

*Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei*

# **2H-AZIRINEK ÚJ TÍPUSÚ REAKCIÓI**

**Angyal Anikó**

TÉMAVEZETŐK:

Dr. Kanizsai Iván  
*Avidin Kft.*

Prof. Dr. Wölfling János  
*tanszékvezető egyetemi tanár*



Szegedi Tudományegyetem  
Természettudományi és Informatikai Kar  
Szerves Kémiai Tanszék  
SZTE Kémia Doktori Iskola

Szeged

**2020**



## 1. Bevezetés és célkitűzések

A *2H*-azirinek a gyűrűrendszerük feszültségéből eredő rendkívüli reaktivitásuknak, valamint az ezzel összefüggő szerterágazó átalakítási lehetőségeiknek köszönhetően a szerves kémiai szintetikus eszköztár legértékesebb építőelemei közé tartoznak. Termikus vagy fotokémiai aktiválással mindhárom kötés mentén szelektíven nyithatók, mely instabil vinilnitrén, iminokarbén vagy nitrilid intermediereket eredményez. Továbbá a nitrogénatom nemkötő elektronpárja által nukleofilként, a szénatomokon keresztül elektrofilként, az elektronban gazdag  $\pi$ -kötés kihasználásával pedig cikloaddíciós reakciókban dienofilként és dipolarofilként egyaránt viselkedhetnek, lehetőséget kínálva számos változatos telített és telítetlen heterociklusos, illetve nyíltláncú vegyület kialakítására.

A szerves és gyógyszerkémiai kutatások egyik fő törekvése a nagy tagszámú és diverzitású molekulakönyvtárak hatékony felépítését kínáló módszerek fejlesztése. Ezen igénynek eleget téve az olyan sokoldalú prekursorok, mint a *2H*-azirinek újfajta alkalmazási lehetőségeinek tanulmányozása – akár új aziridinvázis vegyületek vagy más biológiaiailag releváns, kiemelt jelentőségű heterociklusok szintézise céljából – ma is aktuális.

Az irodalmi előzmények ismeretében doktori munkám célja a *2H*-azirinek elektrofil és dipolarofil tulajdonságait kihasználó korábban ismeretlen reakcióinak,

- (i) az Ugi–Joullié háromkomponensű reakció *2H*-azirinekre történő kiterjesztésének,
- (ii) egy *2H*-azirinek és izatinokból képzett azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióján alapuló háromkomponensű reakciónak, illetve
- (iii) a *2H*-azirinek és nitronok 1,3-dipoláris cikloaddíciójának

megvalósítása volt. Olyan új szintézismódszerek kifejlesztésére és optimalizálására törekedtünk, mellyel nagy diverzitású és tetszőleges szubsztitúciós mintázatú heterociklusos vegyületkönyvtárak építhetők fel.

## 2. Vizsgálati módszerek

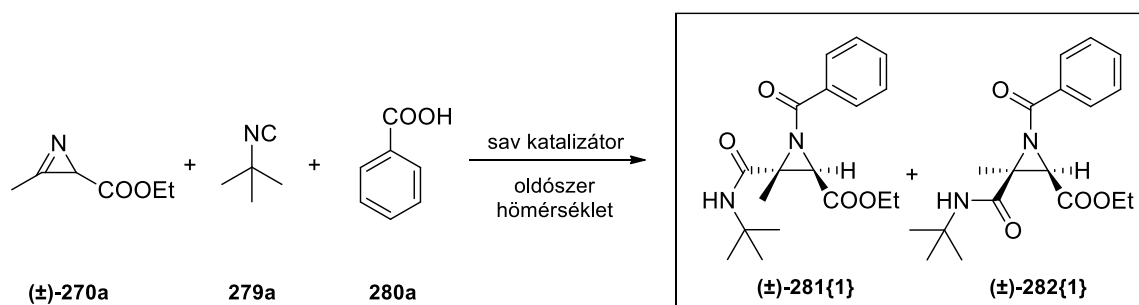
A szintetikus munka során a reakciók többségét millimólos mennyiségben hajtottuk végre. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával, illetve esetenként HPLC-MS segítségével követtük. Az előállított vegyületeket oszlopkromatográfiával (szilikagél), flash-kromatográfiával (szilikagél), átkristályosítással vagy vákuumdesztillációval tisztítottuk. A termékek szerkezetét egy- és kétdimenziós NMR spektroszkópiai technikák és tömegspektrometria, valamint esetenként röntgenkristallográfia felhasználásával határoztuk meg.

