

Heterociklusok szintézise és átalakítása fémorganikus reagensek alkalmazásával

doktori értekezés tézisei

Faragó János

okleveles vegyész

Témavezető: Dr. Kotschy András

habilitált egyetemi docens

Kémia Doktori Iskola

Vezető: Prof. Inzelt György

egyetemi tanár

Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

Programvezető: Prof. Horváth István Tamás

egyetemi tanár



Eötvös Loránd Tudományegyetem

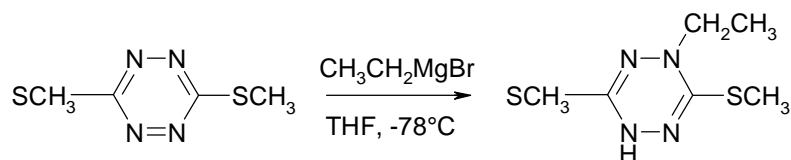
Kémiai Intézet

Budapest, 2008.

1. Bevezetés, célkitűzések

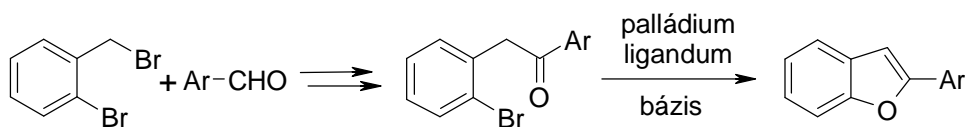
Napjaink szintetikus átalakításaiban fontos szerepet játszanak a fémorganikus reagensek. Mind katalitikus (pl. keresztkapcsolási reakciók, alkén metatézis, polimerizáció), mind sztöchiometrikus mennyiségben (pl. Grignard-reagensek, lítiumorganikus-reagensek) történő alkalmazásukra számos példát találunk. Kutatásaink is e két területhez kapcsolódnak.

Célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy különböző, általunk kiválasztott tetrazinszármazékok hogyan viselkednek fémorganikus reagensekkel szemben. Választásunk azért erre a vegyületcsaládra esett, mert elektronhiányos jellegükből eredően általában készségesen reagálnak nukleofilekkel. Kutatásaink előzményeként leírták, hogy a 3,6-bisz(metiltio)-tetrazinon Grignard-reagenssel egy egyedülállóan a tetrazinokra jellemző, ún. azofil-addíció játszódik le¹ (1. ábra). Vizsgálatunk célja annak megállapítása volt, hogy az alkalmazott fémorganikus reagens polaritása, és a tetrazinszármazék helyettesítőinek minősége miként változtatja a reakció lefutását. Reméltük, hogy az azofil addíciós útirány esetleg nukleofil szubsztitúcióra cserélhető.



1. ábra Azofil addíció 3,6-bisz(metiltio)-1,2,4,5-tetrazinon

Másik célkitűzésünk annak vizsgálata volt, hogy egy a közelmúltban leírt átmenetifém-katalizált gyűrűzárási reakció² kiterjeszhető-e benzofurán-származékok palládiumkatalizált szintézisére. A benzofurán-származékok szintézisét a nagy számban hozzáférhető aromás aldehidekből kiindulva kívántuk megvalósítani. A gyűrűzárás kulcsintermedierjei a 2. ábrán látható aril-brómbenzil-kezonok voltak.



2. ábra Benzofuránszármazékok szintézise

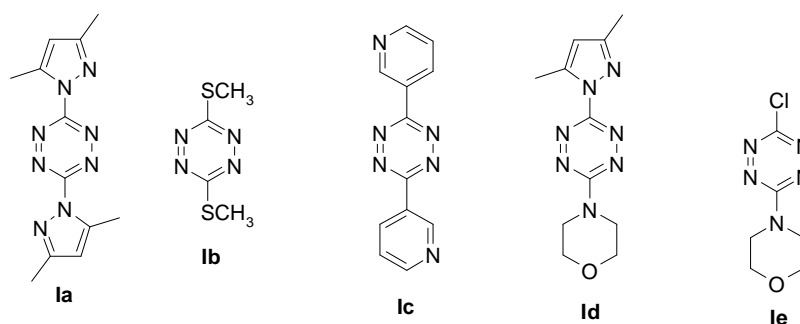
¹ M. C. Wilkes *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28 1163.

