

Heterociklusok előállítása aromás nitrilek és jodónium sók rézkatalizált oxidatív gyűrűzárási reakciójával

doktori értekezés tézisei

Aradi Klára

okleveles gyógyszervegyész-mérnök



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

A doktori iskola vezetője: Dr. Inzelt György
egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Perczel András
egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Novák Zoltán
egyetemi adjunktus

Budapest

2016

1. Bevezetés

Az utóbbi évtizedekben a szerves kémiai átalakítások terén jelentős mértékben megnőtt az igény a különböző kondenzált heterociklusok mint pl. indolok, kinolinok, karbazolok olcsó és könnyen elérhető fémek (pl. réz vagy vas) jelenlétében történő hatékony és gyors előállítására és funkcionálására. Ezekben az átalakításokban a hipervalens jodónium sók hatékony reagensnek bizonyultak azon tulajdonságuknak köszönhetően, hogy képesek arilcsoport átadására (aril transzferre), s így rézkatalizátorok jelenlétében történő alkalmazásukkal az utóbbi években számos C-H arilezési reakciót¹ dolgoztak ki változatos heterociklusos vázak felépítésére. A C-H arilezéseken kívül számos ciklizációs reakciót² is leírtak pl. telítetlen rendszerek, alkének, alkinek és nitrilek funkcionálására. Elektronban gazdag nitrilek diaril-jodónium sók és rézkatalizátorok jelenlétében történő alkalmazásával egy igen aktív aril-réz(III) speciesz^{1a} képződhet, mely intra-és intermolekuláris arilezési-gyűrűzárási reakciókon keresztül különböző heterociklusos termékek kialakulásához vezethet.

Doktori munkám fő célja különböző kondenzált heterociklusos vázak felépítése volt, melyeket új, rézkatalizált átalakításokban kívántunk megvalósítani változatosan funkcionizált nitrilekből és diaril-jodónium sókból arilezési-gyűrűzárási reakciókon keresztül.

2. Saját eredmények

2. 1. Iminobenzoxazinok szintézise

A korábban már Gaunt^{1a} által leírt, Cu(III) specieszen keresztül történő aromás elektrofil kialakításának koncepciójával kapcsolatos irodalmakat alapul véve, célul tűztük ki elektrondús nitril szubsztrátok reaktivitásának és alkalmazhatóságának arilezési-ciklizációs reakciókban történő vizsgálatát. A kutatócsoportunkban kidolgozott, *orto*-etinilanilidekből és diaril-jodónium triflátokból benzoxazinok^{2c} előállítására alkalmazott, arilezési-gyűrűzárási stratégiát alapul véve, *orto*-cianoanilidek diaril-jodónium sókkal történő reaktivitását és a reakció alkalmazhatóságát vizsgáltuk, mely átalakítás az előbbi gyűrűzárási úthoz hasonlóan

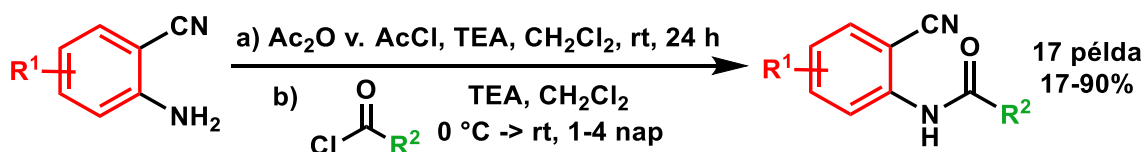
¹ a) Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172-8174; b) Qian, X., Han, J., Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 607-610; c) Kumar, D.; Pilania, M.; Arun, V.; Pooniya, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6340-6344; d) Prakash, M.; Muthusamy, S.; Kesavan, V. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7836-7843.