### 3. Új tudományos eredmények\*

**3.1.** Az Ugi–Joullié háromkomponensű reakció *2H*-azirinekre történő kiterjesztésével egy *N*-acilaziridin-2-karboxamidok előállítására alkalmas új módszert fejlesztettünk ki.

Az ( $\pm$ )-etil-3-metil-*2H*-azirin-2-karboxilát (( $\pm$ )-**270a**), *tert*-butil-izocianid (**279a**) és benzooesav (**280a**) modellreakcióját vizsgálva megállapítottuk, hogy az azirin aktiválása céljából a reakció Lewis- vagy Brønsted-sav katalízist igényel, illetve két *N*-acilaziridin-2-karboxamid diasztereomerhez, a **281**{1} *transz* és ( $\pm$ )-**282**{1} *cisz* termékekhez vezet (1. ábra). Különbféle savkatalizátorok tesztelésével, illetve a katalizátormennyiség, az oldószer, a hőmérséklet és a koncentráció változtatásával meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket (25 mol% ZnCl<sub>2</sub>, absz. THF, 0,125 M ( $\pm$ )-**270a**, argon, 55 °C, 4–6 óra, 81% összesített HPLC hozam, 96:4 *transz*:*cisz* dr). Megfigyeltük, hogy a diasztereomer arányt a reakciókörülmények jelentősen nem befolyásolják.

Elvégeztük a modellreakciót optikailag aktív (-)-(*R*)-**270a** *2H*-azirinnel. Epimerizációt, enantiomerfelesleg-csökkenést nem tapasztaltunk, a (+)-(*2R,3R*)-**281**{1} célvegyületet a kiindulási *2H*-azirinnel megegyező optikai tisztasággal (72% ee) izoláltuk, melyet átkristályosítással tovább növeltünk (92% ee).

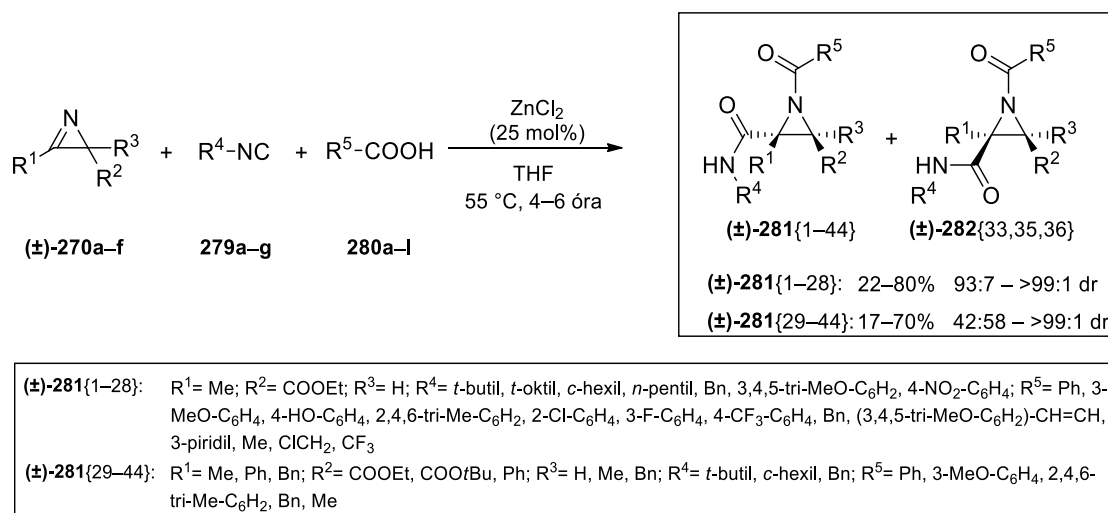


1. ábra

**3.2.** A modellreakció karbonsav és izocianid komponenseinek szisztematikus változtatásával egy 28 tagból álló vegyületkönyvtárt szintetizáltunk (2. ábra). A reakcióban elektronküldő és elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó benzooesavakon túl aralkil, heteroaromás és alifás karbonsavak, illetve alifás, benzil és aromás izocianidok egyaránt részt vettek. A reakciók magas diasztereoselektivitást (93:7 – >99:1 dr) mutattak, így kizárólag a **281**{1–28} *transz* főtermékeket izoláltuk (22–80%). Megfigyeltük, hogy a reakciók hatékonyságát főként az izocianid elektronikai sajátsága határozza meg: benzil- és alifás izocianidokkal jobb izolált hozamokat értünk el, mint aromás származékokkal.