² Z. Vincze, A.B. Bíró, M. Csékei, G. Timári, A. Kotschy *Synthesis*, **2006**, 1375.

2. Saját eredmények

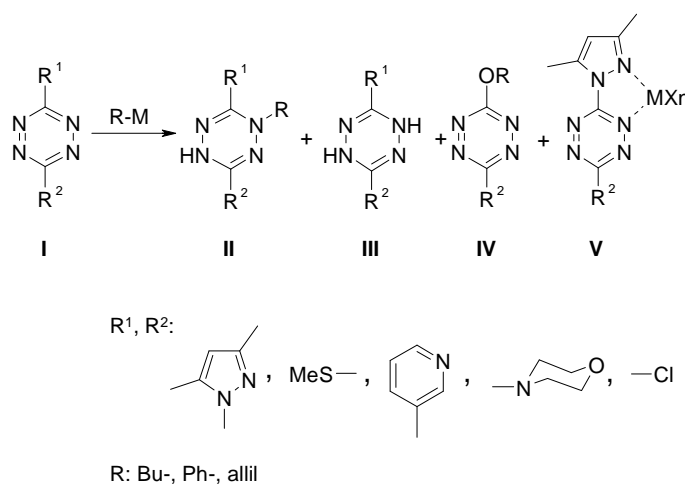
2.1. Tetrazinszámazékok reakciói fémorganikus reagensekkel

Doktori munkám első felében, különböző 3, 6-diszubsztituált tetrazinszámazékok (3. ábra, **Ia-e**) fémorganikus vegyületek hatására kiváltott reakcióit vizsgáltam. A kiindulási vegyületek kiválasztásánál szempont volt, hogy jó távozócsoportot is tartalmazzanak. Ezalól kivételt **Ic** képez, melyet összehasonlításként tettünk a sorozatba.



3. ábra Az általunk vizsgált tetrazinszámazékok

A kísérleteinkben használt fémorganikus reagensek egy része a kereskedelemben kapható volt, míg a többit n-butillítiumból és a megfelelő átmenetifémsóból transzmetallálással állítottuk elő. A fémorganikus reagenseket a megfelelő tetrazinszámazék -78°C -ra hűtött tetrahydrofurános oldatához, inert atmoszférában adagoltuk, majd feldolgozás és tisztítás után spektroszkópiai módszerekkel vizsgáltuk a keletkező termékek szerkezetét (4. ábra).

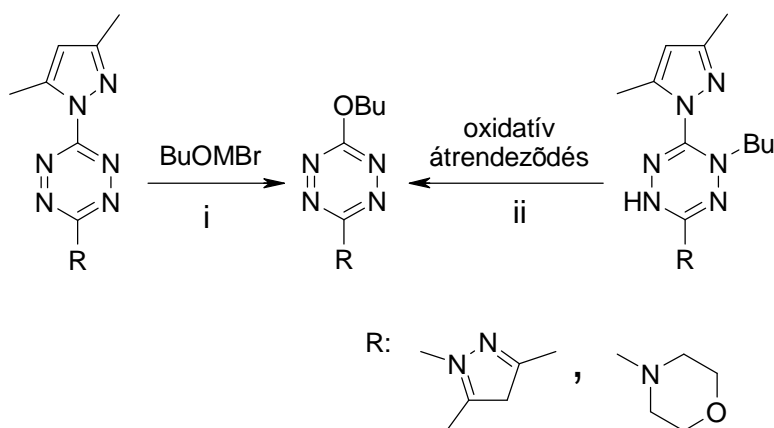


4. ábra Tetrazinszámazékok reakciói fémorganikus reagensekkel

A kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a tetrazinszámazékokon (**I**) fémorganikus reagensekkel kiváltott átalakításokban, a fő reakcióirány az ún. azofil-addíció, melynek során a belépő szerves csoport a tetrazingyűrű nitrogén atomjához kapcsolódik, és 1-4-dihidro-

