. C.; Kim, D. *J. Phys. Chem. B.* **1997**, *101*, 8092–8097.
- Krishna, M. M. G. *J. Phys. Chem. A.* **1999**, *103*, 3589–3595.
- Maiti, N. C.; Krishna, M. M. G.; Britto, P. J.; Periasamy, N. *J. Phys. Chem. B.* **1997**, *101*, 11051–11060.
- Wintgens, V.; Valat, P.; Kossanyi, J.; Biczók, L.; Demeter, A.; Bérces, T. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *90*, 411–421.
- Magde, D.; Brannon, J. H.; Cremers, T. L. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 696–699.
- Karstens, T.; Kobs, K. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 1871–1872.
- Eaton, D. F. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1107–1114.
- Reichardt, C. *Solvent Effects in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim: New York, **1979**.
- Abraham, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 73–83.
- Demeter, A.; Bérces, T.; Biczók, L.; Wintgens, V.; Valat, P.; Kossanyi, J. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 2001–2011.

### Effect of hydrogen-bonding on the fluorescent properties of Nile Red and N-(4-pyridyl)-1,2-naphthalimide

This paper focuses on the fundamental question how hydrogen bonding affects the energy dissipation processes of excited molecules. The photophysical properties of two excited aromatic carbonyl compounds, Nile Red and N-(4-pyridyl)-1,2-naphthalimide were studied in the presence and the absence of the strong hydrogen bond donor, hexafluoro-2-propanol.

Hydrogen bonding of Nile Red with alcohols can occur both in the ground and the excited states. The fluorescence lifetime and the quantum yield of fluorescence are found to diminish significantly with increasing hydrogen-bond donating power of the medium, whereas dielectric solvent–solute interactions do not accelerate the relaxation of the excited state. The observed deuterium effect clearly shows that the deactivation in alcohols takes place via the vibrations associated with hydrogen bonding.

Fluorescence lifetime and quantum yield of N-(4-pyridyl)-1,2-naphthalimide exhibit opposite change on addition of hexafluoro-2-propanol compared with that observed for Nile Red. Both quantities increase significantly upon hydrogen bonding with the 4-pyridyl moiety. This effect is due to the increase of the energy gap between  $S_1$  and  $S_2$  singlet excited states which leads to deceleration of the radiationless deactivation processes. In the excited state the electron density on the oxygen of naphthalimide moiety is much lower than on the carbonyl group of Nile Red therefore, hexafluoro-2-propanol barely causes fluorescence quenching for the former compound.

*Beérkezett: 2003. VII. 31.*

# Természetes hexanal előállítása biokatalízissal\*

SZ. MÁRCZY Judit<sup>a,\*</sup>, SZ. NÉMETH Ágnes<sup>a</sup>, SZAJÁNI Béla<sup>a</sup>,

SAMU Zsuzsa<sup>b</sup> és HÁGER-VERESS Ádám<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kaposvári Egyetem Műszaki Kémiai Kutató Intézet, Egyetem u.2., 8200 Veszprém, Magyarország

<sup>b</sup>Aroma Bázis Kft., Határ u. 1., 2141 Csömör-Iparterület, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az élelmiszer- és kozmetikai ipar részéről növekszik az igény az aroma- és illatanyagok iránt. Ezen anyagok természetes forrásai korlátozott mértékben állnak rendelkezésre, ezért fontos ipari méretű, mesterséges előállításuk. A szerves szintézis a lehetséges mellékreakciók során keletkező nemkívánatos szennyezések miatt hátrányokkal jár. Ezzel szemben az enzimek nagyfokú fajlagosságuk révén biztosítják a megfelelő termékminőséget, és lehetővé teszik az eljárás enyhe körülmények közötti végrehajtását.

A gyümölcskészítmények „zöld” aromájának előidézői az olyan illékony aldehidek, mint a hexanal, a *cisz*-3-hexenal és a *transz*-2-hexenal<sup>1,2</sup>. A 6 szénatomos aldehidek az ép növényi sejtekben csak nyomnyi mennyiségben fordulnak elő. 18 szénatomos zsírsavakból keletkeznek abban az esetben, amikor a sejtstruktúrák megsérülnek, és a sejt tartalmát oxigén éri<sup>3-6</sup>. A gyümölcsök szöveteiben a hexanal és a hexenal izomerek prekursorai a linolsav (*cisz*-9,*cisz*-12-oktadekadiénsav) illetve a linolénsav (*cisz*-9,*cisz*-12,*cisz*-15-oktadekatriénsav)<sup>3,7</sup>. A biotranszformációban részt vevő enzimek a lipoxigenáz és a hidroperoxid liáz.

Az első, a lipoxigenáz által katalizált lépés a zsírsavak hidroperoxidációja, melynek során a linolsavból 13-hidroperoxi-*cisz*-9,*transz*-11-oktadekadiénsav (a továbbiakban 13-HPOD), a linolénsavból pedig 13-hidroperoxi-*cisz*-9,*transz*-11,*cisz*-15-oktadekatriénsav (a továbbiakban 13-HPOT) keletkezik<sup>8,9</sup>. A lipoxigenáz (linoleate:oxygen oxidoreductase, EC 1.13.11.12) egy vastartalmú enzim, amely a *cisz*,*cisz*-1,4-pentadién rendszert tartalmazó telítetlen zsírsavak és észterek hidroperoxidációját katalizálja. Gazdag forrása a szójaliszt, amelyben három izoenzime, a Lox-1, Lox-2 és Lox-3 formájában van jelen. Ezek termék- és szubsztrátspecifitásukban, pH-optimumukban, hőstabilitásukban és izoelektromos pontjukban különböznek egymástól<sup>10-12</sup>. Hexanal előállításához az alkalikus pH-optimumú izoenzimre, a Lox-1-re van szükség. A semleges pH-optimumú Lox-2 és Lox-3 izoenzim jelenléte hátrányos, melléktermékek képződése miatt. Ezért vizsgáltuk a fajta- és évjárató különbségeket, hogy kiválasszuk azt a fajtát, amely a legnagyobb Lox-1 izoenzim aktivitást tartalmazza, kis Lox-2 és Lox-3 izoenzim tartalom mellett<sup>13</sup>. A szójaliszt kivonat szelektív hőkezelésére alapozva, egyszerű és gyors módszert dolgoztunk ki a Lox-1 izoenzim izolálására<sup>14</sup>.

A biotranszformáció második lépésében a hidroperoxid liáz a telítetlen zsírsavak hidroperoxidjainak egy aldehiddé és egy oxosavvá történő hasítását katalizálja. A 13-hidroper-

oxid liáz fajlagosan a 13-HPOD illetve a 13-HPOT hasítását katalizálja, amelynek során hexanal illetve hexenal és 12-oxo-*cisz*-9-dodekénsav keletkezik<sup>15</sup>. A hidroperoxid liázok a mikroalgákban szabad, a magasabb szerveződésű növényekben membránhoz kötött formában fordulnak elő<sup>16,17</sup>. A szolubilizált enzim szilárdfázisú hordozóra rögzítve stabilizálható<sup>18</sup>, de a rögzítés során olyan nagymértékű az aktivitásvesztés, hogy a rögzített enzim alkalmazása ipari szempontból nem gazdaságos.

A Lox-1 izoenzim és a 13-hidroperoxid liáz eredményesen használható a hexanal linolsavból, illetve napraforgóolaj hidrolizátumból való előállítására<sup>19</sup>. Jelen közleményben az eljárás laboratóriumi méretű megvalósításáról számolunk be.

## 2. Kísérleti módszerek

### 2.1. Lipoxigenáz-1 izoenzim izolálása

Az enzim izolálásához petroléterrel zsírtalanított szójalisztet használtunk. A különböző évjáratú szójafajták szójalisztjeit a szegedi Gabonatermesztési Kutató Kht-tól kaptuk. A szójalisztet tömegére számolva 5 térfogat 0,05 M ecetsavval, mechanikus kevertetés mellett 1 óráig 0 – 5 °C-on extraháltuk. A szuszpenziót centrifugáltuk (4500 g, 40 perc). A felülúszót 5 percig 70 °C-on inkubáltuk, majd lehűtöttük. Ezután a kapott szuszpenziót 20 °C-on centrifugáltuk (4500 g, 40 perc). A felülúszót, amely a Lox-1 izoenzimet tartalmazza, a felhasználásig -60 °C-on tároltuk.

Az ezzel a módszerrel nyert Lox-1 mennyisége átlagosan 3,3  $\mu$ kat/g zsírtalanított szójaliszt volt. A kinyerhető enzim mennyisége nagymértékben függ a felhasznált szójaliszt fajtájától és évjáratától.

### 2.2. Hidroperoxid liáz izolálása

A hidroperoxid liáz izolálása parajlevelekből (Matador fajta), Gardner és munkatársai<sup>20</sup> módszere szerint történt, csekély módosítással. A parajlevelet tömegükhöz viszonyítva ötszörös térfogatú 0,05 M foszfát pufferben (pH 7,0) homogenizáltuk, majd a homogenizátumot 6 rétegű gézen szűrtük. Ezután a szűrletet 30 percig 4 °C-on centrifugáltuk (6000 g). A felülúszót kiöntöttük és a kloroplaszt tartalmú csapadékot háromszoros térfogatú, 2 mM etilén-diamin-tetraecetsav tartalmú pufferben homogenizáltuk. A kapott homogenizátumot, amely a kloroplasztok membránjához kötött hidroperoxid liáz enzimet tartalmazza, felhasználásig 4 °C-on tároltuk. Az így nyert enzim mennyisége átlagosan



8,7 nkat/g parajlevél volt. A kinyerhető enzim mennyiségét nagymértékben befolyásolja a felhasznált paraj fajtája.

### 2.3. Az aktivitásmérésekhez használt szubsztrátok előállítása

A nátrium-linoleátot Axelrod és munkatársai<sup>11</sup> módszere alapján készítettük el. A 13-HPOD előállításához a linolsav oldatot szója lipoxigenázzal kezeltük<sup>21</sup>.

### 2.4. Az enzimaktivitások meghatározása

A lipoxigenáz aktivitásának meghatározását Axelrod és munkatársai<sup>11</sup> Márczy és munkatársai<sup>13</sup> által módosított módszere szerint végeztük úgy, hogy 234 nm-es hullámhosszon mértük a képződő konjugált dién elnyelését. A hidroperoxid liáz aktivitásának mérésénél a konjugált dién fogyását követtük 234 nm-en<sup>22</sup>. A mérésekhez Biochrom 4060 spektrofotométert használtunk (Pharmacia, Uppsala, Svédország).

