

Új típusú szigmatróp átrendeződések felhasználása oxigén heterociklusok egyszerű előállítására

NOVÁK Lajos^{a*} KOVÁCS Péter^b

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia Tanszék, MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport, 1111 Budapest, Szt. Gellért tér 4.

^bMagyar 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 σ -kötés felhasad, és egy másik „új” σ -kötés jön létre. Az átrendeződések lehetnek ionos mechanizmusúak, vagy periciklusos reakciók¹.

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

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

Az 1912-ben először észlelt és leírt átrendeződési reakció Ludwig Claisen német kémikus nevéhez fűződik¹, aki O-allilacetoacetát atmoszférikus desztillációjakor, 200°C körüli hőmérsékleten észlelte és írta le először a jelenséget³.

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.

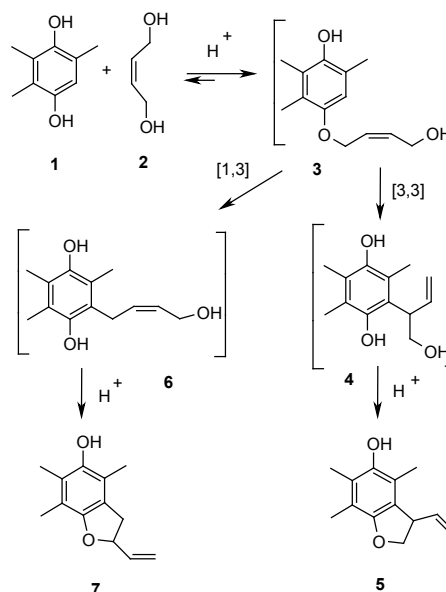
Az [1,3] szigmatróp átrendeződést sokáig „mágikus” reakciónak nevezték. A reakció az átmeneti állapotban egy három atomból álló gyűrűs szerkezeten keresztül játszódik le. Az utóbbi évekig azt gondolták, hogy az átmeneti állapot a gyűrűfeszültség miatt olyan nagy energiát igényel, hogy kialakulásának 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 végbemenjen⁴⁻⁶.

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.

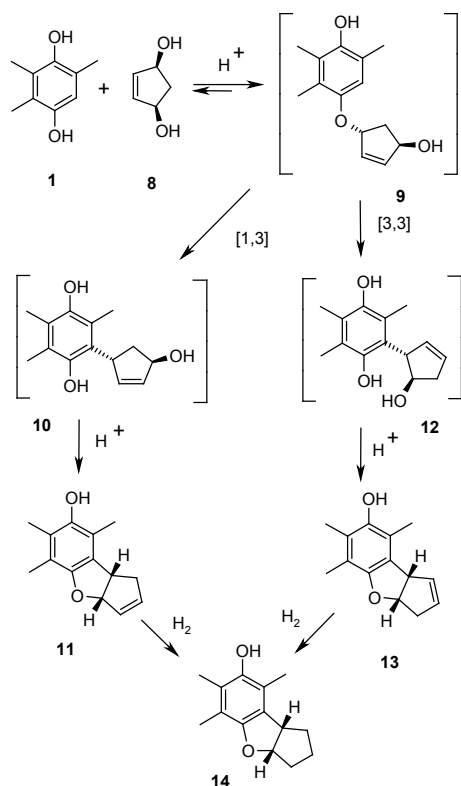
A trimetilhidrokinon S_N típusú reakcióban étert képez az allilalkohollal (**2**). Az így képződő allil-aril éter (**3**) [3,3] szigmatróp átrendeződése után 4-es vegyülethez jutunk, aminek savkatalizált gyűrűzárása, egy molekula víz kilépése mellett, eredményezi az **5** képletű vinil-benzofuránt. Az 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

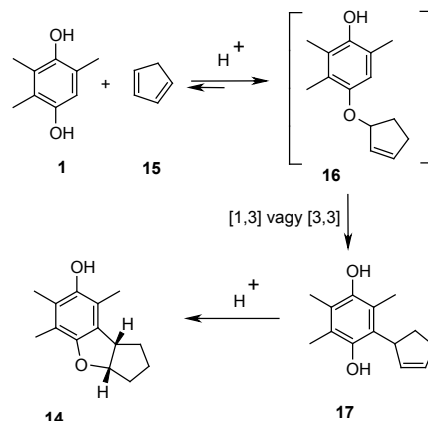
Az új eredmények arra készítettek bennünket, hogy a reakciót behatóbban tanulmányozzuk és új oxigénheteroatomot tartalmazó vegyületeket állítsunk elő farmakológiai vizsgálatok céljára.