² a) Zhang, F.; Das, S.; Walkinshaw, A. J.; Casitas, A.; Taylor, M.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8851-8854; b) Sinai, Á.; Vangel, D.; Gáti, T.; Bombicz, P.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4136-4139; c) Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5654-5657; d) Wang, Y.; Chen, C.; Peng, J.; Li, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5323-5328.

iminobenzoxazin váz felépítését teszi lehetővé. Cétermékeink, az iminobenzoxazinok, szintetikus szempontból és biológiai aktivitásuknak köszönhetően nagy jelentőséggel bíró vegyületek.³ A legtöbb iminobenzoxazinok előállítására kidolgozott szintézisben toxikus nehézfémeket és erélyes reakciókörülményeket alkalmaznak. Így tehát, jelentős mértékben nő az igény ezen vegyületcsalád egyszerű és hatékony szintézisére.

2. 2. Orto-cianoanilidek és arilmezitil-jodónium triflátok rézkatalizált gyűrűzárási reakciója

A gyűrűzárási reakciók kivitelezéséhez szükséges *N*-(cianoaril)amidokat a megfelelő aminobenzonitrilekből kiindulva állítottuk elő ecetsav-anhidrid vagy acetyl-klorid és TEA bázis jelenlétében DCM oldószerben, szobahőmérsékleten.⁴



1. ábra Különböző *N*-(2-cianoaril)amid származékok előállítása

A kutatócsoportunkban már korábban - Olofsson⁵ egy-edény eljárásának módosított változatával^{2c} - előállított diaril-jodónium sók szolgáltak az amidok kapcsoló partneréül. Mind elektronküldő, mind elektronszívó szubsztituensekkel ellátott aril-mezitil triflátokat alkalmaztunk és teszteltük őket a gyűrűzárási reakciókban.

- 75 °C-on 1,2-DCE oldószerben 1.2 ekv. fenil-mezitil triflát és 10 mol% Cu(OTf)₂ katalizátor alkalmazása mellett az *N*-(2-cyanofenil)acetamid teljes mértékben átalakítható a kívánt iminobenzoxazinná 2 óra reakcióidő alatt.
- Megállapítottuk, hogy CuCl, CuBr, (MeCN)₄CuOTf és a Cu(OTf)₂ mind alkalmas katalizátorai az átalakításnak, míg CuI, CuO, CuSO₄ vagy Cu(acac)₂ jelenlétében csak alacsony konverzió értékek érhetők el.
- Az átalakításhoz alkalmas oldószernek a THF, CH₂Cl₂, EtOAc és a DCE bizonyultak.
- Az optimális reakciókörülmények meghatározását követően vizsgáltuk az eljárás kiterjeszhetőségét. A különböző szubsztitúumokkal kivitelezett reakciók eredményeként

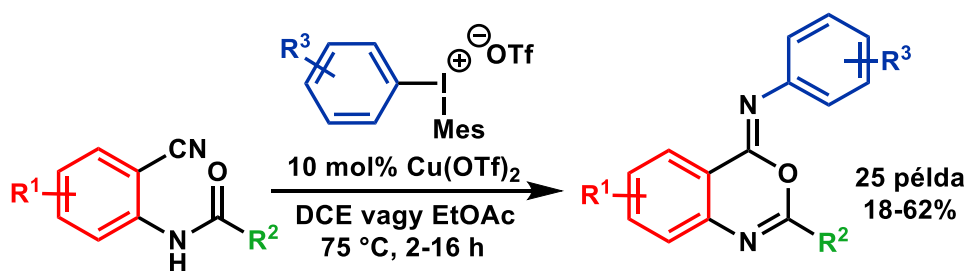
³ Selby, T. B., Birch, L. D. WO Patent 03/032731 A1, 2003, Chem. Abstr. **2003**, 138:316207.

⁴ a) Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474-16475; b) Ladzita, U.; Koposov, A. Y.; Lo, K. Y.; Willging, J.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7127-7131; c) Ma, M.; Hou, G.; Wang, J.; Zhang, X. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 506-511.