### 2.5. Napraforgóolaj hidrolízis

1 kg napraforgóolajat 500 cm<sup>3</sup> 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal 100 – 120 °C-on 1 óráig kevertettünk. Ezután az elegyhez 3 dm<sup>3</sup> desztillált vizet adtunk, és 40 °C-ra hűtöttük. Az elegyhez folyamatos keverés mellett 600 g 96%-os kénsavat adagoltunk, és 30 °C-ra hűtöttük. A fázisokat elválasztottuk, és a zsírsavakat tartalmazó felső fázist desztillált vízzel mostuk. Ezután vákuumban (60 Hgmm) a vizet lepároltuk róla, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk.

A hidrolizátum 66 % linolsavat, 20 % olajsavat és 11 % telített zsírsavat tartalmazott.

### 2.6. Analízisek

A 13-HPOD koncentrációját Weber és munkatársai szerint<sup>23</sup>, ferrometriásan határoztuk meg. A módszer azon alapul, hogy a 13-HPOD a Fe(II) iont Fe(III) ionná oxidálja. Ebből KSCN hozzáadására Fe(SCN)<sub>3</sub> képződik, melynek koncentrációja 480 nm-es hullámhosszon fotometriásan mérhető ( $\epsilon = 14000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

A napraforgóolaj hidrolizátum zsírsav összetételének analízise és a hexanal koncentrációjának meghatározása gázkromatográfiásan történt, egy lángionizátorral ellátott HP 5890 Series II. gázkromatográf (Hewlett Packard) segítségével. Vivőgázként nitrogént használtunk. A csúcsok alatti területet és a koncentrációkat HP 3394A integrátor (Hewlett Packard) segítségével számítottuk.

A zsírsavak azonosításához HP-FFAB (crosslinked FFAB) típusú oszlopot (30 m x 0,53 mm x 1,0  $\mu\text{m}$ , Hewlett Packard) alkalmaztunk. Az injektor és a detektor hőmérséklete 250 °C, a kolonnatér hőmérséklete 220 °C, a nitrogén nyomása 70 kPa volt. Ezen körülmények között az olajsav retenciós ideje 9,2 perc, a linolsavé 10,7 perc, a linolénsavé pedig 13,0 perc.

A hexanal méréséhez PERMABOND OV-1701-DF-0,50 oszlopot (25 m x 0,32 mm, Macherey-Nagel) alkalmaztunk, a kolonnatér hőmérséklete 80 °C, az injektoré 220 °C, a

detektoré 250 °C volt. A nitrogén nyomása 76 kPa volt. Ezen körülmények között a hexanal retenciós ideje 4,4 perc.

## 3. Kísérleti eredmények és értékelésük

### 3.1. A linolsav hidroperoxidációja

A hidroperoxidációs reakciót az általunk optimalizált körülmények között, 100 mM linolsav- és 83 nkat/cm<sup>3</sup> enzim koncentráció mellett végeztük<sup>19</sup>.

Egy 1,5 dm<sup>3</sup>-es két csonkkal ellátott reakcióedénybe az alábbiakat mértük be:

0,2 M nátrium-borát puffer (pH=9)	440 cm <sup>3</sup>
napraforgóolaj hidrolizátum (linolsav tartalma 13,95 g)	21,13 g
5 N nátrium-hidroxid	10 cm <sup>3</sup>
lipoxigenáz-1 izoenzim (Lox-1) (aktivitása 1,43 $\mu\text{kat}/\text{cm}^3$ )	29 cm <sup>3</sup>

A reakciót az enzim hozzáadásával indítottuk. A szükséges oxigént – amely a reakció ko-szubsztrátja – levegőárammal biztosítottuk. A reakció kivitelezése szobahőmérsékleten történt, intenzív kevertetés mellett. A reakció előrehaladásával a kezdeti emulzió fokozatosan feltisztult. Egy óra múlva a reakcióelegyhez 26 cm<sup>3</sup> 5 N kénsavat adtunk. A sav hatására az oldatban levő termék kicsapódott és az enzim irreverzibilisen inaktíválódott. 10 perc állás után 28,5 cm<sup>3</sup> 5 N nátrium-hidroxidot adtunk a reakcióelegyhez és 20 percig kevertettük, hogy a kicsapódott 13-HPOD-t visszaoldjuk. Az így nyert reakcióelegy közvetlenül alkalmazható a következő lépéshez, az enzimatis hasításhoz.

A 13-HPOD koncentrációja a reakcióelegyben 68,7 mM, a hozam 72,3 % volt. Korábbi kísérleteinkben, melyeket azonos körülmények között, 20 cm<sup>3</sup>-es térfogatban, tiszta linolsav és 2 bar oxigén alkalmazásával végeztünk,  $82,5 \pm 4,2$  mM 13-HPOD koncentrációt és 83 % hozamot értünk el<sup>19</sup>. Bár a napraforgóolaj hidrolizátummal és a levegővel végzett reakció eredménye ennél gyengébb, ipari megvalósítás esetén gazdaságossági és biztonságtechnikai szempontból mégis indokolt a lényegesen olcsóbb napraforgóolaj hidrolizátum és a levegő alkalmazása.

### 3.2. A 13-HPOD enzimatis hasítása

A hasítási reakció kiindulási anyagként a napraforgóolaj hidrolizátum hidroperoxidációs reakcióelegyét alkalmaztuk. A hasítást az általunk előzőleg optimálisnak talált körülmények között, 15 mM szubsztrát- és 23,4 nkat/cm<sup>3</sup> enzim koncentráció mellett végeztük<sup>19</sup>. A reakcióelegy pH-ja 8 - 9 között volt, mivel a parajlevélből kivont hidroperoxid liáz enzim aktivitása ebben a pH-tartományban a legnagyobb, míg a jelenlévő egyéb, a 13-HPOD-t ugyancsak fogyasztó enzimek aktivitása itt a legkisebb<sup>22</sup>.

Egy 1 dm<sup>3</sup>-es csiszolatos Erlenmeyer-lombikba az alábbiakat mértük be:

0,2 M nátrium-borát puffer (pH 9)	132 cm <sup>3</sup>
hidroperoxidációs reakcióelegy (13-HPOD tartalma 7,5 mmól)	117 cm <sup>3</sup>
hidroperoxid liáz enzim (kloroplaszt szuszpenzió; aktivitása 46,6 nkat/cm <sup>3</sup> )	251 cm <sup>3</sup>



A reakciót az enzim hozzáadásával indítottuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át mágneses keverővel kevertettük. Ezután 7 cm<sup>3</sup> 5 N kénsav hozzáadásával leállítottuk a reakciót.

A hexanal koncentrációja a reakcióelegyben 8,16 mM, a hozam 54,4 % volt. Azonos körülmények között 4 cm<sup>3</sup>-es térfogatban korábban végzett kísérleteinkben, tiszta linolsavból előállított 13-HPOD-t alkalmazva, az elért hexanal koncentráció 12,2 ± 1 mM, a hozam 81 % volt<sup>19</sup>. Tehát a napraforgóolaj hidrolizátumból előállított 13-HPOD hasításakor lényegesen kevesebb hexanal képződik, mint a tiszta linolsavból kapott 13-HPOD-ból. Ugyanakkor fotometriás mérési adatok szerint a 13-HPOD 82,6 %-a elfogyott. Ebből arra lehet következtetni, hogy mellékreakciók is lejátszódnak, amelyek fogyasztják a 13-HPOD-t, de termékük nem a hexanal. Ezenkívül a napraforgóolaj hidrolizátummal bevitt, el nem reagált zsírsavak zavarják a hidroperoxid liáz enzim működését. Ezt olajsav esetén kísérletileg bizonyítottuk is. Annak ellenére, hogy a napraforgóolaj hidrolizátumból készült 13-HPOD hasítási reakciója alacsonyabb hozamú, gazdasági szempontokat mérlegelve, ipari méretű alkalmazása mégis indokolt.

A hexanalt a reakcióelegyből ismételt vízgőzdesztillációval nyertük ki. Az első desztillációs lépésben a reakcióelegy 25 %-ának megfelelő térfogatú desztillátumot szedtünk, négy frakcióban. Több reakcióelegyet desztilláltunk ily módon és a hasonló töménységű frakciókat összeöntöttük. A töményebb frakciók újradesztillálásával a hexanalt már külön fázisként kaptuk. A hígabb frakciókat újradesztillálással töményítettük. A desztilláció kihozatala 63,2 % volt, ami a fent részletezett reakció esetén 258 mg hexanalt jelent.

A bemutatott kísérleti eredmények alapján a hexanal „természetazonos” aromaanyagként előállítható biokatalitikus úton, napraforgóolaj hidrolizátumból kiindulva két enzim, a szójából nyert lipoxigenáz és a parajból kivont hidroperoxid liáz alkalmazásával. Az eljárás egyszerű, gazdaságos és alkalmas ipari megvalósításra.

#### Köszönetnyilvánítás

A kutatási munka az Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság támogatásával készült (szerződés szám: 96-97-43-1343).

#### The biocatalytic preparation of 'natural' hexanal

Hexanal is a component of the „green” flavour of fruit products. It was produced biocatalytically from linoleic acid in two steps. In the first step catalyzed by lipoxigenase enzyme, 13-hydroperoxy-9(Z),11(E)-octadecadienoic acid (13-HPOD) was formed in the presence of oxygen as co-substrate. In the second step 13-HPOD was cleaved by hydroperoxide lyase into hexanal and 12-oxo-9(Z)-dodecenoic acid. Lipoxigenase was extracted from soybean meal