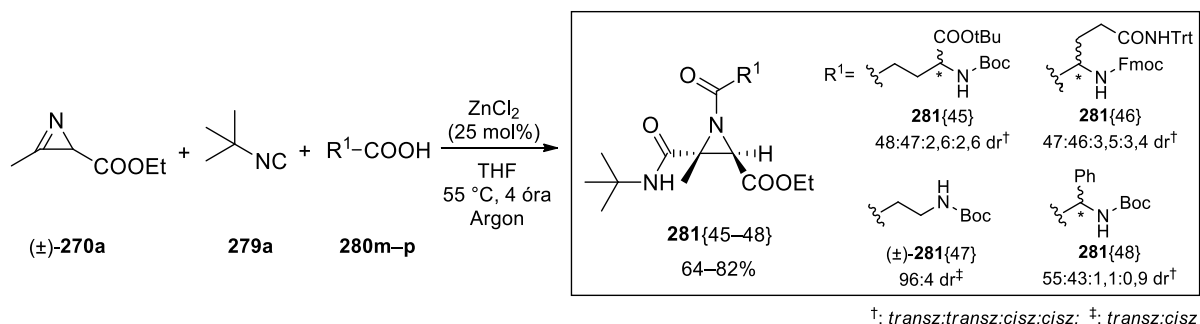
\* A vegyületszámolás megegyezik a disszertációban alkalmazottal

Különböző *2H*-azirineket alkalmazva a vegyületkönyvtárat további *N*-acilaziridin-2-karboxamid származékokkal bővítettük (**281**{29–44} és **282**{33,35,36}): 17–70%, 42:58–>99:1 dr) (2. ábra). Többek között megfigyeltük, hogy teljesen szubsztituált azirinek esetén a *transz* diasztereomer képződése szterikus okok miatt jelentősen csökken (42:58–63:37 *transz/cisz* dr). Emellett megállapítottuk, hogy a reakció kiváló diasztereoselektivitással (>99:1 dr) aromás *2H*-azirinekre is kiterjeszhető.



