

Fluortartalmú reagensek fejlesztése és alkalmazása

doktori téziszfüzet

Mészáros Ádám

okleveles gyógyszervegyész-mérnök



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

Témavezető: Dr. Novák Zoltán
habil. egyetemi docens

A doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Császár Attila Géza
egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Perczel András
egyetemi tanár

Budapest, 2019.

BEVEZETÉS

Doktori munkánk első felében a szekvenciális Sonogashira-kapcsolási reakciókat vizsgáltuk. A terminális és belső acetilének, és a többi, belőlük nyerhető heterociklusos indol-, benzofurán- és triazol-származékok értékes alapanyagok a gyógyszer- és finomkémiai ipar számára. Az egyszerűbb származékok előállítása megoldott, azonban összetettebb rendszerek többlépéses funkcionálizálás révén érhetőek el.

A szekvenciális Sonogashira kapcsolásra az irodalomban számos lehetőség áll rendelkezésre, azonban mindegyik eljárás rendelkezik hátrányos tulajdonságokkal, mint például az alkalmazott reagensek magas ára (Isd tetrabutylamónium-fluorid, TBAF), vagy az alkalmazott reakciókörülmények extrém hőmérséklete és bázikussága (Isd. karbinol típusú védőcsoportok). Ezt kiküszöbölendő, célul tűztük ki a hexafluorokovavasav, mint olcsó, könnyen és nagy mennyiségben elérhető, nem toxikus fluoridforrás alkalmazását TMS-acetilént, mint egyszerű építőelemet felhasználó eljárásban. Vizsgáltuk a reakció alkalmazhatóságát szekvenciális Sonogashira-Sonogashira kapcsolásokban, benzofuránok domino szintézisében, és 1*H*-1,2,3-triazolokat eredményező Sonogashira-CuAAC reakciókban. Az eljárást ezt követően kiterjesztettük katalitikus H₂SiF₆-ot felhasználó eljárásban is.

Munkánk második felében trifluormetilcsoportot tartalmazó alkenil-jodóniumsók előállításával és felhasználásával foglalkoztunk. Előzetes kvantumkémiai számítások alapján alkalmasnak tűnt C₂-CF₃ szintézisekvivalensként való felhasználásra. Ezen jodóniumsók az irodalomban még nem leírtak, így szintetikus alkalmazhatóságuk sem ismert.

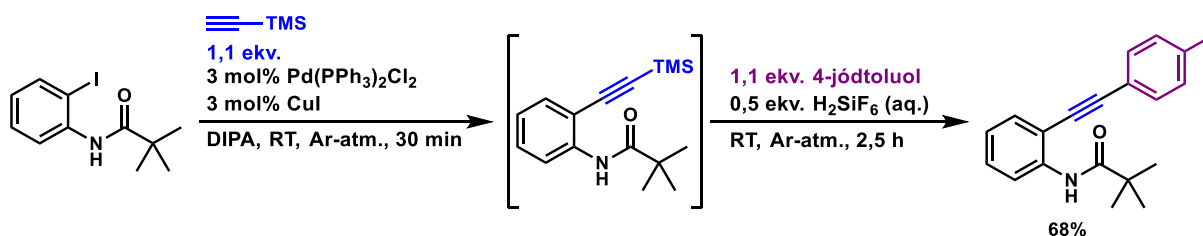
A megfelelő trifluorpropenil-jodóniumsó szintézisét követően, a reagenst sikerrel alkalmaztuk a nitrogéneen változatosan szubsztituált 2-trifluormetil-aziridinek szintézisében. Az trifluormetilcsoportot tartalmazó aziridinvázis vegyületek, bár önmagukban is felhasználhatóak agresszív malignus carcinómás elváltozások kezelésében, ám még értékesebb kiindulási anyagai, illetve köztitermékei egyébként nehezen előállítható, alifás szénhez kapcsolódó trifluormetil-származékoknak. A hipervalens jódvegyületünk széles körben felhasználhatónak bizonyult, mind alifás és aromás aminok, mind pedig szulfamidok aziridinné történő átalakítására, melyre korábban nem létezett szintetikus példa az irodalomban

