

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

KINOIDÁLIS TETRAZINOK SZINTÉZISE ÉS REAKTIVITÁSVIZSGÁLATA

BOSTAI BEATRIX

Témavezető: dr. Kotschy András
egyetemi docens

KÉMIA DOKTORI ISKOLA
Vezető: Prof. Inzelt György

**SZINTETIKUS KÉMIA, ANYAGTUDOMÁNY, BIOMOLEKULÁRIS
KÉMIA PROGRAM**
Programvezető: Prof. Horváth István Tamás



ELTE-TTK

Budapest

2008

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az 1,2,4,5-tetrazinokat az élet számos területén megtaláljuk, mint növényvédő szerek hatóanyagait, színezőanyagok, folyadékkristályok, fotográfiai előhívószerke, pirotechnikumok¹ és rakéta-hajtóanyagok összetevőit. Több származékukról is ismert, hogy az emberi szervezetben antiviroid, antimaláriás,² tumorellenes vagy gyulladásgátló aktivitást mutatnak. Alacsony toxicitású vegyületek, melyeket a gyógyszerkémiaiában farmakológiailag jelentős piridazinszármazékok előállítására használnak.

Széleskörű alkalmazásukat gátolja, hogy a legtöbb vegyület előállítása a heteroaromás mag közvetlen szintézisével történik, és így bár olcsó anyagok felhasználásával, de csak többlépéses reakciósorozattal állíthatók elő, és a kitermelés is gyakran alacsony. Különösen igaz ez az állítás azokra a tetrazinvegyületekre, melyek 3-as és 6-os helyzetben szén-szubtituenst hordoznak.

Doktori munkám célja az volt, hogy megvizsgáljam, szimmetrikus tetrazinvázis vegyületek utólagos módosításával lehetőség van-e aszimmetrikusan szubsztituált 1,2,4,5-tetrazin-vegyületek előállítására nukleofil szubsztitúciós reakciókkal.

2. SAJÁT EREDMÉNYEK

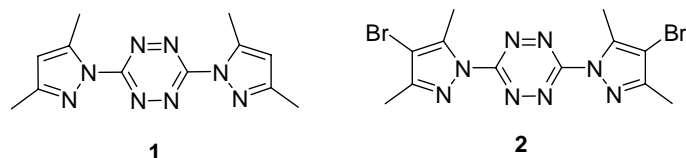
A szén-szén kötés kiépítése tetrazinvegyületeken nukleofil szubsztitúcióval az irodalomban nem ismert. Elsődleges célunk olyan módszer kidolgozása volt, mellyel szelektíven szubsztituált tetrazinvegyület állítható elő 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazol-1'-il)-tetrazinból (**1**), klasszikus szén-nukleofilekkel kiváltott szubsztitúciós reakcióban. A malonsav-dietilészterrel bázis jelenlétében végzett reakcióban ugyan észlelhető volt termék keletkezése, de ez bomlékonynak bizonyult. Feltételeztük, hogy a pirazol részlet négyes helyzetű hidrogénje az alkalmazott lúgos közegre érzékeny, és ez váltotta ki a bomlást. N-brom-szukcinimides brómozással védve ezt a pozíciót előállítottuk a **2**-es vegyületet (*1.ábra*),³ majd ezzel is megkíséreltük a szén-nukleofillel kiváltott reakciót. Ebben az esetben

¹ Chavez, D. E.; Hiskey M. A. *J. Energ. Mat.* **1999** 4 357-377.

² Werbel, L. M.; McNamara, D. J.; Colbry, N. L.; Johnson, J. L.; Degnan, M. J.; Whitney, B. *J. Het. Chem.* **1979** 16 881.

