

Wanda Śliwa¹Marian Mielniczak²¹Wyższa Szkoła Pedagogiczna, Częstochowa²Szkoła Podstawowa, Babimost

N-TLENKI ZWIĄZKÓW AZAAROMATYCZNYCH

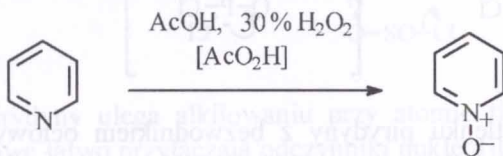
Streszczenie: Scharakteryzowano ogólnie reaktywność N-tlenków związków azaaromatycznych. Omówiono N-tlenki diazafenantrenów stanowiące tematykę naukową naszego Zespołu, z uwzględnieniem ich aktywności biologicznej oraz przedstawiono własne badania laboratoryjne podając przykłady wykonanych syntez nowych związków.

1. Wstęp

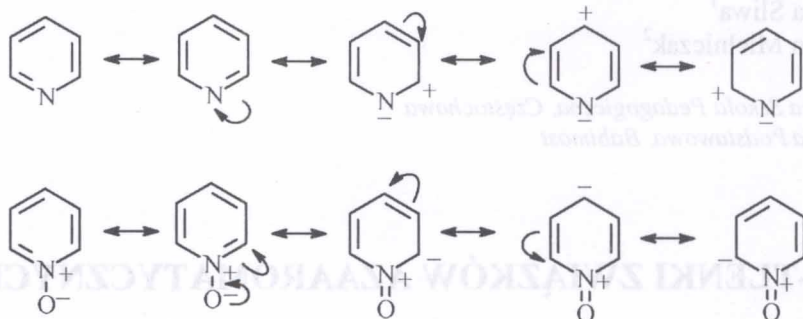
N-Tlenki związków azaaromatycznych stanowią układy interesujące zarówno ze względu na ich reaktywność, jak też właściwości biologiczne [1-12]. Znane są N-tlenki wielu związków azaaromatycznych, np. diazyn, benzodiazyn itp.; poniżej przedstawiamy wybrane reakcje na przykładzie N-tlenku pirydyny i chinoliny.

2. Ogólna charakterystyka N-tlenków

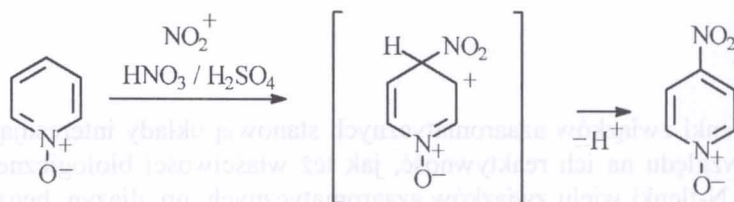
N-Tlenki związków azaaromatycznych syntezuje się najczęściej przy użyciu nadtlenokwasów, np. kwasu nadoctowego.



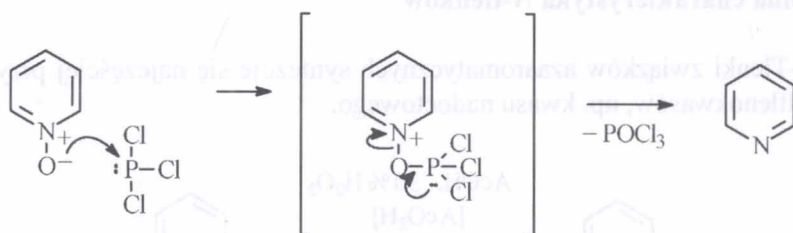
Rozkład ładunków elektrycznych w N-tlenku pirydyny wynikający z mezomerycznego elektrodonorowego efektu atomu tlenu różni się od rozkładu ładunków w pirydynie, co można wyrazić następującymi strukturami granicznymi:



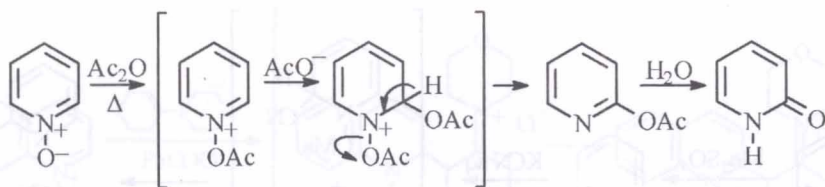
A zatem podstawienie elektrofilowe, np. nitrowanie jest w N-tlenku pirydyny o wiele łatwiejsze niż w przypadku pirydyny i prowadzi do uzyskania 4-nitropirydyny, stanowiącej dogodny związek wyjściowy do dalszych przemian.



