

# Aromás és heteroaromás vegyületek funkcionalizálása rézkatalizált átalakításban és hipervalens jodónium sók segítségével

doktori értekezés tézisei

**Gonda Zsombor**

okleveles vegyész



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola,

Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

A doktori iskola vezetője: Dr. Inzelt György, DSc

*egyetemi tanár*

Programvezető: Dr. Perczel András, DSc

*egyetemi tanár*

Témavezető: Dr. Novák Zoltán, PhD

*egyetemi adjunktus*

Budapest, 2016

## Bevezetés

Doktori munkámnak egyik fő célja, egy hatékony és széles körben alkalmazható rézkatalizált trifluormetilezési reakció kidolgozása volt, amely kiterjeszhető számos heterociklusos szubsztátumra is. A másik cél hipervalens jódvegyületekkel kiváltott oxidatív körülmények között lejátszódó kapcsolási reakciók vizsgálta és *N*-arilezett pirazol származékok előállítása volt.

Az irodalomban eddig megjelent C-H aktiváláson alapuló, általában gyökös mechanizmus szerint lejátszódó trifluormetilezési reakciók hátránya, hogy csak magas hőmérsékleten mennek végbe, legtöbb esetben nem szelektívek, ezáltal csak speciális esetben alkalmazhatóak.<sup>1</sup> Az átmenetifém-katalizált reakciók esetén a trifluormetil-csoport forrását jelentő reagens, nagy feleslegben történő alkalmazása vagy magas ára jelenthet problémát.<sup>2</sup> A leggyakrabban alkalmazott nemesfémeknek jelentősen megnövelik az egyes eljárások költségét. A költségek csökkentése érdekében felmerül az igény olyan olcsóbb és nagyobb mennyiségben elérhető fémek alkalmazására, mint például a réz<sup>3</sup> vagy a vas.<sup>4</sup> Egy másik lehetséges megoldás a fémek jelenléte nélkül kivitelezett kapcsolási reakció. Ez utóbbi azonban igazi kihívást jelent napjainkban is. Különös tekintettel arra, hogy az ilyen típusú reakciók igen érzékenyek lehetnek a reakció komponenseiben, nyomokban jelenlevő átmenetifémekre. A közelmúltban hipervalens jódvegyületek jelenlétében számos szén-szén és szén-heteroatom kötés kialakításával járó kapcsolási reakciót dolgoztak ki, azonban bizonyos esetekben átmeneti fém nélkül is megvalósíthatóvá váltak ezek az átalakítások.<sup>5</sup>

## Saját eredmények

### 1. Aril-jodidok rézkatalizált trifluormetilezési reakciójának vizsgálata

Az irodalmi előzmények alapján egy ígéretesnek tűnő trifluormetilező reagens a trifluormetil-trimetilborát káliumsójának alkalmazhatóságát vizsgáltuk rézkatalizált trifluormetilezési eljárásban. A vizsgálatokhoz előállítottuk a szükséges trifluormetil-trialkilborátsókat a megfelelő trialkilborátokból (**1. ábra**).<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dolbier, W. R. Jr., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557–1584.

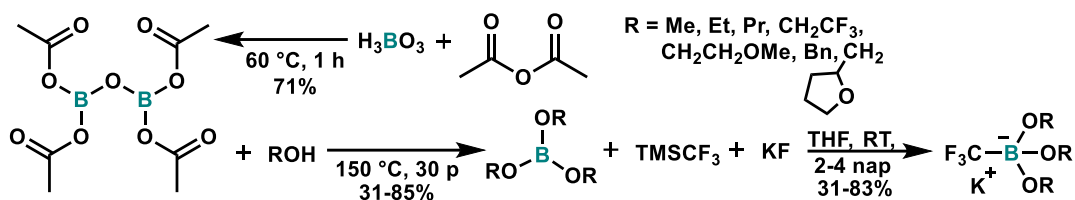
<sup>2</sup> a) Nagib, D. J.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224–228. b) Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528. c) Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9034–9037.

<sup>3</sup> Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909–1911.

<sup>4</sup> Uraguchi, D.; Yamamoto, K.; Ohtsuka, Y.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *Appl. Catal., A* **2008**, *342*, 137–143.