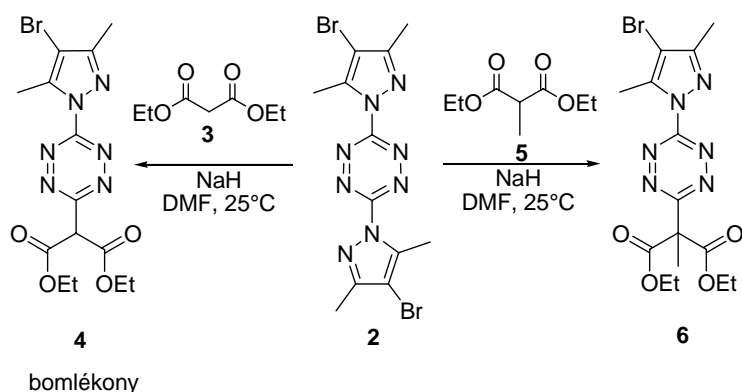
³ Latosh, N. I.; Rusinov, G. L.; Ganebnykh, I. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* 35; 9; **1999**; 1363 - 1371; *Zh. Org. Khim.* 35; 9; **1999**; 1392 - 1400.

már lehetett a szelektíven szubsztituált terméket izolálni, amely azonban állás közben szintén bomlott.



1. ábra A nukleofil szubsztitúciók során használt kiindulási tetrazinvegyületek.

A továbbiakban 2-metilmalonsav-dietilészterrel reagáltattuk bázis jelenlétében a **2** tetrazin-vegyületet, hiszen itt a szubsztrát rész α -szénatomján már nincs lazított hidrogén, amely a bomlást segítheti. A kapott szelektíven szubsztituált termék a várakozásoknak megfelelően stabil volt. Mivel a **2**-es vegyület heteroatomos-nukleofilekkel szembeni viselkedése az irodalomban nem ismert, ezért N- és O-nukleofilekkel (hidrazin, morfolin, ammónia, hidroxid- és metoxid ion) adott reakcióit összevetettük az **1**-es tetrazin reaktivitásával. Jelentős különbséget a két kiindulási vegyület kémiai viselkedése között nem tapasztaltunk.

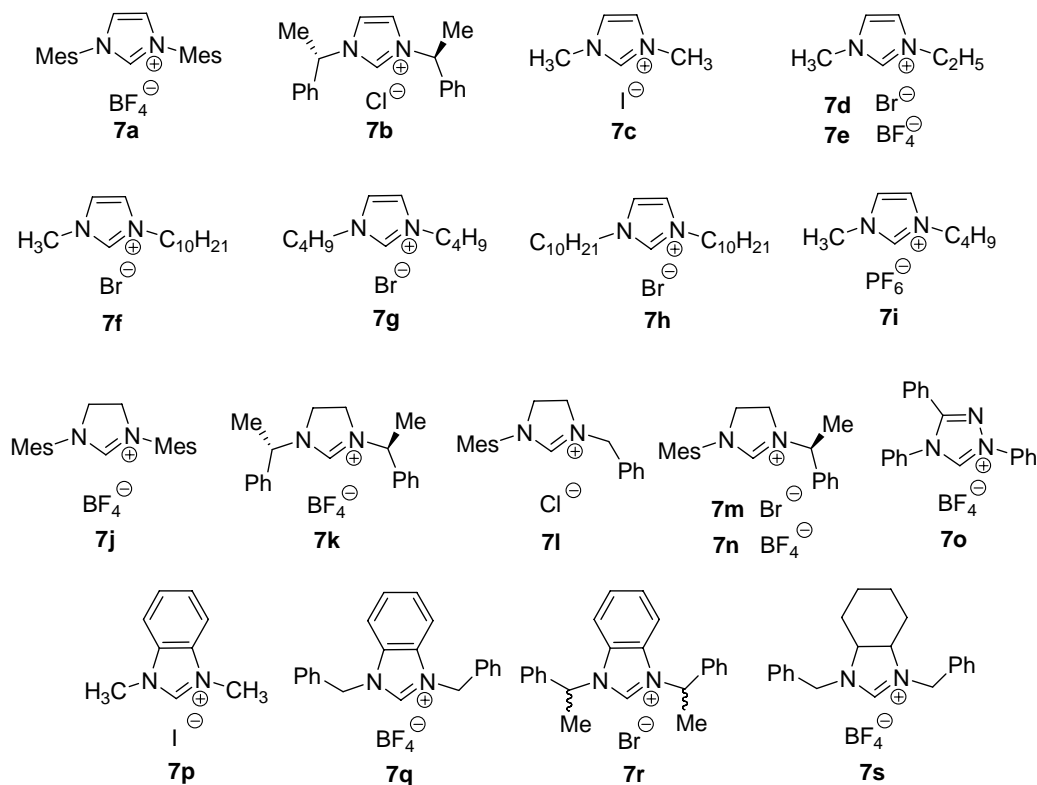


2. ábra Szelektív szubsztitúció klasszikus szén-nukleofilekkel.

