

Fémkatalizált reakciók heterociklusokon

doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Bíró Andrea Beatrix

okleveles vegyész

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola,
Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

Témavezető:

Dr. Kotschy András

A doktori iskola vezetője:

Dr. Inzelt Görgy, egyetemi tanár

Programvezető:

Dr. Horváth István Tamás, egyetemi tanár



Eötvös Loránd Tudományegyetem

Budapest, 2007.

I. BEVEZETÉS

A különböző heterociklusos vegyületek számos esetben jelentős biológiai hatással rendelkeznek, a gyógyszerkémiai kutatások kedvelt alapvegyületei. Ennek következtében a heterociklusos vegyületek hatékony előállítását illetve továbbalakítását célzó kutatások iránti igény folyamatosan jelen van. Célunk olyan új szintézisutak feltérképezése volt, amelyek fémkatalizált reakciók segítségével felelnek meg ennek a kihívásnak. Doktori dolgozatomban három témakört vizsgáltam részletesebben.

Az első terület a dibenzopirrokolin-váz egy új szintézisét tűzte célul. A gyűrűrendszer felépítését több lépésen keresztül valósítottuk meg, amelyben az újdonságot egy szén-nitrogén kötés palládiumkatalizált kialakítása jelentette.

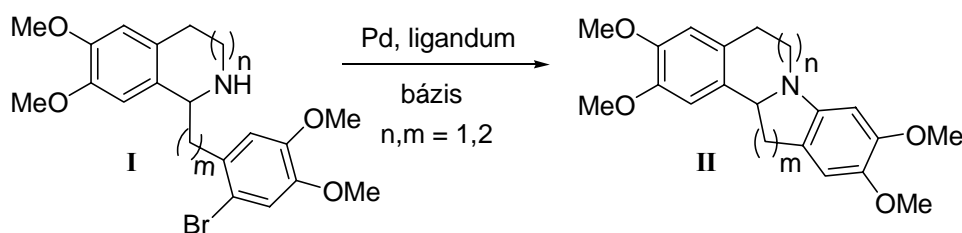
A második témakör, amivel doktori munkám során foglalkoztam a purinvázis vegyületek témaköréhez tartozik. A purinváz 6-os helyzetéhez kapcsolódó acetilénkötésen lejátszódó nukleofil addíció lehetőségét vizsgáltuk különböző fémkatalizátorok jelenlétében.

A fent említett reakciókon kívül vizsgáltam annak lehetőségét, hogy a szokásos elemorganikus kapcsolópartnerek (ón-, bór-, cink-, illetve magnéziumorganikus vegyületek) kiválthatóak-e egyszerű, fématomot nem tartalmazó szerves molekulákkal.

II. TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Tetraciklusos izokinolin-származékok palládiumkatalizált szintézise

Doktori kutatásaim során célunk a biológiailag aktív benzopirrokolin váz és analóg gyűrűrendszerek intramolekuláris szén-nitrogén kötés kialakításán alapuló palládiumkatalizált előállítási lehetőségeinek vizsgálata és új eljárás kidolgozása volt. Több modellvegyületet (I) előállítottunk és részletesen vizsgáltuk a reakciókörülmények (katalizátor, bázis) hatását az átalakulásra, valamint a kapcsolódó gyűrűk tagszámának hatását az eljárás hatékonyságára.

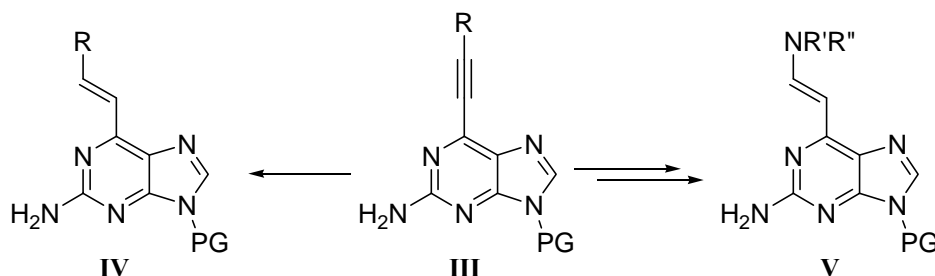


Palládiumkatalizált gyűrűzárási reakció

Az egyetlen sikeres gyűrűzárási reakciót az 1,2,3,4-tetrahydro-izokinolinból (**I**, $n = m = 1$) kiindulva végeztük. Palládiumforrásként a kereskedelmi forgalomban kapható $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -ot használtuk. Az általunk vizsgált ligandumforrások közül az *N,N*-di(2',6'-dizopropilfenil)dihidro-imidazolium klorid esetében értük el a legjobb konverziót.

