

Elkartrukaketa aminikoaren ikerketari eginiko ekarpena. Baliagarritasun sintetikoa duten adibide berriak

E. Dominguez, E. Mtez. de Marigorta
eta R. San Martin

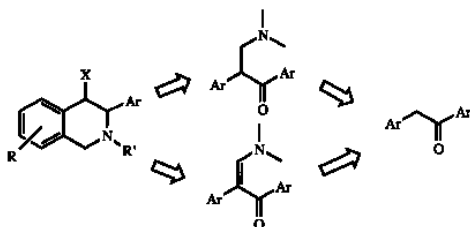
Kimika Organikoko Laborategia.
Kimika Saila. Zientzi Fakultatea (Leioa)

Abstract

The observation of amine exchange reaction, when β -enaminoketone derivatives were submitted to reductive amination reaction, is reported. This type of transformation has been rarely observed, therefore our results are of interest due to their theoretical and practical applications.

Sarrera

3-Arilisokinolinaren ikerkuntzaren ildoari jarraiturik⁰, deribatu β -amino- eta β -enaminozetonikoak aitzindaritzat zituen bide sintetiko berria proposatu zen.



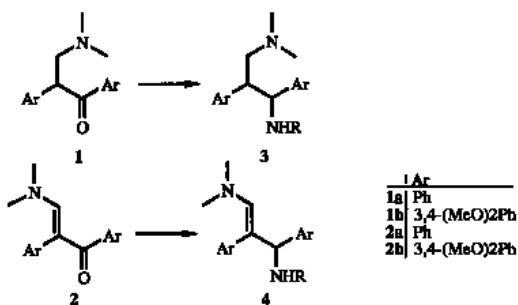
1. irudia.

Behar ziren deribatu β -amino- eta β -enaminozetonikoak sintetizatuta¹, ondorengo heteroziklaziorako nahitaezkoa zen nitrogenotomo sartzea eragiten duen aminazio erreduktiboari² ekin zitzaion (2. irudia).

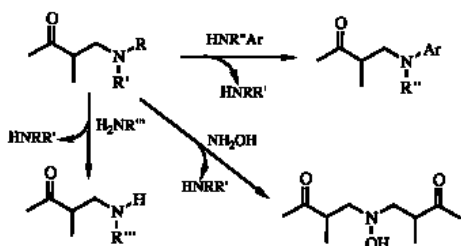
Aminazio erreduktiborako bideak bi talde handitan sailka daitezke: i) Iminaren bidezkoak³ (oxima bidezkoa, alkoxiazida bidezkoa⁵, Borchsen metodoa^{3d}, NaBH(OAz)₃⁶, alkiliminaren bidezkoa⁷, etab.) eta ii) Leuckart erreakzioa⁸.

Bestalde, Mannich baseetan gertatzen den amino taldearen elkartrukaketa ezaguna⁹ da. Interes sintetiko handiko erreakzio honen mekanismoan, S_N1, S_N2 eta eliminazio-adizio motako prozesuak baiezatu dira¹⁰.

Dena den, enaminozetonen kasuan, ez da honelako prozesuen azalpen edo aipamen

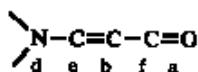


2. irudia.



3a. irudia.

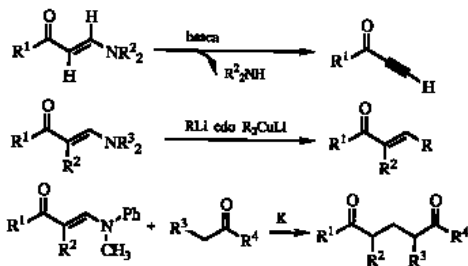
orokorrik aurkitu. Egitura enaminozetonikoa kontutan harturik, e eta f posizioek eraso nukleozaletan erreakzionatu egiten dutela egiaztatuta da¹¹.



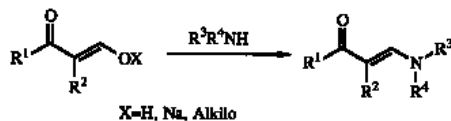
3b. irudia.