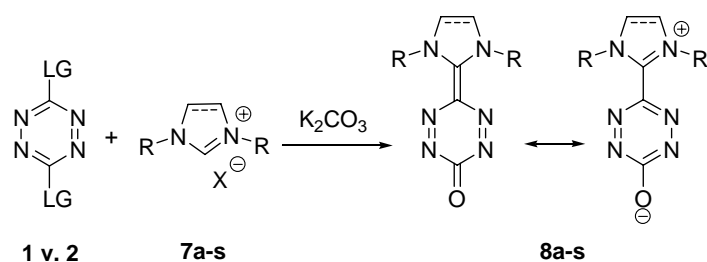
Bár klasszikus szén-nukleofilekkel csak korlátozottan, és nem túl hatékonyan oldható meg a szelektív szubsztitúció a vizsgált tetrazinokon, ugyanakkor a manapság, főleg a katalíziskémia területén népszerű NHC-karbének⁴ felhasználásával sikerült a célul kitűzött szén-szén kapcsolat kialakítását elérni és a reakciót általánosítani. Az eljáráshoz szükséges prekursor-sók (3. ábra) és vizsgált tetrazinok többségét saját magam állítottam elő. A karbén felszabadítása a megfelelő szerves sóból bázis hatására történt, izolálásukra tett kísérlet

⁴ Arduengo, A. J., Harlow, R. L.; Kline, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991** 113 361-363.

nélkül, a reakcióelegyben. Az előállított karbénprekurzor vegyületekkel a 4. ábrán látható reakciót végeztem el.



3. ábra Vizsgált karbénprekurzor vegyületek.



4. ábra C-C kötés kialakítása *in situ* generált karbénekkel tetrazinszármazékokon.

A reakciókörülmények optimalizálását az alábbi módon végeztük. A karbének levegő és nedvesség érzékenysége miatt végig inert körülmények között dolgoztunk és szárított oldószert használtunk. A karbén generálás a megfelelő oldószerben, 75-80°C-on történt. Kb 30 perc eltelte után kanulla segítségével hozzáadtuk a tetrazin-vegyület oldatát az *in situ* generált karbén elegyéhez. A reakció előrehaladtát vékonyréteggromatográfiával követtük, de szabad szemmel is jól megfigyelhető volt a reakcióelegy sötétedése. Az esetek többségében néhány

óra elég volt a teljes konverzió eléréséhez. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk és a bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A karbonácion jelenléte mindenképpen szükséges volt a reakció lejátszódásához (1. táblázat), míg a karbonácionokhoz tartozó kationok kémiai minősége nem volt befolyásoló tényező sem a kitermelésre, sem a reakcióidőre. Nátriumhidrogénkarbonáttal csak nagy reagensfelesleg és hosszú reakcióidő mellett érhető el a közepes kitermelés.

<i>Bázis</i>	<i>Oldószer</i>	<i>Kitermelés</i>
CS ₂ CO ₃	DMA	83%
Na ₂ CO ₃	DMA	80%
K ₂ CO ₃	DMA	80%
K ₂ CO ₃	THF	95%
K ₂ CO ₃	MeCN	96%
K ₂ CO ₃	MeCN	83% ^a
K ₂ CO ₃	MeCN	64% ^b
NaHCO ₃ (1 ekv.)	MeCN	nyomokban
NaHCO ₃ (5 ekv.)	MeCN	40% ^c
NaH	MeCN v. THF	-
EDIPA vagy Et ₃ N	MeCN v. THF	nyomokban