SAJÁT EREDMÉNYEK

1. Szekvenciális kapcsolás 50% H₂SiF₆ alkalmazásával

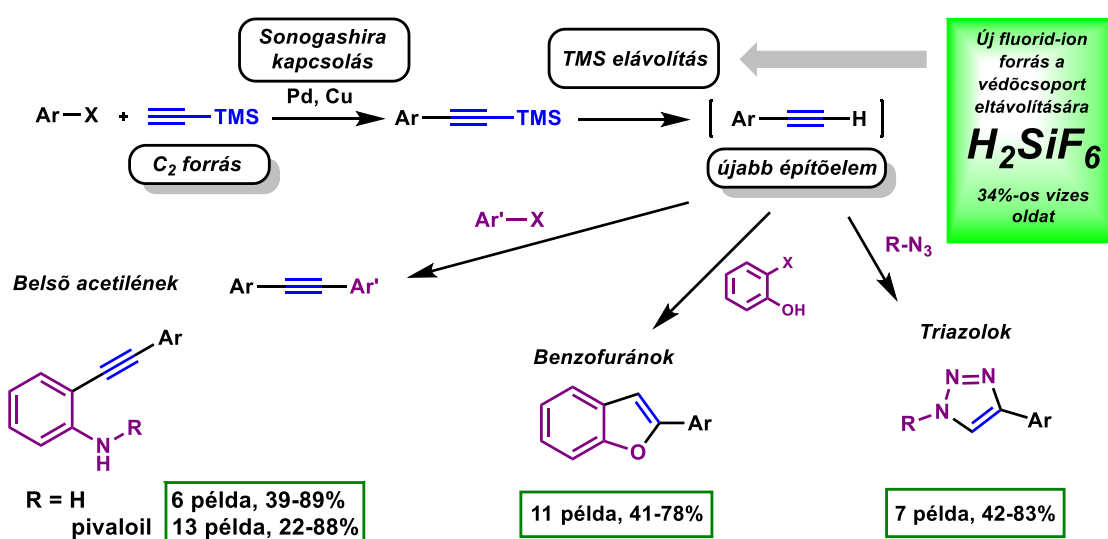
Nem szimmetrikusan szubsztituált belső acetilének előállításába az előre elkészített (és sokszor költséges) aril-acetilének kiváltására az egyik terminális végén védett acetilén-származékot, etinil-trimetilszilánt alkalmaztunk. A reakciókat a hagyományos 3 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂ és 3 mol% CuI katalizátorrendszer jelenlétében végeztük aril-jodidokat használva kiindulási anyagként. Az így képződött TMS-etinil-aromás vegyülethez egy üstben a második aril-jodidot, vagy 2-jódfenol-származékokat, illetve benzil-azid-származékokat adva kaptuk a kívánt vegyületeket.

- A kutatócsoportban végzett előzetes vizsgálatok alapján a hexafluorokovaszav mennyisége 1,5 ekvivalensről 0,5 ekvivalensre csökkenthető az átalakulás mértékének csökkenése és a reakcióidő megnövekedése nélkül. Ezen optimalizációs kísérletekhez referencia reakcióként a 2-jódpivalanilid átalakítását választottuk.



1. ábra Modellreakció szekvenciális Sonogashira-kapcsoláshoz

- Kísérletileg igazoltuk, hogy a kovaszav aktivitása nem annak savas karakteréből adódik.
- Az optimált körülményeket felhasználva elvégeztük diaril-acetilének, 2-aryl-benzofuránok, és 1-benzil-4-aryl-1H-1,2,3-triazolok szintézisét.



