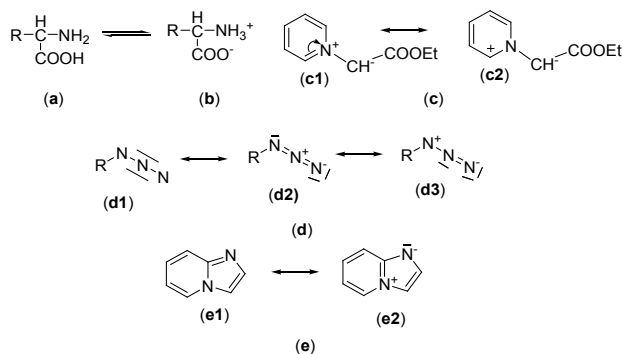


Heterociklusos ikerionok, új szintetikus lehetőségek

HAJÓS György

MTA Kémiai Kutatóközpont Kémiai Intézet, Pusztaszeri út 59-67., 1025 Budapest

Az „ikerionok” névvel olyan vegyületeket jelölünk, melyek két elkülönülő töltésű (pozitív és negatív) szerkezeti részt tartalmaznak, szerkezeti képletük ezért szükségszerűen pozitív és negatív töltést tartalmaz. A legszigorúbb értelemben a lokalizált töltéseket tartalmazó vegyületek tartoznak ebbe a csoportba, ilyenek pl. az aminosavak (1. ábra, **a**) ikerionos tautomer formái (**b**). Érdekes megjegyezni, hogy a magyar „ikerion” szóhasználat sajátos, és alapvetően eltér az angol és német szakszövegekben alkalmazott „zwitter” kifejezéstől. Míg ez utóbbi a különbözőségeket (azaz a két töltés ellentétét) fejezi ki, a magyar „iker” szó az azonosságot hangsúlyozza (vagyis azt a tényt, hogy mindkét külön helyen töltés helyezkedik el). Tágabb értelemben ikerion jelzőt használunk olyan vegyület esetében is, mely az egyik vagy mindkét töltést delokalizált formában tartalmazza, de továbbra is fennáll az a körülmény, hogy kizárólag két elkülönülő töltést tartalmazó szerkezettel ábrázolható. Így pl. a **c** származék a **c1** és **c2** határszerkezetekkel írható le. Mind az **b**, mind a **c** típusú ikerionok jellegzetes sajátossága a magas dipólusmomentum, és reakciókészségüket is alapvetően meghatározza az erősen polarizált jelleg.



1. ábra. Az ikerionos szerkezetek összehasonlítása izolált és konjugált töltések esetében

Az értelmezést tovább tágítva semleges szerkezettel felrajzolható szerkezetű vegyületek esetében is beszélhetünk ikerionos határszerkezetekről. Így pl. a közismerten apoláris oldószerekben jól oldódó szerves azidok vegyértékkötésekkel való semleges ábrázolása igen nehéz (pl. **d1**), azonban ikerionos határszerkezetekkel (**d2** és **d3**) ez könnyen megtehető. S bár valóban ismert, hogy azidok dipoláris reagensként is részt vehetnek reakciókban (pl. 1,3-dipoláris ciklizációkban), nyilvánvalóan e vegyületek dipoláris jellege kisebb mértékű, ezért ezekre és hasonló származékokra az „ikerion” kifejezést már nem használjuk. Különösen kézenfekvő ez olyan vegyületeknél, melyek semleges szerkezeti képlete könnyen felrajzolható, s csupán a

reakciókészség értelmezése céljából ábrázolhatjuk valamely ikerionos határszerkezetével. Így pl. közismert, hogy az imidazo[1,2-a]piridin (**e**) az 1-es helyzetű nitrogénjén könnyen alkilezhető, és ez a reakciókészség nagyon is kézenfekvő, ha a semleges **e1** szerkezet mellett figyelembe vesszük az **e2** ikerionos határszerkezet hozzájárulását.