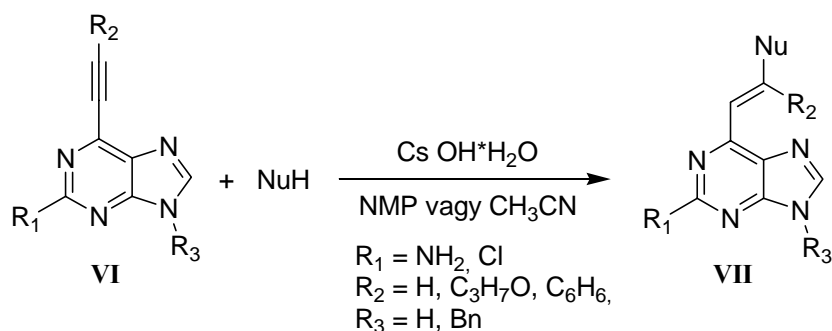
2. 6-Etínilpurin-származékok átalakításai

Doktori kutatásaim egy másik fontos területe a 6-alkinilpurin-származékok továbbalakítási lehetőségeinek vizsgálata volt.



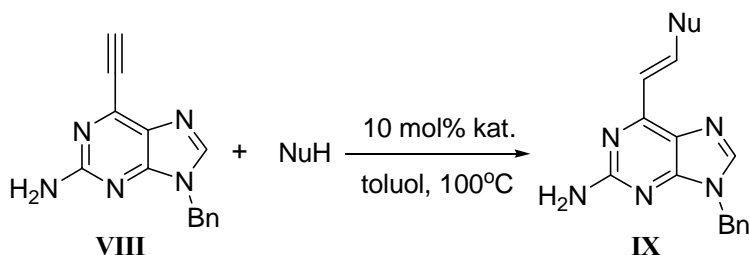
6-etínilpurin-származékok vizsgált reakciói

Céllunk a purinváz telítetlen helyettesítőjén (**III**) lejátszódó katalitikus hidroaminálási reakció vizsgálata volt, illetve ennek kiterjesztése további nukleofilek addíciójára a hármas kötésre. Vizsgáltuk a reakció lefutását különböző szerves (CsOH, KOH, K_2CO_3), illetve szervetlen (EDIPA) bázisok jelenlétében, az egyetlen különbséget a reakcióidő megnyúlásában tapasztaltuk. Mivel az irodalomban elterjedten használt oldószer, az *N*-metilpirrolidon eltávolítása körülményes, ezért kísérleteinkben a hasonlóan hatékony közeget biztosító de alacsonyabb forráspontú acetonitrilt használtuk. A továbbiakban a 6-etínilpurin-származékokat acetonitrilben különböző nukleofilekkel reagáltattuk 80 °C-on 20 mol% CsOH· H_2O jelenlétében és jellemzően a nukleofilnek a purintól távolabbi szénatomra történő addícióját (**VII**) észleltük.



6-etinil-purin reakciója nukleofilekkel

Az irodalomból ismeretes acetilénszármazékok titánkomplex jelenlétében végrehajtott hidroaminálási reakciója is. Mi kísérleteinkben 2-amino-9-benzil-6-etinil-purint (**VIII**) különböző nukleofilekkel reagáltattuk 10 mol% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2(\text{OC}_6\text{H}_2-2,6\text{-}^t\text{Bu}_2-4\text{-Me})_2$ jelenlétében toluolos közegben. Megállapítottuk, hogy az említett reakciók többnyire az $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ -os hidroaminálási reakciókhoz hasonló regio-, és sztereoselektivitást mutattak, azaz az 1,2-diszubsztituált *transz*-olefin (**IX**) keletkezését tapasztaltuk.