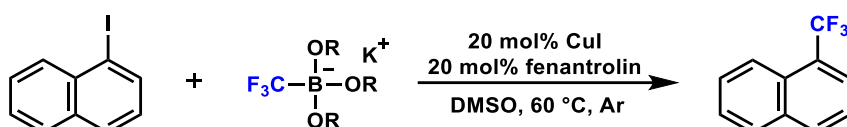
<sup>5</sup> Malmgren, J.; Santoro, S.; Jalalian, N.; Himo, F.; Olofsson B., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10334–10342.

<sup>6</sup> Knauber, T.; Arikian, F.; Rösenthaller, G.-V.; Gooßen, L. J. *Chem.–Eur. J.*, **2011**, *17*, 2689–2697.



1. ábra Trialkilborátok és kálium trifluormetil-trialkilborátok előállítása

A trifluormetil-trialkilborátsók reaktivitását 1-jódnaftalin trifluormetilezési reakciójában hasonlítottuk össze (2. ábra). Megállapítottuk, hogy a szénlánc hosszának növekedésével csökkent a sók reaktivitása, és a trifluormetil-trimetilborát kálium sója a legaktívabb, leghatékonyabb trifluormetilezőszer.

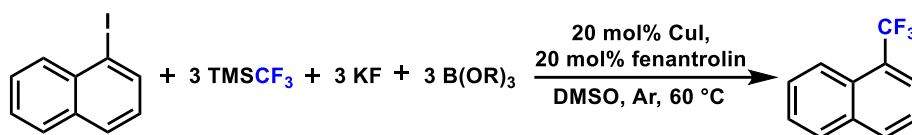


2. ábra A trifluormetil-trialkilborát sók reakciója jódnaftalinnal

Elvégeztük a trifluormetil-trimetilborát kálium só reaktivitásának vizsgálatát különböző réz(I)vegyület és ligandum jelenlétében kivitelezett kapcsolási reakciókban. Megállapítottuk, a fenantrolin ligandumként történő alkalmazása biztosítja a leghatékonyabb katalitikus rendszert a kívánt trifluormetilezéshez.

Az eljárás reprodukálhatóságának vizsgálata során megállapítottuk, hogy a kapcsolási reakció érzékeny a víz jelenlétére. A borátsók stabilitásának vizsgálatával bizonyítottuk, hogy a nem megfelelő tárolási körülmények között a trifluormetilborátsó gyorsan átalakul és elveszíti aktivitását. Az összehasonlító kísérletek eredményei alapján megállapítottuk, hogy az elkészített só -20 °C-os fagyasztó-szekrényben és argon védőgáz alatt kell tárolni, így aktivitása hetekig megtartható.

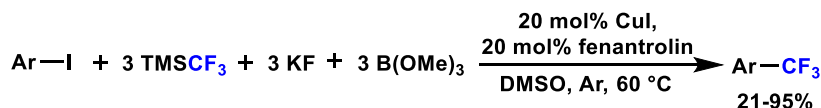
A borátsó tárolási problémáinak megoldására, olyan rézkatalizált eljárást dolgoztunk ki melyben a trifluormetilező reagenst *in situ* állítható elő a reakcióelegyben. Megvizsgálva ezen lehetőséget, úgy találtunk, hogy dimetilszulfidban trifluormetil-trimetilszilánból és trimetilborátból kálium-fluorid hatására keletkezik a trifluormetil-trimetilborát. A borátsó reakciókörülmények közötti kialakulását nem zavarja sem a katalizátor sem a ligandum jelenléte. Megállapítottuk, hogy aril-jodidok jelenlétében a trifluormetilezés gyorsabban és nagyobb hatékonysággal lejátsszódik, mint a frissen izolált sóval végzett átalakításban. Az *in situ* generált borátsóval végzett trifluormetilezés körülményeit optimáltuk, és azt találtuk, hogy az általunk használt modellreakcióban 20-20 mol% katalizátor és ligandum jelenlétében DMSO oldószerben 60 °C-on 4 óra alatt elérhető volt a teljes konverzió (3. ábra).