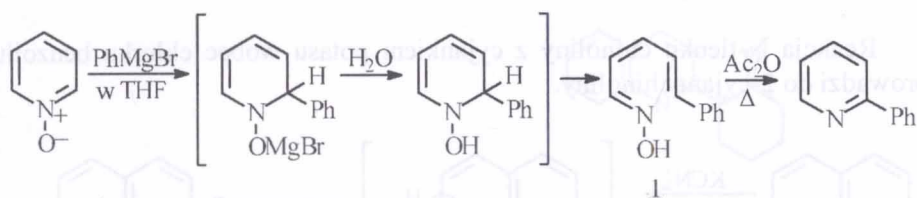
Funkcję N-tlenkową usuwa się łatwo działaniem trichlorku lub tribromku fosforu, również można w tym celu stosować trifenylofosfinę.



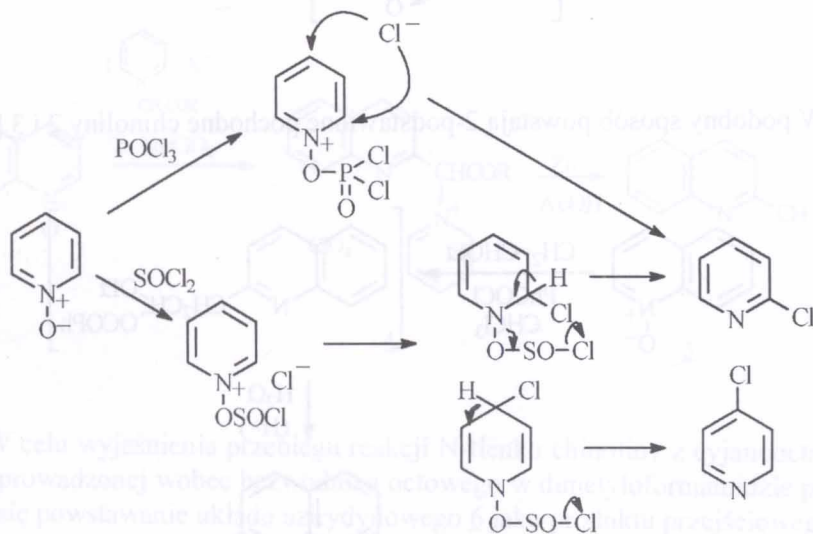
W reakcji N-tlenku pirydyny z bezwodnikiem octowym otrzymuje się 2-acetoksypirydynę, która łatwo ulega hydrolizie z utworzeniem 2-pirydonu.



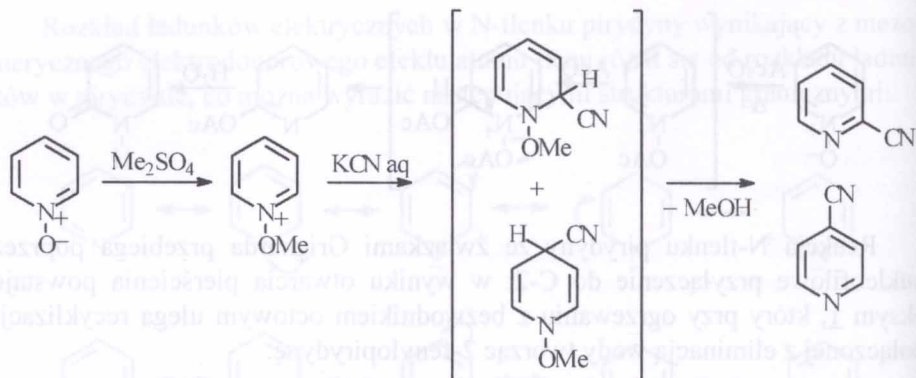
Reakcja N-tlenku pirydyny ze związkami Grignarda przebiega poprzez nukleofilowe przyłączenie do C-2; w wyniku otwarcia pierścienia powstaje oksym 1, który przy ogrzewaniu z bezwodnikiem octowym ulega recykliczacji połączonej z eliminacją wody tworząc 2-fenylpirydynę.



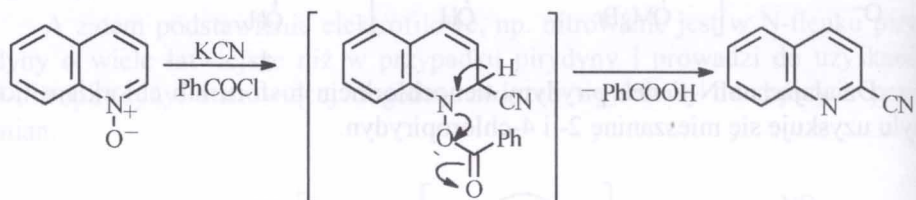
Działając na N-tlenek pirydyny tlenochlorkiem fosforu lub chlorkiem tionylu uzyskuje się mieszaninę 2- i 4-chloropirydyn.



