

Hvarfgangur fyrir basahvataða umröðun bicycló[3.3.1]nónan-3-óna í fjölsetnar bicycló[4.4.0]dekan afleiður.

Jón K. F. Geirsson og Sigríður Jónsdóttir

Raunvísindastofnun Háskólans

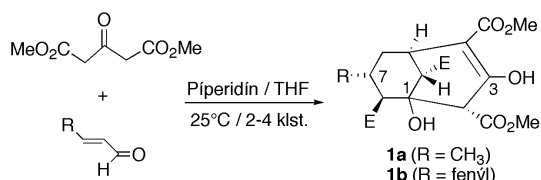
Vefútgáfa: 16. ágúst 2004

Ágrip Í þessari grein kemur ótvírætt í ljós mikilvægi kristalgreiningar og rúmeftnafræði við útleiðslu á hvarfgangi. Í greininni er rakið hvernig tilraunir til hringstækkunar á bicycló[3.3.1]nónan-3-óni leiddu til óvæntrar basahvataðrar umröðunar upphafsefnisins. Nýtt myndefni var einangrað og einkennt með ítarlegri hjálp kjarnarófa. Í framhaldi af því var sett fram tilgáta um hvarfgang umröðunarinnar, en eftir kristalgreiningu á myndefninu kom í ljós að sá hvarfgangur gaf myndefni með ranga rúmeftnafræði. Sagt er frá því hvernig rennt var stoðum undir endurbættan hvarfgang. Einnig er sagt frá fyrstu rannsóknum á eftnafræði hinna nýju myndefna.

1. Inngangur

Það er þekkt að svonefnd 1,3-díkarbónýl efnasambönd, eins og t.d. metýl acetoacetat, hvarfast við α, β -ómettuð aldehyð í návist basa. Hins vegar er efnahvarfið erfitt í framkvæmd vegna hvarfgirni aldehyðanna og leiðir oftast til blöndu af myndefnum sem erfitt er að hreinsa, þannig að einangrun ákveðins myndefnis verður seinvirk og nýtnin lélegri.

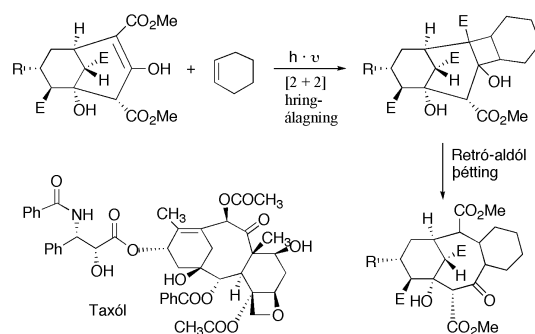
Ef hins vegar 1,3,5-tríkarbónýl efnið dímetýl 1,3-acetóndíkarboxýlat er notað í stað 1,3-díkarbónýl efnis, gengur efnahvarfið greiðlega og miðlungsflókin efni, svonefndar bicycló[3.3.1]nónan-3-ón afleiður, myndast í góðri nýtni. Efnahvarfið er sýnt á mynd 1.



Mynd 1. Myndun **1a-b** úr dímetýl 1,3-acetóndíkarboxýlati og ómettuðu aldehyði.

Þessar tví-hringlaga afleiður **1** fengust upphaflega með því að láta hvarfefnin sjóða í metanóli í návist hvatamagns af LiOMe. [1] Endurbætur á þessari aðferð felast í því að láta hvarfefnin

in hræra í THF við herbergishita í návist piperidíns sem basa. [2] Í seinna tilfelli er hvarfinu lokið á 2-4 klst. og nýtnin er á bilinu 60-80%. Umræddar bicyclo[3.3.1]nónan afleiður eru áhuga-verðar á margan hátt, t.d. hefur bandaríska krabbameinsstofnunin (NCI) mælt fjölmargar þeirra og í ljós kom að mörg þeirra eru virk gegn krabbameinsfrumum á styrkleikabilinu $1 \mu\text{M}$ til $100 \mu\text{M}$, sem bendir til sérvirkra áhrifa. Þá er ekki síður áhugavert að hliðstæðar bicycló afleiður hafa verið notaðar til að búa til efni með hringgerð taxana, [3] en efni úr efnaflokki taxana eru meðal virkustu efna gegn krabbameini sem uppgötvast hafa á undanförunum árum. [4] Þekktasta afleiðan, taxól, er sýnd á mynd 2.