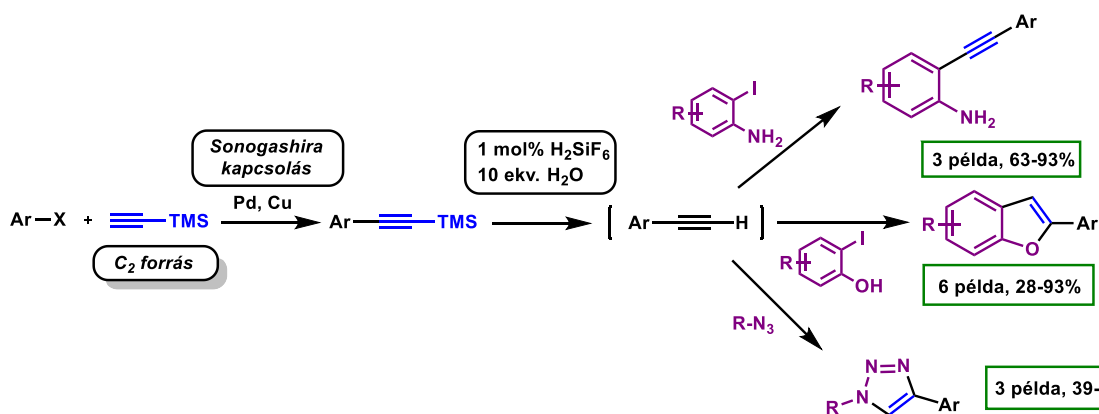
2. ábra Szekvenciális Sonogashira-Sonogashira, benzofurán- és triazolszintézis sémája

2. Szekvenciális kapcsolás 1% H₂SiF₆ alkalmazásával

Ezt követően a hexafluorokovaszav mennyiségét is csökkenteni kívántuk katalitikus mennyiségűre.

Mivel a TMS-acetilén kapcsolása a szekvenciális sor első lépésében teljes mértékben végbemegy, ezért a 2. lépést vizsgáltuk. Meghatároztuk, hogy a katalizátorként alkalmazott hexafluorokovaszav mennyisége 1%-ig csökkenthető. Ezzel együtt a reakcióidő azonban jelentősen növekedett, amit a hőmérséklet 60 °C-ra növelésével elfogadható, 24 órára tudtunk csökkenteni. Szükséges továbbá 10 ekvivalens hozzáadott víz alkalmazása is, ellenkező esetben a konverzió nagymértékben csökken. A hőmérséklet további növelése a mellékreakciók előtérbe kerülését okozta.

- Vizsgáltuk a hexafluorokovaszav szerepét a katalitikus folyamatban, melynek során megállapítottuk, hogy sósav, víz, és katalitikus mennyiségű fluoridforrás (CsF, KF), illetve a hexafluorokovaszav alkálifémsói (Na₂SiF₆, K₂SiF₆) és az (NH₄)₂SiF₆ sem rendelkeznek elegendő aktivitással a reakció teljessé tételéhez. A hexafluoroszilikát-sók aktivitásának hiányát az alacsony oldhatóságukkal magyaráztuk diizopropil-amin oldószerben.
- Megmutattuk az eljárás alkalmazhatóságát szabad aminocsoportot tartalmazó anilin- és heterociklusos származékok szintézisében. Anilinek szintézise aromás jódszármazékokból kiindulva trimetilszilil acetilén felhasználásával megvalósítható jó, illetve kiváló termeléssel. A szabad aminocsoport ezen körülmények között érintetlen marad, nem történik gyűrűzárás még magasabb hőmérsékleten és megnövelt reakcióidő mellett sem.
- 2-Aril-benzofuránok és 1-benzil-4-aryl-1H-1,2,3-triazolok szintézisében is alkalmaztuk a katalitikus mennyiségű H₂SiF₆ alkalmazására épülő eljárásunkat. Ezekben az esetekben megállapítottuk, hogy a kívánt termék sokszor kiváló termeléssel volt izolálható, ám azonos szerkezetek esetén az 50% kovaszav alkalmazása szobahőmérsékleten kedvezőbb hatással volt a termelésre.

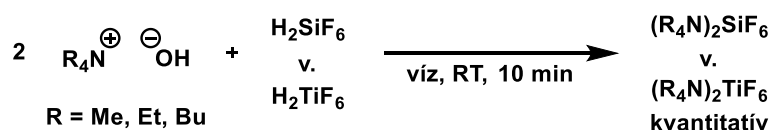


3. ábra Katalitikus (1 mol%) mennyiségű H₂SiF₆ alkalmazásával kapott vegyületcsaládok