3. *ábra* Trifluorometilezés *in situ* generált borátsóval

Megállapítottuk, hogy a reakcióidő a  $\text{TMSCF}_3$  és a  $\text{B(OMe)}_3$  lassú beadagolásával tovább csökkenthető és reaktívabb jódvegyületek esetén a reaktánsok feleslegének kétharmada is elegendő a teljes konverzió eléréséhez. Megvizsgáltuk a reagens felesleg okait és úgy találtuk a kálium-fluorid nemcsak a  $\text{TMSCF}_3$  bomlására van hatással és ezáltal elősegíti a trifluorometilborátok képződését, de emellett az alkil-borátot is bontja ezzel párhuzamosan. Következtetésként elmondható, hogy a két egymással versengő folyamat miatt kell a 3 ekvivalens borátsóból vagy az *in situ* generáláshoz a reagensekből.

Az *in situ* generált borátsóval végzett trifluorometilezés preparatív alkalmazhatóságának vizsgálata során megállapítottuk, hogy mind elektronküldő, mind pedig elektronszívó csoportokat tartalmazó aromás jodidok esetében is hatékonyan elvégezhető az átalakítás az általunk kidolgozott eljárás segítségével. A funkciós csoport tolerancia vizsgálata során azt találtuk, hogy az aromás jodidokon jelen levő szabad -NH és -OH csoportokat a trifluorometilezés előbb megfelelő védőcsoporttal való ellátása szükséges. (4. *ábra*)



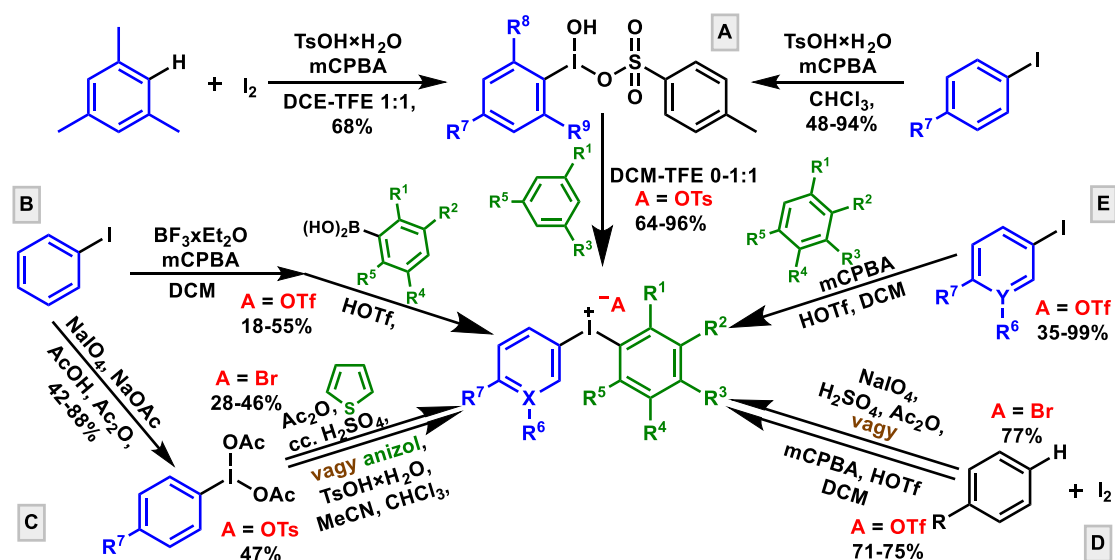
4. *ábra* Aromás és heteroaromás trifluorometilszármazékok előállítása

Az általunk kidolgozott új trifluorometilezési eljárás szerves szintézisekben történő alkalmazhatóságát aromás és heteroaromás jodidokon elvégzett kapcsolási reakció segítségével mutattuk be. A szintézisek eredményeként 21-95% közötti kitermelésekkel izoláltunk 28 trifluorometil-csoporttal ellátott aromás illetve heteroaromás vegyületet. A kutatás során elért eredményeinket az *Organic Letters* folyóiratban publikáltuk.