⁵ a) Bielawski, M., Olofsson, B. *Chem. Commun.* **2007**, 2521-2523; b) Bielawski, M., Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610-2618.

megállapítottuk, hogy az átalakítás jó funkciós csoport toleranciával rendelkezik, mivel változatos szerkezetű cianoanilidekkel és jodónium sókkal is sikeresen megvalósítottuk az átalakítást.

- A szintézisek során megmutattuk, hogy a különböző elektronküldő és elektronszívó szubsztituensekkel, valamint halogénekkal ellátott cianoanilideken kívül tiofén és nem-aromás ciklikus amidszármazékok is átalakíthatóak a megfelelő iminobenzoxazin származékká.
- Az aromás gyűrűn metilcsoportokkal *orto*, *meta* és *para* helyzetben szubsztituált arilmezitil triflátok a kívánt termékeket 53-62%-ban szolgáltatták, hasonlóan hatékonynak bizonyult az észtercsoporttal *orto* illetve *para* helyzetben ellátott jodónium só.
- Az aromás gyűrűn a jódhoz képest *orto* helyzetű halogén (F, Cl vagy Br) kedvezőtlenül befolyásolta a gyűrűzárási reakciót (alacsony GC-MS konverzió értékeket kaptunk), míg a halogénekkal *meta* és *para* helyzetben funkcionizált jodónium sók esetében a megfelelő iminobenzoxazinokat 47-53%-os hozamokkal sikerült izolálni.
- A rézkatalizált arilezési-gyűrűzárási reakció mechanizmusára is javaslatot tettünk, mely feltételezéseink szerint aril-réz(III) intermedier kialakulásán keresztül megy végbe
- Az eljárás alkalmazhatóságát 25 iminobenzoxazin származék (melyek közül 23 új vegyület, 18-62%-os kitermelés) előállításán keresztül mutattuk be. Eredményeinket az *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 371-376 (DOI: 10.1002/adsc.201400763) publikációban foglaltuk össze.



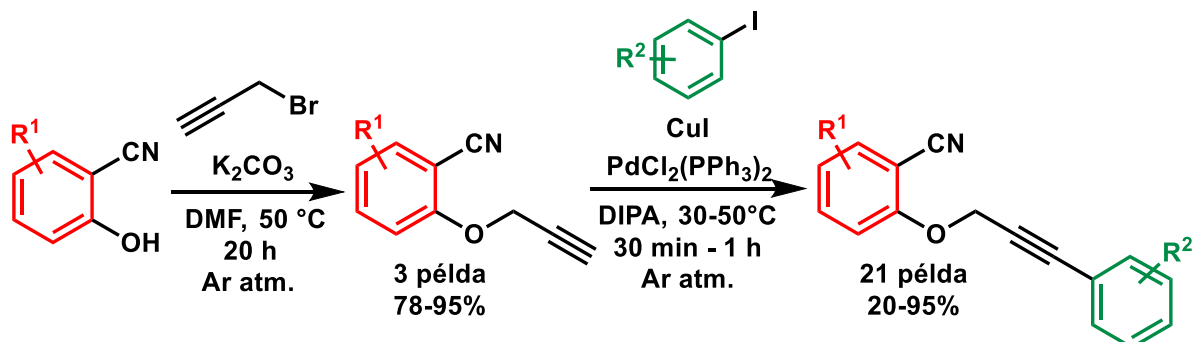
2 ábra Iminobenzoxazinok szintézise rézkatalizált arilezési-gyűrűzárási reakcióban

2. 3. Kinolinszármazékok szintézise: arilpropiniloxi-benzonitrilek és arilmezitil-jodónium triflátok rézkatalizált gyűrűzárási reakciójának vizsgálata

Diaril-jodónium sókból acetilének és nitrilek jelenlétében kinolinszármazékokat állíthatunk elő.^{6a} Ezen átalakítást alapul véve, célul tűztük ki komplex heterociklusos rendszerek felépítésének megvalósítását variábilis katalitikus stratégia és olyan szubsztrátok alkalmazásával, melyek a nitril és acetilén funkciós csoportot együttesen tartalmazzák.