3. Szilil-enol-éterek és TMS-acetilén elektrofilekkel való reakcióinak vizsgálata

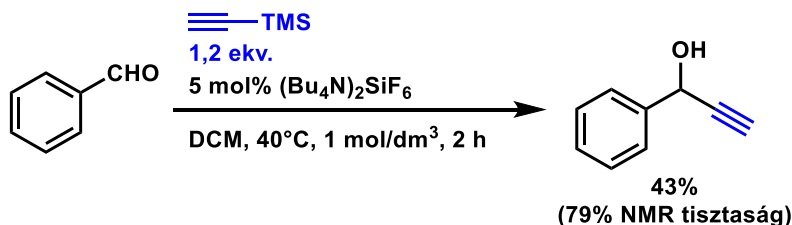
Az első két fejezben bemutattuk, hogy a hexafluorokovasz már katalitikus mennyiségben is alkalmas a Bu₄NF kiváltására, így ezt a kísérleti tapasztalatot alapul véve további, vízmentes körülményeket igénylő, deszililezési lépésre épülő eljárásokban felhasználtuk a katalitikus deszililezési lépést.

- A vízmentes közegben megvalósítható katalitikus deszililezési reakciók megvalósításához, új tetraalkil-ammónium hexafluoroszilikát sókat állítottunk elő tetraalkil-ammónium-hidroxid vizes oldatának és a hexafluorokovasz szintén vizes oldatának reakciójában, melynek eredményeként a kívánt sókat kvantitatív hatékonysággal izoláltuk.



4. ábra Tetraalkil-ammóniumsók előállítása

- Az előállított reagensek katalitikus aktivitásának vizsgálata során megállapítottuk, hogy a TMS-acetilén és benzaldehid katalitikus hexafluoroszilikát jelenlétében végzett karbonil addíciós reakciójában teljes átalakulást tapasztaltunk.
- A reakciókörülményeket optimáltuk, és megállapítottuk, hogy a reakció diklórmetán oldószerben, 40°C-on 5% hexafluoroszilikát katalizátor jelenlétében 2 óra reakcióidő alatt játszódik le a leghatékonyabban a megfelelő etinilkabinolt eredményezve.

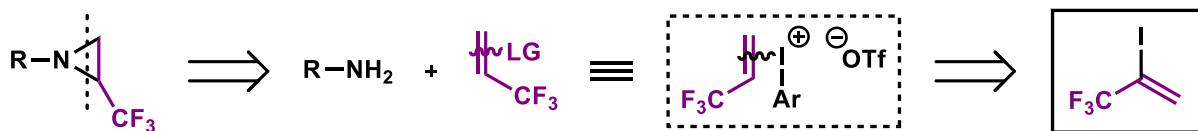


5. ábra TMS-acetilén addíciója benzaldehydre

4. N-Szubsztituált 2-trifluormetil-aziridinek szintézise

Célkitűzés

Irodalmi előzmények alapján célul tűztük ki egy olyan C₂-CF₃-szintézisekvivalens szintézisét, amely általánosan alkalmazható nemcsak alkil-aminok és szulfonil-amidok esetén, hanem N-aril-aziridinek szintézisére is. Az FDA által elfogadott fluortartalmú hatóanyagok számának növekedése is azt mutatja, hogy a fluorozott aziridinek értékes alapanyagok a gyógyszeripar számára.

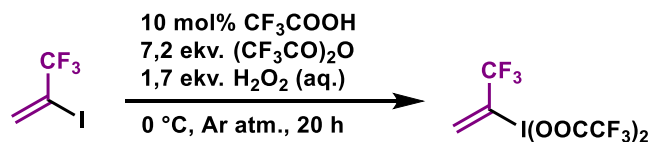


6. ábra 2-Trifluormetil-aziridinek retroszintézise

A kereskedelmi forgalomban lévő 3,3,3-trifluor-2-jódpropénből terveztük a megfelelő jodóniumsót előállítani, mivel a jodóniumsók aril-jodid részletének távozóképessége a megfelelő triflátnál 10^6 -szor nagyobb.