## 2. *N*-arilpirazolok előállíthatóságának vizsgálata

A arilezésének vizsgálatához a megfelelő diariljodónium só szintézisét valósítottuk meg, irodalmi eljárások felhasználásának segítségével.<sup>7</sup>

<sup>7</sup> a) Merritt, E.; Carneiro, V. M.; Silva Jr., L. F.; Olofsson, B.; *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7416–7419. b) Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4602–4607. c) Bielawski, M.; Olofsson, B.; *Chem. Commun.*, **2007**, 2521–2523. d) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2610–2618. e) Ross, T. L., *Ph. D. Thesis*, Köln University, Germany **2005**.



5. ábra Diariljodóniumsó előállítási reakciók

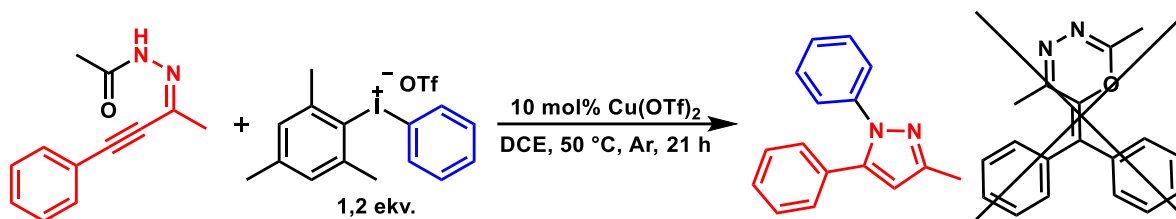
A diariljodóniumsók előállításakor a reakciók kiválasztásánál elsősorban a minél jobb hozamot és a legkevesebb reakciólépést tartottuk fontosnak. Az öt féle előállítási reakcióval összesen 49 különböző szimmetrikus és nem-szimmetrikus diariljodóniumsót állítottunk elő (5. ábra).

## 2.1. *N*-arilpirazolok előállítása jodóniumsók segítségével

Kutatócsoportunkban régebb óta foglalkozunk diariljodóniumsókkal elvégzett rézkatalizált átalakítások vizsgálatával.<sup>8</sup> Ezekben a folyamatokban a nukleofil amidcsoportok és az elektrofil hármaskötések között rézkatalizátor segítségével nemcsak gyűrűzárás történik, hanem a jelenlevő diariljodóniumsó segítségével arilezési reakció is végbemegy. Doktori munkám során új gyűrűzárási reakciók vizsgálatával, és nitrogén heterociklusos vegyületek arilezési reakciójának vizsgálatával foglalkoztam.

Kutatásaink kezdetén elvégzett kísérletekben, egy modellvegyületként előállított hármaskötést tartalmazó *N*-acetilhidrazon származék jodóniumsóval történő reakcióját vizsgáltuk a korábbi gyűrűzárások során alkalmazott katalitikus körülmények között. Megállapítottuk, hogy a reakcióban a várt oxadiazol helyett *N*-arilpirazol keletkezik, melynek szerkezetét az NMR mérések is igazolták (6. ábra).

<sup>8</sup> a) Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5654–5657. b) Székely, A.; Sinai, Á.; Tóth, E. B.; Novák, Z. *Synthesis*, **2014**, *14*, 1871–1880. c) Sinai, Á.; Vangel, D.; Gáti, T.; Bombicz, P.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4136–4139. d) Aradi, K.; Novák, Z. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 371–376.



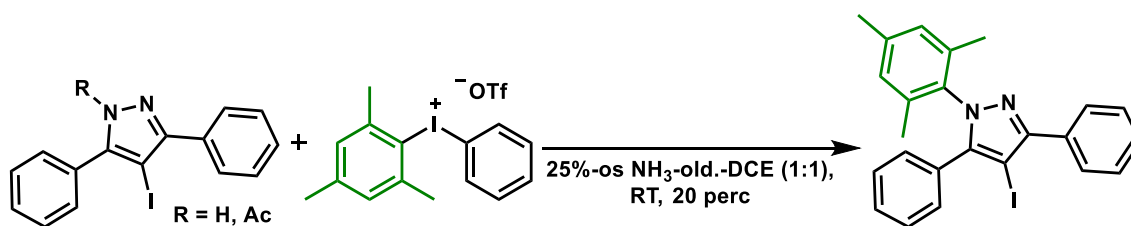
6. ábra A fenilbutilnil-hidrazonnal végrehajtott próbareakciók

Az irodalmi NMR eltolódásokkal összehasonlítva megbizonyosodhattunk, hogy az **6. ábrán** látható 1-*N*,5-bifenil-3-metilpirazol keletkezett. A képződött termék, tehát nem az acetilcsoport oxigénjén keresztül 6-*exo-dig* gyűrűzárással jön létre, hanem egy dezacetilezés kíséretében 5-*endo-dig* gyűrűzárás történik a diariljodóniumsókkal kiváltott indol szintézisekhez hasonlóan.