Az elv megvalósításhoz bifunkcionális szubsztrátokat terveztünk és vizsgáltuk a reaktivitásukat a jodónium sók jelenlétében megvalósított rézkatalizált arilezési-gyűrűzárási reakciókban:

- a rézkatalizált gyűrűzárási reakciók kiindulási anyagaiként szolgáló arilpropiniloxi-benzonitril származékokat a megfelelő 2-hidroxi-benzonitrilekből állítottunk elő kétlépéses szintézisben (propargilezés, majd Sonogashira kapcsolás) Lingam^{7a} és Kotschy^{7b} eljárásai szerint



3. ábra Bifunkcionális szubsztrátok előállítása propargilezési és Sonogashira reakcióban

- Az előállított kiindulási anyagok hatékony gyűrűzárási reakciójához meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket. Ezzel kapcsolatosan megállapítottuk, hogy a reakció 75 °C-on EtOAc oldószerben 1.2 ekv. fenil-mezitil triflát és 10 mol% CuCl katalizátor jelenlétében 1 óra alatt lejátszódik. Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a hőmérséklet vagy a katalizátor mennyiségének csökkentése, valamint egyéb oldószerek (DMF, Et₂O, CH₂Cl₂, THF, PhMe, DCE) alkalmazása gyengébb konverzió értékeket eredményez.

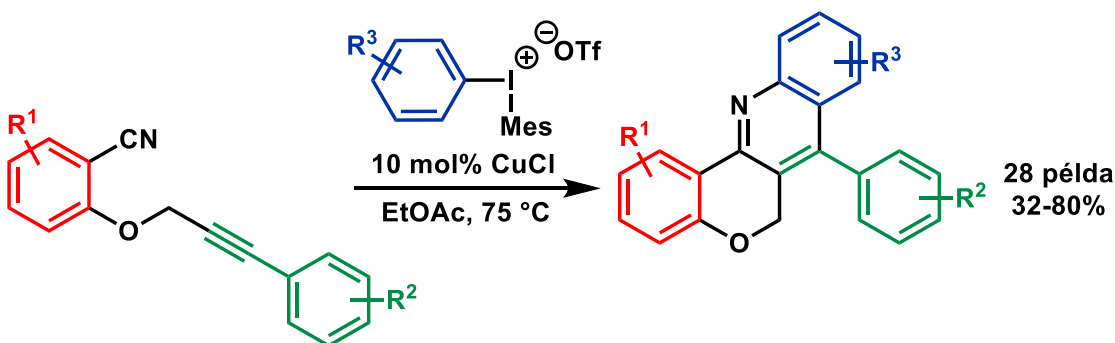
⁶ a) Wang, Y.; Chen, C.; Peng, J.; Li, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5323-5328; b) Wang, Y.; Chen, C.; Zhang, S.; Lou, Z.; Su, X.; Wen, L.; Li, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4794-4797.

⁷ a) Lingam, V.S. P. R.; Vinodkumar, R.; Mukkanti, K.; Thomas, A.; Gopanal, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4260-4264; Novák, b) Z.; Nemes, P.; Kotschy, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4917-4920.