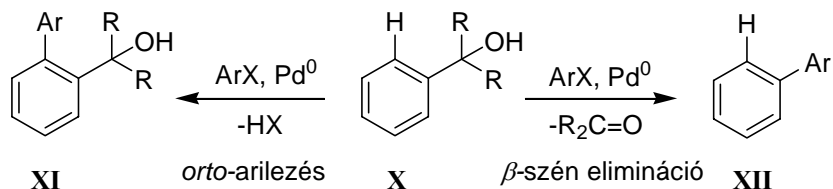
2-amino-9-benzil-6-etinil-purin hidroaminálási reakciója bisz(2,6-di-terc-butil-4-metilfenoxo)bisz-dimetil-titán amid jelenlétében

Eredeti célunknak megfelelően vizsgálataink során alkalmazott, reakciókörülmények segítségével több esetben sikerült a reakciók hozamát növelni, a reakcióidőt csökkenteni ill. a reakcióelegyek feldolgozását egyszerűsíteni.

3. Aril-karbinolok palládiumkatalizált arilezési reakciói

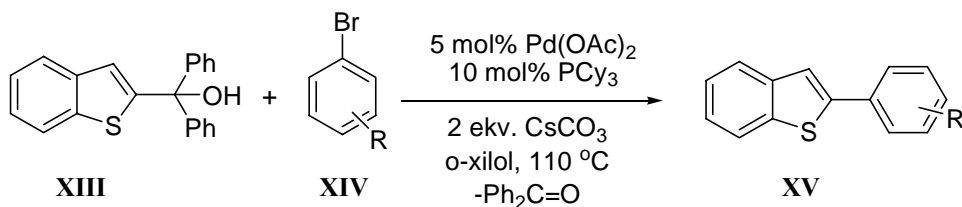
Doktori kutatásaim harmadik részterülete annak vizsgálata volt, hogy keresztkapcsolási reakciókban a fémorganikus partner kiváltható-e valamilyen karbinollal. Ilyen rendszereken (**X**) aromás halogenidek palládiumkatalizált reakciója két irányba is lejátszódhat, így két különböző termék keletkezésével kell számolni. Az egyik lehetséges út

az *orto*-arilezés (**XI**), míg a másik β -szén elimináció (*ipso*-arilezés, **XII**) néven vált ismertté az irodalomban. Elsődleges célunk a reakció szelektív tétel volt a vizsgált rendszereken a reakciókörülmények optimalálásával.



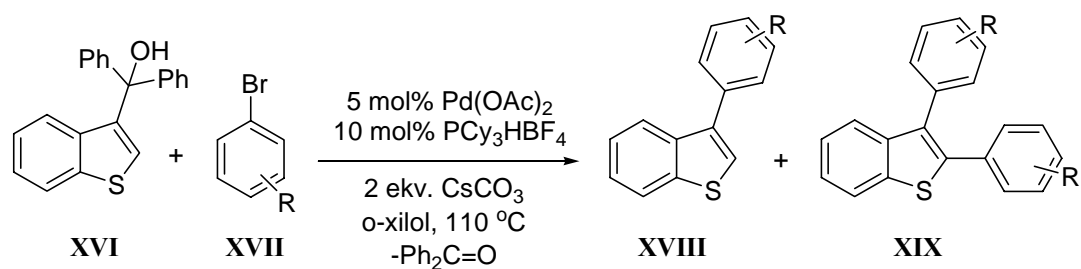
Karbinolok palládiumkatalizált arilezési reakciója során keletkező lehetséges termékek szerkezete

Részletesen vizsgáltuk benzol, tiofén, furán, benzofurán, és benzotiofén terciér-karbinol származékainak aromás halogenidekkel való palládiumkatalizált kapcsolását, különös tekintettel a reakciókörülmények (palládiumforrás, ligandum, bázis), valamint a reaktánsok szerkezetének a termékeloszlásra gyakorolt hatására. A reakciókat minden esetben inert körülmények között, argon atmoszférában vízmentes oldószerekben végeztük. A reakció lefutását GC-MS-el, illetve vékonyréteg-kromatográfiásan követtük.



*Az α,α -difenil-(benzo[*b*]tiofén-2-il)-metanol reakciója aromás halogenidekkel*

Kísérleteink alapján megállapítható, hogy érdemes szelektivitást csak a benzotiofén-származékokból kiinduló reakciókban sikerült elérnünk. A 2-benzotienil-karbinolok (**XIII**) reakcióiban az aril halogenidek (**XIV**) elektrondús, illetve elektronihiányos jellegétől, valamint sztérikus igényétől függetlenül minden esetben elfogadható illetve kiváló hozammal sikerült a kívánt **XV** *ipso*-kapcsolt termékeket izolálni.