1. Táblázat Bázis és oldószerhatás vizsgálatok **1** és **7a** karbénprekursor reakciójában
(^a: egyidejű reaktánsbemérés, fűtött reakció; ^b: egyidejű reaktánsbemérés, szobahőfok, 1 hetes reakcióidő; ^c: 41 h fűtés)

A reakciókörülmények optimalizálását követően vizsgáltuk az átalakítás hatékonyságát különböző karbénprekursorok alkalmazása esetén. A felhasznált karbénprekursorok szerkezetétől és stabilitásától függően jelentősen eltérő kitermelésértékekhez jutottunk a termékek izolálást követően. Közös volt az elvégzett reakciókban, hogy a tetrazingyűrű egyik szénatomjára a karbén, míg másik szénatomjára egy oxigénatom épült be, feltehetőleg a karbonácionból. Kettős karbénbeépülésre utaló jeleket még karbénfelesleg alkalmazásakor sem láttunk.

<i>Karbénprekursor</i>	<i>Termék sorszáma</i>	<i>Kitermelés</i>
7a	8a	96% ^a

7b	8b	90% ^a
7c	8c	61% ^a
7d	8d	75% ^a
7e	8d	68% ^a
7f	8f	99% ^a
7g	8g	86% ^a
7h	8h	95% ^a
7i	8i	62% ^a
7j	8j	95% ^a
7k	8k	90% ^a
7l	8l	86% ^a
7m	8m	77% ^a
7n	8m	75% ^a
7o	8o	nyomokban ^{a,b}
7p	8p	8% ^a 23% ^b
7q	8q	52% ^a 49% ^b
7r	8r	42% ^a Nyomokban ^b
7s	8s	20% ^a 39% ^b

2. Táblázat Kinoidális tetrazinok előállítása karbénprekurzor sókból. A termék izolálása oszlopkromatográfiával történt. ^a: acetonitrl ^b: tetrahidrofurán oldószer

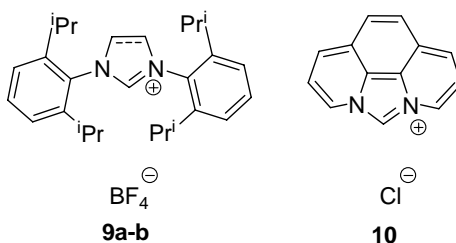
A nagy térigényű oldalcsoportokat tartalmazó imidazol-ilidekkel és -ilidénekkal kiváló hatékonysággal állítottuk elő ezen új típusú tetrazin-vegyületeket. Kondenzált gyűrűs karbénéknél kis oldalcsoport esetén -feltehetően a lecsökkent karbénstabilitás miatt- feltűnően alacsony termelést értünk el, de a szubsztituensek térigényének növelésével, valamint

oldószercserével (acetonitril vs. tetrahydrofuran) növelhető a karbén stabilitása, mely javuló, közepes hozamokban nyilvánult meg.



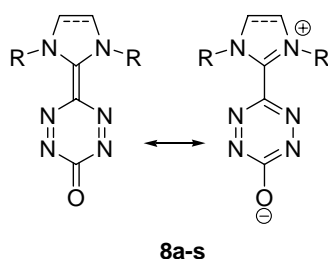
5. ábra Az előállított lila színű tetrazin-vegyületek.

A reakció hatékonyságát a karbénprekursor ellenionjának minősége nem befolyásolta jelentős mértékben, de korlátozó tényezőnek bizonyult például oldalcsoportok túl nagy (2,6-diizopropil-fenil, **9a-b**), vagy a túl kicsi (**10**) térigénye.