- nukleofil centrum: alkilezés, azokapcsolás, stb.
- elektrofil centrum: anionok addíciója
- dipoláris jelleg: cikloaddíció

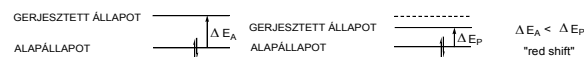
2. ábra. Az ikerionos vegyületek fő reakciókészsége

Az itt tárgyalt ikerionok reakciókészségét tekintve három átalakítási lehetőséget kell kiemelnünk (2. ábra). Az ikerion negatív töltésű (nukleofil jellegű) centruma elektrofil reagensekkel könnyen reakcióba lép, pl. alkilezhető vagy azokapcsolási reakcióba vihető. Az ikerion pozitív töltésű centruma ugyanakkor sok esetben nukleofilek addíciójára képes. A harmadik reakciókészséget az ikerion két különböző töltésének együttes jelenléte határozza meg: dipoláris cikloaddícióban vehet részt megfelelő dipolarofil reagenssel.

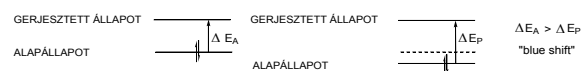
Az ikerionos jelleg könnyen kimutatható ultraibolya spektroszkópia segítségével, ugyanis ezek a származékok fordított oldószerhatást, un. „inverz szolvatokrómiát” mutatnak¹. A jelenségre a 3. ábra ad magyarázatot.

A jelenség megértéséhez ismerni kell azt az általános kísérleti tényt – s ezt kvantumkémiai számítások is alátámasztják – hogy a semleges szerves molekulák π -elektronrendszerénél az első gerjesztett állapot polaritása az alapállapothoz viszonyítva megnő. Minthogy egy poláris állapot energiája poláris oldószerben relatíve csökken, a gerjesztés során végbemenő polaritásváltozás azzal jár együtt, hogy a gerjesztési energia a poláris oldószerben kisebb lesz. (Ehhez természetesen feltételeztük azt, hogy az oldószer polaritásváltozása a viszonylag apoláris állapotra nézve elhanyagolható.) Tehát $\Delta E_A > \Delta E_P$, azaz un. vörös eltolódást („red shift”) észlelünk, ha az oldószer polaritását növeljük (3. ábra).

Általános eset



Ikerionok esete



apoláris oldószer

poláris oldószer

3. ábra. A gerjesztési energia változása apoláris és poláris oldószerekben

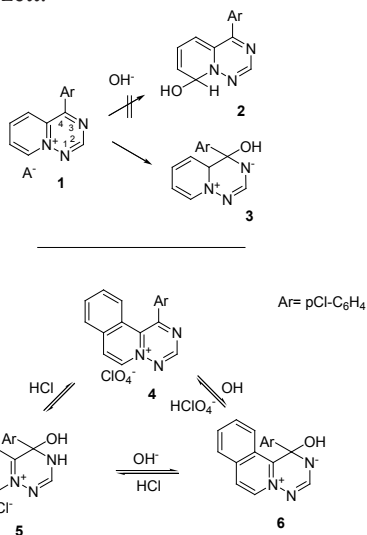
A fentiekből következik azonban, hogy erősen poláris alapállapotú π -elektronrendszerrel rendelkező molekulák (pl. ikerionok) esetében ellenkező effektus lép fel. Itt ugyanis a poláris alapállapot gerjesztésekor egy apolárisabb gerjesztett állapot jön létre, az oldószer polaritásának növelése az alapállapot energiáját csökkenti, így ezzel együtt a gerjesztési energia megnő, azaz ΔE_A , ΔE_p . Ez kék eltolódást („blue shift”) jelent, ami tehát az ikerionos molekula erősen poláris tulajdonságával hozható összefüggésbe.

Az inverz szolvatokrómia jelenségének értékelésénél két szempontot kell feltétlenül figyelembe vennünk: a) meg kell győződnünk, hogy valóban $\pi \rightarrow \pi^*$ átmenetet vizsgálunk; b) az ikerionos jellegre csak akkor következtethetünk, ha a „kék eltolódás” szignifikáns, azaz legalább 10-15 nm.

Jelen közleményben arra vállalkoztam, hogy a heterociklusos kémiában gyakran előforduló, és szintetikus szempontból fontos, az 1. ábrán feltüntetett **c** szerkezethez hasonló (tehát a töltések delokalizációját is lehetővé tevő szerkezetű) ikerionokkal foglalkozzam, és ezekkel kapcsolatos eredményeinkről öt különböző gyűrűváz esetében számoljak be.