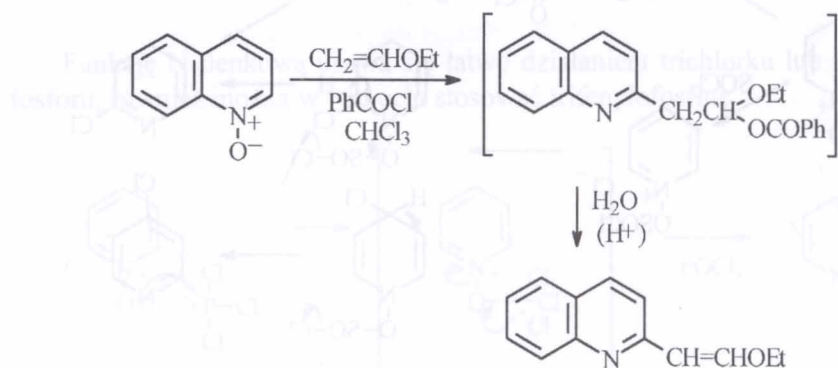
N-Tlenek pirydyny ulega alkiłowaniu przy atomie tlenu; powstałe sole alkoksypirydyniowe łatwo przyłączają odczynniki nukleofilowe, np. z wodnym roztworem cyjanku potasu otrzymuje się 2- i 4-cyjanopirydynę.

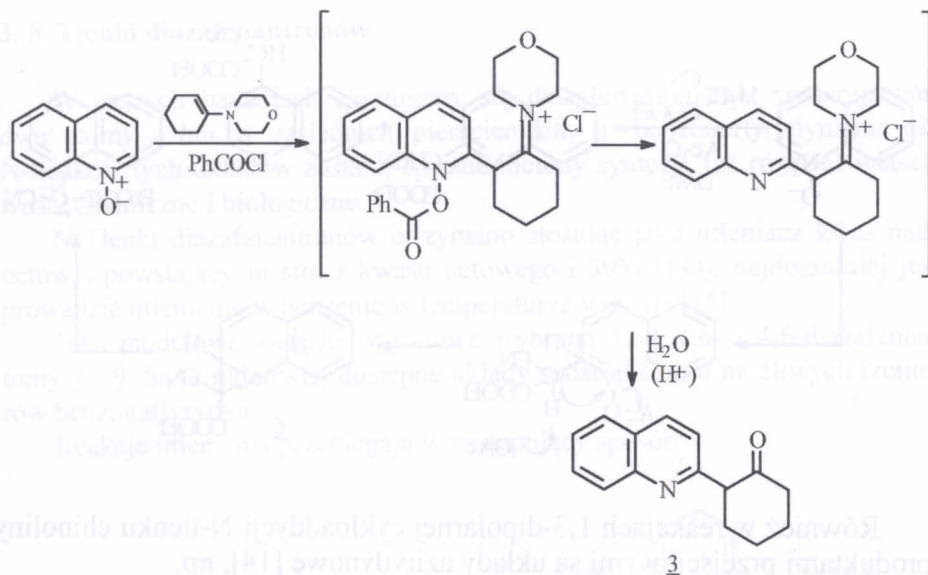


Reakcja N-tlenku chinoliny z cyjankiem potasu wobec chlorku benzoilu prowadzi do 2-cyanochinoliny.

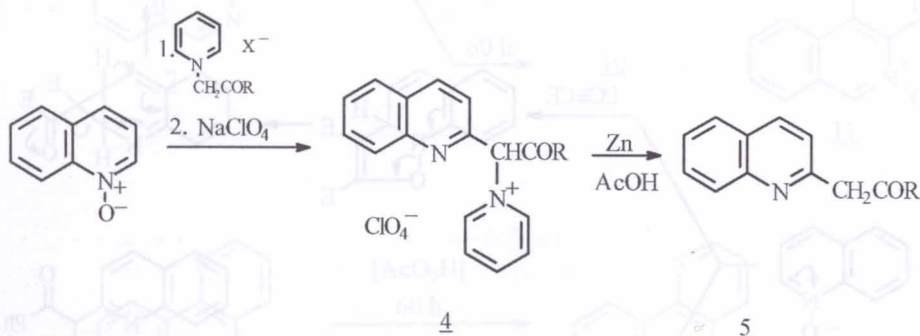


W podobny sposób powstają 2-podstawione pochodne chinoliny **2** i **3** [13].