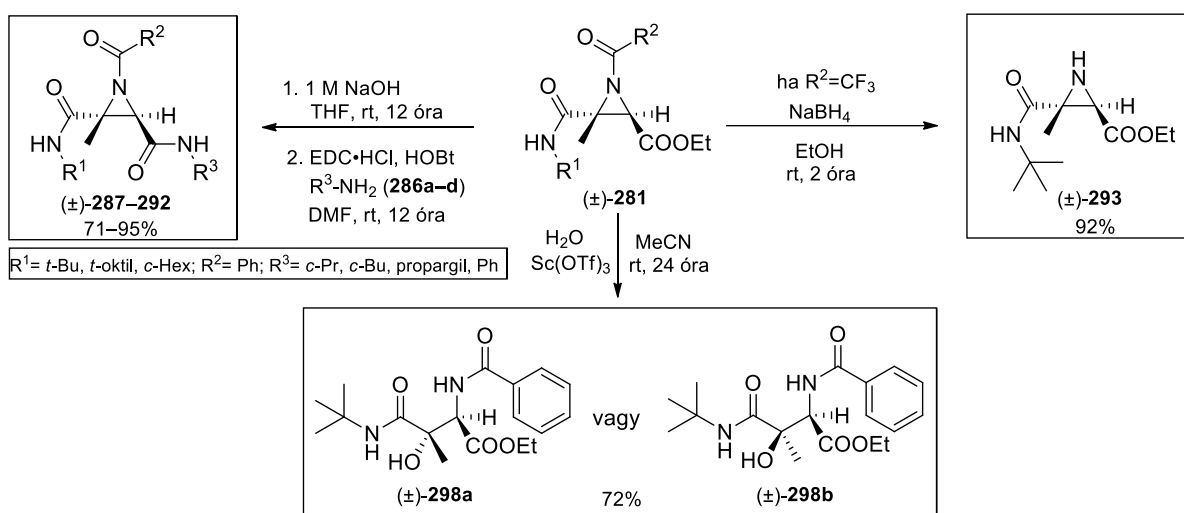
2. ábra

**3.3.** Karbonsav komponensként *N*-védett L-glutaminsav, L-glutamin, β-alanin és D-fenilglicin származékokat (**±**)-**270a** azirinnel és *tert*-butil-izocianiddal (**279a**) reagáltatva a **281**{45–48} dipeptideket állítottuk elő (64–82%) (3. ábra). Az optikailag aktív aminosav komponensek figyelemre méltó aszimmetrikus indukciót nem okoztak, a főtermékként képződő *transz* diasztereomereket azonban keverékként izoláltuk.



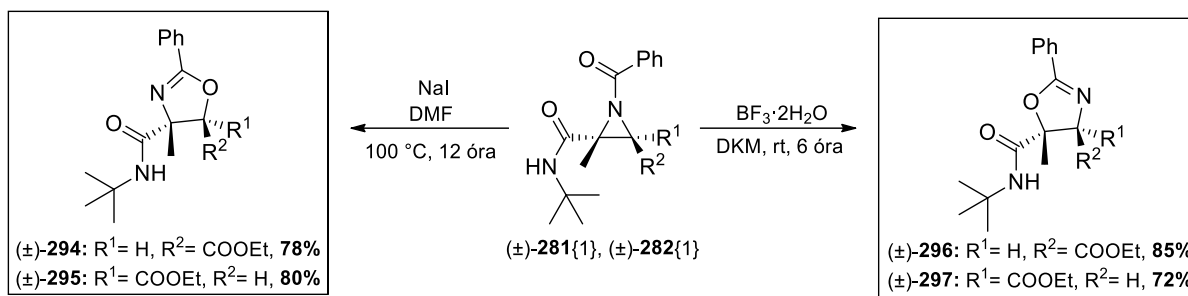
3. ábra

**3.4.** Származékképzéssel vizsgáltuk az előállított *N*-acilaziridinek felhasználhatóságát (4. és 5. ábra). Alkalikus észterhidrolízissel, majd aminok és peptidkémiai kapcsolószerek (EDC/HOBt) felhasználásával a (±)-**281**{1,11,12} *N*-benzoilaziridinek etoxikarbonil funkciós csoportját savamiddá alakítottuk. A kívánt (±)-**287–292** *N*-acilaziridin-2,3-dikarboxamid származékokat jó hozammal (71–95%) állítottuk elő, igazolva, hogy az elektronhiányos aziridin gyűrű a hidrolízis és a kapcsolási reakció körülményeinek ellenáll. A (±)-**281**{10} vegyület *N*-trifluor-acetil-csoportjának eltávolításával a (±)-**293** *N*-szubsztituálatlan aziridint képeztük. A (±)-**281**{1} vegyületet Sc(OTf)<sub>3</sub> jelenlétében vízzel a (±)-**298** β-hidroxi-α-aminosav származékká alakítottuk. A gyűrűnyitás teljes regio szelektivitással egységes terméket eredményezett, azonban nem sikerült meghatároznunk, hogy melyik diasztereomer képződött.