Halaber, enaminoek baldintza egokitan erraz galtzen dute amino taldea zetona azetileniko¹² bihurturik. Enaminonetan gertatzen den alkilatio deribatuekiko¹³ eta organokupratoekiko^{12a} ordezkapena edo trukaketa estereoselektiboa aipatzekoa da. Are gehiago, enolatoen¹⁴ eraso enaminoetan. Gertakizun guzti hauegan, enaminoen e posizioa da erabilitako nukleozaleen erasoarekiko erreakzionakorra.

Izan ere, enaminoen lorpenerako bide bat, alkoxido enonikoaren eta amino taldearen arteko elkartrukaketa datza¹⁵.



4. irudia.



5. irudia.

Martinek^{16a}, DMPN konposatuari buruturiko ikerketan^{16b}, beronen dimetilamino taldea beste amina primario edo sekundarioen truke egiteko gaitasuna erakutsi zuen. Azido p-toluensulfonikoa bezalako azidoek erreakzioa katalizatzen zutela baieztatu zuen. Cecchetik¹⁷ honelako erreakzio bitxia erabili zuen Rufloxazina alkaloiden kinolinikoaren sintesian.

Emaitzak eta eztabaida

Iminaren bidezko aminazio erreduktiboa **1** β-aminozetonekin saiatu zenean, emaitza produktu askoren nahaste berezikaitza izan zen, arrazoa, **1** β-aminozetonen ezegonkortasunaz¹ gain, protoi metinikoaren azidotasunetan¹⁸ datzalarik.

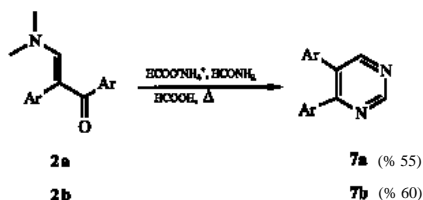
Alabaina, iminaren eraketa **2a** enaminoarekin saioa eginik, elkartrukaketa aminikoari dagokion produktua (**6a**) izan zen emaitza nagusia. Litekeen edo ustezko lotura azometiniko eratuaren erreduktzio-etaparako hidruo nukleozaleek (LAH, NaBH₄, NaBH₃CN) produktua deskonposatu egiten zuten, Pd-C katalizatzailearen bidezko hidrogenazioa bezalako erreduktzaile leunak elkartrukaketa aminikoaren emaitza aldatu gabe uzten zuelarik.



6. irudia.

Bestalde, **1** β -aminozetonen Leuckart erreazioaren baldintzak ezarri zitzaizkienean, produktu askoren nahaste bereizkaitza izan zen emaitza. Hori espero zitekeen **1** Mannich baseen aipatutako ezegonkortasuna eta Leuckart erreazioan pairatu beharreko T altuak (~ 180 °C) kontutan hartzen baditugu.

2 enamionekin Leuckart erreazioa egin zenean, etekin onez erdietsi ziren **7** 4,5-diari-pirimidinak. Deribatu pirimidinikoen eraketa ezaguna¹⁹ zen Leuckart baldintzapetan, baina beti alboproduntu gisa agertzen ziren, etekin baxuz. Gure kasuan, aldiz, emaitza nagusiak dira eta lortu nahian genbiltzan erator-kin formamidikoa ez zen detektatu ere egin.

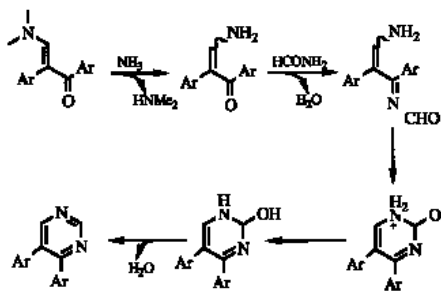


7. irudia.