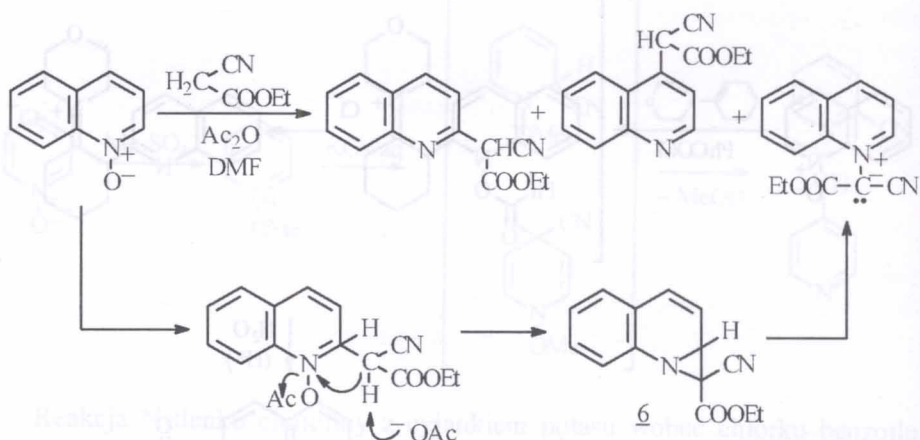




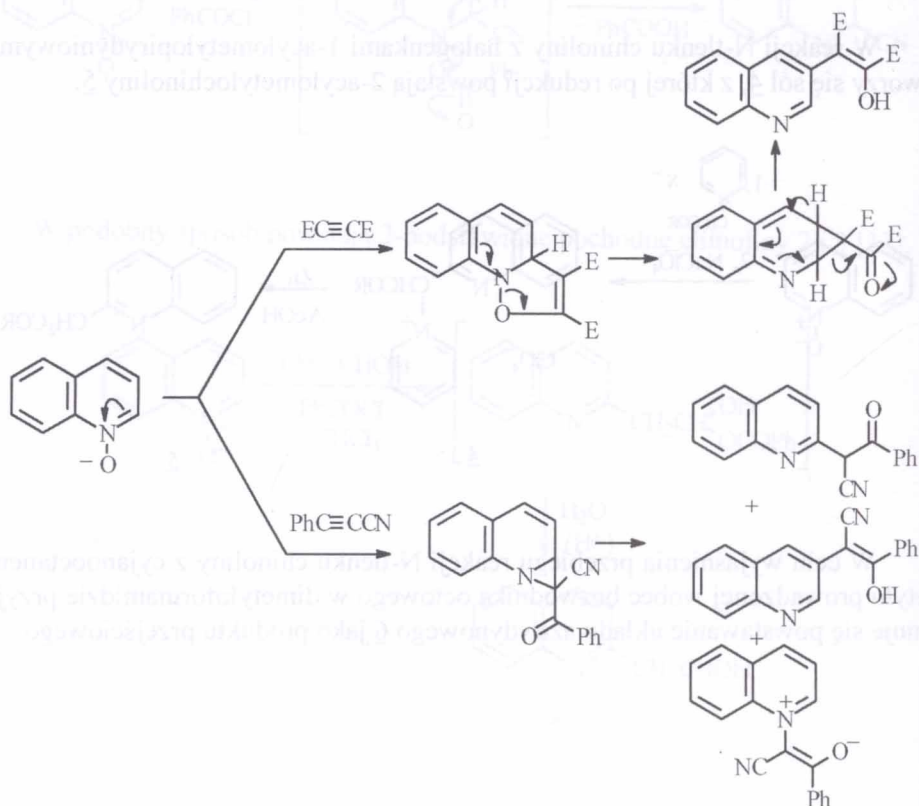
W reakcji N-tlenku chinoliny z halogenkami 1-acylometylopirydyniowymi tworzy się sól **4**, z której po redukcji powstają 2-acylometylochinoliny **5**.



W celu wyjaśnienia przebiegu reakcji N-tlenku chinoliny z cyjanooctanem etylu prowadzonej wobec bezwodnika octowego w dimetyloformamidzie przyjmuje się powstawanie układu azirydynowego **6** jako produktu przejściowego.



Również w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji N-tlenku chinoliny produktami przejściowymi są układy azirydynowe [14], np.