4. ábra

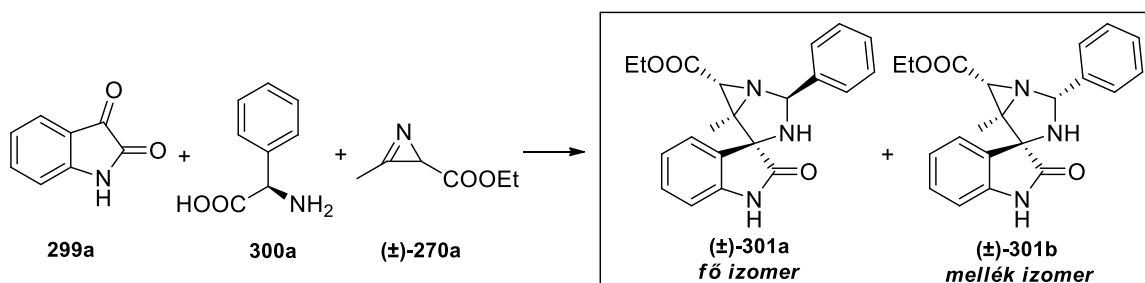
A *transz*-(±)-**281**{1} és *cisz*-(±)-**282**{1} *N*-benzoilaziridin diasztereomerekből kiindulva Heine-reakcióval oxazolinokat alakítottunk ki (5. ábra, *transz*-(±)-**294** és *cisz*-(±)-**295** vegyületek). BF<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O alkalmazásakor megfigyeltük, hogy a reakció a gyűrű felnyílása helyett az előző termékek regioizomeréhez, a *transz*-(±)-**296** és *cisz*-(±)-**297** oxazolinok keletkezéséhez vezet. A reakciók teljes regio szelektivitással, a konfiguráció retenciójával mentek végbe, epimerizációt egyik szintézismódszer során sem tapasztaltunk.



5. ábra

**3.5.** Kifejlesztettünk egy új aziridinnel kondenzált spirooxindol-imidazolidin vázrendszer kialakítására alkalmas, *2H*-azirinek és izatinból képzett azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióján alapuló háromkomponensű reakciót.

Az izatin (**299a**), *D*-(-)-*2*-fenilglicin (**300a**) és (±)-etil-3-metil-*2H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270a**) háromkomponensű modellreakcióját tanulmányozva két diasztereomer *endo* cikloaddukt spirooxindol-imidazolidin származékot azonosítottunk (6. ábra, (±)-**301a** és (±)-**301b** vegyületek). Különböző oldószereket alkalmazva, valamint a koncentrációt és a hőmérsékletet változtatva meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket (DMSO, 0,25 M (±)-**270a**, 60 °C, 8 óra; 72% összesített HPLC hozam, 92:8 dr). A reakció mechanizmusára javaslatot tettünk.

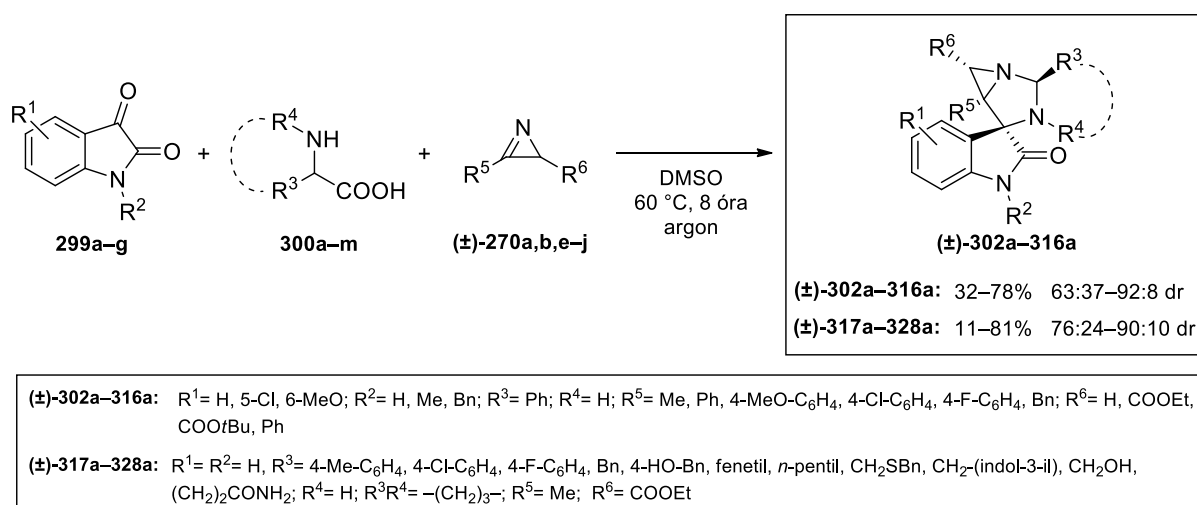


6. ábra

**3.6.** A modellreakció izatin, majd *2H*-azirin komponensének szisztematikus változtatásával egy 15 tagból álló vegyületkönyvtárt hoztunk létre (7. ábra). A reakciók közepes-jó diasztereoselektivitással (63:37–92:8 dr) mentek végbe, kizárólag a fő izomert izoláltuk ((±)-**302a–316a**: 32–78%). A kísérletek során jelentős szubsztituenshatást nem tapasztaltunk, a reakcióban elektronban gazdag és elektronban szegény izatinok és aromás azirinek egyaránt részt vettek. 3-benzil-2-fenil-*2H*-azirin alkalmazásakor a fő diasztereomer nagyobb arányú képződését figyeltük meg (63:37 dr), melyet a benzilcsoport (R<sup>5</sup>) és az azometin-ilid