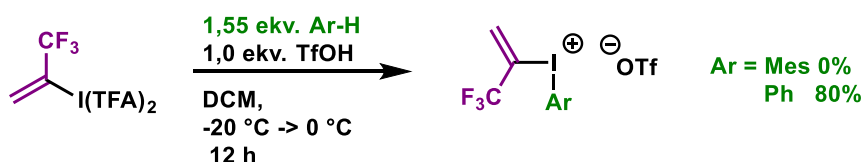
Előzetes kvantumkémiai számítások alapján megállapítottuk, hogy a gyűrűzárási lépés aktiválási energiája a megfelelő halogenidekhez és szulfóniumsókhoz képest sokkal kisebb a tervezett jodóniumsó esetében.

Irodalmi előzmények alapján (Umamoto és munkatársai) megvalósítottuk a 3,3,3-trifluorpropenil-jodónium-triflát szintézisét (7. ábra). Szerkezetét NMR-es vizsgálatokkal igazoltuk.



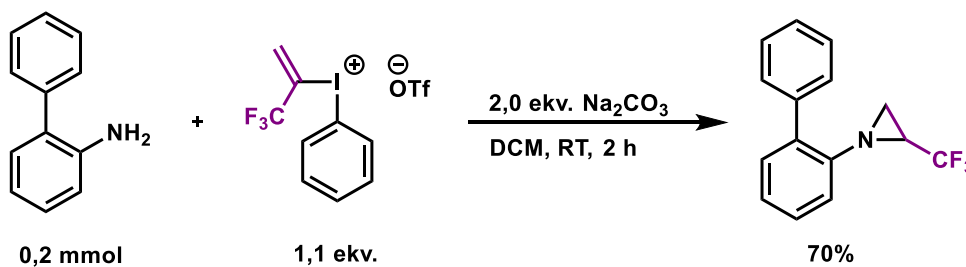
7. ábra A megfelelő bisz(trifluoracetát) képzése

- A második lépésben mezitilénnel nem kaptunk terméket, azonban benzollal megvalósított reakció eredményeként a kívánt terméket tudtuk izolálni 80%-os termeléssel (8. ábra). A képződött jodóniumsó szerkezetét NMR-es vizsgálatokkal határoztuk meg.



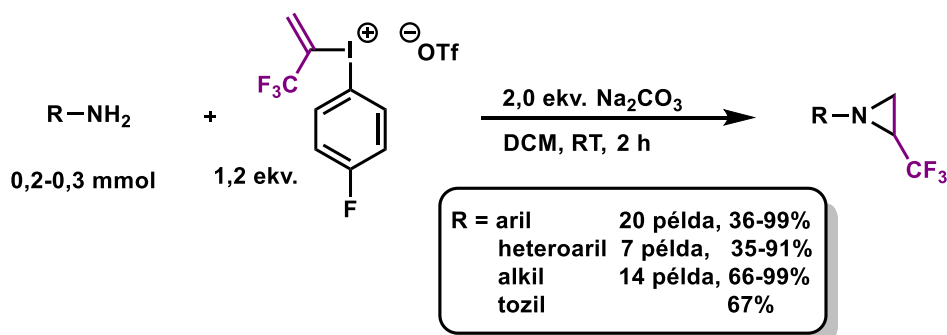
8. ábra 2,2,2-Trifluorpropenil-fenil-jodónium-triflát szintézise

- Előkísérleteink során bizonyítottuk, hogy a szubsztrátként használt bifenilamin a várt aziridin terméket szolgáltatja, a diklórmetánban, szobahőmérsékleten, 2 ekvivalens Na_2CO_3 jelenlétében elvégzett reakció eredményeként.