tetrazinszármazékok (II) keletkeznek. Az alkalmazott fémorganikus reagensek minőségétől függően az azofil addíción kívül a tetrazingyűrű redukciójának (III), butoxid részlettel kiváltott nukleofil szubsztitúciónak (IV), illetve komplexképződésnek (V) a lejátszódását is megfigyeltük.

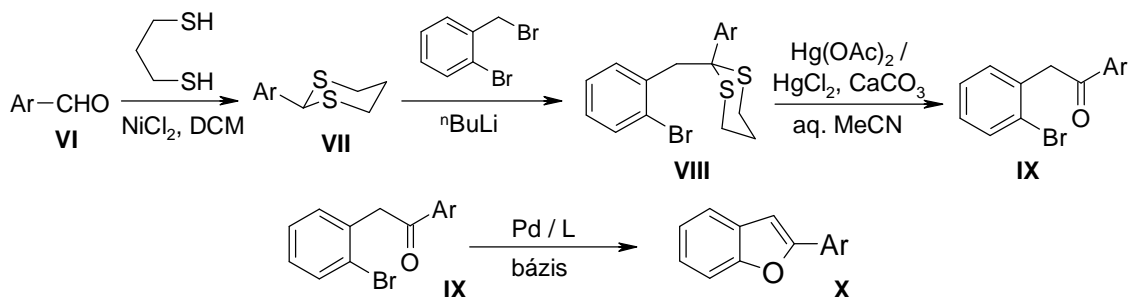
Vizsgálatokat folytattunk annak tisztázására, hogy a nukleofil szubsztitúciós reakció során beépülő butoxicsoport honnan származik. Megállapítottuk, hogy a reakciókörülményektől függően ennek beépüléséért vagy az oldószerként használt tetrahydrofuran redukzív gyűrűfelynyílásából keletkező fém-butoxid által kiváltott szubsztitúció felelős (5. ábra, *i* útírány), vagy a keletkező azofil termék szenved oxidatív átrendeződést a levegőben lévő oxigén hatására (5. ábra, *ii* útírány).



5. ábra Butoxitetrazin keletkezésének lehetséges módjai

II. Benzofuránszármazékok szintézise

Doktori munkám második felében, benzofurán-származékok előállítását vizsgáltam aril-brómbenzil-kezonokból. Az általunk kidolgozott eljárás kiindulási anyagai az egyszerűen hozzáférhető aromás aldehidek voltak. A 6. ábrán bemutatott szintézisút főbb lépéseit az alábbiakban ismertetem.