A jodóniumsót felépítő aromás csoportokon különböző pozíciókban elhelyezkedő szubsztituensek reakcióra gyakorolt hatását megvizsgálva, azt találtuk, hogy a aril(mezitil)-jodóniumsók közül csak a *meta*- és *para*-szubsztituált fenilcsoportok esetén keletkezik termék. *Orto*-szubsztituált aril(mezitil)jodónium triflátok esetén nem képződött termék a kiindulási anyag változatlan maradt. Azonban az átalakításban alkalmazható jodóniumsókkal elvégzett reakciókban a legjobb esetben is csak 43%-os kitermeléssel tudtuk izolálni a megfelelő terméket.

A reakciókörülmények, valamint a reakcióelegy feldolgozásának módosításával hatékonyabb eljárást dolgoztunk ki *N*-arilpirazolok jodóniumsók segítségével történő előállítására. Megállapítottuk, hogy vizes ammónia oldat hozzáadásával a kitermelés hatékonysága jelentős mértékben növelhető. A gyűrűzárási reakció paramétereinek további optimalása során megállapítottuk, hogy az enyhén bázikus körülmények között kivitelezett reakció nem igényli a rézkatalizátor jelenlétét.

A reakció paramétereinek megváltozásával jelentős szelektivitásváltozást tapasztaltunk. Az eredmények azt mutatták, hogy a reakció szelektivitása a fenil(mezitil)jodónium triflát esetében éppen ellentétes a korábbi réz jelenlétében lejátszódó arilezési reakciók szelektivitásával (**7. ábra**).



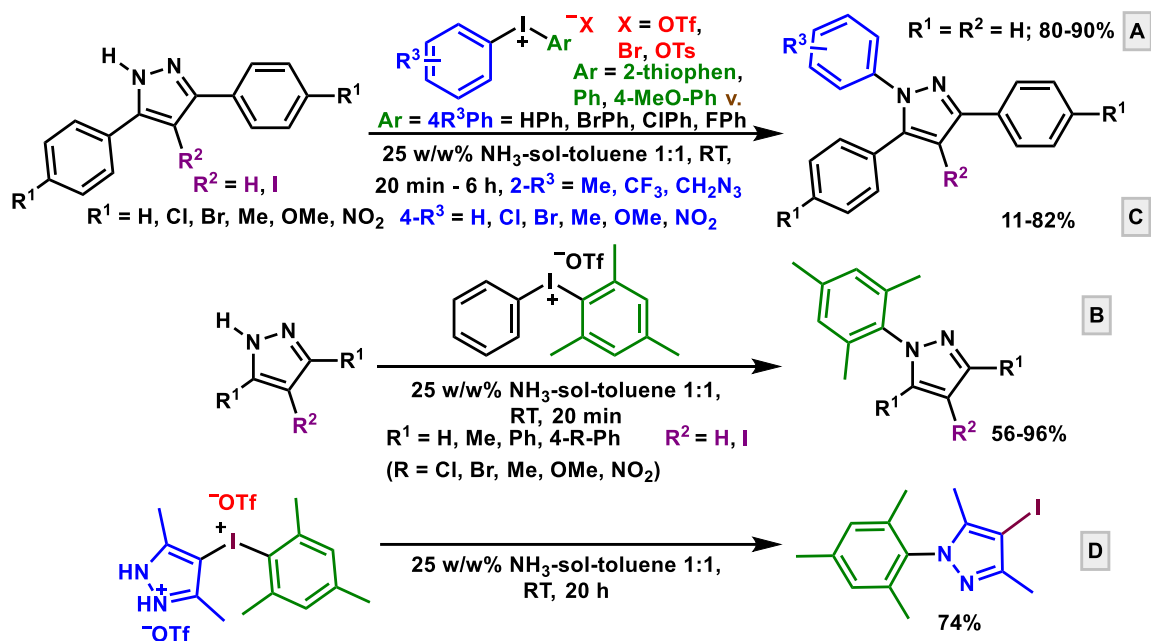
7. ábra Védőcsoport eltávolítás és arilezés 20 perc alatt