A. Ikerionok képződése kondenzált aziniumsókból

Kondenzált [1,2,4]triaziniumsókkal végzett kutatásaink során jól járható szintézisutat dolgoztunk ki 4-arilpirido[2,1-f][1,2,4]triaziniumsók (**1**) előállítására². Váratlan eredményt kaptunk, amikor az (**1**) heteroaromás sót nukleofil reagenssel (esetünkben hidroxid ionnal) reagáltattuk. Számos rokon gyűrűváz esetében szerzett tapasztalatunk alapján a hidfő-nitrogénatom melletti szénatomon vártuk az addíciós reakció lezajlását (**2** keletkezését), így a **2** képződése tűnt valószínűnek. Ezzel szemben az OH csoport addíciója a 4-es szénatomon, azaz a triazingyűrűben ment végbe, és a **3** ikerion keletkezett.



4. ábra.

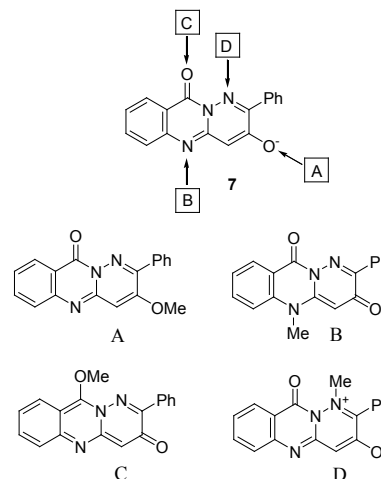
Hasonló jelenséget tapasztaltunk **1** benzolgyűjta: az [1,2,4]triazino[6,1-*a*]izokinoliniumsók (**4**) esetében is, sőt – feltehetően a háromgyűrűs származékban jelenlévő további benzolgyűrű stabilizáló hatásának köszönhetően – egy érdekes hármass egyensúlyt is sikerült kimutatnunk.

Úgy találtuk, hogy a **4** só nátrium-hidroxiddal a **6** ikeriont szolgáltatja, ugyanakkor már vizes sav (pl. híg sósav) jelenlétében is átalakul, és az **5** kovalens hidrát keletkezik. E kovalens hidrát lúg hatására deprotonálódik, és a **6** ikeriont eredményezi. Mind a hidrát sóból (**5**), mind az ikerionból (**6**) visszajuthatunk a **4** aromás sóhoz tömény savas (pl. perklórsavas) kezeléssel.

B. Ikerion képződése alkilezéssel

A előző példánál az ikerion pozitív töltésű heteroaromás gyűrűvázon végbemenő nukleofil addícióval jött létre. A most tárgyalandó eredmény azt példázza, hogy elektrofil addíció is vezethet ikerionok kialakulásához.

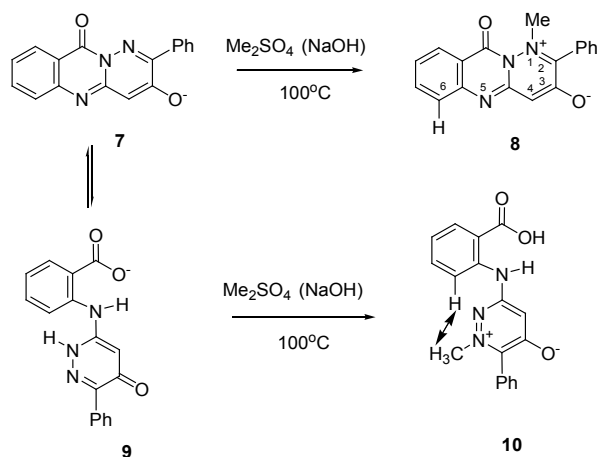
Kondenzált piridazinrendszerekkel végzett kutatásaink során eljárást dolgoztunk ki a tricikusos **7** anion előállítására^{3,4}. Különös érdeklődéssel vizsgáltuk e származék alkilezhetőségét, hiszen az 5. ábrán feltüntetett nyilaknak megfelelően az alkilezési reakció négy helyen is végbemehet, így az A, B, C és D termékek keletkezésével egyaránt számolnunk kellett.