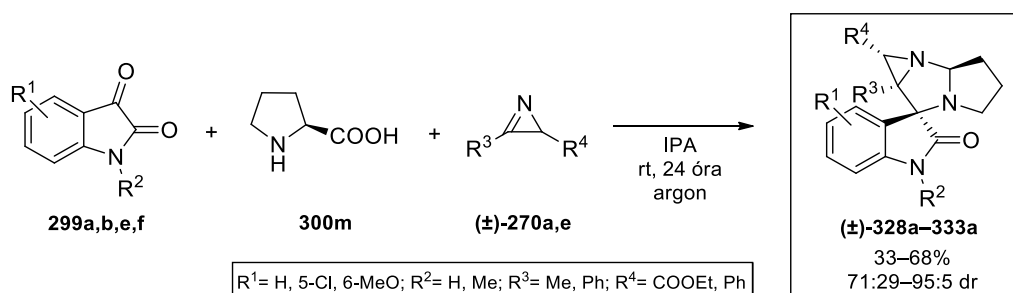
fenilcsoportja ( $R^3 = \text{Ph}$ ) között fellépő  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatással magyaráztunk. Az  $R^6$  szubsztituens az 1,3-dipoláris cikloaddíció sztereokémiai kimenetelét számottevően nem befolyásolta.

Izatin (**299a**) és ( $\pm$ )-**270a** azirin komponensek mellett különböző  $\alpha$ -aminosavak felhasználásával a spirooxindol-imidazolidin vegyületkönyvtárát 12 származékkal bővítettük (7. ábra, ( $\pm$ )-**317a–328a** vegyületek). A reakció változatos alifás, aromás és aralkil oldalláncokkal szubsztituált aminosavakon túl trifunkciós aminosavakkal is kompatibilisnek bizonyult (37–81%), azonban az aliciklusos L-prolin rendkívül alacsony termelést eredményezett (( $\pm$ )-**328a**: 11%). Az aminosav kémiai minősége a reakció diasztereoszelektivitását jelentősen nem befolyásolta.



7. ábra

**3.7.** Az L-prolinból képzett ( $\pm$ )-**328a** vegyület szintézisének reakciókörülményeit újrapvizsgáltuk. Az oldószer, a koncentráció, a hőmérséklet és a 2*H*-azirin mennyiségének optimalizálásával jelentős hozamnövekedést értünk el (IPA, 0,075 M **300m**, 3 ekv. 2*H*-azirin, rt, 24 óra, 68% HPLC hozam). Az L-prolinra optimalizált új protokollal többnyire magas diasztereoszelektivitással (71:29–95:5 dr) további öt spirooxindol-imidazolidin származékot szintetizáltunk (33–68%) (8. ábra).