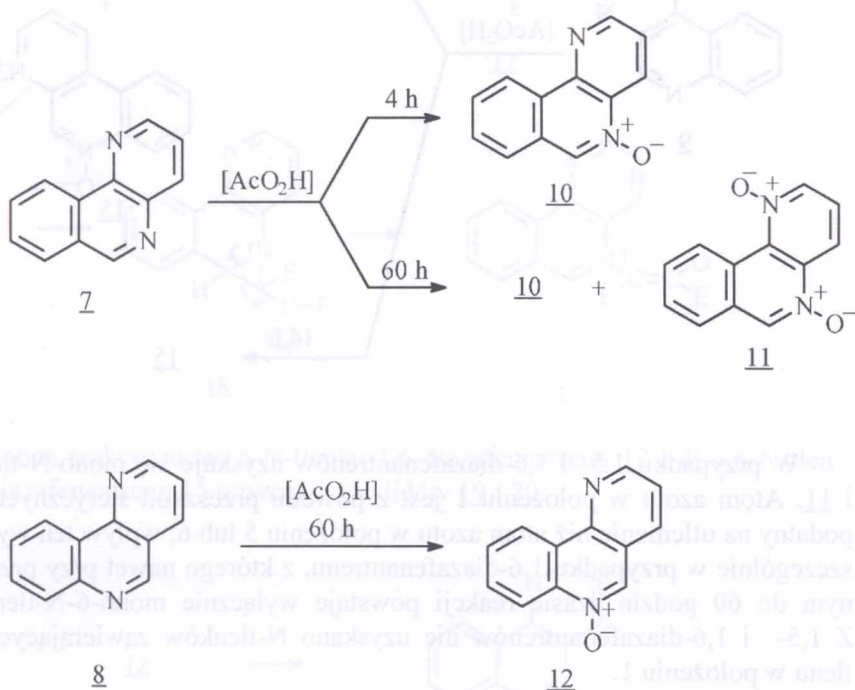
3. N-Tlenki diazafenantrenów

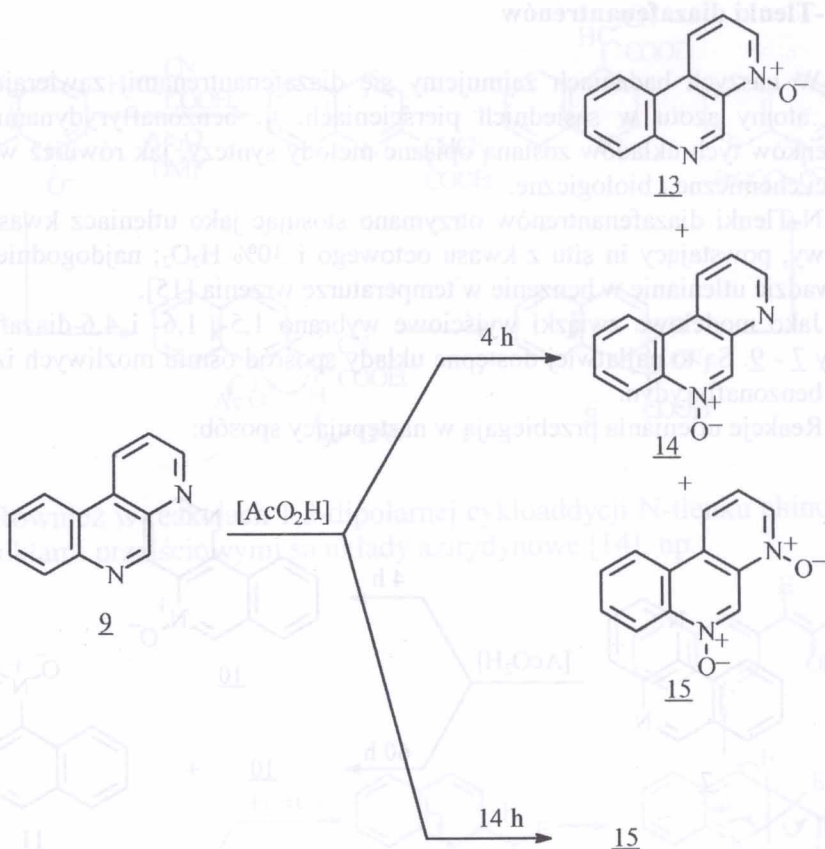
W naszych badaniach zajmujemy się diazafenantrenami, zawierającymi dwa atomy azotu w sąsiednich pierścieniach, tj. benzonaftyrydynami; dla N-tlenków tych układów zostaną opisane metody syntezy, jak również właściwości chemiczne i biologiczne.

N-Tlenki diazafenantrenów otrzymano stosując jako utleniacz kwas nadoctowy, powstający in situ z kwasu octowego i 30% H_2O_2 ; najdogodniej jest prowadzić utlenianie w benzenie w temperaturze wrzenia [15].

Jako modelowe związki wyjściowe wybrano 1,5-, 1,6- i 4,6-diazafenantreny 7 - 9. Są to najłatwiej dostępne układy spośród ośmiu możliwych izomerów benzonaftyrydyn.

Reakcje utleniania przebiegają w następujący sposób:



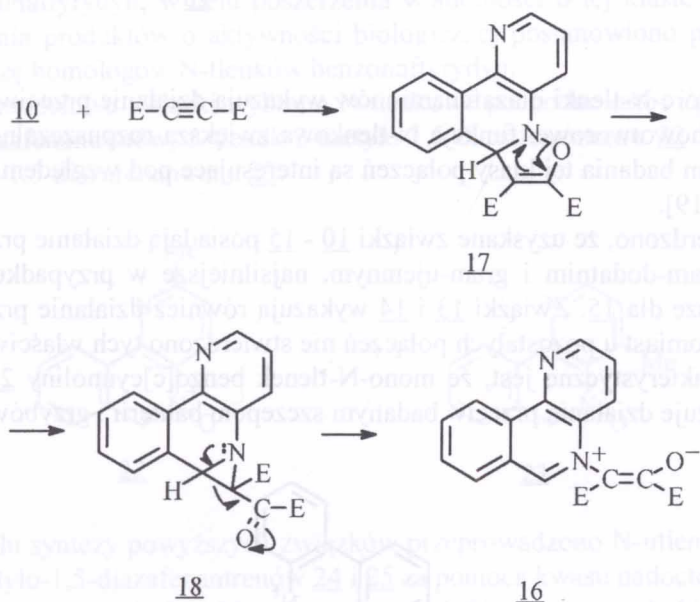


W przypadku 1,5- i 1,6-diazafenantrenów uzyskuje się mono-N-tlenki **10** i **11**. Atom azotu w położeniu 1 jest z powodu przeszkód sterycznych mniej podatny na utlenienie niż atom azotu w położeniu 5 lub 6; wpływ ten występuje szczególnie w przypadku 1,6-diazafenantrenu, z którego nawet przy przedłużonym do 60 godzin czasie reakcji powstaje wyłącznie mono-6-N-tlenek **12**. Z 1,5- i 1,6-diazafenantrenów nie uzyskano N-tlenków zawierających atom tlenu w położeniu 1.