#### Hivatkozások

- Schreier, P. *In Quality in Stored and Processed Vegetables and Fruits*; Goodenough, P. W.; Atkin, C., Eds.; Academic Press: London, **1981**; pp 355-371.
- Nursten, H. E.; Williams, A. A. *Chem. Ind.* **1967**, 486-497.
- Drawert, F.; Heimann, W.; Emberger, R.; Tressl, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *694*, 200-208.
- Drawert, F.; Tressl, R.; Heimann, W.; Emberger, R.; Speck, M. *Chem. Microbiol. Technol. Lebensm.* **1973**, *2*, 10-22.
- Drawert, F. *In Aroma Research*; Maarse, H.; Groenen, P. J., Eds.; Pudoc: Wageningen, **1975**; pp 13-39.
- Jadhav, S.; Singh, B.; Salunkhe, D. R. *Plant Cell Physiol.* **1972**, *13*, 449-459.
- Galliard, T.; Matthew, J. A. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 339-343.
- Galliard, T.; Matthew, J. A.; Wright, A. J.; Fishwick, M. J. *J. Sci. Food Agric.* **1977**, *28*, 863-868.
- Axelrod, B. *In Food Related Enzymes*; Whitaker, J. R., Ed.; ACS: Washington, **1974**; pp 324-348.
- Christopher, J. P.; Pistorius, E. K.; Axelrod, B. *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, *198*, 12-19.
- Axelrod, B.; Cheesbrough, T. M.; Laakso, S. *Methods Enzymol.* **1981**, *71*, 441-451.
- Siedow, J. N. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1991**, *42*, 145-188.
- Márczy, J. Sz.; Simon, M. L.; Mózsik, L.; Szajáni, B. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 313-315.
- Németh, Á. Sz.; Szajáni, B.; Márczy, J. Sz.; Simon, M. L. *Biotechnol. Tech.* **1998**, *12*, 389-392.
- Kim, I. S.; Grosch, W. *J. Agric. Food Chem.* **1981**, *29*, 1220-1225.
- Gardner, H. W. *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1084*, 221-239.
- Blée, E.; Joyard, J. *Plant Physiol.* **1996**, *110*, 445-454.
- Simon, M. L.; Márczy, J. Sz.; Kotormán, M.; Németh, Á. Sz.; Szajáni, B. *In Progress in Biotechnology*; Ballasteros, A.; Plou, F. J.; Iborra, J. L.; Halling, T. J., Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1998**; pp 547-552.
- Márczy, J. Sz.; Németh, Á. Sz.; Samu, Zs.; Háger-Veress, Á.; Szajáni, B. *Biotechnol. Lett.* **2002**, *24*, 1673-1675.
- Gardner, H. W.; Weisleder, D.; Plattner, R. O. *Plant Physiol.* **1991**, *92*, 1059-1072.
- Vick, B. A. *Lipids* **1991**, *26*, 315-320.
- Zimmerman, D. C.; Vick, B. A. *Plant Physiol.* **1970**, *46*, 445-453.
- Weber, F.; Laskawy, G.; Grosch, W. *Z. Lebensm. Unters.-Forsch.* **1974**, *155*, 142-150.

and hydroperoxide lyase from spinach leaves. It was justified that linoleic acid can be replaced by hydrolyzed sunflower oil which is much cheaper. Because of safety reasons compressed air was used instead of oxygen. Hexanal was isolated from the reaction mixture by repeated steam distillations.

Beérkezett: 2003. IX. 10.

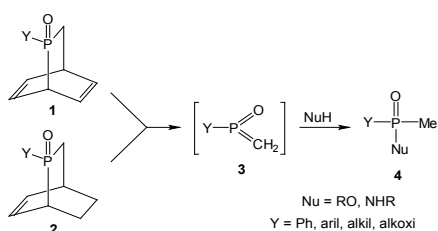
# [4+2] vs [2+2] cikloaddíciók a foszforheterociklusok körében<sup>#</sup>

Keglevich György,<sup>a\*</sup> Forintos Henrietta,<sup>a</sup> Szelke Helga,<sup>a</sup> Kovács János<sup>a</sup> és Körtvélyesi Tamás<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai Technológia Tanszék, 1521 Budapest

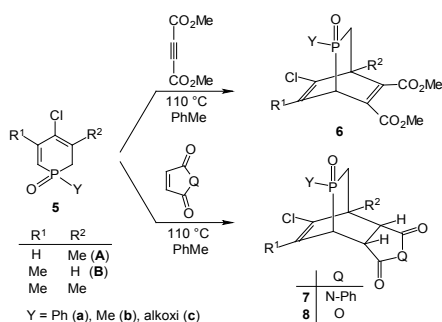
<sup>b</sup>Szegedi Egyetem, Fizikai Kémia Tanszék, 6701 Szeged

A foszforilezés mind biológiai, mind szintetikus szempontból kiemelkedő fontosságú. Bizonyos esetekben az áthidalt P-heterociklusokból, foszfabiciklo[2.2.2]oktén-származékokból (**1** és **2**) képzett reakcióképes intermedierek, a metilénfoszfin-oxidok (**3**) is alkalmas foszforilezőszerek, ugyanis a különféle nukleofilek enyhe körülmények között és hatékonyan (szelektíven) foszforilezhetők velük (1. ábra).



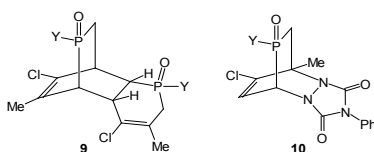
1. ábra. Az áthidalt P-heterociklusok foszforilezésben való hasznosítása

A fenti alapelv megvalósítása céljából első lépésként a könnyen hozzáférhető dihidrofoszfinin-oxidokból (**5**)<sup>1</sup> különféle dienofilekkel, így dimetil-acetiléndikarboxiláttal (DMAD) és maleinsav-származékokkal Diels-Alder reakcióban előállítottuk a megfelelő prekursorokat (**6-8**).<sup>2</sup> A kiindulási anyag (**5**) izomerjeiből (A és B) a termék (**6-8**) is izomerek (A és B) keverékeként képződött (2. ábra).

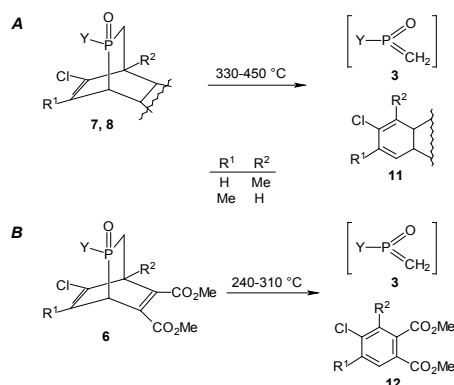


2. ábra. A prekursorok előállítása Diels-Alder reakcióval

A különlegesebb prekursorok köréből itt most csak a dimer típusúakat (**9**) és a diazafoszfabiciklokténteket (**10**) említjük.



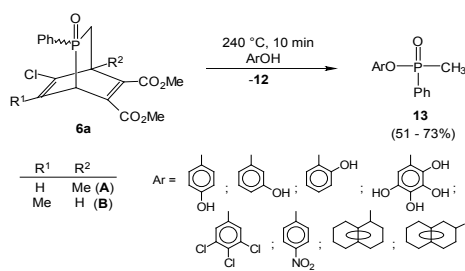
A foszfabicikloktadiének (**6**) – feszültebb gyűrűrendszerük miatt – termikusan kevésbé stabilak, mint a bicikloktadiének (**7, 8**). Az előbbi esetben egyébként – termékszerű átmeneti állapotot feltételezve – az aktiválási entalpia is kisebb, mivel egy aromás ftalát (**12**) képződhet a másik esetben kilépő dihidro-származékkal (**11**) szemben (3. ábra).<sup>2</sup>



3. ábra. Az áthidalt P-heterociklusok foszforilezésekben való hasznosításának alapelve

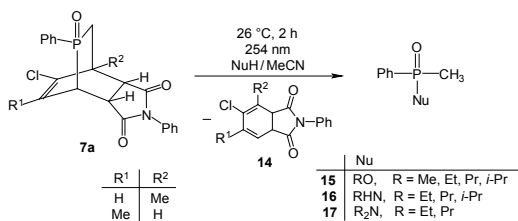
A feszültebb foszfabicikloktadiéneket (pl. **6a**) jól tudtuk hasznosítani termikusan kiváltott fragmentáció-foszforilezés reakcióegyüttesben. A 240 °C-os reakció-hőmérséklet miatt elsősorban fenolok és naftolok foszforilezése jöhetett szóba. A foszfinátokat (**13**) tisztítás után kb. 60%-os termeléssel kaptuk (4. ábra).<sup>3</sup>

Fotokémiai körülmények között (254 nm-en sugárzó nagynyomású higanygőz lámpa) már szobahőmérsékleten is a foszfinilezett termékekhez jutottunk. Prekuzorként **7a** foszfabicikloktént, míg nukleofilként egyszerű alkoholokat vagy primer aminokat használva 90%-os termeléssel jutottunk a foszfin-észter/amid-származékokhoz (**15** és **16**). Szekunder aminokkal alacsonyabb volt a termelés (5. ábra).<sup>3</sup>



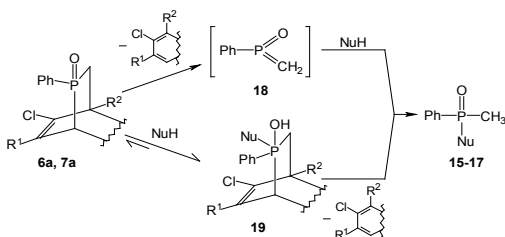
4. ábra. Termikusan kiváltott foszforilezések

<sup>#</sup>A dolgozatot a szerzők Dr. Tőke László akadémikusnak dedikálják 70. születésnapja alkalmából. \* 463-1111/58-83, 463-3648, keglevich@oct.bme.hu



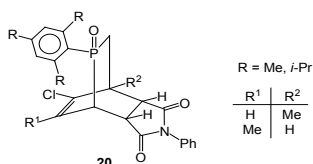
5. ábra. Fotokémiai úton kiváltott foszforilezések

Kísérleti tapasztalataink arra utaltak, hogy a metilénfoszfin-oxid intermediert (**18**) magába foglaló „eliminációs-addíciós” mechanizmuson kívül egy – eddig még nem tapasztalt – „addíciós-eliminációs” reakciót is érvényesül, amely sebesség-meghatározó lépésében a nukleofil a kiindulási anyag (pl. **6a/7a**) P=O-csoportjára addicionálódik **19** intermediert eredményezve (6. ábra).<sup>3</sup>

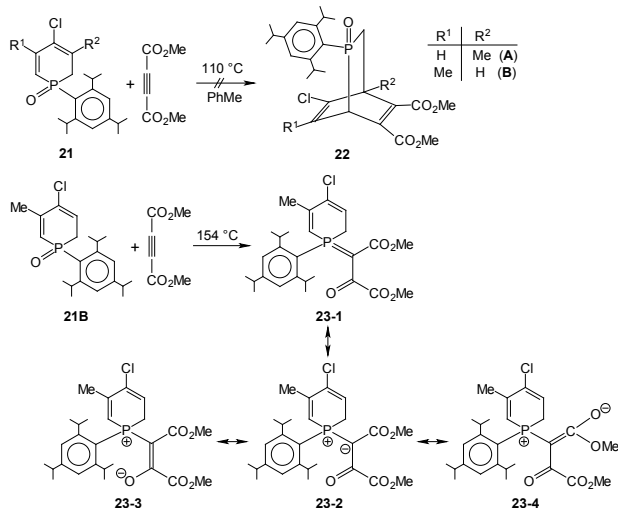


6. ábra. Az UV fény hatására bekövetkező fragmentáció–foszforilezés mechanizmusa

Új mechanizmusképzőket megerősítették a foszforatomon trialkilfenil-helyettesítővel rendelkező áthidalt származékokkal (**20**) végzett kísérletek eredményei.