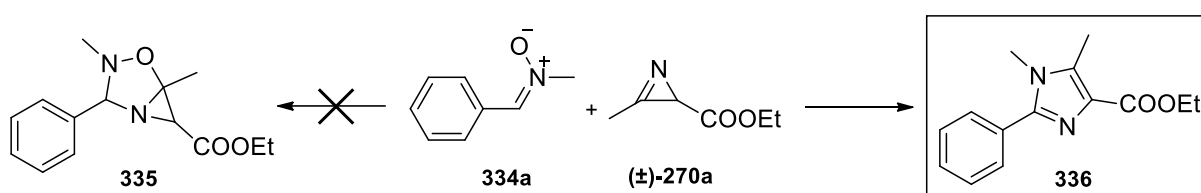


8. ábra



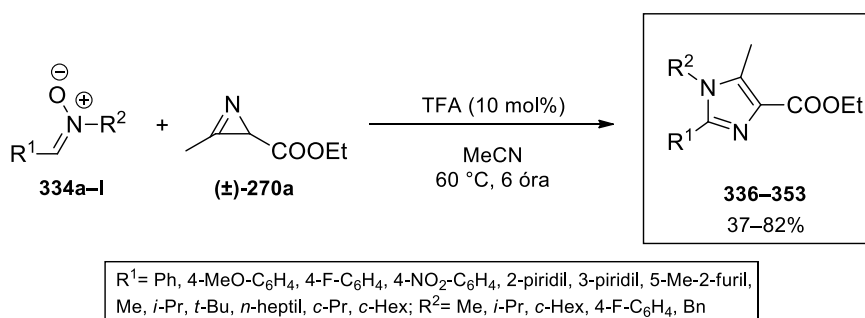
**3.8.** A 2*H*-azirinek és nitronok közötti 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakció megvalósításával kidolgoztunk egy tetraszubsztituált imidazolok előállítását lehetővé tévő új szintézismódszert.

A (±)-**270a** 2*H*-azirin és **334a** *N*-metil-nitron modellreakcióját tanulmányozva megállapítottuk, hogy a reakció savkatalízist igényel, illetve a várt **335** cikloaddukt helyett a **336** tetraszubsztituált imidazol képződéséhez vezet (9. ábra). Számos Brønsted- és Lewis-savat teszteltünk, melyek közül a TFA bizonyult a leghatékonyabbnak (**336**: 62% HPLC hozam (rt)). A reakciókörülményeket különböző oldószerek alkalmazásával, valamint az azirin és a katalizátor mennyiségének változtatásával optimalizáltuk (10 mol% TFA, absz. MeCN, 1,5 ekv. (±)-**270a**, 60 °C, 6 óra, 78% HPLC hozam). A reakció mechanizmusára javaslatot tettünk.



9. ábra

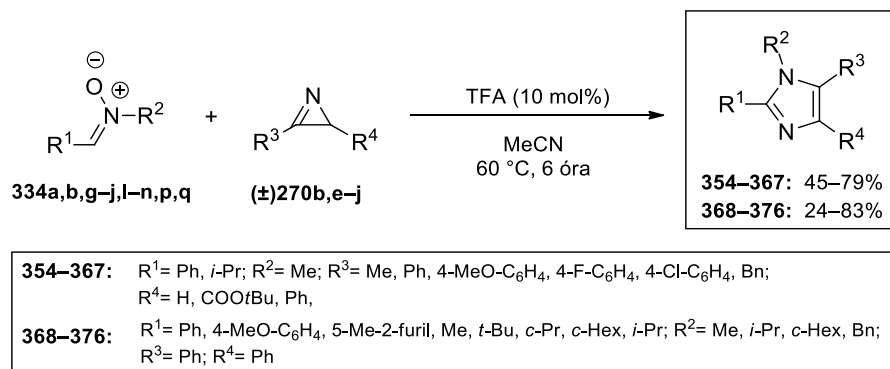
**3.9.** A (±)-**270a** 2*H*-azirint különböző nitronokkal reagáltatva 18 tetraszubsztituált imidazolt szintetizáltunk (10. ábra). A reakcióban elektronban szegény és gazdag *C*-fenil *N*-metil-nitronok, valamint változatos *C*-heteroaromás és *C*-alifás *N*-metil-nitronok egyaránt részt vettek (41–82%). A reakciót *C*-fenil és *C*-alkil *N*-(ar)alkil- és *N*-alifás-nitronokra is kiterjesztettük (37–71%). A kísérletek során megfigyeltük, hogy a nitron szubsztituenseinek növekvő térigényével párhuzamosan általában alacsonyabb hozamok érhetők el.



10. ábra

**3.10.** Vizsgáltuk különböző *2H*-azirinek alkalmazhatóságát, melyeket egy *C*-aromás ( $R^1 =$  fenil), illetve egy *C*-alifás ( $R^1 = i\text{-Pr}$ ) *N*-metilnitronnal reagáltattunk (11. ábra, **354–367** vegyületek). Megmutattuk, hogy az eljárás 4,5-diaril-imidazolok szintézisére is alkalmas, melyeket a 2,3-diarilazirinek elektronikus tulajdonságától függetlenül jó hozamokkal (67–79%) állítottunk elő. 3-benzil-2-fenil-*2H*-azirin alkalmazásakor alacsonyabb izolált hozamokat értünk el (45% és 57%), míg a monoszubsztituált 3-fenil-*2H*-azirin komplex reakcióelegyeket és nyomnyi mennyiségű imidazolokat eredményezett.