A gyűrűzárással egybekötött arilezési reakciók vizsgálatát követően figyelmünket a pirazolszármazékok *N*-arilezésének lehetőségei felé fordítottuk. Megállapítottuk, hogy az NH- vagy *N*-acil-pirazolok jodóniumsókkal történő *N*-arilezéséhez a vízzel nem elegyedő oldószerek (toluol, DCM, DCE) a legalkalmasabbak. Bázisként nemcsak az ammónia, hanem más szerves bázisok megfelelő töménységű vizes oldata (1 M NaOH, 1 M <sup>t</sup>BuOK, 25 m/m%-os K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldat) is alkalmasnak bizonyult.

A reakció lehetséges gyökös mechanizmusát, egy alkalmas gyökfogó a tetrametilpiperidin-oxid (TEMPO) jelenlétében végzett reakció eredménye alapján kizártuk, mivel a TEMPO jelenlétében nem tapasztaltunk számottevő konverzió csökkenést, a gyökfogó nélkül kivitelezett átalakításokhoz képest. Ezek alapján a diariljodóniumsó feltételezhetően nem gyökös mechanizmus szerint reagál a bázikus közegben.

A szelektivitást befolyásoló tényezőket számos diariljodóniumsó felhasználásával vizsgáltuk. Az eredmények alapján megállapítottuk, hogy a diariljodóniumsókat felépítő aromás gyűrűk elektronikus és szterikus tulajdonságai nagymértékben befolyásolják az arilezési reakció szelektivitását. Megállapítottuk, hogy a jodóniumsó azon aromás gyűrűje kapcsolódik a pirazol nitrogénjéhez a reakció során, amelyik több *orto*-szubsztituenszt tartalmaz. Eltérő elektronikus tulajdonságú szubsztituensek esetében egy *orto*-helyzetű szubsztituens még nem feltétlenül elegendő a reakció szelektívvé válásához. Azonban, ha az egyik arilcsoport kellően elektrondús anizol, trimetoxibenzol vagy tiofén, akkor ez alkalmas „át nem adódó” csoport lehet. Ez heterociklusos jodóniumsók esetén előnyös, mert szimmetrikus változatok előállítása nehézkes vagy nem lehetséges.

A szelektív *N*-arilezést biztosító jodóniumsók felhasználásával preparatív méretben is elvégeztük az *N*-arilezési reakciókat. 3,5-difenil-pirazol esetében 80-90%-os kitermeléseket értünk el szobahőmérsékleten 20 perc és 4 óra közötti reakcióidővel (**8. ábra, A**). A reakcióban további szimmetrikusan szubsztituált pirazolokat is kipróbáltunk melyekből nemcsak az *N*-mezitil származékaikat állítottuk elő 20 perc reakcióidő alatt 56-96%-os kitermelésekkel (**8. ábra, B**), de ahol lehetőség volt rá, az 1,3,5-triaril-pirazolokat is előállítottuk (**8. ábra, C**). Összességében 32 *N*-arilpirazolt állítottunk elő, melynek többsége az irodalomban még le nem írt molekula.



8. ábra *N*-aril pirazolok előállítása

Egy példán megmutattuk, hogy pirazolil részletet tartalmazó jodónium só intramolekuláris reakcióba vihető (8. ábra, D) és így hasonlóan jó kitermeléssel, aril-jodid melléktermék keletkezése nélkül, állítható elő *N*-mezitil-3,5-dimetil-4-jódpirazol, mintha az NH pirazolszármazékot fenil(mezitil)jodónium trifláttal reagáltatnánk.

A témához kapcsolódó eredményeinket a *Chemistry - A European Journal* folyóiratban publikáltuk.