5. ábra. A tricikusos **7** anion négyféle alkilezési lehetőségének összehasonlítása

A dimetil-szulfáttal végrehajtott átalakítás során kristályos terméket nyertünk, melynek inverz szolvatokrómiaját észleltük, továbbá NMR NOE kísérlettel kimutattuk, hogy a belépett metilcsoport a fenil szubsztituens közelében helyezkedik el. Ez a megfigyelés összhangban lett volna **8** keletkezésével. Részletesebb NMR vizsgálatok ugyanakkor egy másik kölcsönhatást is kimutattak, mely alapján kétségbe kellett vonnunk a **8** szerkezet képződését: kitűnt ugyanis, hogy a metil csoport besugárzása a H-6 atom jelenléténél is NOE effektust eredményez.

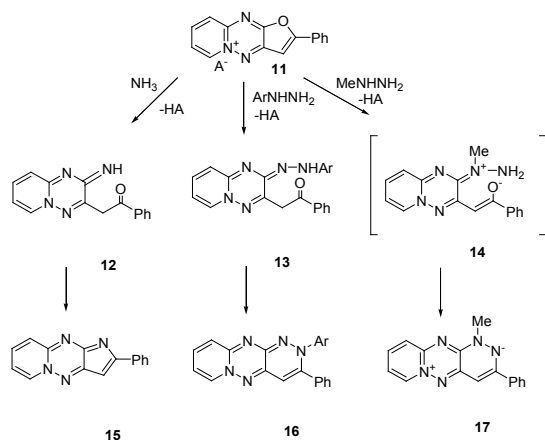
Alaposabb szerkezetvizsgálat alapján kitűnt, hogy az alkilezési reakció nem közvetlenül a **7** tricikusos molekulán zajlott le, hanem először az alkalmazott vizes lúgos körülmények miatt hidrolitikus gyűrűfelynyílás ment végbe, a **9** szubsztituált anilinpíridazinon keletkezett, és ennek az intermediernek a metilezése szolgáltatja a **10** ikeriont. Az ábrán feltüntetett nyíl meggyőzően mutatja, hogy a **8** szerkezetnél nem értelmezhető NOE kölcsönhatás a **10** származék esetében kézenfekvő.



6. ábra.

C. Gyűrűtranszformációval képződő ikerionos piridazin származékok és átalakításai

A Graz-i Egyetemen fennálló együttműködésünk keretében eljárás dolgoztunk ki a **11** furo[2,3-e]pirido[1,2-b][1,2,4]triazinium só szintézisére, melynek nukleofil reagensek iránti reakciókészségét tanulmányoztuk⁵⁻⁸. Kimutattuk, hogy minden esetben a triazin gyűrűnek az oxigén atommal szomszédos szénatomján történik a nukleofil támadása.

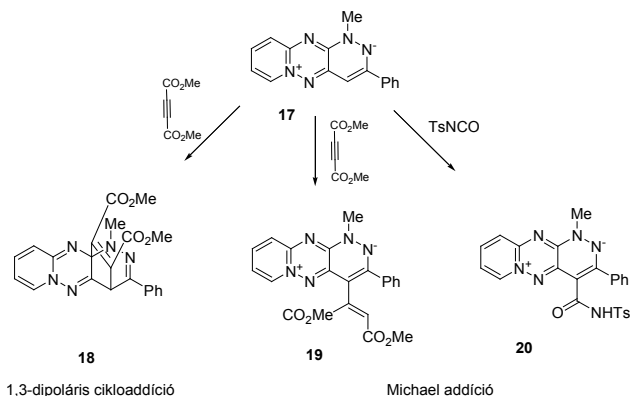


7. ábra.