Heteroziklo nitrogenodun hauen eraketa azaltzearen, 8. irudian adierazitako mekanismoa proposatu da. Lehenengo etapa elkartrukaketa aminikoari dagokio. Jarraian, formamidarekiko kondentsazio-erreakzioa jazotzen da, ondoren karbono karbonilikoari eginiko eraso nukleozalea eta azkenik prototropia/ura molekularen eliminazioa.

Ondorioak

Ezezagun samarra zen enamionen elkartrukaketa edo egoztearen beste bi egiaztapen aurkitu dira. Elkartrukaketa aminikoak orokorra dirudi sistema enamionikoan eta enaminozetonaren egituraren e posizio erreakzionakorre-



8. irudia.

ko eraso nukleozalearekin (alkillitio, organokupratoak, enolatoak, alkoxido-amina elkartrukaketa) erlazonaturik dago. Oso interesgarria litzateke erreazio honi buruzko ikerketa mekanistikoa izatea, honelako erreazioaren inguruko jakintza zabaltzearen.

Elkartrukaketa honek ikertu gabeko ahalbide sintetiko ugari sortarazten du, adierazi den heteroziklo pirimidinikoa lortzeko bidea adibide ona delarik.

Atal esperimental

Erreakzio bakoitzean erabilitako beirazko materiala 150 °C-tan gau osoan lehortu, berotan mihiztatu eta argon lehorrezko korrontepean hozten uzten zen lana hasi aurretik. Disolbatzaile edo disoluzioen transferentziak xiringaren bidez edo *via cannula* egin ziren.

Erabilitako disolbatzaileak Perrin eta lankideek²⁰ deskribaturiko metodoen bidez purifikatu ziren edo fabrikatzaileak bidalitako moduan erabili ziren.

Erreakzioa nola aurreratzen zen ikusteko gfk erabili da. Horretarako, Merck 60 F₂₅₄ silizegelezko eta Merck 60 F₂₅₄ aluminazko 0.2 mm lodierako mikropaketan egin dira, errebelatzaile gisa argi ultramorea ($\lambda = 254$ nm) eta Dragendorffen erreaktiboa erabili direlarik.

Presiopeko zutabearen egindako bereizketa kromatografikoak burutzeko Merck 60 (230-400 mesh ASTM) silize-gela erabili da.

Disolbatzaileen huteango lurrintzeak Heidolph VV 60 ebaporagailu birakarian burutu dira.

Urtze-puntuak Büchi aparatuan kalkulatu dira, zuzentzeke daudelarik.

I.G. espektroak Perkin-Elmer R-1430 espektrofotometroan hartu dira. Lagin solidoak potasio bromurozko pastilatan eta likidoak filmean, leihoak potasio bromurozkoak izanik. Bandarik adierazgarrienak baino ez dira aipatu.

EMN espektroak Bruker WM-250 (^1H -rako 250 MHz-etan eta ^{13}C -rako 62.83 MHz-etan) aparatuan burutu dira. δ lerrakuntza kimikoak ppm-tan eta J aklopmendu-konstanteak Hz-etan adierazi dira. EMN espektro guztietarako erabili den disolbatzailea kloroformo deuteratua izan da, barne-erreferentzia gisa tetrametilsilanoa (TMS) erabilia.

Iminaren bidezko aminazio erreduktiboen saioak

6a 3-(N-benzilamino)-1,2-difenil-propenona

Eragingailu magnetikoz hornituriko matrizean eta argon lehorreko atmosferapean 0.3 g **2a** enaminozetona (1.2 mmol) nahastu ziren 0.13 ml bentzil aminarekin (1.2 mmol) eta 0.47 ml trietilaminarekin (3.6 mmol). Ondoren 15 ml DME disolbatzaile gehitu ziren eta -78°C -raino hoztu zen. Tantaka 1.19 ml titanio tetrakloruro (1M) gehitu ziren, eta gehitzea amaituta, inguruko tenperaturan utzi zen orduerdiz, kolore laranja hartuz ziholarik. Gfk-z (2:8 Hexano/AzOEt) egiaztatu zen substratuaren desagertzea. Bi ordu ondoren matrizearen edukina etanoletan disolbatu eta hidrogenazio-flaskoan ontziratu zen. Aurretik desgasifikatutako disoluzioa hidrogenatu zen Pd-C katalizatzaileaz, $P_{\text{H}_2}=3$ atm zelarik. Hiru ordu ondoren disoluzioa iragazi egin zen, likidoari 10 ml potasio karbonatoaren disoluzio saturatua eta 20 ml ur gehitu zitzaizkiolarik. Ura gehitzen hastean solido zuria agertzen hasi zen. Diklorometanoz erauzi zen ur-etanol fasea, sodio sulfato anhidroz lehortuz. Eba-poragailu birakarian kontzentratuta 0.3 g-tako olioa lortu zen. Olioa presiopeko zutabe kromatografikoan sartuta (8:2 Hexano/AzOEt) 0.19 g enaminozetona **6a** isolatu zen solido zuri moduan.