6. ábra Benzofurán-származékok szintézise

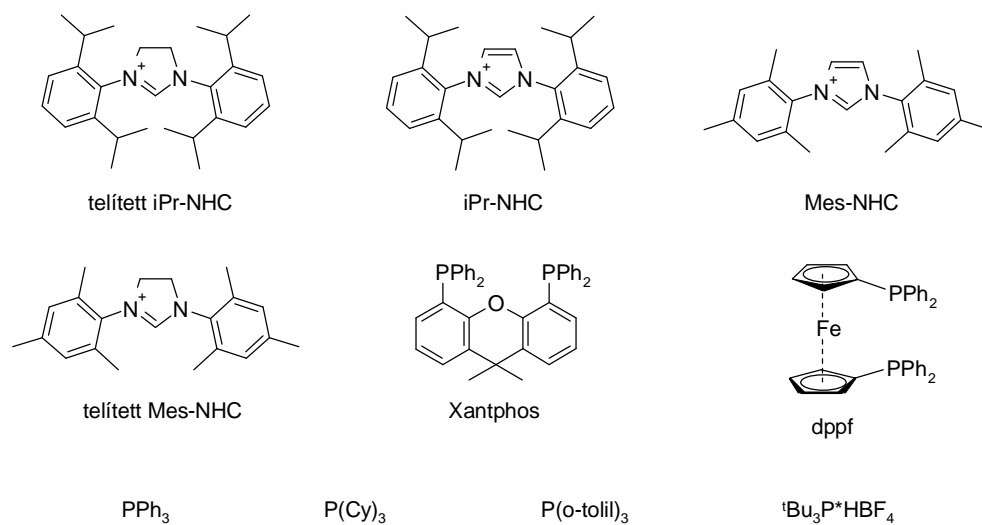
- A szintézis első lépésében kiváló hozammal sikerült előállítani aromás aldehidekből a megfelelő 2-es helyzetben szubsztituált ditiánokat (**VII**).
- A szintézis második lépéseként szolgáló benzilezési reakcióban jó hozammal állítottunk elő ditián-védett ketonokat (**VIII**) az aril-ditiánok deprotonálásával és *o*-brómbenzil-bromiddal végzett alkilezésével.
- A ditián védett ketonok (**VIII**) védőcsoportjának eltávolítását változó hozammal sikerült megvalósítanunk és megállapítottuk, hogy a gyűrűzárás lépés kiindulási anyagául szolgáló 2-aril-2-(2-brómbenzil)-ketonok (**IX**) előállítása bizonyos esetekben nehézségekbe ütközik. Amennyiben az 1,3-ditián 2-es helyzetében 4-piridil, vagy *orto*-helyettesített aromás csoport található, a ditián védőcsoport eltávolítása nem, vagy csak igen rossz hatékonysággal kivitelezhető.
- Elvégeztük a 2-aril-2-(2-brómbenzil)-ketonokból (**IX**) 2-aril-benzofuránokhoz (**X**) vezető palládiumkatalizált gyűrűzárás reakciókörülményeinek optimalizálását.

A reakció optimális hőmérséklete 100-110 °C. Alacsonyabb hőmérsékleten a reakciósebesség jelentősen lecsökken, magasabb hőmérsékleten pedig a kiindulási anyag bomlását tapasztaltuk.

A rendelkezésükre álló több palládiumforrások közül (Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, allil-palládium-klorid) gyűrűzárás reakciót a Pd₂(dba)₃, valamint a Pd(OAc)₂ használata esetén tapasztaltunk.

Megvizsgáltuk a gyűrűzárás reakció lefutásának bázisfüggését, és megállapítottuk, hogy fontos a bázis megfelelő megválasztása. Míg Cs₂CO₃ alkalmazásával jó kitermeléssel kivitelezhető a benzofuránváz kiépítése, addig az általunk kipróbált többi bázis (K₂CO₃, TEA, DIPA, DIPEA, NaOMe, ^tBuOK) használata esetén nem keletkezett a kívánt termék.

Vizsgáltuk a különböző ligandumok alkalmazhatóságát a gyűrűzárás reakcióban. A 7. ábrán bemutatott ligandumok közül érdemi gyűrűzárás reakciót csak a Xantphos és az *i*Pr-NHC-ligandumok használatakor észleltünk. A ligandumok és oldószerek használhatóságának vizsgálatokor megállapítottuk, hogy kiemelt szerepe van a ligandum és oldószer megfelelő összepárosításának, ugyanis míg a poláris DMA-ban illetve DMF-ben a Xantphos ligandum bizonyult hatékonynak, addig az apoláris *o*-xilolban az *i*Pr-NHC-ligandumok szerepelnek jól, s a Xantphos használatakor gyakorlatilag nem keletkezik a várt benzofuránszármazék.