Érdekes összehasonlítást tehetünk, amikor a **11** sót ammóniával, fenilhidrazinnal, valamint metilhidrazinnal reagáltattuk. Ammónia esetében gyűrűfelylással a **12** addíciós vegyület képződött, mely savban melegítve ismét ciklizációs reakcióban vett részt, és a háromgyűrűs pirrol-kondenzált származékhoz (**15**) vezetett. Szintén gyűrűfelylálás történt a fenilhidrazin reagens esetében is, hasonló módon addíciós vegyület (**13**) jött létre, melynek savas kezelése ez esetben egy hattagú (azaz piridazin) gyűrű (**16**) kialakulását eredményezte. A harmadik reagens: metilhidrazin esete eltért az előző kettőtől: itt is gyűrűfelylálás játszódott le, de a **14** intermediert izolálni nem tudtuk, mert spontán gyűrűzáródással a **17** ikerionos származék keletkezett. A fenil- és metilhidrazinnal végbement eltérő átalakulás nyilvánvaló oka, hogy míg a

fenilhidrazin esetében a terminális nitrogén atom a nukleofil centrum, addig a metilhidrazin esetében a metilcsoportot hordozó nitrogénatom nukleofil jellege a nagyobb, így ez kapcsolódik a triazingyűrű szénatomjához.

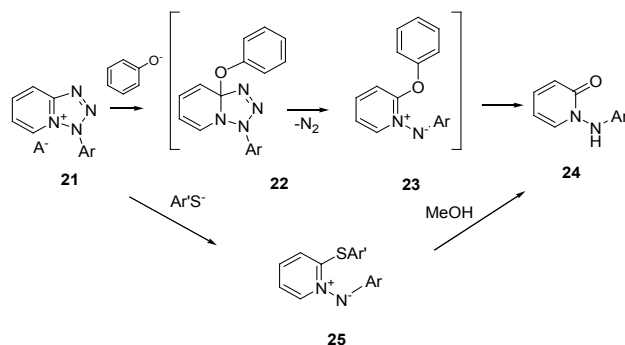
Az új ikerion (**17**) érdekes továbbalakításokra nyújtott lehetőséget. Így például acetilén-dikarbonsavészterrel kétféle termék képződését észleltük: egyrészt 1,3-dipoláris cikloaddíció ment végbe és a **18** cikloaddukt keletkezett, másrészt izolálni tudtuk a **19** Michael-adduktot is. Kizárólag Michael-addíció játszódott le ugyanakkor tozilizocianát reagenssel, és a **20** addíciós vegyületet nyertük.⁹



8. ábra.

D. Új kéntartalmú piridiniumvázú ikerionok képződése és ezek átrendeződése

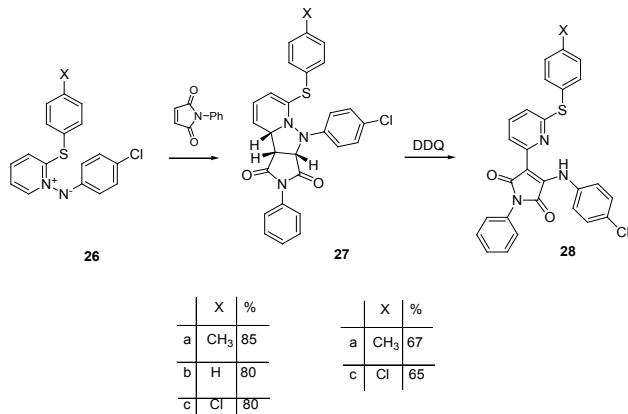
Korábban kiterjedt vizsgálatokat végeztünk hídő nitrogént tartalmazó azolo-aziniumsók előállításával és gyűrűfelylásával kapcsolatban. Megállapítottuk, hogy néhány reagens (pl. alkoxid vagy fenolát ion) esetében a tetrazolgyűrű felnyílik és nitrogén-elimináció megy végbe¹⁰. Így pl. a **21** tetrazolopiridiniumsók fenolátok hatására első lépésben addíciós reakcióban vesz részt (**22** keletkezik), ezt követően nitrogén-elimináció megy végbe és **23** intermedier jön létre, legvégül pedig a **24** N-anilino-piridon keletkezik stabilis kristályos vegyületként.



9. ábra.