A 2,3-difenil-*2H*-azirin reaktivitását néhány másik, korábban már alkalmazott *C*-aromás és *C*-alifás *N*-alifás- és *N*-benzilnitronnal is megvizsgáltuk, melynek eredményeképpen további 9 imidazol származékot állítottunk elő (**368–376**: 24–83%) (11. ábra). Ezúttal is megfigyeltük, hogy a nagyobb térkitöltésű csoporttal szubsztituált nitronok általában alacsonyabb hozamokat eredményeznek.



11. ábra

#### 4. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **A. Angyal**, A. Demjén, E. Wéber, A. K. Kovács, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai  
Lewis Acid-Catalyzed Diastereoselective Synthesis of Multisubstituted *N*-Acyl-aziridine-2-carboxamides from *2H*-Azirines via Joullié–Ugi Three-Component Reaction  
*J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3570–3581.

**IF: 4,745**

2. **A. Angyal**, A. Demjén, V. Harmat, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai  
1,3-Dipolar Cycloaddition of Isatin-Derived Azomethine Ylides with *2H*-Azirines: Stereoselective Synthesis of 1,3-Diazaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane]oxindoles  
*J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4273–4281.

**IF: 4,335**

3. **A. Angyal**, A. Demjén, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai  
Acid-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of *2H*-Azirines with Nitrones: An Unexpected Access to 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazoles  
*J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3587–3595.

**IF: 4,335**

(2019)

---

**Összesített IF: 13,415**

## 5. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

1. **A. Angyal**, A. Demjén, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai  
A green, isocyanide-based three-component reaction approach for the synthesis of multisubstituted ureas and thioureas  
*Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 54–57.  
**IF: 2,328**
2. A. Demjén, **A. Angyal**, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai  
One-pot synthesis of diverse *N,N'*-disubstituted guanidines from *N*-chlorophthalimide, isocyanides and amines via *N*-phthaloyl-guanidines  
*Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2143–2149.  
**IF: 3,547**
3. A. Demjén, R. Alföldi, **A. Angyal**, M. Gyuris, L. Hackler, G. Szebeni, J. Wölfling, L. Puskás, I. Kanizsai  
Synthesis, Cytotoxic Characterization, and SAR Study of Imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carboxamides  
*Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2018**, *351*, e1800062.  
**IF: 2,108**
4. A. Demjén, L. Puskás, I. Kanizsai, G. Szebeni, **A. Angyal**, M. Gyuris, L. Hackler  
Imidazo-Pyrazole Carboxamide Derivatives as Anticancer Agents and the Synthesis Thereof  
WO2019220155 (A1), **2019**.

---

**Összesített IF: 7,983**

## 6. Poszterek

1. **A. Angyal**, L. G. Puskás, J. Wölfling, I. Kanizsai  
A Novel Isocyanide Coupling Reaction for the Synthesis of *N,N'*-Disubstituted Ureas  
14<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-la-Neuve (Belgium), **2014**.
2. A. Demjén, **A. Angyal**, L. G. Puskás, J. Wölfling, I. Kanizsai  
Novel Isocyanide-Based Approach for the Synthesis of *N,N'*-Disubstituted Guanidines through *N*-Phthaloylguanidines  
27<sup>th</sup> European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Amsterdam (Hollandia), **2016**.
3. A. Demjén, R. Alföldi, **A. Angyal**, M. Gyuris, L. Hackler Jr., G. J. Szébeni, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai  
Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Novel Imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carboxamides  
22<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, Firenze (Olaszország), **2018**.
4. **A. Angyal**, A. Demjén, L. G. Puskás, J. Wölfling, I. Kanizsai  
Lewis Acid-Catalyzed Diastereoselective Synthesis of Multisubstituted *N*-Acyl-aziridine-2-carboxamides from *2H*-Azirines via Joullié–Ugi Three-Component Reaction  
22<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, Firenze (Olaszország), **2018**.