- Megállapítottuk, hogy rézkatalizátor hozzáadása szükséges az átalakításhoz, illetve hogy a vizsgált rézforrások közül a CuCl és CuBr alkalmas katalizátorai az átalakításnak, míg Cu(OTf)₂, CuSO₄, Cu(acac)₂, vagy (MeCN)₄Cu(OTf) jelenlétében csak hosszabb reakcióidő mellett érhető el teljes konverzió.
- Megállapítottuk, hogy az optimális reakciókörülmények között megvalósított átalakítás jó funkciós csoport toleranciával rendelkezik mind a nitril, mind a jodónium só oldaláról. Az arilpropinil részleten halogéneket, elektronküldő és elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó bifunkcionális szubsztrátokat mind át tudunk alakítani a megfelelő kromenokinolin termékké, továbbá a módszer kompatibilis volt a nitril részleten található halogénekkal szemben is, melyek közül egyen a továbbalakíthatóság lehetőségét is bemutattuk Suzuki keresztkapcsolás segítségével.
- Megmutattuk, hogy a jodónium só aromás gyűrűjén a jódhoz képest *orto* helyzetben elhelyezkedő halogén (F, Cl vagy Br) jelenléte kedvezőtlenül befolyásolja a gyűrűzárási reakciót (alacsony GC-MS konverzió értékeket kaptunk), míg a halogénekkal *meta* és *para* helyzetben funkcionizált jodónium sók esetében a megfelelő kromenokinolinokat 47-65%-os termelésekkel kaptuk.
- Abban az esetben, ha *meta* helyzetű szubsztituenssel ellátott jodónium sót alkalmaztunk a reakcióban, a megfelelő kromenokinolinokat a regioizomerek 1:1 arányú keverékeként kaptuk meg.
- A heteroaromás csoportokkal (tiofén, piridin, kinolin) ellátott bifunkciós szubsztrátok közül csak a tiofénszármazék szolgáltatta a megfelelő kromenokinolin származékot 48%-os termeléssel, a többi heterociklusos szubsztrát esetében a gyűrűzáras nem játszódott le.
- Az erős elektronszívó nitrocsoportot tartalmazó arilpropiniloxi-benzonitril származékból nem tudtuk előállítani a megfelelő kromenokinolin származékot, és csak alacsonyabb izolált hozamot (34%) értünk el az erős elektronküldő metoxicsoporttal szubsztituált származék alkalmazása esetén.
- A rézkatalizált arilezési-gyűrűzárási reakció mechanizmusára is javaslatot tettünk, mely feltételezéseink szerint aril-réz(III) intermedier kialakulásán keresztül játszódik le.
- A feltételezett reakciómechanizmust az arilpropinil részleten *orto* helyzetben amidcsoportot tartalmazó szubsztrát átalakítása során kapott eredményekkel támasztottuk alá. Megállapítottuk, hogy a nitril funkciónak kedvezményezett reaktivitása van az alkinnel szemben; a gyűrűzárási reakció nitril aktiváláson keresztül a kromenokinolin terméket

eredményezte 46%-os termeléssel. A kísérletek során nem tapasztaltuk az acetilén aktiváláson keresztül történő benzoxazinszármazék keletkezését.

- Megmutattuk, hogy az acetilénhez közvetlenül kapcsolódó aril csoportnak kiemelkedő szerepe van a megfelelő reaktivitás szempontjából. Az arilpropargil funkció helyett alkilpropargil szubsztituenssel ellátott benzonitrilszármazék esetében nem tapasztaltuk a megfelelő termék keletkezését, míg ha terminális alkin szubsztrátot alkalmaztunk a gyűrűzárási reakcióban, a megfelelő kromenokinolin terméket csak alacsonyabb, 28%-os izolált hozammal kaptuk meg.
- Összességében, a kidolgozott eljárás alkalmazhatóságát 28 kromenokinolin származék szintézisének keresztül mutattuk be (melyek közül 25 új vegyület, 32-80%-os kitermelés). Eredményeinket *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 920-931 (DOI: 10.1021/acs.joc.5b02490) publikációban foglaltuk össze.



4. ábra Kromenokinolinok előállítása rézkatalizált arilezési-gyűrűzárási reakcióban

2. 4. Kromeno[4,3-*b*]kinolinok egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatai

Az MTA TTK Kémiai Krisztallográfiai Kutatócsoportjával együttműködésben, a kromenokinolin váz konformációját egykristály röntgendiffrakciós méréssel igazoltuk a 7-fenil-6*H*-kromeno[4,3-*b*]kinolin esetében.