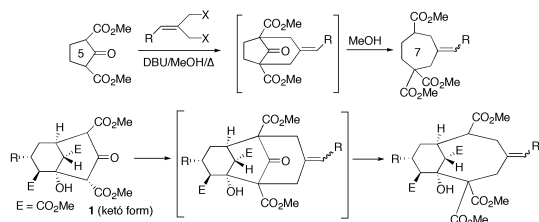


Mynd 2. Hugmynd að hringstækkun með ljóseftnafræði; Taxól.

Bicyclo[3.3.1]nónan afleiðurnar **1** hafa tvo sexhringi en taxanar hafa sexhring og átthring, þannig að umbreytingin þýðir stækkun á öðrum sexhring bicycló afleiðunnar í átthring. Upphaflega hugmyndin var að nota ljósefnafræðilegar aðferðir til að mynda spenntan fjórhring sem hægt væri að opna og mynda þannig nýjan átthring, eins og sýnt er á mynd 2. Umfangsmiklar tilraunir við að fínstilla ljósefnahvarf sem leitt gæti til myndunar fjórhringsins reyndust að lokum árangurslausar.

2. Niðurstöður og umræða

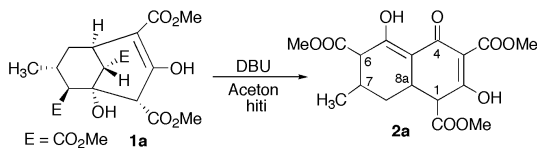
Nýlega birtu Rainier [5] og Rodriguez [6] nýjar aðferðir til hringstækkunar og virðast báðar aðferðirnar hafa almennt gildi. Aðferð Rodriguez og samstarfsmanna hans virtist henta okkar markmiði sérlega vel vegna þess að þeirra efnum svipar á mikilvægan hátt til **1**. [7] Þessi síðarnefnda aðferð er sýnd á mynd 3, þar sést hvernig aðferðin breytir fimmhring í sjöhring og í samræmi við það var okkar hugmynd sú að reyna að breyta sexhring í átthring á hliðstæðan hátt. Þetta er einnig sýnt á mynd 3. Efnahvarfið var framkvæmt þannig að hvarfefnin,



Mynd 3. Að neðan er sýnd hugmynd að hringstækkun, byggð á hringstækkun Rodriguez, sem sýnd er að ofan.

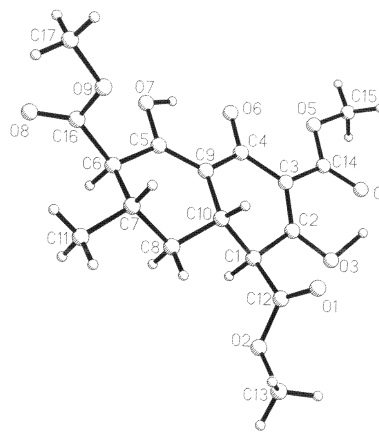
bicycló afleiða **1a** og 1,3-díbrómóprópan, voru leyst upp í acetóni og þessi lausn látin sjóða undir köfnunarefni í návist 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) sem basa. Eina myndefnið sem hægt var að einangra var fast efni með kjarnaróf sem sýndi svo ekki var um að villast að nýja efnið hafði einungis þrjá esterhópa í stað fjögurra hjá upphafsefninu **1a**. Einnig varð fljótlega ljóst að 1,3-díbrómóprópýl einungin var ekki til staðar í nýja efninu. Þegar hvarfið var endurtekið án þess að setja 1,3-díbrómóprópan út í lausnina myndaðist aftur sama óþekkta efni og áður.

Bygging þessa nýja efnis, **2a**, var leidd út með hjálp kjarnarófa (^1H NMR og ^{13}C NMR), og efnahvarfið sem lýsir myndun þess úr bicycló afleiðu **1a** er sýnt á mynd 4. Prótónurnar á C-1, C-6, C-7 og C-8a eru settar í áslægar eða hálfáslægar stöður vegna hinna tiltölulega stóru kúplingsfasta sem