Errendimendua: % 51

U.p.: $120-122^\circ\text{C}$

IG ν (cm^{-1}): 1660 (C=O)

^1H EMN δ (ppm): 1.54 (1H, s, NH), 4.45 (2H, d, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, $J=6.1$), 6.9-7.3 (16H, m, $=\text{CH-N}$ eta Harom)

^{13}C EMN δ (ppm): 52.9 ($-\text{CH}_2\text{-Ph}$), 109.6(CO-C=), 125.3, 127.0, 127.3, 127.4, 127.8, 128.0, 128.6, 128.8, 129.4, 129.8 (Carom-H), 137.5, 140.5, 141.1 (Carom-C), 156.0 ($=\text{CH-N}$), 193.2 (CO)

1a-b β -aminozetonen aminazio erreduktiboaren saioak

Eragingailu magnetikoz hornituriko matrizean eta argon lehorreko atmosferapean 0.1 g **1a** β -aminozetona (0.39 mmol) nahastu ziren 0.042 ml bentzil aminarekin (0.39 mmol) eta 0.15 ml trietilaminarekin (1.17 mmol). Ondoren 10 ml DME disolbatzailea gehitu ziren eta -78°C -raino hoztu zen. Tantaka 0.39 ml titanio tetrakloruro (1M) gehitu ziren, eta gehitzea amaituta, ingurugiro-tenperaturan utzi zen, kolore laranja hartuz ziholarik. Bi ordu ondoren, metanol lehorretan aldeztu aurretik disolbatu 0.07 g NaBH_3CN gehitu ziren, berehala disoluzioa argitu egin zelarik. 3 ordu igaro eta gero 10 ml K_2CO_3 disoluzio saturatu eta 30 ml ur gehitu ziren. Bi faseak banatu eta urtsua diklorometanoz erauzi zen. Erauzi organiko guztiak sodio sulfatoz lehortu eta kontzentratu ondoren, nahaste bereizkaitza lortu zen.

Antzeko emaitzak jaso ziren bestelako erreduzitzaileak (LAH, NABH_4 , Pd-C/ H_2) erabili zirenean; baita substratoa **1g** β -aminozetona izan zenean ere.

Leuckart saioak

7a 4,5-difenilpirimidina

Distilagailu-buruaz, hozkailuz eta hondoraino heltzen zen termometroaz hornituriko matrizean, 0.4 g **2a** enaminozetona (1.6 mmol), 1.0 g amonio formiatoz (16 mmol), 0.16 ml azido formikoz (% 98) (3.96 mmol) eta 0.16 ml formamidaz (4.09 mol) osatutako nahastea berotu zen

160 °C-raino, bitartean ura distilatzen ari zela. Orduaurdena igarota gfk-z (9:1 diklorometano/AzOEt) enamina desagertzea eta produktu nagusi bat eratzea egiaztatu ziren. Hozten utzi zen hamar minututan eta gero ura eta izotza gehitu zitzaizkion, barruko olioaz nahasturik. Biharramunean iragazi eta solido zuri arrexka eskuratu zen, presiopeko zutabe kromatografikoan (9.5:0.5 diklorometano/AzOEt) purifikatu zelarik. 0.37 g **7a** pirimidina eskuratu zen solido zuri moduan.