9. ábra Az első aziridinképzési reakciónk

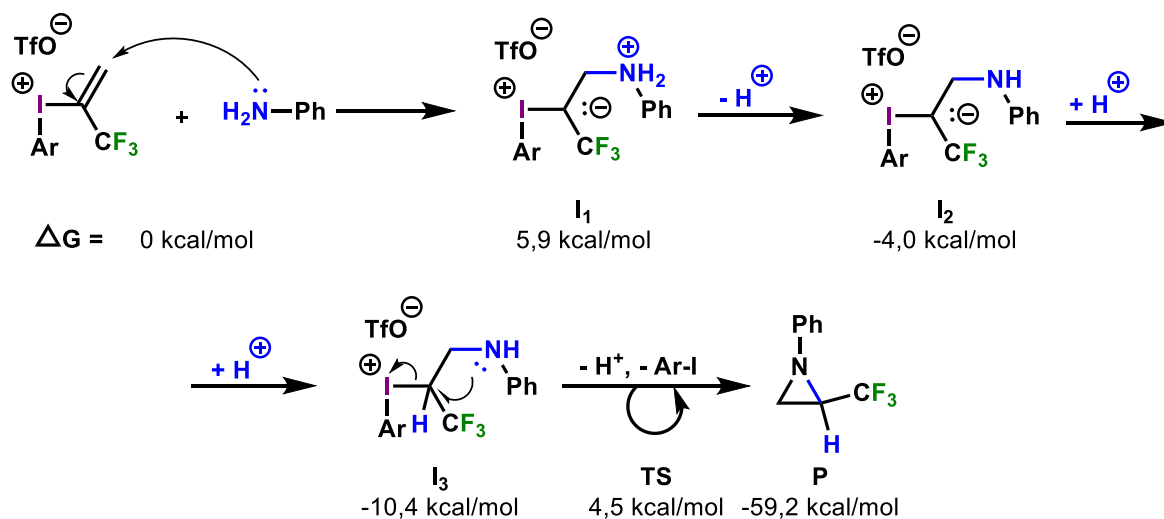
- Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a jodóniumsó aril-részlete jelentős mértékben befolyásolja só stabilitását és reaktivitását. Ezen vizsgálatok során a fenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil- és 4-brómfenilcsoportokat tartalmazó trifluorpropenil jodónium sókat tudtuk izolálni. Ezek közül mind stabilitásában, mind reaktivitásában a 4-fluorfenil-származék emelkedett ki.
- A próbareakciót követően elvégeztük az aziridinálási reakció körülményeinek optimalizálását. Oldószernek a diklórmétán (DCM) bizonyult legmegfelelőbbnek, valamint 2 ekvivalens Na_2CO_3 alkalmazása esetén értük el a legmagasabb hozamot. A reakció kivitelezéséhez szükséges jodóniumsó mennyiségét 1,2 ekvivalensben határoztuk meg. Megállapítottuk, hogy ezen érték felett már nem lehet termelés növekedést elérni.
- Az optimált körülményeket felhasználva a felhasználható kiindulási anyagok körét bővítettük. Megállapítottuk, hogy anilin-származékok, alifás aminok melyek aminocsoportja primer, szekunder, illetve tercier szénatomhoz kapcsolódik kiválóan alkalmasak az aziridinálási reakció megvalósítására, és jó termeléssel szolgáltatják a trifluormetilezett aziridineket.



10. ábra Az optimált körülmények között végzett aziridinálás általános egyenlete

Ezen trifluormetil-aziridin-származékok az ipar számára is ígéretes alapanyagok. Eredményeinket az Organic Process Research and Development című folyóiratban is kiemelték, amelyben az akadémiai kutatások és az ipari fejlesztések számára is ígéretes eljárásokról számolnak be.

- A reakciómechanizmusra javaslatot tettünk kísérleti tapasztalatok és kvantumkémiai számítások alapján is. (11. ábra)



11. ábra A reakció feltételezett mechanizmusa

Mivel a reakciómechanizmus alapján az aziridingyűrű 2-es helyzetében lévő H az anilin aminocsoportjából származik. Ezen feltevésünk igazolására d_7 -anilint (98% D) alkalmaztunk. NMR-es vizsgálatok alapján a deutérium beépülése 76%-os volt.

A gyökös mechanizmust 3,0 ekvivalens TEMPO mellett végzett reakcióban tapasztalt 98%-os konverzióérték zárta ki.

