

# Új eljárások fejlesztése 1,2,3-triazolok szintézisére

tézisfüzet

**Lőrincz Krisztián Viktor**  
okleveles vegyész

Témavezetők:  
Dr. Kele Péter  
egyetemi adjunktus

Dr. Novák Zoltán  
egyetemi adjunktus

Kémia Doktori Iskola  
Vezető:  
Dr. Inzelt György  
egyetemi tanár

Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program  
Programvezető:  
Dr. Perczel András  
egyetemi tanár



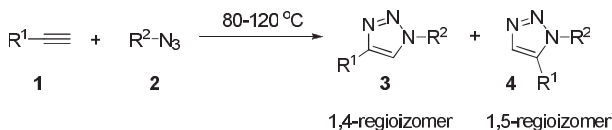
Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Kémiai Intézet

Budapest  
2011

## 1. Bevezetés, célkitűzések

### Réz(I)katalizált azid-alkin cikloaddíciós reakció (CuAAC reakció)

Az azidokból és alkinekből kiinduló triazolszintézis már az 1960-as évek eleje óta ismert.<sup>1</sup> Terminális alkinek esetén a katalizátor nélkül végzett cikloaddíciós reakció kiváltásához magas hőmérséklet (80-120 °C) szükséges és rendszerint az 1,4- és 1,5-diszubsztituált regioizomerek közel 1:1 arányú keveréke keletkezik. Jó regioselektivitást csak néhány esetben, például nagyobb térigényű helyettesítőt (pl. trimetilszilil-csoport<sup>2</sup>) hordozó vagy erősen elektronhiányos alkinekkel<sup>3</sup> sikerült elérni.



*1. ábra: A Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció általános reakcióegyenlete terminális alkinek reakciója esetén*

A kémia e területén a kétezres évek elején következett be áttörés. Sharpless és Meldal közel egyidőben, egymástól függetlenül megjelent munkáikban<sup>4,5</sup> arról számoltak be, hogy réz(I)-ionok jelenlétében már szobahőmérsékleten is végbemegy a cikloaddíciós reakció. Katalitikus körülmények között az 1,4-regioizomer képződése kedvezményezett, az átalakítás regioselektivitása kiváló.

### 1-es helyzetben monoszubsztituált 1,2,3-triazolok előállításá

Biológiai aktivitásuknak köszönhetően nemcsak a diszubsztituált, hanem az 1-monoszubsztituált származékok (5) iránti igény is megnövekedett. E származékok szintézise

<sup>1</sup> Huisgen, R. in *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**.

<sup>2</sup> Chan, D. C. M.; Laughton, C. A.; Quenner, S. F.; Stevens, M. F. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *9*, 3001.

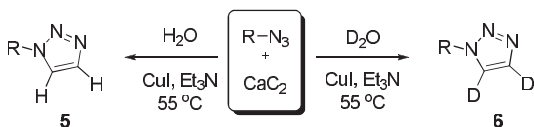
<sup>3</sup> Lermontov, S. A.; Shkavrov, S. V.; Pushin, A. N. *J. Fluor. Chem.* **2000**, *105*, 141.

<sup>4</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

<sup>5</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

látszólag könnyen megoldható a megfelelő azidok (2) és acetiléngáz reakciójával. A szintézisek gyakorlati megvalósítása azonban átlagos laboratóriumi körülmények között nehézségekbe ütközik, ezért e vegyületeket gyakran kerülő úton, 4-trimetilszilil-1,2,3-triazolokon keresztül állítják elő.

Jiang és munkatársai<sup>6</sup> a közelmúltban elsőként számoltak be kalcium-karbid mint közvetlen acetilénforrás alkalmazásáról. Az általuk kidolgozott eljárás azonban csak aromás azidok szintézisében bizonyult megfelelőnek. Ebből kiindulva célul tűztük ki olyan módszer kifejlesztését, mellyel kalcium-karbidból *in situ* felszabadított acetilénnel hatékonyan állíthatók elő 1-monoszubsztituált triazol származékok. A kalcium-karbid mint acetilénforrás alkalmazása lehetővé teszi deutérium bevitelét a triazolváz 4-es és 5-ös pozíciójába, amennyiben víz helyett nehésvizet használunk az acetilén felszabadítására.



2. ábra: *In situ* generált acetilén alkalmazása triazolok szintézisében

### A Sonogashira-Hagihara reakció

Az elmúlt évtizedekben számos átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciót fejlesztettek ki szén-szén illetve szén-heteroatom egyszeres kötések kialakítására. A keresztkapcsolási reakciók között kiemelkedő jelentőségűek a palládium-katalízisen alapuló eljárások. A téma jelentőségét jelzi, hogy a 2010. évi kémiai Nobel-díjat is ebben a témakörben ítélték oda.<sup>7</sup>

Jelen összefoglalóban csak a doktori értekezés témájához közvetlenül kapcsolódó Sonogashira-Hagihara reakció sajátosságainak rövid bemutatására szorítkozunk.