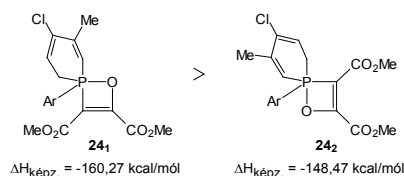
A triizopropilfenil-foszfabicikloktadién (**22**) megfelelő dihidrofoszfin-oxid (**21**) és DMAD Diels-Alder reakciójával megkísérelt szintézise nem járt sikerrel, mert a várt termék izomerjeként egy foszforán/ilid (**23**) képződött, ami más határszerkezetekkel is felírható (7. ábra).



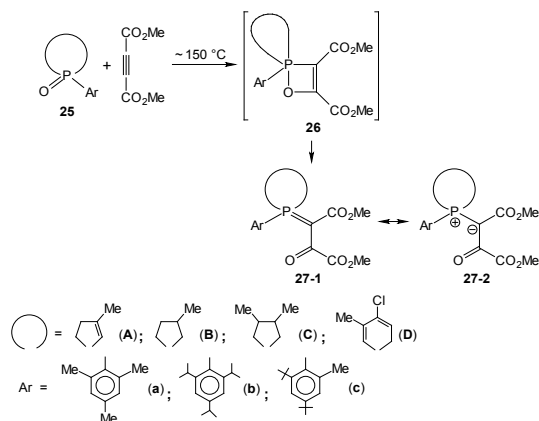
7. ábra. A triizopropilfenil-dihidrofoszfin-oxid és a DMAD új reakciója

Ilyen típusú, a P=O-csoport és az acetilén-egység [2+2] cikloaddícióját magába foglaló, vagy – más szempontból – inverz Wittig protokoll szerint lejátszódó reakciót korábban nem figyeltek meg (7. ábra).<sup>4</sup>

A [2+2] cikloaddíció során egy spirociklusos, pentavalens pentakoordinált foszforatomot tartalmazó oxafoszfén intermedier (**24**) képződhet. A két lehetőség (**24<sub>1</sub>** és **24<sub>2</sub>**) közül az oxigénatomot ekvatoriális helyzetben tartalmazó (**24<sub>1</sub>**) a kedvezőbb.



A stabilizált foszfónium ilidhez vezető reakciót sikerült más P-heterociklusokra, így foszfolén- és foszfolán-oxidokra (**25A-C**) és a foszforatomon trimetilfenil- vagy ditercbutiltolil-helyettesítőt (**a** és **c**) tartalmazó modellvegyületekre is kiterjeszteni (8. ábra).<sup>3</sup>



8. ábra. Az új inverz Wittig-reakció kiterjesztése

Az új reakció egyetlen feltétele, hogy elektronküldő trialkilfenil-helyettesítő legyen a foszforatomon. A további kiterjeszhetőségre és a mechanizmus felderítésére, valamint a foszforán/ilidek reakcióképességének feltárására irányuló vizsgálataink folyamatban vannak.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a T 042479 sz. OTKA támogatást.

## Hivatkozások

- Keglevich, Gy. *Synthesis* **1993**, 931-942.
- Keglevich, Gy., Quin, L. D. *Magy. Kém. Folyóirat* **1995**, *101*, 282-292.
- Keglevich, Gy. *Current Org. Chem.* **2002**, *6*, 891-912.
- Keglevich, Gy., Forintos, H., Szelke, H., Kovács, J., Körtvélyesi, T. *Phosphorus, Sulfur* **2002**, *177*, 1681-1684.

**[4+2] versus [2+2] cycloadditions in the sphere of P-heterocycles**

The utilisation of bridged P-heterocycles in the fragmentation-related phosphorylation of nucleophiles forms a special synthetic technique (Scheme 1). The precursors of the methylenephosphine oxides (**3**), the phosphabicyclooctene derivatives (**6-8**) could be obtained by the Diels-Alder reaction of dihydrophosphinine oxides (**5**) and dienophiles, such as dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) or maleic acid derivatives (Scheme 2). Novel cycloadducts, such as dimers (**9**) and diaza derivatives (**10**) have also been described. Due to their more strained ring, the phosphabicyclooctadienes (**6**) are more unstable thermally, than the bicyclooctenes (**7, 8**) are (Scheme 3). The phosphabicyclooctadienes (e.g. **6a**) were useful in the thermoinduced fragmentation-related phosphinylation of phenole derivatives (Scheme 4). Under photochemical conditions, the phosphinylated products could be obtained already at room temperature. The use of phosphabicyclooctenes (e.g. **7a**) as the precursor and simple alcohols or primary amines as the nucleophiles

led to the formation of phosphinic esters **15** and amides **16**, respectively, in good yields (Scheme 5). Regarding the photolyses, a novel mechanism involving an intermediate with a pentavalent, pentacoordinated phosphorus atom (**19**) was substantiated (Scheme 6). The phosphabicyclooctenes with trialkylphenyl substituent on the phosphorus atom (**20**) were of special importance in the proof of the novel addition-elimination mechanism. The reaction of the triisopropylphenyl-dihydrophosphinine-oxide (**21**) with DMAD did not afford the [4+2] cycloadduct (**22**) expected, rather a phosphorane/ylide (**23**) was formed (Scheme 7) through spirocyclic intermediates **24<sub>1</sub>** or **24<sub>2</sub>**. This type of inverse Wittig-reaction has never been observed earlier and proved to be general for a variety of P-heterocycles (**25A-D**) with trialkylphenyl substituent on the phosphorus atom (Scheme 8).

*Beérkezett: 2003. VIII. 27.*

## Exo-heterociklusos szteroidok szintézise

SCHNEIDER Gyula,<sup>a,\*</sup> WÖLFLING János,<sup>a</sup> MERNYÁK Erzsébet<sup>a</sup> és TÓTH István<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8., 6720 Szeged

<sup>b</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Endokrinológiai Önálló Osztály, Korányi fasor 8., 6720 Szeged

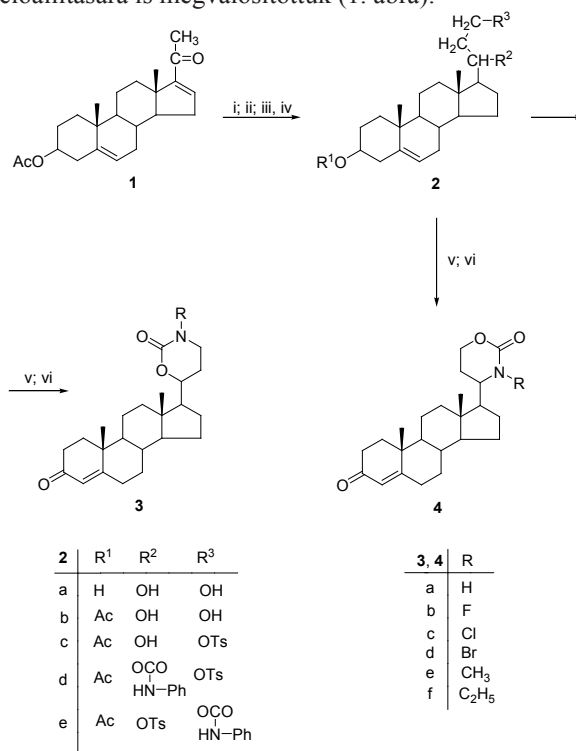
Az exo-heterociklusos szteroidok legjellemzőbb képviselője a természetben előforduló öttagú butenolid, valamint a hattagú pentadienolid gyűrűt tartalmazó szívreható glikozidok családja. Alkalmazásukat nehezíti az a tény, hogy a terápiás és a toxikus érték közötti tartomány igen kicsi, túladagolásuk szívbénuláshoz vezet. A módosított vegyületek egyik csoportját a telítetlen laktongyűrűbe új heteroatom beépítésével nyert származékok alkotják. Ezek a származékok kis mértékben rendelkeznek kardioprotéktív hatással, szerepük mégis igen fontos. Kitérünk, hogy egyes képviselőik az androgén anyagcserében résztvevő enzimek gátlására képesek<sup>1</sup>.

A C<sub>17</sub>-es helyzetű, nitrogén atomot tartalmazó exo-heterociklusos szteroidok az oldallánc lebontásáért felelős 17 $\alpha$ -hidroxiláz/C<sub>17,20</sub>-liáz enzim gátlásával a C<sub>17</sub>-hidroxiszteroidok képződését, végső soron a dihidrotesztoszteron keletkezését visszaszorítják<sup>2</sup>. Az A-gyűrűben telítetlen C<sub>3</sub>-as ketoszteroidok ugyanakkor az 5 $\alpha$ -reduktáz enzim gátlásával csökkentik az androgénfüggő betegségek kialakításáért felelős dihidrotesztoszteron képződését<sup>3</sup>. A két szerkezeti elem, az exo-heterociklus, valamint a telítetlen C<sub>3</sub>-as keton jelenléte egy együttes enzimhatás folytán jelentősen csökkenthetik az androgénfüggő betegségek, így többek között a *benignus prostatica hiperplasia* kialakulását.

Célul tűztük ki a különböző gyűrűtagszámú szteroid heterociklusok szintézisét. Az exo-heterociklusok kialakítására a 3 $\beta$ -acetoxi-pregna-5,16-dién-20-onból (**1**) kiinduló lineáris szintézisutat választottuk. A kiindulási vegyület (**1**) részleges telítése után a C<sub>21</sub>-es helyen formilezési reakcióval a 21-hidroximetilén-pregna-5-én-3 $\beta$ -ol-20-ont nyertük, amelynek acetilezett származékát KBH<sub>4</sub>-el redukáltuk. A redukciós elegyben a 3 $\beta$ -acetoxi-21-hidroximetil-pregna-5-én-20-ol 20R és 20S epimerek keveréke 95:5 arányban volt jelen, amelyeket kromatográfiásan szétválasztottunk. További átalakításainkhoz a 20 $\beta$  izomert (**2a**) használtuk.