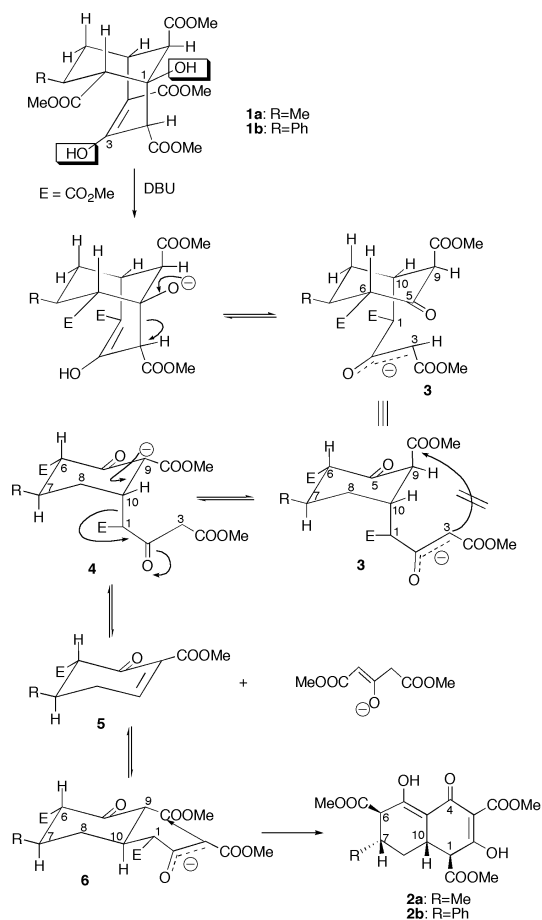
Mynd 4. Myndun **2a** úr **1a**.

mældust. Kjarnarófgögnin styðja þannig það sem við mátti búast, þ.e. að smærri hópar fari í áslægar stöður og rúmfrekari hópar í þverlægar. Rétt er að minnast sérstaklega á kúplingsfasta milli H-8a og H-6, það er víxlverkun yfir fimm tengi ($^5J = 2.1$ Hz). Þessi kúplun var staðfest með frákúplunartilraun-



Mynd 5. Kristalgreining af efni **2a**.

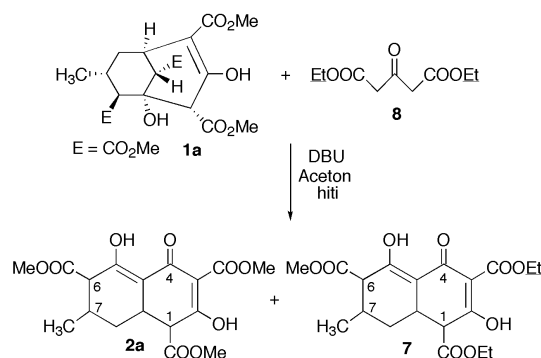
um. Kúplanir yfir fleiri tengi en þrjú eru nefndar “long-range” kúplanir, og þegar þær koma fram gefa þær oft vísbendingu um ákveðna afstöðu milli kjarnanna sem víxlverkast. Í þessu sérstaka dæmi hér eru fimm tengi milli kjarnanna sem víxlverkast, þar af eitt tvítengi. Þegar slíkar kúplanir sjást (svo nefndar hómóallýl kúplanir) bendir það eindregið til þess að C-H tengin sem hlut eiga að máli séu í sama plani og π -tengi tvítengisins, þ.e. C-H tengin skarast við π -tengið á milli þeirra (í okkar tilfelli er um að ræða enól tvítengi milli C-4a and C-5). [8] Þessi bygging var síðan staðfest með kristalgreiningu sem er sýnd á mynd 5. Kristalgreiningin sýndi m.a. tvö sterk vetnistengi í efninu. Fjarlægðin milli enól prótónu (O7) og ketó súrefnis (O6) mældist 1,48 Å og fjarlægðin milli enól prótónu (O3) og ester súrefnis (O4) mældist 1,41 Å. Þessar fjarlægðir eru umtalsvert minni en dæmigerð van der Waals fjarlægð (2,60 Å). Samsvarandi merki fyrir þessar prótónur í ^1H NMR rófi komu við 14,8 og 15,6 ppm. Þegar búið var að renna styrkum stöðum undir byggingu hins nýja myndefnis **2a**, lá næst



Mynd 6. Tillaga að myndun 2 úr 1.