2. Ábra. Trimetilhidrokinon reakciója cikloalkéndiollal.

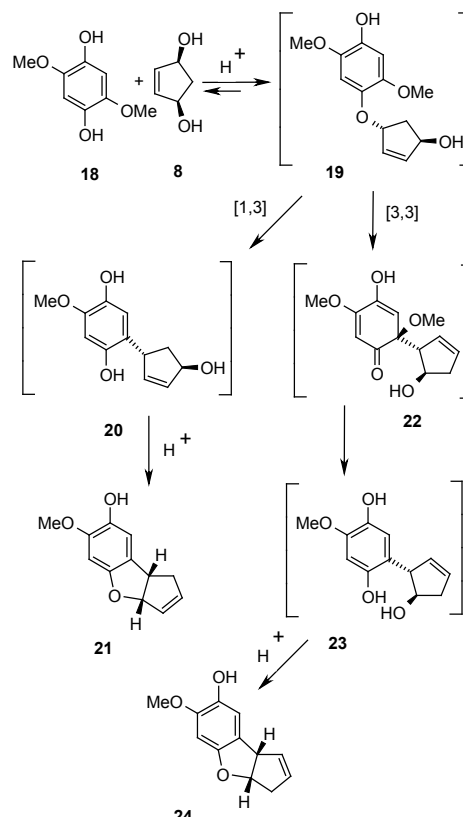
A 2. ábrán látható *cis*-ciklopent-4-én-1,3-diol (8) a buténdiol (2) gyűrűs analógjának tekinthető. A reakciót a gyűrűs diollal (8) megismételve a várakozásoknak megfelelően ismét két izomert sikerült a reakcióelegyből izolálni (11 és 13). A reakció mechanizmusa az előbbieken leírtakkal megegyező módon 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 *cis* geometriájúnak adódtak, ami a gyűrűfeszültségeket figyelembe véve nem meglepő. A térszerkezetet MM2 számításokkal is alátámasztottuk, ahol a *cis* 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 gyűrűtagszámú allilalkoholokra is, így *cis*-ciklohex-2-én-1,4-diol használatakor dibenzofurán, míg *cis*-ciklohept-2-én-1,4-diol reakciójával benzo-oxa-azulén származékokhoz jutottunk^{8,9}

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) jutunk¹⁰.



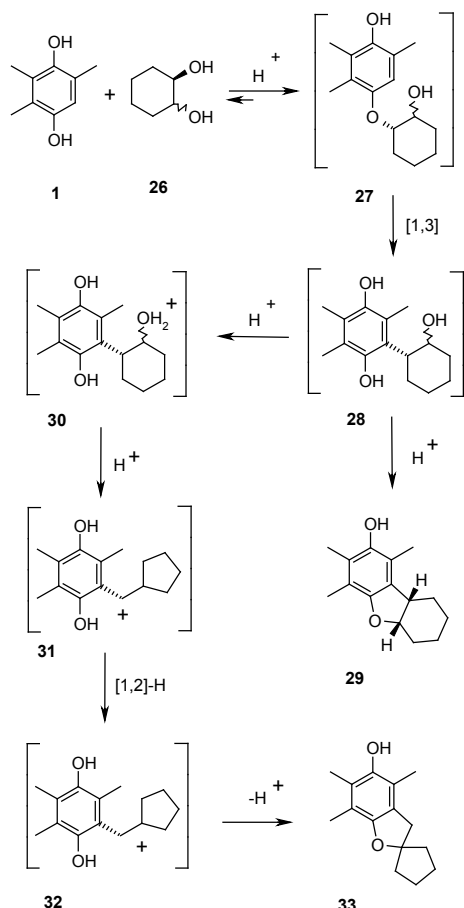
3. Ábra. Trimetilhidrokinon reakciója ciklopentadiénnel.

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 alkoxicsoprotot 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 változtattuk¹¹.