Az α,α -difenil-(benzo[b]tiofén-3-il)-metanol reakciója aromás halogenidekkel

A továbbiakban vizsgáltuk az α,α -difenil-(benzo[b]tiofén-3-il)-metanol (**XVI**) reakcióját aromás halogenidekkel (**XVII**). Elvárásainkkal ellentétben minden esetben termékelegy keletkezését tapasztaltuk. A kísérleti eredmények azt mutatják az említett reakcióban az *ipso*-kapcsolással keletkező **XVIII** mono-, illetve az *ipso*-, és *orto*-kapcsolással keletkező **XIX** difenil-benzotiofén százalékos aránya nagymértékben függött az alkalmazott aril-halogenidről. A kivitelezett reakciók nagy részében a **XVIII** monoaril-benzotiofén-származékokat elfogadható hozamban izoláltuk.

III. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

Előadások:

- „Nitrogén heterociklusok palládiumkatalizálta előállítása”
Bíró A. Beatrix, Vincze Zoltán, Kotschy András;
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Ülés, 2004. május 20-21.
Balatonszemes, Magyarország.
- „Heterociklusos vegyületek átmenetifém-katalizált szintézise”
Bíró A. B., Faragó J., Nagy A., Novák Z., Kotschy A.
MKE vegyészkonferencia, 2005. június 28-30. Hajdúszoboszló, Magyarország.
- „Organic Moieties as Metal Surrogates in Cross-Coupling Reactions”
A. Beatrix Bíró, András Nagy, Tibor Nagy, Zoltán Novák, András Kotschy
Conference on Knowledge-based Materials and Technologies for Sustainable Chemistry
2005. június 1-5. Tallinn, Észtország.
- ”Tiofénészarmazékok palládiumkatalizált átalakítása”
Bíró A. Beatrix, Kotschy András
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Ülés, 2006. június 07. Balatonszemes, Magyarország.
- ”Organic Moieties as Metal Surrogates in Cross-Coupling Reactions”
A. Beatrix Bíró, M.Csékei, A. Nagy, Z. Novák, A. Kotschy,
1st European Chemistry Congress (1stECC), 2006. augusztus 27-31. Budapest, Magyarország.

Poszter előadások:

- „Palladium catalysed synthesis of nitrogen and oxygen heterocycles”
János Faragó, A. Beatrix Bíró, András Kotschy
XXI. European Symposium on Heterocyclic Chemistry, 2004. szeptember 12-15.
Sopron, Magyarország.
- “Organic moieties as metal surrogates in cross-coupling reactions”
A. Kotschy , A. Beatrix Bíró, A. Nagy, Z. Novák

13th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 13), 2005. július 17-21. Genf, Svájc.

- “Palladium catalyzed formation and functionalization of five membered heterocycles”
A. Beatrix Bíró, János Faragó, András Kotschy*
Frontiers in Catalysis, 2005. szeptember 8-10. Visegrád, Magyarország.
- “Palladium Catalyzed Arylation of Five Membered Heterocycles”
A. Beatrix Bíró, András Kotschy
Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2006), 2006. június 25-29. Tallinn, Észtország.

Tudományos publikációk:

- “Preparation of 2,6-dihalogeno- 8-substituted purin compounds and process for producing the same”.
András Kotschy, András Nagy, A. Beatrix Bíró
PCT Int.Appl.(2004) 36pp.WO 2004 065386
- “The Palladium- Catalyzed Preparation of Condensed Tetracyclic Heterocycles and their Application to the Synthesis of *rac*-Mangochinine”
Zoltán Vincze, A. Beatrix Bíró, Márton Csékei, Géza Timári, András Kotschy
Synthesis, **2006**, 1375-1386.
- ”Selective Palladium-Catalysed *ipso* Arylation of α,α –Disubstituted Benzo[b]thien-2-ylmethanols ith Aryl Bromides using PCy₃ as Ligand”
A. Beatrix Bíró, András Kotschy*
Eur. J. Org. Chem. **2007**, 6, 1905-1909.