Az *sp* és *sp*<sup>2</sup> hibridállapotú széncentrumok közötti kapcsolat megvalósításának egyik igen hatékony eszköze a palládium és réz együttes alkalmazásán alapuló Sonogashira-Hagihara reakció, melyet 1975-ben írtak le először.<sup>8</sup> A reakció a réz(I)-acetilidek és aril-halogenidek között végbemenő Stephens-Castro reakció<sup>9</sup> továbbfejlesztett, katalitikus

<sup>6</sup> Jiang, Y.; Kuang, C.; Yang, Q. *Synlett* **2009**, 3163.

<sup>7</sup> Halford, B.; *Chemical and Engineering News* **2010**, 88, 7.

<sup>8</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.

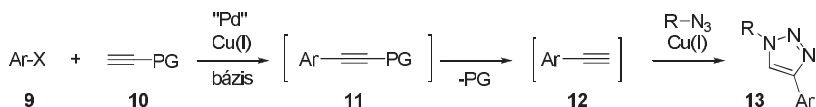
<sup>9</sup> Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313.



## Szekvenciális Sonogashira – CuAAC reakció

Az acetilének kémiájának két gyakran alkalmazott átalakítása a palládium-katalizált, réz(I) segédkatalizátorral segített Sonogashira reakció, melynek során aril-halogenideket kapcsolnak terminális alkinekkel, valamint a terminális alkinek réz(I) katalizálta „klikk” reakciója (CuAAC reakció) azidokkal, mellyel 1,2,3-triazolok nyerhetők.

A két reakció között több közös pontot is találunk: a mechanizmusjavaslatok szerint mindkét reakcióban a terminális acetilénből *in situ* kialakuló réz(I)-acetilid a reaktív köztitermék, aminek kialakulását a reakcióelegyben jelenlévő bázis segíti. A kapcsolódási pontok felvetik annak lehetőségét, hogy a két reakciót egy-üst eljárásként, szekvenciálisan végrehajtva aril-halogenidekből közvetlenül 4-aryl-1,2,3-triazolokhoz (**13**) jussunk. Munkánk során megvizsgáltuk, lehetséges-e a teljes, három részlépéses reakciósort egy-üst eljárásként, a köztitermékek izolálása nélkül végrehajtani.



5. ábra: A tervezett együst eljárás részlépései

Az acetiléngáz nehéz kezelhetőségére tekintettel, és a kétszeres arileződést elkerülendő, a szén-szén hármaskötésű részletet egyszerűen védett acetilénszármazék, etinil-trimetilszilán (**10a**) vagy 2-metilbut-3-in-2-ol (**10b**) formájában terveztük az aromás vázhoz kapcsolni. Ezt követően a védőcsoport eltávolításával szabaddá váló acetilénrészletet a megfelelő szerves aziddal reagáltatva kaphatjuk a kívánt 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolt.

## 2. Eredmények I. 1-es helyzetben monosubsztituált 1,2,3-triazolok előállítása

Olyan réz(I)katalizált eljárást dolgoztunk ki, mely lehetővé teszi 1-es helyzetben monosubsztituált triazolok és 4,5-helyzetben deuterált analógjaik előállítását szerves azidokból, acetilénforrásként könnyen és olcsón hozzáférhető kalcium-karbidot használva.

Számos 1-monoszubsztituált triazol és 4,5-dideuterált analógjaik szintézisét végeztük el az eljárás alapján. Vizsgáltuk a benzilazid, *para*-helyzetben különböző helyettesítőket (halogenidek, nitro-csoport) hordozó származékainak, továbbá egy szekunder benzilazid-származék reaktivitását (**14a-b**, **15a-b**, **16a-b**). Vizsgálatainkat kiterjesztettük különféle funkciós csoportokat (ciano-, klór-, alkenil) hordozó alifás azidokra valamint egy aromás azidra is (**17a-b**, **18a-b**, **19a-b**).

Termék	Reakció-idő [h]	Hozam [%]	Termék	Reakció-idő [h]	Hozam [%]	Deuteráltság [%]		
	14a	6	90		14b	6	81	91,4%
	15a	6	57		15b	6	84	90,3%; benzil helyzetben 92,6%
	16a	6	74		16b	6	81	89,9%
	17a	40	92		17b	40	86	92,9%
	18a	6	81		18b	6	91	91,9%
	19a	16	64		19b	16	42	92,7%

<sup>a</sup> Reakciókörülmények: 0,44 mmol azid, 0,022 mmol (5 mol%) CuI, 0,22-0,23 g (techn. tisztaságú,  $\geq 2,6$  mmol) kalcium karbid, 170  $\mu$ l H<sub>2</sub>O vagy D<sub>2</sub>O, 335  $\mu$ l Et<sub>3</sub>N.

<sup>b</sup> A deutériumtartalom az <sup>1</sup>H-NMR spektrum alapján, jelátfedés miatt, nem határozható meg pontosan.