Errendimendua: % 65

U.p.: 128-130 °C

IG ν (cm⁻¹): 1620 (C=N)

¹H EMN δ (ppm): 7.11-7.38 (10H, m, Harom), 8.65 (1H, s, H₆), 9.18 (1H, s, H₂)

¹³C EMN δ (ppm): 128.1, 128.2, 128.7, 129.2, 129.4, 129.7 (Carom-H), 133.2 (Carom-C₅), 136.1 (Carom-C₄), 137.3 (C₅), 157.5 (C₆-H), 158.1 (C₂-H), 163.4 (C₄)

Era berean 4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidina **7b** eskuratu zen.

Errendimendua: % 60

U.p.: 143-145 °C

IG ν (cm⁻¹): 1620 (C=N)

¹H EMN δ (ppm): 3.67 (6H, s, MeO), 3.87 (3H, s, MeO), 3.89 (3H, s, MeO), 6.74-7.11 (6H, m, Harom), 8.63 (1H, s, H₆), 9.20 (1H, s, H₂)

¹³C EMN δ (ppm): 55.5 (MeO), 55.7 (MeO), 110.3, 111.3, 112.3, 112.4, 121.5, 122.9 (Carom-H), 128.9 (Carom-C₅), 129.5 (Carom-C₄), 132.4, 148.3, 148.8, 148.9 (Carom-O),

150.0 (C₅), 156.9 (C₆-H), 157.9 (C₂-H), 162.5 (C₄)

1a-b β -aminozetonen Leuckart saioak


Distilagailu-buruaz, hozkailuaz eta hondoraino heltzen zen termometroaz hornituriko matrizean, 0.3 g **1a** β -aminozetona (1.2 mmol), 0.74 g amonio formiatoz (11.8 mmol), 0.12 ml azido formikoz (% 98) (3.02 mmol) eta 0.12 ml formamidaz (3.3 mmol) osatutako nahastea berotu zen 160 °C-raino, bitartean ura distilatzen ari zela. Orduaurdena igarota gfk-z (9:1 diklorometano/AzOEt) hasierako substratua desagertzea eta produktu asko eratzea egiaztatu zen. Hozten utzi zen hamar minututan eta gero ura/izotz nahastea gehitu zitzaion, solido gomatsua agerturik. Solidoa iragazirik eta etanol berotan disolbaturik, berriro kontzentratu zen produktu anitzez osatutako olio emanik. Nahastea bereizkiztza izan zen.

Emaitza antzekoa jaso zen **1f** b-aminozetonaren hidrokloruroa, eta **1b** β -aminozetona susbstrato gisa erabili zirenean.

Eskerrak eman nahi dizkiegu ondoko erakundeek:

Eusko Jaurlaritzaren Unibertsitate eta Ikerketa Sailari, R. San Martini emandako beka aurredotalagatik.

PETRONOR.S.A. enpresari, emandako hexanoagatik.

UPV-EHU-ri; berak bultzatutako UPV 170.310-EA052/92 proiektuaren barnean baitago aurkezturiko lan esperimental hau. 

Bibliografia

0. Aipagarrienen artean BADIA, D., DOMINGUEZ, E., LETE, E. & VILLA, M.J.; Trends in Heterocyclic Chemistry, (2), (1991) eta bertan aipaturikoak
1. Raul San Martin Faces-en Lizentziatura Tesia eta bertan aipatutako erreferentziak.
2. **a.** EMERSON, W.S.; *Org. React.*, **14**, 174, (1948); **b.** HUTCHINS, R.O. & NATALE, N.; *Org. Prep. Proced. Int.*, **11**, 20, (1979); **d.** LANE, C.F.; *Synthesis*, 135, (1975).
3. **a.** MOORE, M.L.; *Org. React.*, **5**, 301, (1949); **b.** BUEHLER, C.A. & PEARSON, D.E.; "Survey of Organic Synthesis", Wiley-Interscience, New York, 1970, 424; **d.** DORCH, R.F., BEISTEIN, M.D. & Durst, H.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2897, (1971).