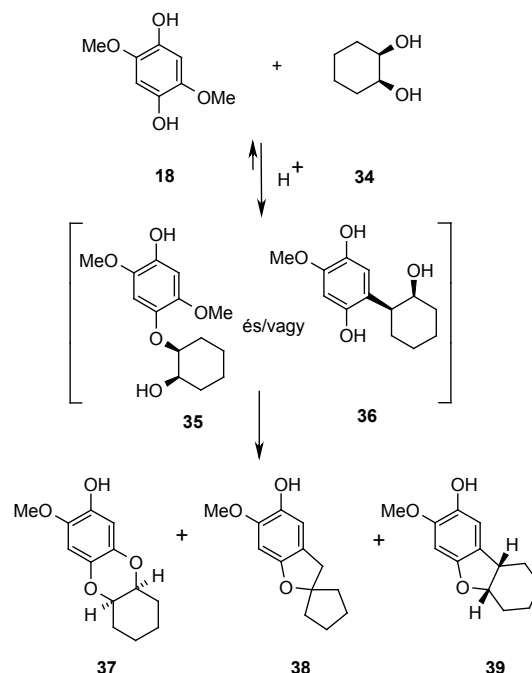
5. Ábra. Trimecylhidrokinon reakciója cikloalkándiollal.

Eljárásunkat kiterjesztettük hidrokinonok (**1**) és cikloalka-1,2-diolok (**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.

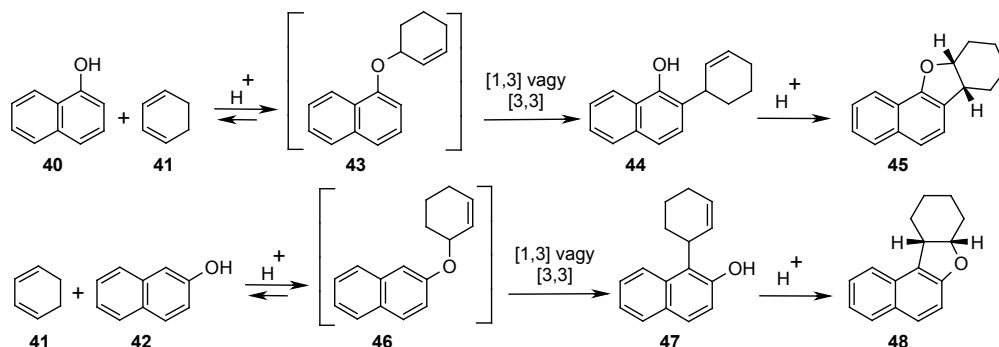
A cikloalka-diolok gyűrűszámát 5-től 8-ig változtattuk és azt tapasztaltuk, hogy öttagú gyűrű esetén *spiro*-terméket nem kaptunk. Ez nem meglepő, hiszen ebben az esetben négytagú gyűrűt tartalmazó *spiro*-vegyület keletkezne, aminek az energiája a gyűrűfeszültség miatt magas¹⁰.

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 termeléssel¹².



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**.



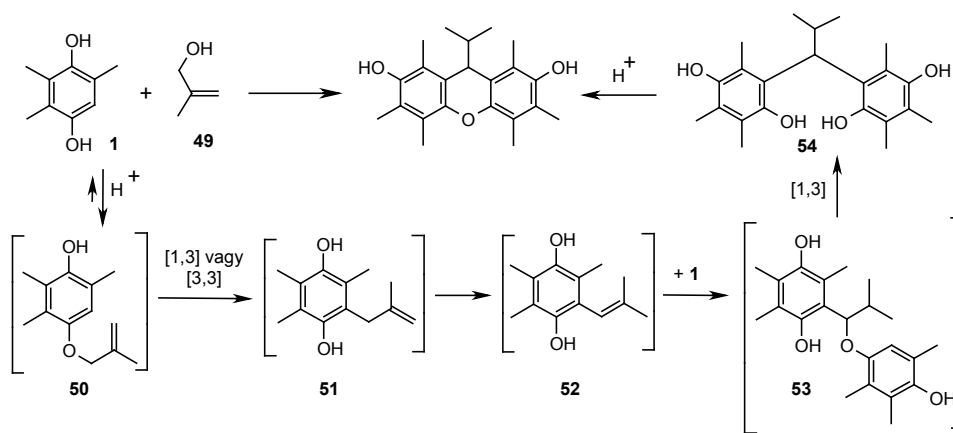
7. Ábra. Naftolok reakciója ciklohexadiénnel.

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-diénekkkel (**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 nyertünk¹³.

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 kettős-kötés 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**)¹⁴. Az előállított nagyszámú új heterociklusos vegyület közül több jelentős lipoxigenáz enzimgátló és/vagy sejtnevekedést gátló hatást mutatott¹⁵.



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.