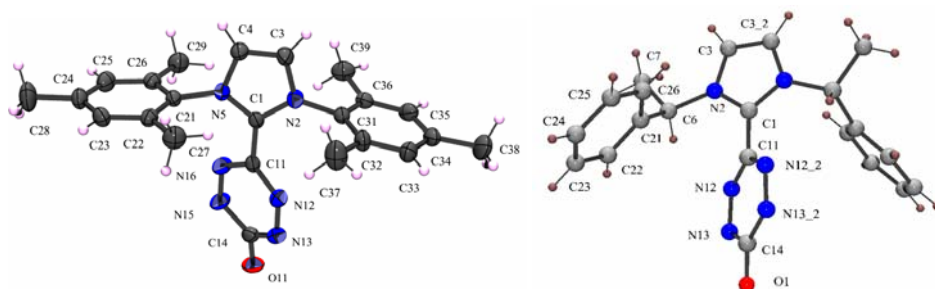
6. ábra Ezekkel a karbénprekursorokkal –feltehetően szterikus okok miatt- nem értük el a várt termék keletkezését.

Az előállított lila színű, kristályos tetrazinvegyületek szerkezetét nagyműszeres módszerek segítségével határoztuk meg. Az összetétel meghatározásához pontostömeg, tandem MS és NMR méréseket végeztünk. Ezek eredményei alapján egyértelmű volt, hogy egy nem szimmetrikusan szubsztituált tetrazinvegyületről van szó, ahol a karbénprekursor adja az egyik szubsztituenst, a másik szénatomhoz pedig egy oxigén atom kapcsolódik. Az ilyen szerkezettel jellemezhető vegyületek két fő határszerekezettel jellemzhetők –egy ikerionossal és egy kinoidálissal.



7. ábra A termék kinoidális és ikerionos határszerkezete.

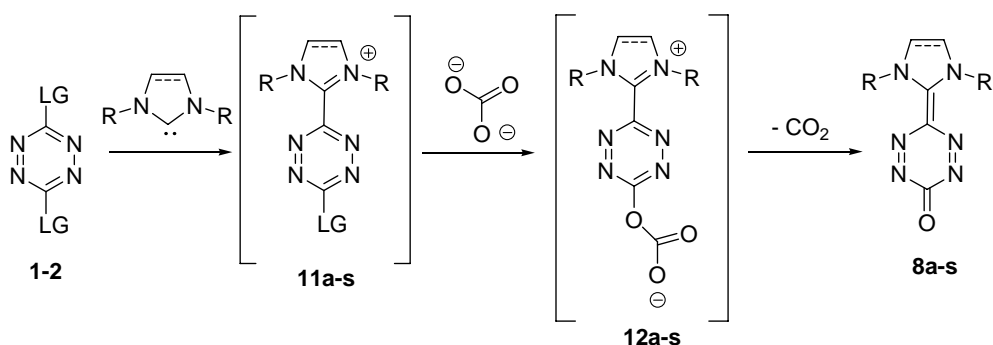
Röntgendiffrakció és UV-VIS oldószerhatás-vizsgálatok segítségével megkíséreltük eldönteni, hogy melyik határszerkezet a domináns. Az összehasonlításához referenciának olyan tetrazinvegyületeket választottunk, ahol kizárólag az aromás szerkezet lehet jellemző. A mért és számolt adatok alapján a kinoidális szerkezet nagyobb létjogosultságát valószínűsítjük, annak ellenére, hogy a gyűrűk közötti kötés erőteljesen megnyúlt, és esetenként jelentős a gyűrűk között fellépő torzió is, így csökkent mértékű a p-p átfedés. E csavart szerkezet létrejöttének okát szterikus tényezőkkel magyarázzuk.



8. ábra Kinoidális tetrazinok (8a és 8b) röntgenképei.

Bár a karbének levegő és nedvesség-érzékenysége miatt a reakciókat inert körülmények között végeztük, a reakció során a képződött termékbe mindezek ellenére beépül egy oxigénatom is. Ennek forrása csak a karbonátion lehet, hiszen más típusú bázisok esetén nem keletkezett a termék. Annak érdekében, hogy állításunk bizonyítást nyerjen, tömespektrométerrel követtük a reakciót, és sikerült detektálnunk egy intermediert (**11a-s**), mely alátámasztja a 9. ábrán látható mechanizmus-javaslatunkat. A reakció sor karbengenerálást követő első lépése a karbén nukleofil szubsztitúciója a kiindulási tetrazinvegyületen, amely időben a reakció első 20 percére tehető, hiszen a képződő tetrazin-intermedier (**11a-s**) ekkor éri el intenzitásának maximumát. A második lépés a karbonátion által kiváltott szubsztitúció során létrejövő köztitermék (**12a-s**) keletkezése, majd annak

spontán CO₂ vesztesével alakul ki végtermékünk, a kinoidális tetrazinvegyület (**8a-s**). A mechanizmus közvetlen bizonyítására ¹⁸O-izotóppal jelölt kálium-karbonáttal is elvégeztük a reakciót, mely ¹⁸O-tartalmú termék keletkezését eredményezte.