Szelektív észterképzési reakcióval a 21-*p*-tolilszulfoniloximetil (**2c**), majd ezt követően fenilizocianáttal, és *p*-szubsztituált fenilizocianáttal a 20 $\beta$ -*N*-fenilkarbamidsav származékokat (**2d**) alakítottuk ki. Az  $\alpha,\gamma$ -helyzetű *p*-toluolszulfonsav, *N*-fenilkarbamidsav-észterek alkalikus közegű szolvólízise gyors gyűrűzárásos reakcióval a szteránváz C<sub>17</sub>-es szénatomjához fűződő *N*-fenil-tetrahydrooxazin-2'-onok keletkeztek. Ezt követő Oppenauer oxidáció a megfelelő  $\Delta^4$ -3-ketoszteroid sorba vezetett (**3a-f**). A gyűrűzárásos reakció szomszédcsoport részvétellel értelmezhető folyamat, amely során a savamid nitrogénje beleszól a *p*-tolilszulfoniloxi csoport

ionizációjába és a végeredmény a heterociklus kialakulása. Az S<sub>N</sub>i reakció a Winstein által javasolt jelölés szerint (N<sup>-</sup>-6) szimbólummal írható le<sup>4</sup>. A szomszédcsoport részvétellel irányított reakciót az észtercsoportok fordított sorrendben történő kiépítésével (**2e**) a 20S származékok (**4a-f**) előállítására is megvalósítottuk (1. ábra).



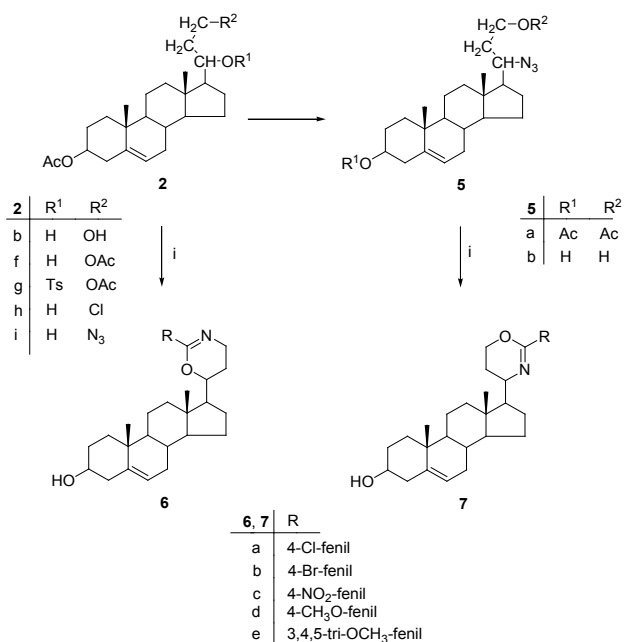
1. ábra i: Pd/H<sub>2</sub>; ii: HCOOEt/NaOCH<sub>3</sub>; iii: Ac<sub>2</sub>O/piridin; iv: KBH<sub>4</sub>/MeOH; v: MeOH/NaOCH<sub>3</sub>; vi: Oppenauer

A szteránváz C<sub>17</sub>-es szénatomjához fűződő 2'-fenil-dihydrooxazin gyűrűrendszer kialakításához ugyancsak egy irányított folyamatot, az azidoalkoholoknak aldehidekkel végrehajtható Schmidt reakcióját használtuk fel<sup>5</sup>. Amíg az alkilázidok a reakció kísérleti körülményei mellett *N*-alkilkarbonsavamidhoz vezetnek, addig az azidoalkoholokkal végzett reakciónál a szomszédos hidroxil funkció beleszól az aniontróp átrendeződésbe, és a végeredmény az öt- vagy hattagú heterociklus kialakulása. Kiindulási vegyületeként a lánchosszabbított **2a**-t választottuk. A láncevégi primer hidroxil csoportot 21-klórmetil származékká (**2h**) alakítottuk, majd KN<sub>3</sub>-al végzett cserereakcióval a 21-azidometil vegyülethez (**2i**) jutottunk. Az így kialakított  $\alpha,\gamma$ -helyzetű azidoalkohol aromás aldehidekkel a Schmidt reakció kísérleti körülményei mellett a kívánt szteroid heterociklusokhoz (**6a-e**) vezetett. Amennyiben az azidocsoport kialakítását

\* Tel.: 62-544276; fax: 62-544200; e-mail: schneider@chem.u-szeged.hu.

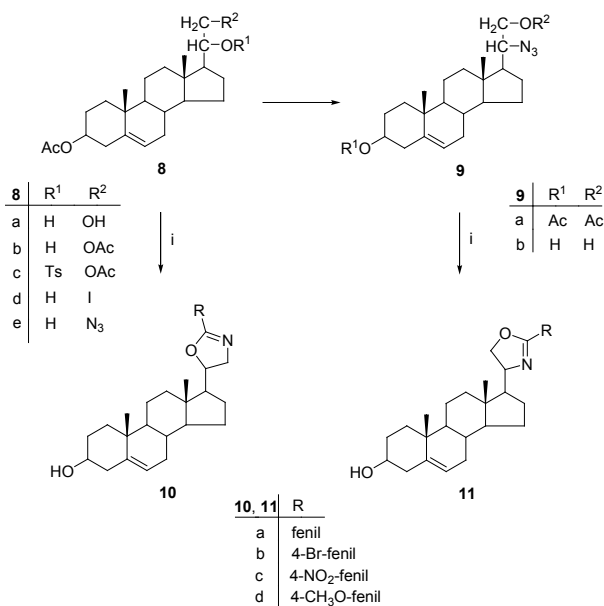


a Mitsunobu reakcióval  $Zn(N_3)_2$ -(piridin) $_2$  komplex alkalmazásával a  $C_{20}$ -as szénatomon inverzióval valósítottuk meg, úgy a  $20S$  konfigurációjú heterociklusok (**7a-e**) szintézisét tudtuk megoldani (2. ábra).



2. ábra i:  $R-CH=O/BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$

A szteránváz  $C_{17}$ -es szénatomjához kapcsolódó öttagú 2'-oxazolin gyűrű kialakításához alapvegyületként a 3 $\beta$ -acetoxi-pregna-5-én-20-ont használtuk. Az  $Pb(OAc)_4$ -tal végrehajtott oxidációval a 3 $\beta$ ,21-diacetoxi-pregna-5-én-20-ont kaptuk, amelynek redukciója a 3 $\beta$ ,21-diacetoxi-pregna-5-én-20 $\beta$ -olhoz (**8b**) vezetett. A vegyület 20 $\beta$ -*p*-tolilszulfoniloxi észterének (**8c**)  $KN_3$ -al végzett cserereakciója a megfelelő 20 $\alpha$ -azidot (**9a**) adta.

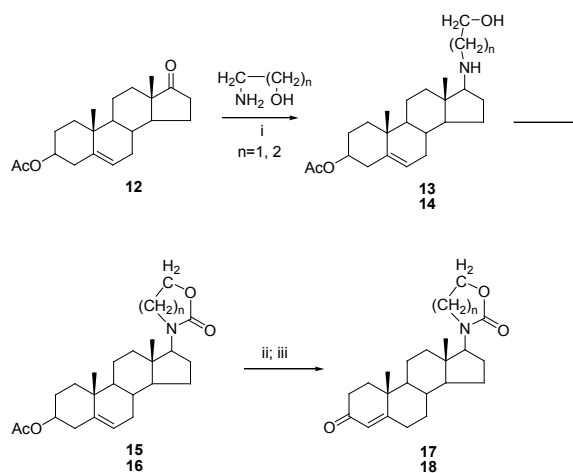


3. ábra i:  $R-CH=O/BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$

Ennek Zemplén szerinti dezacetilezése az oldalláncban a kívánt vicinális 20 $\alpha$ -azido-21-alkoholt (**9b**) szolgáltatta. A fordított sorrendű, 21-azido-20 $\beta$ -hidroxil vegyület (**8e**) előállításához a **8b** 21-acetoxi csoportjának szelektív dezacetilezését kellett végrehajtanunk.

Ezt követően a 21-jódmetil vegyületet (**8d**) készítettük el, amely a  $KN_3$ -al, majd az azt követő Zemplén szerinti dezacetilezéssel a kívánt 21-azido-pregna-5-én-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diolhoz (**8e**) vezetett. Mindkét szteroid azidoalkohollal (**8e** és **9b**) a Schmidt reakció kísérleti körülményei mellett aromás aldehidekkel a szteránváz  $C_{17}$ -es atomjához kapcsolódó 2'-oxazolin gyűrűrendszer (**10a-d**, **11a-d**) alakítottunk ki<sup>6</sup> (3. ábra).

A szteránváz  $C_{17}$ -es atomjához szén-szén kötéssel kapcsolódó heterociklusok előállítása mellett a szén-nitrogén kötéssel kialakított öt és hattagú heterociklusok előállítását is megvalósítottuk. A 3 $\beta$ -acetoxi-androszt-5-én-17-on (**12**) 1,2- és 1,3 aminoszteroidokkal készíthetők a Schiff-bázis képzési reakcióban, amelyek  $KBH_4$ -el végzett redukciója sztereoselektíven a 17 $\beta$ -( $\omega$ -hidroxialkil)aminoszteroidokhoz (**13**, **14**) vezetett. Ezek difenilkarbonáttal történő ciklizálási reakciója a 3 $\beta$ -acetoxi-17 $\beta$ -(2'-oxazolidinil)amino-androszt-5-ént (**15**) és a 3 $\beta$ -acetoxi-17 $\beta$ -(tetrahydrooxazin-2'-on-3'-il)aminoandroszt-5-ént (**16**) szolgáltatja. A vegyületek (**15** és **16**) Zemplén szerinti dezacetilezése, majd az azt követő Oppenauer oxidáció a megfelelő  $\Delta^4$ -3-ketoszteroidokhoz (**17** és **18**) vezet (4. ábra).



4. ábra i: redukció aminálás; ii:  $CH_3OH/NaOCH_3$ ; iii: Oppenauer ox.

Az emberi prosztata 5 $\alpha$ -reduktáz *in vitro* gátlásában az előállított szteroid-heterociklusok figyelemreméltó eredményt mutattak. A leghatásosabb származékoknak a szteránvázhoz C-N kötéssel kapcsolódó vegyületek mutatkoztak. A *benignus prostatic hyperplasia* gyógyítására alkalmazott finasteridhez (17 $\beta$ -(*N*-tert-butilkarbamoil)-4-*aza*-5 $\alpha$ -androszt-1-én-3-on) hasonló, de gyengébb hatást mutattak. Az előállított vegyületek széleskörű biológiai vizsgálata folyamatban van.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk az OTKA T 042673 számú kutatási támogatásáért, valamint a Solvay Pharmaceuticals GmbH (Hannover) együttműködéséért.