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények

- 1) „Catalytic Activation of Trimethylsilylacetylenes: A One-Pot Route to Unsymmetrical Acetylenes and Heterocycles” Lasányi, D.; Mészáros, Á.; Novák, Z.; Tolnai, G. L. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (15), 8281-8291.; DOI: 10.1021/acs.joc.8b00998
- 2) „Design of Trifluoroalkenyl Iodonium Salts for a Hypervalency-Aided Alkenylation–Cyclization Strategy: Metal-Free Construction of Aziridine Rings” Mészáros, Á.; Székely, A.; Stirling, A.; Novák, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (22), 6643-6647.; DOI: 10.1002/anie.201802347
- 3) „Hexafluorosilicic Acid as a Novel Reagent for the Desilylation of Silylacetylenes: Application in Sequential Sonogashira Coupling and Click Reaction” Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Balogh, Á.; Zwillinger, M.; Novák, Z. *Synthesis* **2017**, 49 (11), 2374-2388.; DOI: 10.1055/s-0036-1588981

Egyéb közlemények

- 1) „Copper-Catalyzed N-Arylation of Nitroenamines with Diaryliodonium Salts” Aradi, K.; Mészáros, Á.; Tóth, B. L.; Vincze, Z.; Novák, Z. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (22), 11752-11764.; DOI: 10.1021/acs.joc.7b01591
- 2) „Computational Prediction and Rationalization, and Experimental Validation of Handedness Induction in Helical Aromatic Oligoamide Foldamers” Liu, Z.; Abramyan, A. M.; Mészáros, Á.; Csékei, M.; Kotschy, A.; Huc, I.; Pophristic, V. *Chem. Eur. J.* **2016**, 23 (15), 3605-3615.; DOI: 10.1002/chem.201605082
- 3) „Controlling Helix Handedness in Water-Soluble Quinoline Oligoamide Foldamers” Dawson, S. J.; Mészáros, Á.; Pethő, L.; Colombo, C.; Csékei, M.; Kotschy, A.; Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (20), 4265-4275.; DOI: 10.1002/ejoc.201402247
- 4) „Copper-Catalyzed Oxidative Ring Closure and Carboarylation of 2-Ethynylanilides” Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2013**, 15 (22), 5654-5657.; DOI: 10.1021/ol402600r

Szóbeli előadások

- 1) „Hypervalency aided route to 3,3,3-trifluoropropenylated heterocycles, 1,2-diamines and N-aryl-2-(trifluoromethyl)aziridines” Mészáros, Á.; Székely, A.; Tóth, Á.; Csenki, J. T.; Stirling, A.; Novák, Z. *257th ACS National Meeting & Exposition, 2019*, Orlando, Florida, USA
- 2) „Hipervalens alkenil-jódvegyületek fejlesztése és felhasználása fluorozott aziridinek szintézisében” Mészáros, Á.; Székely, A.; Stirling, A.; Novák, Z. *MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági ülés, 2018*, Balatonszemes, Magyarország

Poszter előadások

- 1) „Hypervalency aided route to 3,3,3-trifluoropropenylated heterocycles” Mészáros, Á.; Csenki, J. T.; Stirling, A.; Gonda, Z.; Novák, Z. *Markovnikov Congress on Organic Chemistry*, **2019**, Kazan, Russia
- 2) „Hypervalency aided alkenylation-cyclization: simple and efficient construction of aziridine ring” Mészáros, Á.; Székely, A.; Stirling, A.; Novák, Z. *16th Belgian Organic Synthesis Symposium*, **2018**, Brussels, Belgium
- 3) „Hypervalency aided alkenylation-cyclization: simple and efficient construction of aziridine ring” Mészáros, Á.; Székely, A.; Stirling, A.; Novák, Z. *6th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry*, **2018**, Cardiff, Wales
- 4) „Új deszililező ágens használata szekvenciális Sonogashira-kapcsolásban és heterociklusok szintézisében” Mészáros, Á.; Sinai, Á.; Zwillinger, M.; Balogh, Á.; Novák, Z. *Vegyészkonferencia*, **2017**, Hajdúszoboszló, Magyarország
- 5) „Simple and efficient transition metal free synthesis of 2-(trifluoromethyl)aziridines from primary amines” Mészáros, Á.; Székely, A.; Stirling, A.; Novák, Z. *18th Tetrahedron Symposium*, **2017**, Budapest, Hungary
- 6) „Synthesis of new benzoxazine derivatives via copper-catalyzed oxidative cyclization utilizing aryethynyl-pivalanilides and diaryliodonium salts” Mészáros, Á.; Sinai, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z. *20th International Conference on Organic Synthesis*, **2014**, Budapest, Hungary