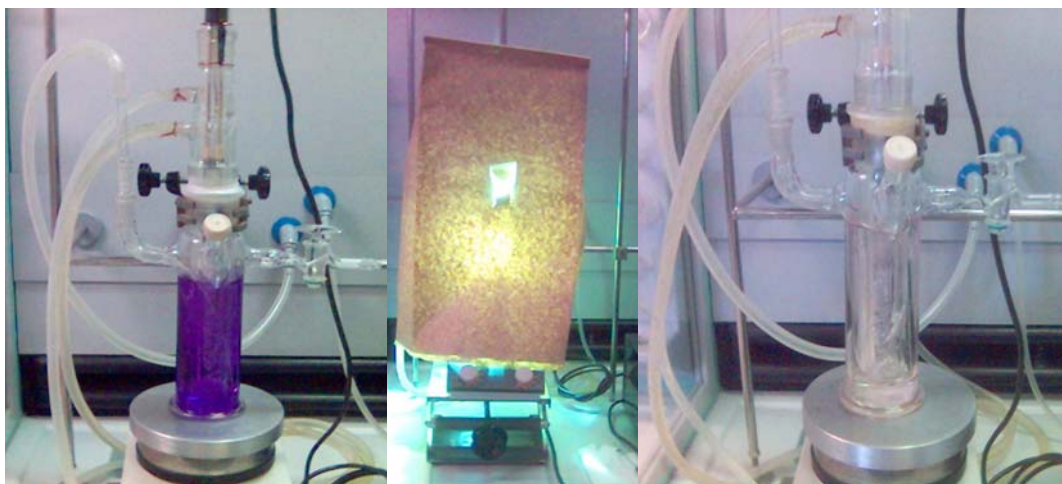
9. ábra A kinoidális tetrazinok keletkezésének javasolt mechanizmusa.

Számos tetrazinvegyület karbénekkel szembeni reaktivitását megvizsgáltuk az optimált körülmények között. Kiemelkedő reaktivitást a 3,5-dimetil-pirazol-1-il és a 4-bróm-3,5-dimetil-pirazol-1-il csoporttal rendelkező vegyületek (**1,2**) mutattak. Szép hozamok érhetők el akkor is, ha legalább egy csoport van a molekulában a fentiek közül, de a morfolin szubsztituens is jó távozócsoportnak bizonyult. Az amino és hidrazino részlettel rendelkező tetrazinok ilyen irányú reaktivitása ugyanakkor csekélynek mutatkozott.

A kinoidális tetrazinok körébe tartozó vegyületek reaktivitása jelentős mértékben eltér az aromás heterociklust tartalmazó tetrazinokétól. Stabilitásukat bizonyítja az a tény, hogy a preparatív szempontból igen értékes C=O csoport jelenlétének ellenére sem sikerült átalakítást kiváltani rajtuk az általunk vizsgált szerves reagensekkel (klasszikus nukleofilek, poláris fémorganikus reagensek). UV-fénnyel történő besugárzás hatására ugyanakkor általában készségesen átalakultak.⁵