7. ábra A katalízisben általunk kipróbált ligandumok

- Az optimalizált gyűrűzárási körülmények között sikeresen megvalósítottuk nyolc benzofurán-származék szintézisét. A reakció hatékonysága jelentősen függött az arilcsoport milyenségétől.

3. Tudományos közlemények, előadások és poszterek

Közlemények

1. The azaphilic addition of organometallic reagents on tetrazines: scope and limitations

János Faragó, Zoltán Novák, Gitta Schlosser, Antal Csámpai and András Kotschy

Tetrahedron, **2004**, 60, 1991-1996.

2. The 'Inverse Electron-Demand' Diels-Alder Reaction in Polymer Synthesis – 5. Preparation and Model Reactions of some Electron-Rich Bis-dienamines.

András Kotschy, János Faragó, Antal Csámpai, David M. Smith

Tetrahedron, **2004**, 60, 3421-3425.

3. The synthesis of benzo[*b*]furans in the palladium-NHC catalyzed ring closure of *o*-bromobenzyl ketones

János Faragó, András Kotschy

közlésre elküldve

Előadások

1. Új tetrazinszármazékok szintézise

Faragó János, Novák Zoltán, Kotschy András

MTA Heterociklusos kémiai munkabizottsági ülés

Balatonszemes, **2001**.

2. The selective synthesis of new tetrazine derivatives

János Faragó, Zoltán Novák, András Kotschy

18th International Congress on Heterocyclic Chemistry

Yokohama, Japan, **2001**, Abstracts D-25

3. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Heterocyclic Compounds

Beatrix Bostai, Márton Csékei, János Faragó, Zoltán Novák, Zoltán Vincze and András Kotschy

Hungarian-American Workshop on Molecular Catalyst Design for Green Chemistry

Budapest, Magyarország, **2002**, Abstracts p. 12.

4. Metal Mediated Synthesis of Heterocyclic Compounds

János Faragó, Zoltán Novák, András Kotschy

Invited lecture at the University of Miami

University of Miami at Coral Gables, FL, USA **2002**.

5. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Heterocyclic Compounds

Beatrix Bostai, Márton Csékei, János Faragó, Zoltán Novák, Zoltán Vincze and András Kotschy

Green Chemistry in Hungary Symposium

Budapest, Magyarország, **2002**.

6. Átmenetifém-katalízis a heterociklusos kémiában

Bostai Beatrix, Csékei Márton, Faragó János, Nagy András, Novák Zoltán, Vincze Zoltán,

Timári Géza és Kotschy András

MTA Bruckner termi előadás

Budapest, **2002**. október 25.

7. Tetrazinok reakciói nukleofilekkel – hol történik a támadás
Bostai Beatrix, Faragó János, Novák Zoltán, Lévay Béla, Kotschy András
MTA Elméleti Szerveskémi munkabizottsági ülés
Budapest, **2003**.
8. Azofil addíció heterociklusokon: tények és feltételezések
Faragó János, Lőrincz Krisztián, Novák Zoltán, Kotschy András
MTA Heterociklusos kémiai munkabizottsági ülés
Balatonszemes, **2003**, Május 27-28.
9. Tetrazinok reakciói nukleofilekkel
Bostai Beatrix, Faragó János, Novák Zoltán, Kotschy András
MKE Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, **2003**, Abstracts
10. Tetrazinok szelektív átalakításai nukleofilekkel
Beatrix Bostai, János Faragó, Márton Csékei, Zoltán Novák, and András Kotschy
EMT Vegyészkonferencia
Kolozsvár, **2003**, Abstracts p. 250.
11. Elektronhiányos nitrogén-heterociklusok reakciói fémorganikus reagensekkel
Lőrincz Krisztián, Faragó János, Nagy Tibor, Csámpai Antal, Kotschy András
MTA Elméleti szerveskémi munkabizottsági ülés
Budapest, **2005**.
12. Heterociklusos vegyületek átmenetifém-katalizált szintézise
Bíró A. Beatrix, Faragó János, Nagy András, Novák Zoltán, Kotschy András
MKE Vegyészkonferencia, Előadásösszefoglalók, p. 32.
Hajdúszoboszló, **2005**.