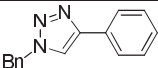
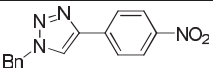
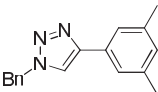
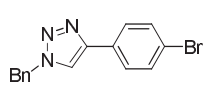
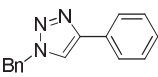
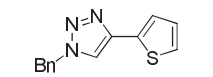
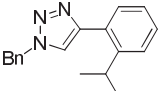
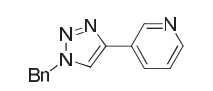
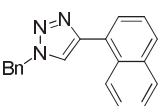
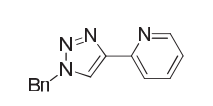
**1. táblázat:** Néhány általunk előállított 1,2,3-triazol és deuterált származékai

**A deutérium beépülésével kapcsolatban tett további megfigyelések**



(pl. 2-jódtiofén, 3-jódiridin) esetében (**21h-i**). A *para*-nitro-jódbenzol esetét kivéve jó hozamban sikerült izolálnunk a megfelelő 4-aryl-1,2,3-triazolokat (**21f**).

További vizsgálatok tárgyát képezte az eljárás aril-bromidokra való kiterjeszhetősége. Az alkalmazott körülmények között a brómbenzolt nem lehet reakcióba vinni etinil-trimetilszilánnal. Ezt kihasználva 1-bróm-4-jódbenzolból sikerült a megfelelő 4'-bróm-fenil-csoporttal helyettesített végterméket szelektíven előállítanunk (**21g**). A 2-brómpiridin már kellően reaktívknak bizonyult a keresztkecsolási reakcióhoz, így ebből kiindulva közepes hozamban tudtuk a 2'-piridil-csoporttal helyettesített 1,2,3-triazolt izolálni (**21j**).

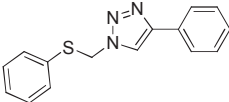
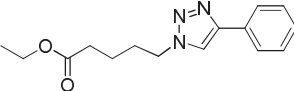
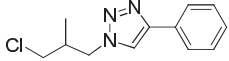
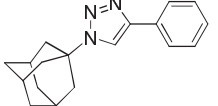
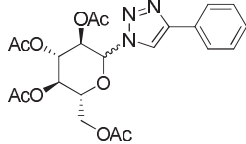
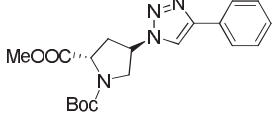
Termék	Hozam [%] <sup>a</sup>	Termék	Hozam [%] <sup>a</sup>
	<b>21a</b> 70		<b>21f</b> 32
	<b>21b</b> 74		<b>21g</b> 60
	<b>21c</b> 76		<b>21h</b> 54
	<b>21d</b> 65		<b>21i</b> 63
	<b>21e</b> 55		<b>21j<sup>b</sup></b> 53

**2. táblázat:** Néhány általunk előállított 1-alkil-4-fenil-1,2,3-triazol

Az aromás halogenidek vizsgálatát követően a szóba jöhető azidrészetekre összpontosítottuk figyelmünket. Várakozásainknak megfelelően az *in situ* generált aromás alkin készségesen reakcióba lépett olyan alifás azidokkal, mint azidometil-fenilszulfid, 5-azidovaleriánsav etilészter és 1-azido-3-klór-2-metilpropán, jó hozamban adva a kívánt termékeket (**21k-m**). A nagy térigényű adamantilazidból kiindulva ugyanakkor jóval szerényebb, mindössze 24%-os hozammal tudtuk izolálni az 1-adamantil-4-fenil triazolt (**21n**). Ennek valószínű magyarázata, hogy a nagy térigényű adamantil-csoport lassítja a



CuAAC reakciót, és így a más esetekben háttérbe szoruló mellékreakció, a szabad terminális alkin homokapcsolása, nagyobb súllyal jelenik meg. Az általunk kidolgozott együst eljárást sikerrel alkalmaztuk természetes vegyületek, egy cukor és egy aminosav védett származékainak átalakítására is. A megfelelő triazolszármazékokat (**21o-p**) közepes hozamban sikerült izolálnunk.

Termék	Hozam [%] <sup>a</sup>
	<b>21k</b> 77
	<b>21l</b> 58
	<b>21m</b> 69
	<b>21n</b> 24
	<b>21o</b> 54
	<b>21p</b> 61

**3. táblázat:** Néhány általunk előállított 1-alkil-4-fenil-1,2,3-triazol

A bemutatott eredmények kapcsán kiemelendő, hogy az eljárás enyhe reakciókörülményeket igényel és a szubsztrátok széles körére alkalmazható.

#### 4. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

**1) Efficient Synthesis of Deuterated 1,2,3-Triazoles**

Zsombor Gonda, Krisztián Lőrincz, Zoltán Novák  
*Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 6275-6277.

**2) The Sequential Sonogashira-Click Reaction: A Versatile Route to 4-Aryl-1,2,3-Triazoles**

Krisztián Lőrincz, Péter Kele, Zoltán Novák  
*Synthesis* **2009**, 3527-3532.