## A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények

- 1) "Efficient Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Aromatic and Heteroaromatic Iodides: The Beneficial Anchoring Effect of Borates" Zsombor Gonda, Szabolcs Kovács, Csaba Wéber, Tamás Gáti, Attila Mészáros, András Kotschy, Zoltán Novák *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4268-4271. doi: 10.1021/ol501967c
- 2) "Transition-Metal-Free *N*-Arylation of Pyrazoles with Diaryliodonium Salts" Zsombor Gonda, Zoltán Novák, *Chemistry A European Journal*, **2015**, *21*, 16801–16806. DOI: 10.1002/chem.201502995

## Egyéb közlemények

- 3) "Iron-surfactant nanocomposite-catalyzed benzylic oxidation in water" Fruzsina Szabó, Bálint Pethő, Zsombor Gonda, Zoltán Novák *RSC Advances* **2013**, Advance Article DOI: 10.1039/C3RA22856H
- 4) "Evaluation of bis-triphenylphosphano-copper(I)-butyrate ( $C_3H_7COOCu(PPh_3)_2$ ) as catalyst for the synthesis of 1-(D-glycopyranosyl)-4-substituted-1,2,3-triazoles" Éva Bokor, Csaba Koppány, Zsombor Gonda, Zoltán Novák, László Somsák, *Carbohydr. Res.*, **2012**, *351*, 42-48.
- 5) "Efficient synthesis of deuterated 1,2,3-triazoles" Zsombor Gonda, Krisztián Lőrincz, Zoltán Novák, *Tetrahedron Letters*, **2010**. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.09.097
- 6) "Dramatic Impact of ppb levels of Palladium on the "Copper-Catalyzed" Sonogashira Coupling" Zsombor Gonda, Gergely L. Tolnai, Zoltán Novák, *Chemistry A European Journal*, **2010**, DOI: 10.1002/chem.201001880
- 7) "Highly active copper catalysts for azide-alkyne cycloaddition" Zsombor Gonda, Zoltán Novák, *Dalton Transactions*, **2009**, DOI: 10.1039/b920790m

## Szóbeli előadások

- 1) „Pirazolszármazékok hatékony, fém nélküli oxidatív *N*-arilezése” Gonda Zsombor, Novák Zoltán, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági ülés, 2014. május 21-23. Balatonszemes, szóbeli
- 2) „Réz-katalizátorok szintézise és alkalmazása cikloaddíciós reakcióban” Gonda Zsombor, Novák Zoltán, MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági ülés, 2009. május 20-22. Balatonszemes, szóbeli

## Poszter előadások

- 1) „Efficient Transition-metal-free *N*-arylation of Pyrazoles with diaryliodonium salts” Gonda Zsombor, Novák Zoltán, BDSHC, Balatonalmádi, 2015. június, poszter

- 2) „In Situ Generated Trifluoromethyl Alkylborate Salts - a Simply Method for Copper Catalyzed Trifluoromethylation of Aromatic and Heteroaromatic Iodide” Gonda Zsombor, Kovács Szabolcs, Králl Péter, Wéber Csaba, Gáti Tamás, Mészáros Attila, Kotschy András, Novák Zoltán, ICOS, Budapest, 2014. június, poszter
- 3) „Copper catalyzed trifluoromethylation of aromatic and heteroaromatic iodides with in situ generated borate salts” Gonda Zsombor, Wéber Csaba, Gáti Tamás, Mészáros Attila, Kotschy András, Novák Zoltán, BDSHC, Olmütz, 2013. szeptember, poszter
- 4) „Iron catalyzed benzylic oxidations” Gonda Zsombor, Szabó Fruzsina, Pethő Bálint, Novák Zoltán, EuCheMs, Prága, 2012. szeptember, poszter
- 5) „Sonogashira coupling reactions with trace amount of palladium” Gonda Zsombor, Tolnai Gergely, Vanessa Cox, Balogh Ádám, Novák Zoltán, ESOC, Kréta, 2011. július, poszter
- 6) „Réz-katalizált cikloaddíció vizsgálata” Gonda Zsombor, Novák Zoltán, Magyar Kémikusok Egyesülete Vegyészkonferencia Hajdúszoboszló, 2008. június, poszter