

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

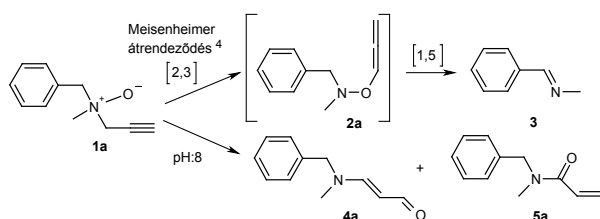
Chinoín Gyógyszer és Vegyszeti Termékek Gyára RT., Tó utca 1-5, 1045 Budapest

1. Bevezetés

Számos tercier propargil-amin irreverzibilis monoamin oxidáz (MAO) inhibitoraként ismert a gyógyszerkémiaiban.¹ Metabolizmusuk egyik fő iránya a nitrogénatom oxidációja, melyet további kémiai vagy enzimatisz átalakulások követhetnek. A tercier propargil-amin-*N*-oxidok kémiáját néhány gyűrűs amin-,² és anilin modellen,³ valamint a Pargilin-*N*-oxidon,⁴ 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.^{3,4} Megfelelő térállásban β hidrogénatomot tartalmazó *N*-oxidok Cope eliminációs reakcióval temikusan a megfelelő olefiné és hidroxil-aminá bomlanak.⁵ A metabolizmus kutatásokhoz kapcsolódva a vegyülettípus átalakulásait aprotikus 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).⁶



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

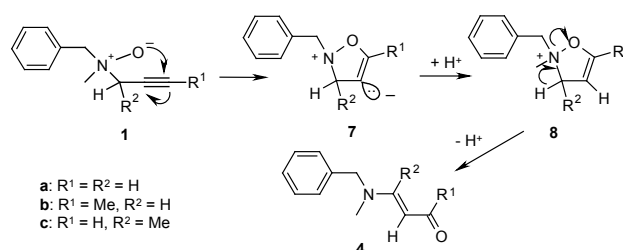
Kísérleteink során megállapítottuk, hogy a **4a** és **5a** termékek kizárólag aprotikus oldószerben képződnek, mennyiségük vizes közegben pH függést mutat. Az enamino-aldehid termék (**4a**) 3-12-ig terjedő pH-n jelenik meg, leginkább a semleges tartományban képződik. Az akrilamid típusú termék (**5**)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

2.1. Mechanizmus javaslat a preparatív kísérletek eredményei alapján⁶

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

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

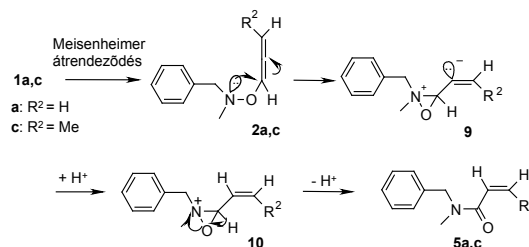
Az enamino-aldehid (**4**) termékhez vezető átrendeződés során az *N*-oxid nukleofil oxigénje támadást intéz a propargil csoporton. A gyűrűzáródással kialakuló izoxazolinium ikerionos intermedierből (**7**) az oldószerből történő protonfelvétel majd protonleadás után, az N-O kötés hasadásával alakul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



2. ábra. Mechanizmus javaslat az enamino-aldehid képződésére

Kvaterner nitrogénatomot tartalmazó izoxazolinok hasonló gyűrűfelnyílására találunk irodalmi példát,⁷ 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 köztitermék 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.⁸ Preparatív úton az **1d** modellen bizonyítottuk, hogy az aprotikus közegből izolált **2d** *O*-allenil-hidroxil-amin vegyület aprotikus közegben, bázis jelenlétében, részben az **5d** akrilamidá rendeződik

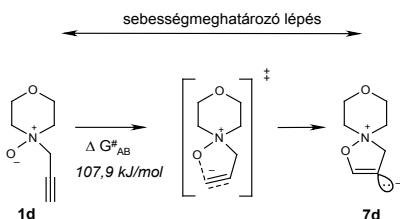
* Tel.: +36 1 369 0151; fax: +36 1 370 5597; e-mail: istvan.hermecz@sanofi-synthelabo.com

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 tanulmányoztuk⁹ az **1d** morfolin-*N*-oxid modellvegyületen. Reakciókinetikai mérésekkel vizsgáltuk, hogy az alkoholok anionszolvatáló képessége (acity¹⁰) 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

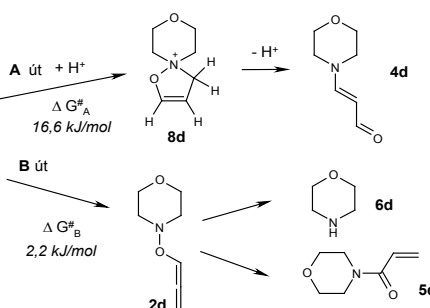


I. táblázat. A reakciókinetikai mérések eredményei (T = 65 °C)

Oldószer	Acity ¹⁰	$\Delta G_{AB}^\#$	$\Delta G_B^\# - \Delta G_A^\#$
			(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.¹¹ 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 sebességhatározó 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.



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

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.¹ 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,² aromatic³ and benzylamine⁴ derivatives. The *O*-allenylhydroxylamine product is known to undergo further sigmatropic rearrangement.^{3,4} *N*-oxides having a hydrogen atom in a position β to the nitrogen may undergo the Cope elimination.⁵

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.⁶ Based on experimental results with properly substituted Pargilin derivatives (**1b,c**), isotope labeling, and relevant literature data,^{7,8} 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 investigated⁹ 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 ($\Delta G_B^\# - \Delta G_A^\#$) 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 (acidity¹⁰) of the different alcohols (Table 1.) supporting the proposed mechanism.

To understand the energy difference between the competing routes, theoretical method (DFT) was applied.¹¹ 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.