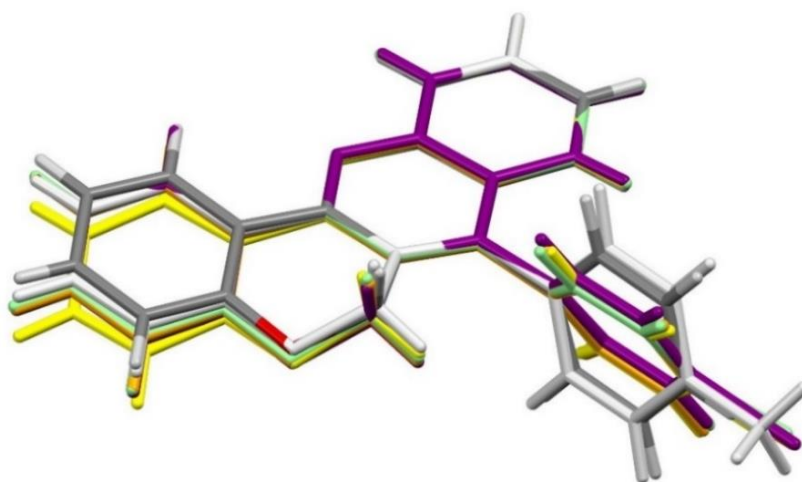
- Megállapítottuk, hogy a kromén és a kinolin részlet közel koplanáris helyzetű⁸, míg a fenil gyűrű közel merőleges a kinolin részletre, továbbá a triklin kristályszerkezetet leginkább egy gyenge C18-H18...O5 kölcsönhatás stabilizálja.

Ezt követően, számos homológ sort definiáltunk és az adott szekvenciába tartozó származékokat szerkezetvizsgálatnak vetettük alá abból a célból, hogy a rendszer szterikus és

⁸ Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, Towler, M.; van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

elektrosztatikus finomhangolását végrehajtsuk és vizsgáljuk. Célul tűztük ki az atomok vagy a funkciós csoportok módosításával a konformációban és a kristályszerkezetben (beleértve az intermolekuláris kölcsönhatásokat) bekövetkező változások feltérképezését. A vizsgálatok következtében kapott eredmények feldolgozása alapján a következő megállapításokat tettük:

- A konformációk és a kristályszerkezetek összehasonlításával, beleértve az intermolekuláris kölcsönhatásokat, erős hasonlóságot állapítottunk meg a 7-fenil-6H-kromeno[4,3-*b*]kinolin és annak metil analógja között.
- A halogénes sorozat vizsgálatával megállapítottuk, hogy a klór és brómszármazékok izostrukturálisak, a fő stabilizáló erők a C14-H14...N12 és C18-H18...N12 kölcsönhatások.
- A fluorszármazék esetében a C-H...N kölcsönhatások mellett a kristályszerkezetet további C15-H15...F19 kölcsönhatás is stabilizálja.
- A jódszármazék esetében, a C17-H17...N12 kölcsönhatás mellett halogén-halogén kölcsönhatás is fellép a I19...I19 atomok között.



5. ábra 7-fenil-6H-kromeno[4,3-*b*]kinolin (elemenként színezve) és a metil (fehér,) fluor (sárga), klór (zöld), bróm (narancssárga) illetve jód (lila) származékok konformációinak összehasonlítása

3. Publikációk

3. 1. A doktori értekezés témájához tartozó folyóiratcikkek

1. „Diaryliodonium salts in organic syntheses: a useful compound class for novel arylation strategies” Aradi, K., Tóth, B. L.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. (Review) *Synlett* **2016**, DOI: 10.1055/s-0035-1561369.
2. „Modular copper-catalyzed synthesis of chromeno[4,3-*b*]quinolines with the utilization of diaryliodonium salts” Aradi, K.; Bombicz, P.; Novák, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 920-931, DOI: 10.1021/acs.joc.5b02490.
3. „Copper-catalyzed oxidative ring closure of *ortho*-cyanoanilides with hypervalent iodonium salts: arylation-ring closure approach to imino-benzoxazines” Aradi, K.; Novák, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 371-376, DOI: 10.1002/adsc.201400763.