### Hivatkozások

1. Njar V. C. O.; Kato K.; Nnane I. P.; Grigoryev D. N.; Long B. J.; Brodie A. M. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 902-912.
2. Guarna A.; Occiato E. G.; Mechetti F.; Marucci A.; Danza G.; Serio M.; Paoli P. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3466-3477.
3. Guarna A.; Occhiato E. G.; Machetti F.; Giacomelli V. *J. Org. Chem.* **1999**, 4985-4989.
4. Winstein S.; Boschan R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4669-4677.
5. Milligan G. L.; Mossman C. J.; Aobé J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449-10459.
6. Wölfling J.; Mernyák E.; Sebők M.; Schneider Gy. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 1831-1840.

### Synthesis of exo-heterocyclic steroids

Medical applications of cardenolides and bufadienolides are associated with high risk, due to their exceptional toxicity and the small difference between therapeutic and toxic doses. In the past few years increasing attention has been paid to the synthesis of cardenolide analogues which are expected to have better therapeutic indices. The exo-heterocyclic compounds with N heteroatom at the position C-17 of steroids display a high inhibitory activity toward 17 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase, the enzyme responsible for the conversion of the C<sub>21</sub> steroids to the C<sub>19</sub> androgens.

The presence of unsaturated 3-keton in the ring A of steroids inhibits the 5 $\alpha$ -reductase enzyme. Therefore we reasoned that anchoring a heterocycle on the ring D to unsaturated 3-ketosteroids would produce novel steroid derivatives, potential inhibitors of both 5 $\alpha$ -reductase and P450<sub>17 $\alpha$ '</sub>.

For the formation of tetrahydrooxazinone ring attached to the C-17 $\beta$  position of the steroidal skeleton we have chosen the basic cyclization reaction of the  $\alpha,\gamma$ -halogenalkyl *N*-aryluethanes in alkaline media. Elongation of the side chain with a hydroxymethyl group on C-21 of **1** was accomplished by condensation with ethyl formate followed by reduction to the triols in the reaction media.

Selective 21-*p*-tosyloxymethyl-pregn-5-ene-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diol 3-acetate (**2c**) formation and subsequent reaction with phenyl isocyanate led

to the required starting material (**2d**). During alkaline methanolysis of the 21-*p*-tosyloxymethyl-20 $\beta$ -aryluethanes a cyclization takes place, in the course of which *N*-phenyltetrahydrooxazinone-2' derivatives (**3a-f**) are formed (Scheme 1).

The acid-catalyzed reactions of 21-azidomethyl-20-hydroxy- and 21-hydroxymethyl-20-azidosteroids (**2i** and **5b**) with substituted aromatic aldehydes led to the androst-5-en-3 $\beta$ -ols substituted in position 17 $\beta$  with dihydrooxazine residues (**6a-e**, **7a-e**) (Scheme 2). The 21-azido-20-hydroxy- and 21-hydroxy-20-azidosteroids (**8e** and **9b**) under similar conditions led to the formation of androst-5-en-3 $\beta$ -ols, containing oxazoline heterocycles (**10a-d** and **11a-d**) (Scheme 3). Reductive amination reactions of androst-5-en-3 $\beta$ -ol-17-one (**12**) with 1,2- or 1,3-aminoalcohols led to 17 $\beta$ -( $\omega$ -hydroxyalkyl)amino-androst-5-en-3 $\beta$ -ols (**13,14**). These compounds reacted with diphenylcarbonate, in the course of which *N*-steroidal oxazoline (**15**) and tetrahydrooxazinone-2' derivatives (**16**) were formed (Scheme 4).

In vitro biological experiments of our newly synthesized steroid compounds were carried out.

*Beérkezett: 2003. IX. 25.*

# Új átrendeződések a tercier propargil-amin-*N*-oxidok körében

HERMECZ István,\* SZABÓ Anna, GALAMBOS Gézáné, TIMÁRI Géza,  
SIMON Kálmán, VASVÁRINÉ DEBRECZY Lelle, és MUCSI Zoltán

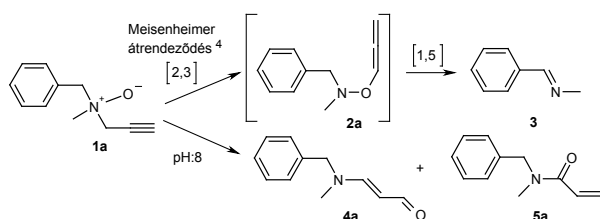
Chinoín Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT., Tó utca 1-5, 1045 Budapest

## 1. Bevezetés

Számos tercier propargil-amin irreverzibilis monoamin oxidáz (MAO) inhibitorként ismert a gyógyszerkémiaiában.<sup>1</sup> Metabolizmusuk egyik fő iránya a nitrogénatom oxidációja, melyet további kémiai vagy enzimatisz átalakulások követhetnek. A tercier propargil-amin-*N*-oxidok kémiáját néhány gyűrűs amin-,<sup>2</sup> és anilin modellen,<sup>3</sup> valamint a Pargilin-*N*-oxidon,<sup>4</sup> aprotikus közegben tanulmányozták. Jellemző reakciójuként a Meisenheimer-átrendeződést írták le, melynek igen instabil *O*-allenil-hidroxil-amin terméke a vizsgált vegyülettípustól függően újabb átrendeződések kiindulási vegyületeként is szerepelhet.<sup>3,4</sup> Megfelelő térállásban  $\beta$  hidrogénatomot tartalmazó *N*-oxidok Cope eliminációs reakcióval temikusan a megfelelő olefinné és hidroxil-aminná bomlanak.<sup>5</sup> A metabolizmus kutatásokhoz kapcsolódva a vegyülettípus átalakulásait protikus közegben vizsgáltuk, melynek során két új átrendeződési reakciót ismertünk fel.

## 2. Kísérleti eredmények és értékelésük

A Pargilin-*N*-oxidot (**1a**) vizes, enyhén lúgos közegben melegítve a várt Meisenheimer átrendeződésből származó termékek (**2a**, **3**) helyett két új, nem várt terméket: a **4a** enamino-aldehid főterméket (55 %), valamint az **5a** akrilamid mellékterméket (1,1 %) izoláltuk, a Pargilin metabolitjaként ismert *N*-metil-benzilamin és benzaldehid mellett (1. ábra).<sup>6</sup>



1. ábra. A Pargilin-*N*-oxid átrendeződésének termékei

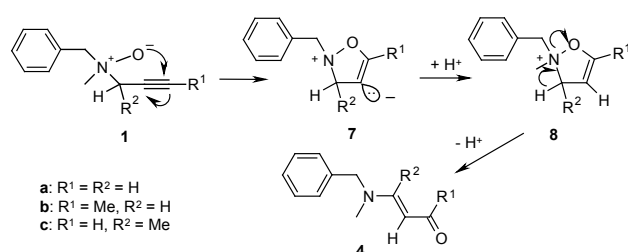
Kísérleteink során megállapítottuk, hogy a **4a** és **5a** termékek kizárólag protikus oldószerben képződnek, mennyiségük vizes közegben pH függést mutat. Az enamino-aldehid termék (**4a**) 3-12-ig terjedő pH-n jelenik meg, leginkább a semleges tartományban képződik. Az akrilamid típusú termék (**5**) kizárólag minor komponensként, lúgos közegben mutatható ki a reakcióelegyből.

### 2.1. Mechanizmus javaslat a preparatív kísérletek eredményei alapján<sup>6</sup>

A vizsgálatokat a Pargilin-*N*-oxid alkalmasan szubsztituált származékaira (**1b,c**) is kiterjesztve, a termékek szerkezete,

valamint a deutérium-oxidban és <sup>18</sup>O izotópban dúsított vízben végzett kísérletek eredményei alapján, az alábbi intramolekuláris átrendeződési mechanizmus javaslatot tettük a két új termék képződésére:

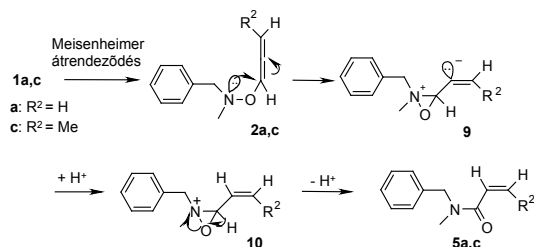
Az enamino-aldehid (**4**) termékhez vezető átrendeződés során az *N*-oxid nukleofil oxigénje támadást intéz a propargil csoporton. A gyűrűzáródással kialakuló izoxazolinium ikerionos intermedierből (**7**) az oldószerből történő protonfelvétel majd protonleadás után, az N-O kötés hasadásával alakul ki az enamino-aldehid funkció (2. ábra).



2. ábra. Mechanizmus javaslat az enamino-aldehid képződésére

Kvaterner nitrogénatomot tartalmazó izoxazolinok hasonló gyűrűfelnyílására találunk irodalmi példát,<sup>7</sup> amely alátámasztja mechanizmus elképzelésünk egyik kulcsfontosságú elemi lépését.

Az akrilamid minor termékhez (**5**) vezető reakciósor mechanizmus javaslatunk szerint az **1** *N*-oxid vegyület Meisenheimer átrendeződésével indul. Az instabil *O*-allenil-hidroxil-amin közti termék nitrogénje az allen pillératomján támad, oxaziridin gyűrűt alakítva, amely a 3. ábrán szemléltetett protonfelvétel (**9** → **10**), majd protonlehasítás (**10** → **5**) után gyűrűfelnyílással adja az **5** akrilamid terméket. Az akrilamid minor termék képződésére tett mechanizmus javaslatunk egyes elemi lépéseire irodalmi és kísérleti alátámasztást is adtunk.



3. ábra. Mechanizmus javaslat az akrilamid képződésére

Az oxaziridin gyűrű amid funkciót eredményező felnyílását leírja az irodalom.<sup>8</sup> Preparatív úton az **1d** modellen bizonyítottuk, hogy az aprotikus közegből izolált **2d** *O*-allenil-hidroxil-amin vegyület protikus közegben, bázis jelenlétében, részben az **5d** akrilamidá rendeződik

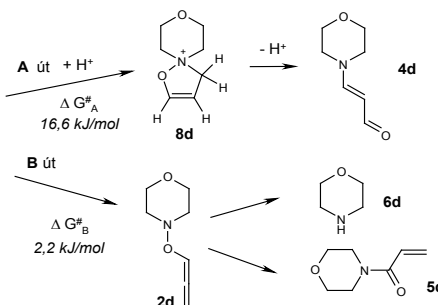
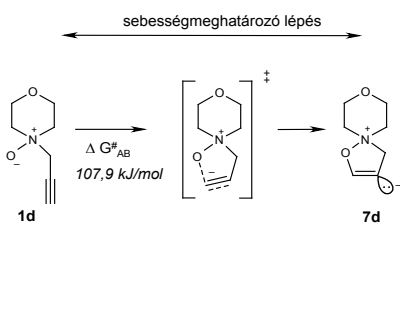
\* Tel.: +36 1 369 0151; fax: +36 1 370 5597; e-mail: istvan.hermecz@sanofi-synthelabo.com

át, részben a megfelelő szekunder aminná (**6d**) bomlik. A preparatív kísérletek alapján tehát megállapítható, hogy az *N*-propargil-amin-*N*-oxidok protikus közegben két úton stabilizálódnak: az általunk felismert új, enamino-aldehid irányú átrendeződéssel (**A** út), amely mellett fellép az irodalomból már ismert Meisenheimer átrendeződés (**B** út) is. A "**B** út" instabil termékének továbbalakulásából származtatható az akrilamid ill. a megfelelő szekunder amin. Kimutattuk, hogy savkatalízis az enamino-aldehid képződés irányába, báziskatalízis pedig a Meisenheimer út, azon belül pedig az akrilamid képződés felé tolja el az átalakulást.