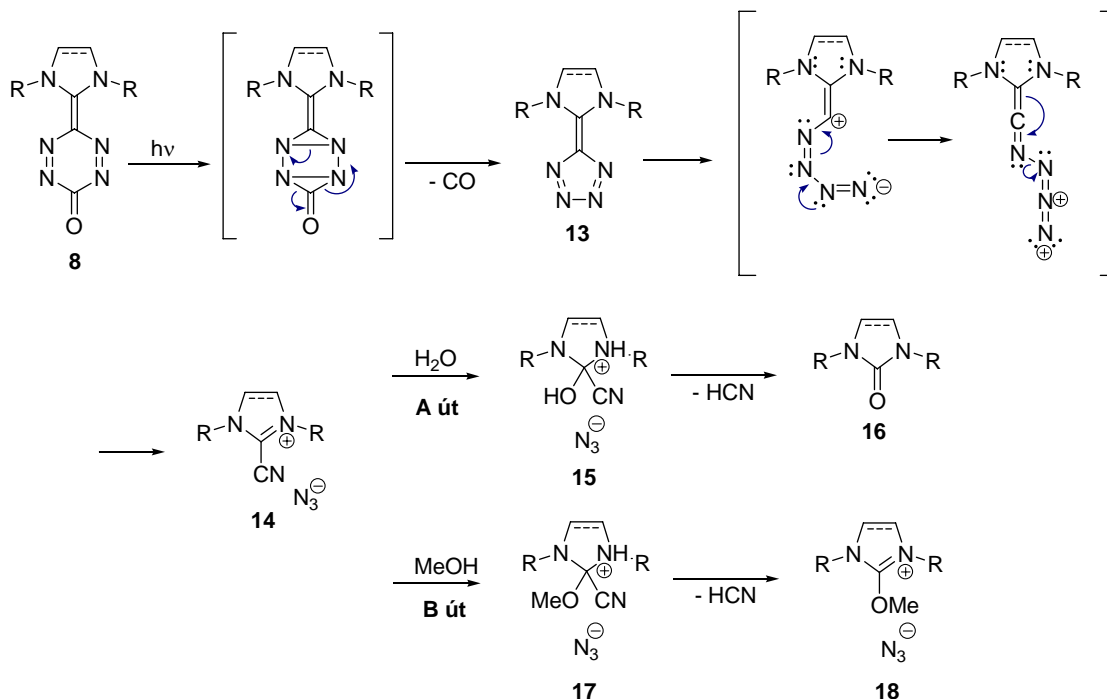
Az 1,2,4,5-tetrazinok fotokémiai bomlását az irodalomban korábban már tanulmányozták, egy nitrogénmolekula kilépése mellett két, nitril funkcióval rendelkező termék keletkezését írták le. Az általunk előállított kinoidális vegyületek gyors és többnyire szelektív reakcióban, de ettől eltérő módon bomlottak el. A korábbi karbénrészlet minőségétől függően tetrazolokat (**13**), 2-es helyzetben nitrilcsoporttal szubsztituált imidazóliumsókat (**14**, **15**, **17**) és dihidroimidazol-2-onokat (**16**) eredményeztek.

⁵ J.C. Oxley, J. L. Smith, J. Zhang *J. Phys. Chem. A* **2000** 104 6764-6777.



10. ábra A besugárzások során a reakcióelegy színe folyamatosan halványodik.

A reakciókövetést LC-MS-sel végeztük és az átalakulás mechanizmusára a következő javaslatot tettük: első lépésben egy szénmonoxid molekula kilépése játszódik le, és kialakul egy 5-ös helyzetben szubsztituált tetrazolszármazék (**13**, 9.ábra), amely az alkalmazott oldószertől és a kiindulási vegyület szerkezetétől függően stabil, vagy cikloreverziónal a megfelelő azidsóvá (**14**) alakul. Ezen só pedig nukleofil jelenlétében 2-oxo- (**16**) illetve 2-metoxiimidazol-származékokat (**18**) eredményezve reagál tovább.



11. ábra Kinoidális tetrazinok (8) fotokémiai bomlása.

KÖZLEMÉNYEK

1. Novák, Z., Bostai, B., Csékei, M., Lőrincz, K., Kotschy, A.
Selective nucleophilic substitution on tetrazines *Heterocycles* **2003** 60 2653-2668.
2. Bostai, B., Novák, Z., Bényei, A., Kotschy, A. Quinoidal Tetrazines: Formation of a Fascinating Compound Class *Organic Letters* **2007** 9(17) 3437-3439.