3. 2. Egyéb folyóiratcikkek

1. „Optimized synthesis of *N*-heterocyclic dronic acids; closing a black-box era” Aradi, K.; Keglevich, G.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2744-2746; DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.03.093.

3. 3. Előadások

1. „Azulénszármazékok aranykatalizált alkinilezése” Székely Anna, Péter Áron, Aradi Klára, Tolnai Gergely L., Novák Zoltán; *Annual Meeting of the Working Committee of Heterocyclic Chemistry of Hungarian Academy of Sciences, Balatonszemes, Hungary, May 18-20, 2016*
2. „Kromeno-kinolinok szintézise diaril-jodónium sók segítségével rézkatalizált gyűrűzárási reakcióban” Aradi Klára, Novák Zoltán; *Annual Meeting of the Working Committee of Heterocyclic Chemistry of Hungarian Academy of Sciences, Balatonszemes, Hungary, May 27-29, 2015*
3. „Heterociklusok előállítása rézkatalizált oxidatív gyűrűzárási reakcióban” Aradi Klára, Novák Zoltán; *Annual Meeting of the Working Committee of Heterocyclic Chemistry of Hungarian Academy of Sciences, Balatonszemes, Hungary, May 21-23, 2014*
4. „Secoergoline váz szintézise aszimmetrikus organokatalízissal” Varga Szilárd, Aradi Klára, Szántay Csaba, Soós Tibor; *Annual Meeting of the Working Committee of*

Heterocyclic Chemistry of Hungarian Academy of Sciences, Balatonszemes, Hungary, June 6-8, 2012

5. „Dronátok előállításának optimalása” *30st Jubilee National Scientific Students' Associations Conference, Pécs, Hungary, 29 April 2011*
6. „Dronátok előállításának optimalása” *Scientific Students' Associations Conference, Budapest University of Technology and Economics, Hungary, 17 November 2010*

3. 4. Poszterek

1. „A novel synthesis of chromeno[4,3-b]quinolines via copper-catalyzed oxidative ring closure reaction of aryl-propynyloxybenzotrioles with diaryliodonium salts” K. Aradi, Z. Novák; *18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Syntheses (OMCOS 18), Sitges-Barcelona, Spain, June 28 - July 2, 2015*
2. „A novel synthesis of chromeno[4,3-b]quinolines via copper-catalyzed oxidative ring closure reaction of aryl-propynyloxybenzotrioles with diaryliodonium salts” K. Aradi, Z. Novák; *16th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (BDSHC 16), Balatonalmádi, Hungary, 14-17 June, 2015*
3. „A novel synthesis of imino-benzoxazines via copper-catalyzed oxidative ring closure of ortho-cyanoanilides” K. Aradi, Z. Novák; *2nd International Symposium on C-H Activation (ISCHA 2), Rennes, France, June 30 - July 3, 2014*
4. „Synthesis of new chiral building blocks with enantioselective organocascade reactions” Sz. Varga, Zs. Dósa, K. Aradi, T. Soós; *18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2013), Marseille, France, July 7-12, 2013*
5. „Synthesis of tricyclic indole derivatives via asymmetric organocatalysis” Sz. Varga, K. Aradi, Cs. Szántay, T. Soós; *4th EuCheMS Chemistry Congress (4ECC), Prague, Czech Republic, August 26-30, 2012*
6. „Synthesis of tricyclic indole derivatives via asymmetric organocatalysis” Sz. Varga, K. Aradi, Cs. Szántay, T. Soós; *Scientific Days of Research Centre, Hungarian Academy of Sciences, Research Centre for Natural Sciences, Budapest, Hungary, November 27-29, 2012*
7. „ α -hidroxibiszfoszfónátok mikrohullámú szintézise” Grün A., Molnár I. G., Aradi K., Bálint E., Greiner I., Keglevich Gy; *Chemistry Conference and 53th Hungarian Spectrochemical Congress of Hungarian Chemical Society, Hajdúszoboszló, Hungary, June 30 - July 2, 2010*