## 2.1. A párhuzamos átrendeződési reakcióirányok termodinamikai értelmezése

A két fő átrendeződési út arányára ható paramétereket szisztematikusan tanulmányoztuk<sup>9</sup> az **1d** morfolin-*N*-oxid modellvegyületen. Reakciókinetikai mérésekkel vizsgáltuk, hogy az alkoholok anionszolvatáló képessége (acidity<sup>10</sup>) miként befolyásolja az enamino-aldehid (**4d**) irányú átrendeződés aktiválási szabadentalpiáját és a két konkurens átrendeződési út aktiválási szabadentalpiakülönbségét ( $\Delta G_B^\# - \Delta G_A^\#$ ). Megállapítottuk, hogy az átrendeződés sebessége nő az alkoholok anionszolvatáló képességének csökkenésével, emellett az enamino-aldehid irányú átrendeződés részaránya is szignifikáns növekedést mutat (I. táblázat).

*Ab-initio* kvantumkémiai számítások (DFT, B3LYP/631++G(d,p) szint) alapján, két metanolmolekula



4. ábra. Az *N*-propargil-morfolin-*N*-oxid versengő reakcióútjai metanolban az *ab-initio* úton számított aktiválási szabadentalpia értékek feltüntetésével

I. táblázat. A reakciókinetikai mérések eredményei (T = 65 °C)

Oldószer	Acity <sup>10</sup>	$\Delta G_{AB}^\#$	$\Delta G_B^\# - \Delta G_A^\#$
			(kJ/mol)
metanol	0,75	109,7	-0,540
etanol	0,66	108,6	1,169
<i>n</i> -propanol	0,63	107,9	1,040
<i>i</i> -propanol	0,59	106,8	2,430
<i>t</i> -butanol	0,45	105,6	3,624

figyelembevételével meghatároztuk a két fő átrendeződési úthoz tartozó átmeneti állapotok és intermedierek szerkezetét.<sup>11</sup> Megállapítottuk, hogy **A** és **B** átrendeződési utak közös köztiterméke a **7** ikerionos izoxazolinium vegyület, melyet a protikus oldószer hidrogén-híd kötésekkel stabilizál, és amelyhez vezető gyűrűzáródás a komplex átalakulási reakció közös sebességmeghatározó lépése (4. ábra). E közös intermediérből a következő, termékarányt meghatározó lépésben protonálódással az enamino-aldehid funkció, protonálódás nélkül pedig a Meisenheimer termék alakul ki. A reakciókinetikai mérések eredménye összhangban van az elméleti módszerek alapján javasolt végső energiaprofillal.

Eredményeink a tercier propargilamin-*N*-oxidok körére nagyobb általánosságban is kiterjeszhetőnek bizonyultak, és hozzájárulnak metabolizmus teljesebb felderítéséhez.

## Hivatkozások

- Gaál, J.; Hermez I. in *Inhibitors of Monoamine Oxidase B*; I. Szelényi, Ed.; Birkhäuser: Basel, **1999**, 75–108.
- Khuthier, A. H.; Al-Iraqi, M. A. *Chem. Commun.* **1979**, 9–10.
- B. S. Thyagarjan, J. B. Hillard, K. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1999–2002.
- Hallström, G.; B. Lindeke, A.; Khuthier, H.; Al-Iraqi, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 667–670.
- DePuy, C. H.; King, R. W. *Chem. Rev.* **1960**, 60, 448–451.
- Szabó, A.; Hermez, I. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7219–7222.
- Chiacchio, U.; Casuscelli, F.; Liguori, A.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Sindona, G.; Uccella N. *Heterocycles*, **1993**, 36, 585–600.
- Pocalyko, D. J.; Coope, J. L.; Carchi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1997**, 117–121.
- Szabó, A.; Galambos-Faragó, Á.; Mucsi, Z.; Timári, G.; Vasvári-Debreczy, L.; Hermez, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 687–694.
- Swain, C. G.; Swain, M. S.; Powell, A. L.; Alunni, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 502–513.
- Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermez, I. *J. Mol. Struct.* **2003**, 666–667, 547–556.



### Novel rearrangements of tertiary propargylamine-*N*-oxides

Certain propargyl-substituted tertiary amines are irreversible monoamine oxidase (MAO) inhibitors.<sup>1</sup> One major metabolic degradation path of tertiary amines starts with oxidation of the tertiary nitrogen atom which can be followed by enzymatic and chemical transformations. The Meisenheimer [2,3] sigmatropic rearrangement of tertiary propargylamine-*N*-oxides in aprotic medium to give *O*-allenylhydroxylamines has been described for cyclic,<sup>2</sup> aromatic<sup>3</sup> and benzylamine<sup>4</sup> derivatives. The *O*-allenylhydroxylamine product is known to undergo further sigmatropic rearrangement.<sup>3,4</sup> *N*-oxides having a hydrogen atom in a position  $\beta$  to the nitrogen may undergo the Cope elimination.<sup>5</sup>

We investigated the reactivity of Pargilin-*N*-oxide (**1a**) in protic media, where two new products, the enamino-aldehyde (**4a**) major –, and the acrylamide (**5a**) minor product (Scheme 1) were isolated. Formation of these new products was interpreted by assuming novel rearrangements.<sup>6</sup> Based on experimental results with properly substituted Pargilin derivatives (**1b,c**), isotope labeling, and relevant literature data,<sup>7,8</sup> the following mechanisms for these competing rearrangements were suggested: the enamino-aldehyde (**4**) is formed by an ionic mechanism, through isoxazolinium-ring intermediates (**7** and **8**) (Scheme 2), whereas the acrylamide (**5**) arises from the Meisenheimer rearrangement by further transformation of the primarily formed *O*-allenylhydroxylamine (**2**) (Scheme 3).

Effect of the reaction conditions on the ratio of the competing rearrangements was investigated<sup>9</sup> on cyclic propargylamine-*N*-oxide model (**1d**) by reaction kinetic measurements.

The free energy of activation concerning to the rate-determining step of the enamino-aldehyde formation and the difference between the free energy of activation of the competing routes ( $\Delta G_B^\ddagger - \Delta G_A^\ddagger$ ) were determined. The rate of the enamino-aldehyde (**4d**) formation and its ratio in the *N*-oxide transformations was found to increase significantly with decreasing anion solvating ability (acidity<sup>10</sup>) of the different alcohols (Table 1.) supporting the proposed mechanism.

To understand the energy difference between the competing routes, theoretical method (DFT) was applied.<sup>11</sup> Based on *ab-initio* studies, the possible structures of the transition states and intermediates were determined and the energy profiles of these transformations were drawn. (Scheme 4.) In protic medium both rearrangements were found to go through an isoxazolinium-type, zwitterionic intermediate (**7**) stabilized by hydrogen bonds. **7** is formed in the rate determining, slow, ring-closure reaction step, and is the common intermediate of both transformations. Product distribution is determined by subsequent fast reactions: the enamino-aldehyde (**4**) is formed from **7** following protonation and ring-opening. Without protonation, **7** rearranges into the *O*-allenylhydroxylamine (**2**) Meisenheimer product. The acrylamide (**5**) and secondary amine (**6**) products arise from **2** by further transformations.

*Beérkezett: 2003. X. 16.*

# Steps Towards Complex Matter : Self-Organization by Design and by Selection

Jean-Marie LEHN

*ISIS, Université Louis Pasteur, Strasbourg and Collège de France, Paris*

Supramolecular chemistry is actively exploring systems undergoing self-organization, i.e. systems capable of spontaneously generating well-defined functional supramolecular architectures by self-assembly from their components, on the basis of the molecular information stored in the covalent framework of the components and read out at the supramolecular level through specific interactional algorithms, thus behaving as programmed chemical systems.

Supramolecular chemistry is intrinsically a dynamic chemistry in view of the lability of the interactions connecting the molecular components of a supramolecular entity and the resulting ability of supramolecular species to exchange their constituents. The same holds for molecular chemistry when the molecular entity contains covalent bonds that may form and break reversibly, so as to allow a continuous change in constitution by reorganization and exchange of building blocks. These features define a Constitutional Dynamic Chemistry (CDC) on both the molecular and supramolecular levels.

CDC is expressed in particular in Dynamic Combinatorial Chemistry (DCC). Whereas combinatorial chemistry is based on extensive libraries of prefabricated molecules, DCC implements the reversible connection of sets of basic components to give access to virtual combinatorial libraries (VCLs), whose constituents comprise all possible combinations that may potentially be generated. The constituent(s) actually expressed/selected among all those accessible is(are) expected to be that(those) presenting the strongest interaction with a given target, that is, the highest receptor/substrate molecular recognition. The overall process is thus instructed (target-driven), combinatorial, and dynamic. It bypasses the need to actually synthesize the constituents of a combinatorial library by letting the target perform the assembly of the optimal partner.

CDC introduces a paradigm shift with respect to constitutionally static chemistry. The latter relies on design for the generation of a target entity, whereas CDC takes advantage of dynamic diversity to allow variation and selection. The implementation of selection in chemistry introduces a fundamental change in outlook. Whereas self-organization by design strives to achieve full control over the output molecular or supramolecular entity by explicit programming, self-organization by selection operates on dynamic constitutional diversity in response to either internal or external factors to achieve adaptation in a darwinistic fashion.

The merging of the features: - information and programmability, - dynamics and reversibility, -constitution and structural diversity, points towards the emergence of adaptive and evolutive chemistry. Chemistry thus plays a major role in the progressive elaboration of a science of informed, organized, evolutive matter, a science of complex matter.

## References

- 1, Lehn, J.-M., *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH Weinheim, 1995.
- 2, Lehn, J.-M., in *Supramolecular Chemistry: Where It Is and Where It Is Going* (R. Ungaro, E. Dalcanele, eds.), Kluwer, Dordrecht, 1999, pp. 287-304.
- 3, Lehn, J.-M., *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2455.
- 4, Lehn, J.-M., *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 2097.
- 5, Lehn, J.-M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2002**, *99*, 4763.