fyrir að setja fram tilgátu að myndun þess. Mynd 6 sýnir tillögu að því hvernig umbreytingin frá **1a** til **2a** gæti hafa gerst. [9] Upphaflega var gert ráð fyrir að afprótúnun enól prótónunnar á C-3 væri hraðafraðilega hagstæðari en afprótúnun hins þrígreinda hydroxýl hóps á C-1, og því var ekki gert ráð fyrir að síðarnefndi hópurinn truflaði hringstækkunarferlið. [10] Við afprótúnun enól prótónunnar á C-3 myndast enólat anjón sem vonast var til að hvarfaðist við 1,3-díbrómóprópan, og leiddi að lokum til hringstækkunar. Til að skýra óvænta myndun **2a** úr **1a** er hins vegar einfaldast að gera ráð fyrir að í kjölfar afprótúnunar hydroxýl hópsins á C-1 verði tengjarofnun og anjón **3** myndist. Sennilegasta leiðin frá anjón **3** að myndefninu **2a** felur í sér innansameindar þéttingu milli C-3 og esterhópsins á C-9. Slík þétting verður annað hvort út frá skekktri bátsmynd **3** eða eftir að áslægi esterhópurinn á C-9 hefur færst í stöðugri þverlæga stöðu eftir millimyndun á enóli. Bæði þessi skilyrði er auðvelt að uppfylla og það kom okkur því mjög á óvart að uppgötva að umrædd

innansameindar þétting leiðir til **2a** sem hefur *ranga* rúmefnafræði: Vetrnisatómin á C-7 og C-10 eru *trans* stæð í anjón **3** en kristalgreiningin á mynd 5 sýnir þessi sömu vetrnisatóm *cis* stæð. Þetta misræmi bendir til þess að C1-C10 tengið breytist frá því að vera áslægt yfir í að vera þverlægt áður en þéttingin á sér stað. Til að það geti orðið er nauðsynlegt að rjúfa C1-C10 tengið og slík tengjarofnun getur orðið eftir prótónuflutning sem breytir **3** í **4** (mynd 6). Við þessa síðustu tengjarofnun myndast dímetýl



1a	8	2a	7
1	:	1	30
1	:	3	20
1	:	10	3

Mynd 7. Efnahvarf **1a** við díetýl acetóndíkarboxýlat.

acetóndíkarboxýlat og cyclóhexenón **5** sem tengjast að nýju og mynda anjón **6** með C1-C10 tengið í þverlægrri stöðu. Innansameindar þétting gefur núna efni **2** með *réttu* rúmefnafræði. Það vekur athygli að hvarfferlið sem sýnt er á mynd 6 er nákvæmlega öfugt ferli miðað við þá tilgátu sem sett hefur verið fram um myndun bicycló afleiðanna. [1], [2]

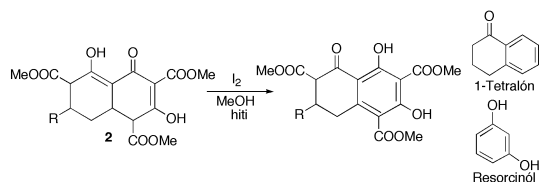
Aldrei tókst að greina **5** í hvarfblöndunni, hvorki í tengslum við það hvarf sem hér er til umræðu né við myndun á **1**, sennilega hvarfast það mjög hratt áfram við hvarfaskilyrðin. Því var nauðsynlegt að leita annarra leiða til að styðja þá hugmynd að hvarfgangi sem sett er fram á mynd 6. Í þeim tilgangi var hvarfið endurtekið í návist díetýl acetóndíkarboxýlats og niðurstöðurnar er að finna á mynd 7. Í stuttu máli var hugmyndin sú að láta cyclóhexenón **5**, ef það myndast, taka þátt í samkeppnishvarfi við tvö mjög svipuð hvarfefni, *dímetýl* acetóndíkarboxýlat og *díetýl* acetóndíkarboxýlat. Þegar acetón lausn af **1a** og díetýl acetóndíkarboxýlati var látin sjóða í návist DBU mynduðust tvö náskyld efnasambönd, í viðbót við efni **2a** myndaðist einnig efni **7** sem var ein-

angrað og einkennt með litrófsaðferðum. Hið nýja efni **7** er frábrugðið efni **2a** að því leyti að búið er að skipta á tveimur metoxy hópum fyrir tvo etoxy hópa. Myndun **7** við þessi skilyrði styður eindregið þann hvarfgang sem settur er fram á mynd 6, þ.e. myndun á cyclóhexenóni **5** sem hvarfast áfram við díetýl acetóndíkarboxýlat og myndar **7** í samkeppni við dímetýl acetóndíkarboxýlat sem gefur **2a**.

Sú sértæka afprótun á C-1 hydroxýl hópnum sem sýnd er á mynd 6 virðist háð basanum sem notaður er. Ekki hafa enn fundist aðrir basar en DBU, sem gefa þessa niðurstöðu. Efnahvarfið var framkvæmt með DBU í ýmsum leysum, eins og MeOH, tolueni, DME og acetóni og **2** myndaðist í öllum tilfellum. Bestu heimtur fengust með því að hita **1** í acetóni í návist 1,5 jafngilda af DBU. Á þann hátt fengust efni **2a-b** í 60-65% nýtni. Bicycló afleiða **1** er stöðug í heitu MeOH í návist LiOMe og í THF í návist piperidíns og tetrabútylammóníum flúoríðs (TBAF), því hún er smíðuð við þessi umræddu skilyrði.