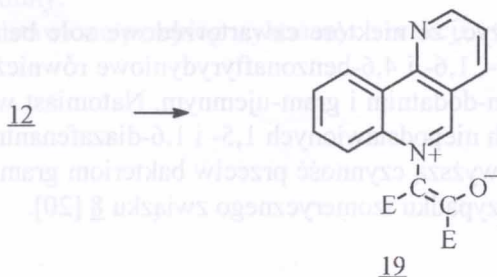
Natomiast 4,6-diazafenantren poddany utlenianiu tworzy podczas ogrzewania w przeciągu 4 godzin zarówno mono N-tlenki **13** i **14** jak też ditlenek **15**, co jest spowodowane podobną podatnością atomu azotu na utlenianie, wynikającą ze względów przestrzennych. Przy przedłużeniu czasu reakcji do 14 godzin uzyskuje się wyłącznie ditlenek **15** [15].

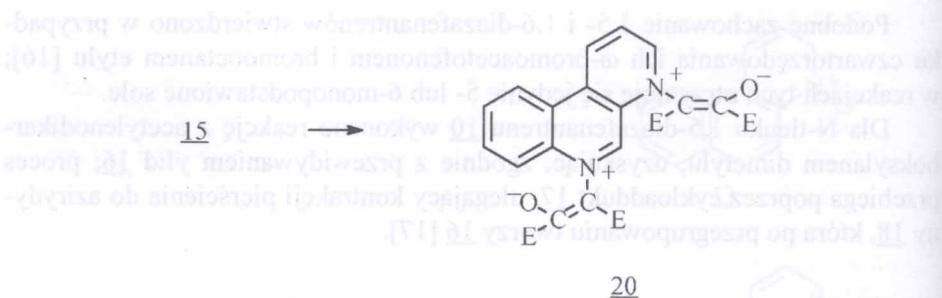
Podobne zachowanie 1,5- i 1,6-diazaafenantrenów stwierdzono w przypadku czwartorzędowania ich ω -bromoacetofenonem i bromooctanem etylu [16]; w reakcjach tych otrzymuje się jedynie 5- lub 6-monopodstawione sole.

Dla N-tlenku 1,5-diazaafenantrenu 10 wykonano reakcję z acetylenodikarboksylanem dimetylu, uzyskując, zgodnie z przewidywaniem ylid 16; proces przebiega poprzez cykloaddukt 17, ulegający kontrakcji pierścienia do azirydyny 18, która po przegrupowaniu tworzy 16 [17].



Podobna reakcja mono 6-N-tlenku 1,6-diazaafenantrenu 12 i di-4,6-N-tlenku 4,6-diazaafenantrenu 15 prowadzi do ylidów 19 i 20.

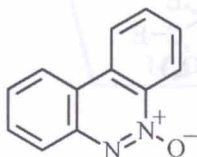




Niektóre N-tlenki diazafenantrenów wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe; funkcja N-tlenkowa zwiększa rozpuszczalność związku, a zatem badania tej klasy połączeń są interesujące pod względem biologicznym [18, 19].

Stwierdzono, że uzyskane związki 10 - 15 posiadają działanie przeciw bakteriom gram-dodatnim i gram-ujemnym, najsilniejsze w przypadku 12 - 14, a najsłabsze dla 15. Związki 13 i 14 wykazują również działanie przeciwgrzybicze, natomiast u pozostałych połączeń nie stwierdzono tych właściwości.

Charakterystyczne jest, że mono-N-tlenek benzo[c]cynnoliny 21 zupełnie nie wykazuje działania przeciw badanym szczepom bakterii i grzybów [15].



21

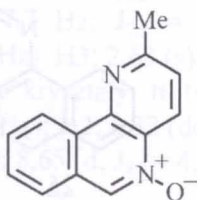
Należy zauważyć, że niektóre czwartorzędowe sole benzonafityrydyn, np. jodki N-metylo-1,5-, 1,6- i 4,6-benzonafityrydyniowe również są aktywne przeciw bakteriom gram-dodatnim i gram-ujemnym. Natomiast w podobnych badaniach biologicznych niepodstawionych 1,5- i 1,6-diazafenantrenów 7 i 8 stwierdzono u 7 o wiele wyższą czynność przeciw bakteriom gram-dodatnim i gram-ujemnym niż w przypadku izomerycznego związku 8 [20].