Poszterek

1. Synthesis of new tetrazine derivatives
Zoltán Novák, János Faragó, András Kotschy
Winter School on Organic Reactivity;
January 7-14, **2001**, Bressanone, Italy, PO B/25
2. Új tetrazinszármazékok szintézise
Faragó János, Novák Zoltán, Csámpai Antal, Kotschy András
MKE Országos Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, **2001**, Előadásösszefoglalók PO-20
3. Selective synthesis of new tetrazine derivatives
János Faragó, Zoltán Novák, András Kotschy
18th International Congress on Heterocyclic Chemistry
Yokohama, Japan, **2001**, Abstracts 2-PO-113
4. Selective synthesis of new tetrazine derivatives
János Faragó, Zoltán Novák, Beatrix Bostai and András Kotschy
Bürgenstock Conference on Stereochemistry
Bürgenstock, Switzerland, **2002**.

5. The synthesis of non-symmetrical tetrazines
János Faragó, Zoltán Novák, Beatrix Bostai and András Kotschy
9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry
Tatranska Lomnica, Slovakia, **2001**, Abstracts PO-67
6. The synthesis of new tetrazine derivatives
János Faragó, Zoltán Novák, Beatrix Bostai and András Kotschy
Gordon Research Conference on Heterocyclic Chemistry
Newport, RI, USA, **2002**.
7. Metal mediated synthesis of asymmetrically substituted tetrazine derivatives
Zoltán Novák, János Faragó, Beatrix Bostai and András Kotschy
2nd Balticum Organicum Symposium
Vilnius, Lithuania, **2002**, Abstracts
8. The first cross-coupling reactions on tetrazines
Zoltán Novák, János Faragó, Beatrix Bostai and András Kotschy
13th International Symposium on Homogenous Catalysis
Tarragona, Spain, **2002**, Abstracts P-127
9. Cross-coupling vs. azaphilic addition of organometallic reagents and tetrazines
Zoltán Novák, János Faragó, Beatrix Bostai, András Kotschy
9th International Kyoto Conference on Organic Chemistry
Kyoto, Japan, **2003**, Abstracts PB-062
10. Unprecedented Nucleophilic Attack on Tetrazines by Heterocyclic Carbenes
Beatrix Bostai, János Faragó, Zoltán Novák, András Kotschy
Summer School on Green Chemistry
Velece, Olaszország, **2004**.
11. Palladium catalysed synthesis of nitrogen and oxygen heterocycles
János Faragó, A. Beatrix Bíró, András Kotschy
21st European Colloquium on Heterocyclic Chemistry
Sopron, September 12-15, **2004**, Book of abstracts MP-33
12. Azaphilic addition – a transformation unique to heterocycles
Krisztián Lőrincz, János Faragó, András Kotschy
21st European Colloquium on Heterocyclic Chemistry
Sopron, September 12-15, **2004**, Book of abstracts TP-04
13. Azaphilic addition - the irregular attack of organometallic reagents on heterocycles,
Synthesis of 6-ethynylpurine derivatives with palladium catalysis
Krisztián Lőrincz, Tibor Zs. Nagy, Antal Csámpai, János Faragó, András Kotschy
XVI FEChem Conference on Organometallic Chemistry
Budapest, September 3-8, **2005**, Abstracts p. 250.
14. Palladium catalyzed formation and functionalization of five membered heterocycles
János Faragó, A. Beatrix Bíró, András Kotschy
Frontiers in catalysis symposium
Visegrád, September 8-10, **2005**, Book of abstracts