Okkur lék forvitni á því að vita hvort hægt væri að smíða **2** beint, þ.e. án þess að smíða fyrst bicycló afleiðu sem væri síðan umbreytt. Sú var raunin, því þegar dímetýl acetóndíkarboxýlat og α, β -ómettað aldehyð voru leyst upp í acetóni og lausnin látin sjóða í 24 klst. í návist 1,5 jafngildis af DBU myndaðist efni **2** í nýtni sem var örlítið hærra en fengist hafði í basa-örvaðri umbreytingu á **1** í **2**.

Hægt er að líta á efni **2** sem afleiðu af naftalíni og því ákváðum við að kanna hvort hægt væri að arómata annan eða báða sexhringi þess. Eins og sýnt er á mynd 8 tókst að arómata annan hringinn og mynda nýtt efni. Þetta nýja efni er að því leyti áhugavert að það tengist efnaflokkum með margvíslega lífvirkni, hægt er að líta á það sem afleiðu af annað hvort resorcinóli [11] eða 1-tetralóni. [12]



Mynd 8. Arómötun **2** og myndun nýrrar afleiðu með mögulega lífvirkni.

3. Lokaorð

Í þessari grein var sagt frá því hvernig kristalgreining á nýju myndefni reyndist ómetanleg við að leiðrétta fyrstu hugmyndir um hvarfgang fyrir myndun þess. Með tiltölulega einfaldri aðferð

tókst að renna stoðum undir endurbættar hugmyndir um hvarfganginn, og í framhaldi af því var efna-smíði hins nýja myndefnis endurbætt. Að lokum var stuttlega minnst á fyrstu skref í þá átt að rannsaka efnafræði þessara nýju myndefna. Annar sexhringur myndefnisins var arómataður og þá fengust ný efni sem skoða má sem afleiður af annars vegar resorcinóli og hins vegar 1-tetralóni.

Summary: This article describes the stereoselective preparation of novel polysubstituted hexahydronaphthalene derivatives obtained when readily available bicyclo[3.3.1]nonan-3-ones were treated with DBU in acetone. A plausible pathway for this transformation is discussed and the aromatization of the products to form resorcinol derivatives is briefly noted.

Heimildir

- [1] J.K.F. Geirsson, J.F.J. Johannesdottir, *Org. Chem.* **61**, 7320-7325 (1996).
- [2] K. Aoyagi, H. Nakamura, Y.J. Yamamoto, *Org. Chem.* **64**, 4148-4151 (1996).
- [3] S. Blechert, A. Kleine-Klausning, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **30**, 412-414 (1991).
- [4] K.C. Nicolaou, W.-M. Dai, R.K. Guy, *Angew. Chem.* **33**, 15-44 (1994).
- [5] J.D. Rainier, Q. Xu, *Org. Lett.* **1**, 1161-1163 (1999).
- [6] J. Rodriguez, *Synlett* 505-518 (1999).
- [7] T. Lavoisier-Gallo, E. Charonnet, J. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **63**, 900-902 (1998).
- [8] D.H. Williams, I. Fleming, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry* 5th ed.; McGraw-Hill: London, 1995.
- [9] J.K.F. Geirsson, E.G. Eiríksdóttir, *Synlett* 664-666 (2001).
- [10] J.K.F. Geirsson, In: *Recent Research Developments in Organic Synthesis*, Transworld Research Network: Vol. 2, p 609-622 (1998).
- [11] A. Covarrubias-Zúñiga, L.A. Maldonado, E. Ríos-Barros, A. González-Lucas, *Synth. Commun.* **28**, 3461-3469 (1998).
- [12] H. Shih, L. Deng, C.J. Carrera, S. Adachi, H.B. Cottam, S.A. Carson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10**, 487-490 (2000).

Um höfundana: Jón K. F. Geirsson er prófessor í lífrænni efnafræði við Háskóla Íslands.

Sigríður Jónsdóttir er fræðimaður við efnafræðistofu Raunvísindastofnunar Háskólans.

Raunvísindastofnun Háskólans
Dunhaga 3, IS-107 Reykjavík
jkfg@raunvis.hi.is
sigga@raunvis.hi.is

Móttekin: 22. janúar 2004