4. Badania własne

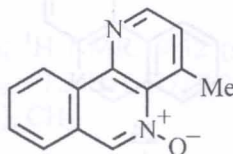
A. Założenia ogólne

Mając na uwadze stwierdzoną aktywność biologiczną N-tlenków rozważanych diazafenantrenów wydawało się interesujące otrzymać ich pochodne i zbadać wpływ podstawnika na działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Opisanie wyżej doświadczenia wykonywano dla niepodstawionych układów benzonaftyrydyn; w celu poszerzenia wiadomości o tej klasie związków i otrzymania produktów o aktywności biologicznej postanowiono przeprowadzić syntezę homologów N-tlenków benzonaftyrydyn.

Jako modelowe związki wybrano N-tlenkowe pochodne orto- i para-metylo-1,5-diazafenantrenów, 5-tlenek-2-metylo-1,5-diazafenantrenu 22 i 5-tlenek-4-metylo-1,5-diazafenantrenu 23.



22

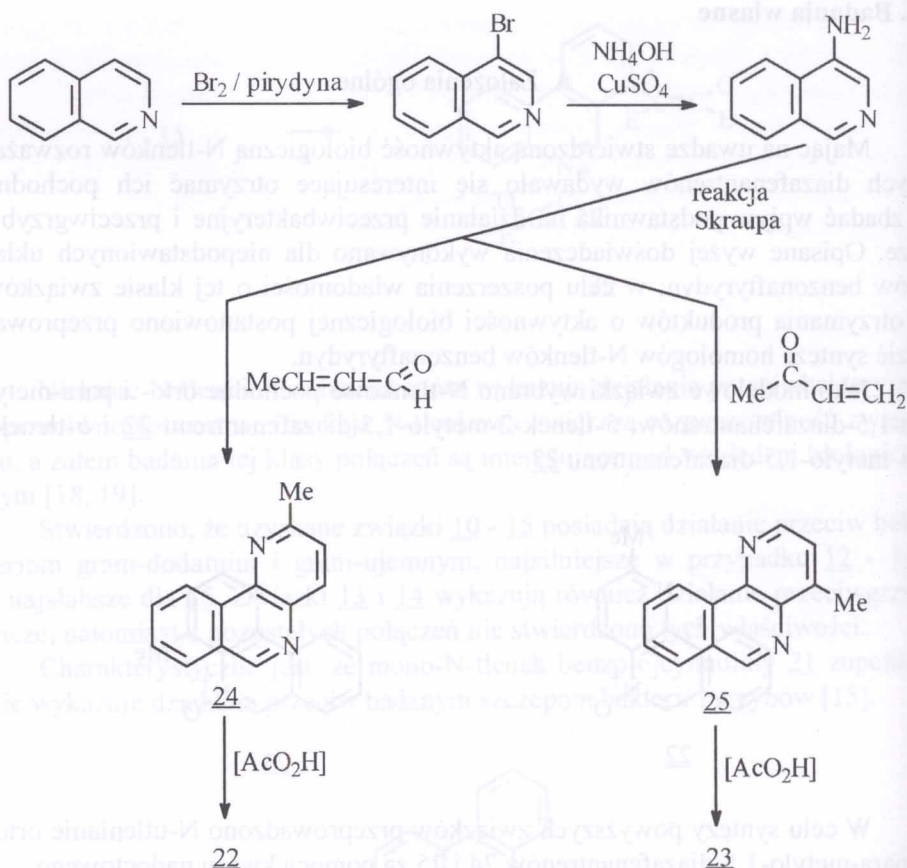


23

W celu syntezy powyższych związków przeprowadzono N-utlenianie orto- i para-metylo-1,5-diazafenantrenów 24 i 25 za pomocą kwasu nadoctowego.

Wyjściowe układy 24 i 25 otrzymano zmodyfikowaną metodą Skraupa wychodząc z 4-aminoizochinoliny [15]. Związek ten w reakcji z aldehydem krotonowym tworzy 24, a z ketonem metylo-winylovym 25. 4-Aminoizochinolinę uzyskano w wyniku amonolizy 4-bromoizochinoliny powstałej przy bromowaniu izochinoliny.

Poniżej przedstawiono przebieg wykonanych reakcji.



Podobnie jak w przypadku utlenienia niepodstawionego 1,5-diazafenantrenu, tu również N 5 jest bardziej reaktywny niż N 1, co jest spowodowane względami przestrzennymi. Wydajności uzyskanych N-tlenków wahają się w granicach 65 - 70%.

Budowę otrzymanych związków potwierdzono analizą elementarną oraz danymi spektroskopii ^1H NMR. Zsyntezowane układy zostaną poddane badaniom biologicznym.

B. Część doświadczalna

Temperatury topnienia oznaczone na aparacie Boetiusa nie są korygowane. Chromatografię cienkowarstwową wykonano na płytkach aluminiowych DC pokrytych żelalem krzemionkowym 60 F 254 (Merck).

Widma ^1H NMR zmierzono na spektrometrze Brukera 500 MHz w DMSO, wobec TMS jako wzorca wewnętrznego.