4. DOMINGUEZ, E., IRIONDO, C. & CASTEDO, L.; An.Quim., **81**, 62, (1985).
5. KYBA, E.P. & MEREDITH, J.A.; Tetrahedron Lett. **2737**, (1977),.
6. **a.** GRIBBLE G. W. & FERGUSON, D.C.; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 535, (1975); **b.** GRIBBLE, G.W.; Eastman Organic Chemical Bulletin, **1**, 5, (1979); **d.** ABDEL HAGID A. F. , MARYANOFF C. A. & LARSON, K.G.; Tetrahedron Lett. , **31**, 5545, (1990).
7. **a.** BADIA, D., CARRILLO, L., DOMINGUEZ, E., CAMENO, A.G., MTEZ. de MARIGORTA, E. & VICENTE, T.; J. Heterocycl. Chem., **27**, 1287, (1990); **b.** Teresa Vicenteren komunikazio pertsonala; **d.** BRINGMAN, G.& GAISLER, J-P.; Tetrahedron Lett., **30**, 317, (1989).
8. **a.** LEUCKART, R.; Chem. Ber., **18**, 2341, (1885); **b.** INGERSOLL, A. W. ; Org. Synth., Coll. Vol. 2, 503, (1943); **d.** ALEXANDER, E.R. & WILDMAN, R.B.; J. Am. Chem. Soc., **70**, 1887, (1948); **e.** CROSSLEY, F.S.& Moore, M. L. ; J. Org. Chem., **9**, 529, (1944).
9. **a.** TRAMONTINI, M.; Synthesis, 703, (1973); **b.** HANSEN, J.F., SZYMBORSKY, P.A. & VIDUSEK, D.A.; J. Org. Chem., **44**, 661, (1979).
10. CRAIG, J.C. & NOYLE, M.; J. Org. Chem., **29**, 410, (1964).
11. IIDA, H., YUASA, Y. & KITAYASHI, C.; J. Org. Chem., **44**, 1074, (1979).
12. **a.** MURAHASHI, S-I., MITSUE, Y.& TSUMIYAMA, T.; Bull. Chem. Soc. Jpn., **60**, 3285, (1987); **b.** BALASOBROMANIAN, K.K., SELVARAJ, S. & VENKATARAMANI, P.S.; Synthesis, 29, (1980).
13. **a.** ABDULLA, R.F. & FUHR, K.H.; J. Org. Chem., **43**, 4248, (1978); **b.** MUKAIYAMA, T. & OSHUMI, T.; Chem. Lett., 875, (1983).
14. KIYOOKA, S. & YAMASHITA, T.; Chem. Lett., 1775, (1987).
15. **a.** RASMUSSEN, J.B., SHABANA, R. & LAWESON, S-O.; Tetrahedron, **38**, 1709, (1982); **b.** WALKER, G.N.; J. Org. Chem., **27**, 4227, (1962); **d.** DE STEVENS, G. & HALAMA-DARIS, A.; J. Org. Chem., **26**, 1614, (1961).
16. **a.**MARTIN, J.C., BARTON, K.R., GOTT, P.G. & MEEN, R.H.; Chem. Rev., **15**, 943, (1966); **b.** DMPN (1-(dimetilamino)-4-metil-1-penten-3-ona)
17. CECCHETI, V, FRAVOLINI, A. & SCHIAFFELLA, F.; Synth. Commun., **21**, 2301, (1911).
18. DE KIMPE, K. & STEVENS, C.; Bull. Soc. Chim. Belg., **7**, 101, (1992).
19. **a.** DOMINGUEZ, E., LETE, E.,VILLA, M.J. & IRIONDO, C.; Heterocycles, **22**, 1217, (1984); **b.** HILL, D.T. & LOER, B.; J. Org. Chem., **38**, 2102, (1973); **d.** SVINIVASAN, M. & RAMPAL, J.B.; Heterocycles, **24**, 1943, (1986).
20. PERRIN, D. D. & ARMAREGO, W.L.F. "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Oxford, 1988.