## Progress in Mining and Oilfield Chemistry

Edited by István Lakatos.

Akadémiai Kiadó, Budapest.

*Vol. 3. Recent Advances in Enhanced Oil and Gas Recovery 2001. pp. 290.*

*Vol. 4. Focus on Remaining Oil and Gas Reserves 2002. pp. 400.*

A korábbi két kötet recenziójának is szerzője számára újabb lehetőség két olyan, az előbbieket folytatásaként - láthatóan most már egy rendszeres megjelenést prognosztizáló sorozat tagjaként - megjelent, a szakterület vezető kutatói és fejlesztői által írott közleményeket tartalmazó kötet véleményezése, amelyek mindegyike jól mutatja a mai fluidum- és szilárdásvány- bányászati tudományos kutató munka és a technológiai fejlesztési körülmények és állapotok up to date szintjét mind a ma, mind pedig az elkövetkezően szükséges legkorszerűbb és előremutatóan ígéretes interdiszciplináris tudományos kutatási és technológiai fejlesztési igények terén.

A Vol. 3.-ként megjelent első kötet 27 közleményének kanadai (1), belga (1), francia, (1) magyar (8), orosz (7), angol (1), venezuelai (2) és norvég (1), osztrák (1) német (1), török (2), és albán (1) kutatóintézeti, ill. vállalati alkalmazásban lévő szerzői főként a nagyobb kitermelési hatásosság érdekében különböző adalékos módszerekkel — vízzel, ill. polimeres oldattal történő elárasztással, szén-dioxiddal, gélekkel és habokkal — elősegített ún. erőltetett olajkihozatal elméleti és gyakorlati alkalmazási és fejlesztési kérdéseinek vizsgálatával foglalkoznak. A közlemények tárgyalják többek között a különböző adalékokkal történő elárasztások kombinációját és kompatibilitását, a kitermelést befolyásoló kapilláris és adszorpciós erőket, a befolyásoló geokémiai viszonyokat, a fluidum és gáz migrációját meghatározó körülményeket, az áramlás során bekövetkező szilárd-folyadék keveredést, a poliamino-karboxilsavaknak a baritot oldó képességét és körülményeit, a fúrások során a kőzetből termikus, mechanikai és kémiai úton kikerülő szénhidrogén gázokkal kapcsolatos adatok, valamint a talált szerves anyagok geokémiai interpretációját, stb., általában is tárgyalva mindezeket, de bemutatva a körülményeket a különböző nagykiterjedésű olaj- és gázkitermelési zónák — pl. a szibériai területek — sajátosságainak vizsgálatával és a kis mennyiségben kivett minták statisztikai analizisével is. Mindezek mellett — lévén a sorozat célja nem csak az olaj- és gáz kitermeléssel kapcsolatos, hanem általában a bányászati alkalmazott kémia új eredményeinek a megjelenítése — két közlemény foglalkozik pl. a szálló porok szilikátkémiai sajátágaival és a kisméretű részecskék statisztikus analizisének lehetséges útjaival is.

A Vol. 4-ként megjelent kötet csak annyiban különbözik az előzőtől, hogy közleményeinek fő célja az olaj- és gázkészletek mai és távlati helyzetének vizsgálata és az ezzel összefüggő legkorszerűbb kutatási eredmények bemutatása, ez esetben a közleményeket három fő részre osztva, ill. ezekbe illesztve. A kötet 1. részébe csoportosított 22 közlemény a különböző módszerekkel elősegített konvencionális olaj- és gáztermelési módszerekkel kapcsolatos eredményeket mutatja be, a távlati gondolatkört és a módszereket, de a szerzők átlagos külföldi-hazai eloszlását tekintve is elég hasonlóan az előző kötetbeniekhez. Néhány példa a teljesség igénye nélkül eme rész közleményeire: géles, ill. nemis tenzidekkel történő kiszorítási technológia, gáz/víz áramlás porózus közegben, az erőltetett kitermelésnél használatos új felületaktív anyagok, fázisviselkedés a természetes olaj/gáz rendszerekben, tixotróp áramlás modellezése, CO<sub>2</sub> - adszorpciós izotermák előrejelzése, heterociklusos nitrogéntartalmú korróziós inhibitorok hatásmechanizmusa, stb..

A kitermelési technológiákkal és a környezetvédelmi megoldásokkal kapcsolatos 2. rész közleményei főként magyar szerzőktől származnak. Néhány példát ezekre vonatkozóan is érdemes láttatni: pl., nehéz fémek hatásának vizsgálata a cement gyártásánál és felhasználásánál, a fűrészi iszap lerakásának a környezetre gyakorolt hatása, szálló porok felhasználása Német- és Franciaországban, diaszpor bauxitok nagynyomású őrlése utáni poríthatósága különböző közegekben, stb. Ugyanakkor a szerves és szervetlen geokémiai eredményeket bemutató 3. rész összesen 5 közleménye mindegyikének szerzője külföldi kutató, akik főként a saját országuk — Törökország, Szibéria, Albánia területén lévő termelőhelyek viszonyaival kapcsolatos új, általánosan is érdeklődésre számot tartó pl. genetikai osztályozási, porozitási és permeabilitási, bányába történő veszélyes gáz beszívargása geokémiai jellemzési, stb. vizsgálataik eredményeit ismertetik.

Összefoglalóan megállapítható, hogy ennek az alig pár éve indult fluidum- és szilárdásvány-bányászati kémiai kiadványsorozatnak eme megjelent újabb két kötete ugyanúgy, mint a korábban megjelentetett első két kötet érdekes és új eredményeket tár elénk, amik jól felhasználhatók a további fejlesztési munkákban és új technológiai megoldások kidolgozásánál és feltétlenül hasznos, korszerű segédanyagként szolgál mind a terület tudományos kutatóinak, mind pedig gyakorlati szakembereinek számára. Mindkét kötet nyomdai kiállítása nagyon szép, teljesen azonos a sorozat korábbi két kötetével, tudományos és technológiai jellegű eredményeit tekintve pedig — ismétlem — feltétlenül méltó mind a hazai, mind külföldi szakközönség figyelmére és dicséreti mind a főszerkesztőnek (L.I.), mind pedig a két technikai szerkesztőnek (Bedő Zsuzsa és Lakatosné Szabó Julianna) munkáját, mind pedig magának a Miskolci Egyetem Alkalmazott Kémiai Kutató Intézetének és a témakörhöz kapcsolódó Tanszékeinek az eredményes, nemzetközileg is elismert munkásságát.

Dr. Berecz Endre

## **Inczédy János: Kémiai folyamatok műszeres ellenőrzése.**

*Veszprémi Egyetemi Kiadó, Veszprém, 2001.  
ISBN 9 63 9220 752*

Aszerzővilágviszonylatban is egyedülálló kezdeményezésére kifejlődött tudományterület, a dinamikus rendszerek analitikai kémiája (Process Analytical Chemistry), az elmúlt két évtizedben önálló diszciplinává vált. E tudományterület ma már a kemometriai és szenzorkutatások felerősödése révén jelentősen kiterjedésedett. Jelentősége nemcsak a minőségbiztosítás és az ipari alkalmazások szempontjából nagy, de a mai közgondolkodásban és kutatásban központi szerepet játszó élettudományok és környezetközpontú folyamattervezés valamennyi részterületének témakörében is. A könyv elsősorban a folyamatok vagyis a dinamikus rendszerek analitikai kémiai alapismereteit, gyakorlati alkalmazását és a műveleti áramok minőségellenőrzési módszereit ismerteti, másrészt összefoglalja a szerző Veszprémi Egyetemen e témakörben végzett több évtizedes kutatómunkájának jelentősebb eredményeit.

Akorszerűen irányított kémiai folyamatok minőségbiztosítása igényli a kémiai mérés technika jelentős fejlesztését. Ehhez a fejlesztéshez a szerző a könyvben az alapismeretek és elméleti fejezetek után olyan fontos eszköztárat ismertet, mint műszerek jelének feldolgozása, az anyagáramok összetételének ellenőrzése, a korszerű folyamatos kémiai mérőeszközök, a dinamikus rendszerek szabályozásának tervezése és a mesterséges neurális hálózatok. Ezt követi a jelátviteli és szabályozás fejezet a szabályozástechnikában fontos rendszer elemek működésének magyarázatával, melyet gyakorlati példákkal és alkalmazásokkal illusztrál. Mindent összevetve: a könyv a dinamikus rendszerek analitikai kémiájának legjavát adja. Megítélésem szerint nemzetközi viszonylatban is kiváló munka.

A könyv elsősorban a vegyész, vegyészmérnöki, biomérnöki, környezetmérnöki és rokon tanulmányokat folytató graduális és posztgraduális egyetemi hallgatók számára íródott, de a szerző arra is törekedett, hogy használható legyen a kutatásban, továbbá a termelő és szolgáltató szférában dolgozó mérnökök számára is. A szakkönyv tehát olyan kollegák számára is ajánlott, akik már bizonyos gyakorlattal rendelkeznek és szeretnék a dinamikus rendszerek analitikai kémiája és általában az idevonatkozó mérés technika fejlődésében rejlő lehetőségeket átfogóan látni, a folyóiratok és könyvek közleményeit megérteni, felhasználni és alkotó módon továbbfejleszteni.

Fonyó Zsolt



**Fodorné Csányi Piroska: Szervetlen  
kémiai nevezéktan, II. kötet**

*Akadémiai kiadó, Budapest 2003,  
A kémia újabb eredményei, 92. kötet*

A könyv az 1995-ben megjelent Szervetlen kémiai nevezéktan I. kötetét egészíti ki a polianionokkal, a módosított izotóp-összetételű szervetlen vegyületeknek, a tetrapirroloknak, a nitrogén-hidrideknek, a szervetlen lánc- és gyűrűs vegyületeknek, valamint a grafit interkalációs vegyületeinek nevezéktanával.

A Függelék a hidrogénatomok, -ionok és -csoportok, a transzférmiumelemek, a szervetlen gyökök, a müonium és ionjainak nevét tartalmazza. Részletesen ismerteti az új elemek elnevezési eljárását is.

Az IUPAC által jóváhagyott elemnevek és vegyjelük is megtalálható a könyvben, a 110 rendszámú elem darmstadtium nevével és Ds vegyjelével együtt.

A könyv a IUPAC Nomenclature of Inorganic Chemistry, Recommendations 2000 alapján készült.

Fodorné Csányi Piroska