Wyniki analizy elementarnej (%C, H, N) odpowiadają wartościom obliczonym.

Ogólna metoda syntezy związków 22 i 23

W kolbie okrągłodennej ogrzewano do wrzenia w ciągu 16 godzin 0,9 g 24 lub 25, 5 ml lod. kwasu octowego, 5 ml benzenu i 1,5 ml 30% H_2O_2 śledząc przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (eluent = $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1).

Następnie zatężono mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości, rozcieńczono 5 ml wody i jeszcze raz zatężono do 1/2 objętości. Po odparowaniu roztworu do sucha pozostałość stanowiącą surowy produkt poddano chromatografii preparatywnej (eluent = $\text{CHCl}_3/\text{acetone}$, 1:1).

22: jasno żółte kryształy, tt 95 °C, wyd. 65%, ^1H NMR: 9,50 (s), H6; 8,78 (dd, $J_{10,9} = 8,1$ Hz; $J_{10,8} = 1,2$ Hz), H10; 8,43 (d, $J_{4,3} = 8,0$ Hz), H4; 8,32 (dd, $J_{7,8} = 7,7$ Hz; $J_{7,9} = 1,3$ Hz), H7; 7,78 - 7,60 (m), H8, H9; 7,46 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz), H3; 2,63 (s), CH_3 .

23: żółte kryształy, tt 162 °C, wyd. 72%, ^1H NMR: 9,52 (s), H6; 8,65 (d, $J_{2,3} = 4,5$ Hz); H2; 8,32 (dd, $J_{7,8} = 7,7$ Hz; $J_{7,9} = 1,3$ Hz), H7; 8,20 - 7,82 (m), H8, H9, H10; 8,65 (d, $J_{3,2} = 4,5$ Hz), H3; 2,75 (s), CH_3 .

LITERATURA

1. H. Yamanaka, *Heterocycles*, 1992, 33, 1.
2. D.L. Comins, S. O'Connor, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. A.R. Katritzky, Acad. Press, New York, Toronto, 1988, 44, 199.
3. H.N. Borah, D. Prajapati, J.S. Sandhu, A.C. Ghosh, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 3167.
4. S.V. Morozov, L.B. Volodarsky, V.G. Shubin, *Khim. Get. Soedin.*, 1993, 1697.
5. W.G. Friebe, W. Scheuer, U. Tibes, *Ger. Offen. DE 4, 244,009* (1994); *Chem. Abstr.*, 1994, 121, 134159.
6. Y. Yoshikawa, T. Ishii, H. Tanigawa, S. Maeda, H. Kawashima, K. Ishikawa, J. Yanase, H. Shimotori, Y. Kuno, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06 49,064* (1994); *Chem. Abstr.*, 1994, 121, 134142.
7. M. Eda, T. Takemoto, M. Hihara, H. Sakashita, T. Okada, M. Eiraku, T. Fukaya, N. Nakamura, S. Matsuno, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06 09,564* (1994); *Chem. Abstr.*, 1994, 121, 83082.
8. H.L.M. Chin, Y.Q. Wei, N.H. Nguyen, *U.S. U S 5,308,826* (1994), *Chem. Abstr.*, 1994, 121, 83076.
9. Z. Talik, T. Talik, L. Wasylina, *Pr. Nauk. Akad. Ekon.*, Wrocław, 1987, 397, 149.
10. Z. Talik, T. Talik, L. Pr. Nauk. Akad. Ekon., Wrocław, 1987, 397, 141.
11. Z. Węgliński, T. Talik, *Pr. Nauk. Akad. Ekon.*, Wrocław, 1987, 398, 123.
12. H. Ciuřla, Z. Talik, *Pr. Nauk. Akad. Ekon.*, Wrocław, 1987, 398, 111.
13. M. Hamana, *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, 2, 51.

14. A.R. Abramovitch, I. Schinkai, *Acc. Chem. Res.*, 1976, **9**, 192.
15. W. Śliwa, *Pr. Nauk. Inst. Ch. Org. i Fiz. Pol. Wrocław, Stud. i Mat.*, 1978, **13**, No 8.
16. W. Śliwa, *Pol. J. Chem.*, 1981, **55**, 2199.
17. T. Zujewska, B. Bachowska, *Aust. J. Chem.*, 1996, **49**, 523.
18. W. Śliwa, J. Młochowski, *Roczn. Chem.*, 1976, **50**, 695.
19. M. Tuszkiewicz, E. Pleszczyńska, J. Młochowski, Z. Skrowaczewska, *Medycyna Dośw. Mikrobiol.*, 1975, **27**, 11.
20. G. Matusiak, W. Śliwa, *Acta Chim. Hung.*, 1988, **125**, 267.

Wanda Śliwa

Marian Mielniczak

Azaaromatic N-oxides

Abstract: General characterization of azaaromatic N-oxides is given. Diazaphenanthrene N-oxides, the subject of investigation of our research group are presented, along with their biological activity. Our own laboratory results, showing examples of performed syntheses of new compounds are described.