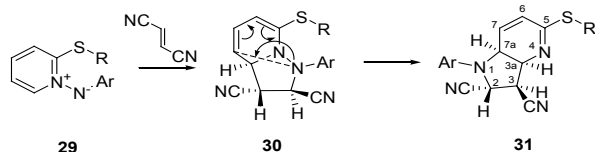
Legújabb kísérleteinkkel azt igazoltuk^{11,12}, hogy bár tiofenolát reagens hatására hasonló átalakulás indul meg, azonban a nitrogén-eliminációt követően létrejövő ikerion (**25**) stabilis formában kiválik a reakcióelegyből, és itt a reakció leáll. Protikus oldószer hatására ez esetben is van mód az arilitio

csoport eltávolítására, így pl. metanolban megtörténik a detioarileződés, és a jelenlevő víz részvételével a **24** piridon nyerhető.



10. ábra.

Az így nyert, vörös kristályos ikerionok kitűnő kiinduló vegyületnek bizonyultak cikloaddíciókhoz. Így pl. a **26** ikerion N-fenilmaleinimiddel 1,3-dipoláris cikloaddícióban vett részt, és a **27** adduktot eredményezte. Érdekes átalakulást figyeltünk meg e termék oxidációja során: DDQ hatására oxidatív gyűrűfelnyílás ment végbe, és a **28** pirroldion keletkezett.



11. ábra.

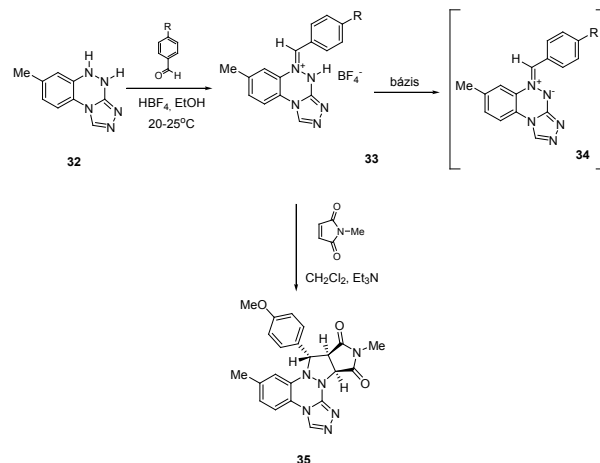
A kéntartalmú ikerionok (**29**) váratlan viselkedését észleltük fumaronitril reagens esetében. Kimutattuk, hogy a reakcióban – egyéb dipolarofilekhez hasonlóan – itt is 1,3-cikloaddukt (**30**) képződik első lépésben, azonban ez a vegyület csak intermedierként jön létre, és már szobahőmérsékleten spontán átrendeződés történik: az N-N kötés felszakad, és a **31** gyűrűtranszformációs termék keletkezik. A reakció mechanizmusa feltételezhetően 1,5-szigmatróp átrendeződés.

E. Új triazinium ikerionok és cikloaddíciós átalakulásuk

A Ljubljana-i Egyetemmel végzett legújabb kooperációnk keretében^{13,14} gyűrűs hidrazinok reakciókészségét vizsgáltuk. Minthogy korábban behatóan foglalkoztunk kondenzált [1,2,4]triazinok szintézisével, jól járható reakcióút állt rendelkezésünkre 4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-c]benzo-[1,2,4]triazin (**32**) előállítására¹⁵. Kimutattuk hogy **32** és aromás aldehidek sav jelenlétében könnyen reakcióba lépnek, és a **33** azometinium sók keletkeznek. A **33** só különösen azért tűnt érdekes terméknek, mivel deprotonálódással ikerionná (**34**) alakítható.

Bár a várt ikerionok képződését valóban megfigyeltük, azt tapasztaltuk, hogy viszonylag bomlékonyak, nehezen

tárolhatók, ezért *in situ* előállításuk és ily módon történő továbbalakításuk tűnt célszerűnek. Valóban azt észleltük, hogy az ikeriont eredményező deprotonálás diklórmétánban trietil-aminnal könnyen végbemegy, és dipolarofil (pl. N-metilmaleinimid) jelenlétében a várt cikloaddíció megy végbe (azaz **35** keletkezik).



12. ábra.

Összefoglalás és kitekintés

A jelen közlemény olyan eredményeinket foglalja össze, melyek során öt különböző reakciótípussal (nukleofil addícióval, elektrofil addícióval, gyűrűtranszformációval, gyűrűfelnyílással és deprotonálással) jutottunk ikerionos származékokhoz. A kapott termékeknél több esetben volt módunk az ikerionos vegyületek reakciókészségével foglalkozni és megállapíthattuk, hogy kitűnő kiindulási vegyületeknek mutatkoznak elsősorban cikloaddíciós reakciókhoz, ezáltal policiklusos új gyűrűvázak felé nyitják meg az utat.

A többszörösen kondenzált heterociklusok a biológiai felhasználás irányába is felhívták figyelmünket. Kooperációban végzett kutatásaink az utóbbi időben arra az eredményre vezettek, hogy e vegyülettípusok számos esetben kitűnő interkalálószer¹⁶ lehetnek, továbbá jelentősen gátolhatják a „multidrug-rezisztenciát”¹⁷, mely utóbbi tulajdonság a rákterápia területén kiemelt fontosságú lehet.

Kutatásainkat a piridin- és triazinvázú ikerionok területén jelenleg is folytatjuk, s fokozottabban törekszünk az új policiklusok farmakológiai sajátosságainak feltárására.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki minden munkatársamnak, aki az itt tárgyalt eredmények elérésében részt vett, nevük a hivatkozások társszerzői között található. A kutatások anyagi támogatásáért köszönet illeti a következő projekteket: OTKA T 35176, 1/047 NKFP MediChem, EU fund QLK2-CT-2002-90436.

Hivatkozások

1. Reichardt Ch.; Harbusch-Gornert E. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 721.
2. Messmer A.; Bátori S.; Hajós Gy.; Benkó P.; Pallos L.; Petőcz, L. *Trends in Medicinal Chemistry* 88; H. van der Goot, G. Domány, L. Pallos, H. Timmerman., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1989**; pp. 453-466.
3. Csányi D.; Hajós Gy.; Riedl Zs.; Kos C.; Kappe T. *Heterocycl. Comm.* **2000**, 6, 147-152.
4. Csányi D.; Hajós Gy.; Timári G.; Riedl Zs.; Kotschy A.; Kappe T.; Párkányi L.; Egyed O.; Kajtár-Peredy M.; Holly S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 133-138.
5. Juhász-Riedl Zs.; Hajós Gy.; Kollenz G.; Messmer A.; *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1935-38.
6. Juhász-Riedl Zs.; Hajós Gy.; Gács-Baitz E.; Kollenz G.; Messmer A. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1415-19.
7. Riedl Zs.; Hajós Gy.; Kollenz G.; Sterk H.; Messmer A.; *Monatshefte*, **1992**, 123, 1181-91.
8. Riedl Zs.; Hajós Gy.; Kollenz G.; Messmer A.; *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1799-1802.
9. Riedl Zs.; Hajós Gy.; Messmer A.; Rockenbauer A.; Korecz L.; Kollenz G.; Fabian W.; Peters K.; Peters E. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 757.
10. Messmer A.; Gelléri A.; Hajós Gy. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4827-36.
11. Messmer A.; Kövér P.; Riedl Zs.; Gömöry Á.; Hajós Gy. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3613-3618.
12. Riedl Zs.; Kövér P.; Soós T.; Hajós Gy.; Egyed O.; Fábán L.; Messmer A. *J. Org. Chem.*, 68, 5652-59 (**2003**)
13. Riedl Zs.; Gróf Cs.; Hegedűs G.; Hajós Gy.; Stanovnik B. *XXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*, **2002**, abstract of lectures pp. 103.
14. Gróf Cs.; Hegedűs G.; Riedl Zs.; Hajós Gy.; Stanovnik B. *9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, **2002**, abstract of lectures p. 114.
15. Messmer A.; Hajós Gy.; Benkó P.; Pallos L. *J. Org. Chem.*, 44, 1823 - 25 (1979)
16. Hajós Gy.; Riedl Zs.; Molnár J.; Szabó D. *Drugs of the Future*, **2000**, 25, 47-62.
17. Sharples D.; Molnár J.; Szabó D.; Hajós Gy.; Riedl Zs.; Csányi D. *Arch. Pharm.*, **2001**, 331, 269-74.