

Zárójelentés a „Sonogashira reakció vizsgálata” című 48657sz. OTKA Posztdoktori pályázathoz

Novák Zoltán, PhD.

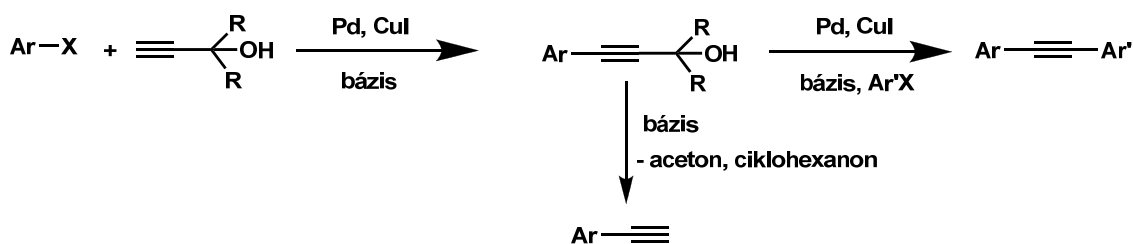
A Sonogashira reakciót széles körben alkalmazzák szerves szintézisekben acetilénszármazékok előállítására. Aril-halogenidek és terminális acetilének között lejátszódó reakcióban palládium- és rézkatalizátorok együttes alkalmazásával alakítható ki új szén-szén kötés. Aril-halogenidként leggyakrabban jód-, brómvegyületeket alkalmaznak fokozott reakciókészségük miatt. Aril-kloridok kevésbé reaktívak azonban könnyebb és gazdaságosabb hozzáférhetőségük miatt alkalmazásuk előtérbe kerülhet. Reaktivitásuk jelentősen növelhető a katalizátor, az oldószer, a ligandum és a jelen levő bázis megfelelő megválasztásával. A reakcióhoz szükséges réz segédkatalizátor szerepe napjainkban sem teljesen tisztázott, és számos kutatócsoport vizsgálja a rézmentes körülmények között kivitelezett Sonogashira kapcsolás lehetőségeit annak érdekében, hogy visszaszorítsák a réz alkalmazásakor lejátszódó mellékreakciókat.

OTKA Posztdoktori kutatásom során aril-kloridok hordozóra választott palládium jelenlétében elvégzett Sonogashira kapcsolását, és aril-jodidok rézmentes körülmények között kivitelezhető reakcióit vizsgáltuk. Továbbá a reakció alkalmazhatóságát kiterjesztettük szekvenciális kapcsolási reakciókra, melyek során belső acetiléneket, benzofuránokat és benzofurán vázat tartalmazó természetes vegyületeket állítottunk elő. Ezeket az eredményeket foglalom össze a jelentés keretein belül.

1. Karbinol típusú védőcsoportot tartalmazó acetilének alkalmazása szekvenciális és dominó keresztlinkelési reakciókban

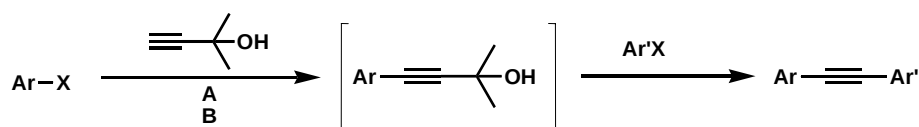
Acetilén funkciós csoport aromás magba történő beépítéséhez Sonogashira reakcióban olyan terminális acetilének alkalmazása szükséges, melyek védőcsoportot hordoznak. Így az aril-halogenidekkel történő kapcsolást követően a védőcsoport eltávolításával a kívánt terminális acetilént tartalmazó aromás vegyületekhez juthatunk. A védőcsoport eltávolítása után vagy közben egyaránt lehetőség nyílt újabb kapcsolási reakció elvégzésére is, amely diarilacetilének kialakulását eredményezi. Védett acetilénként elsősorban trimetilszilil-acetilén és 2-metil-3-butin-2-ol használata ismert az irodalomban.

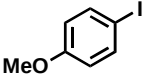
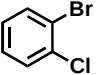
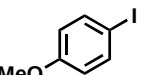
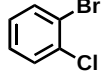
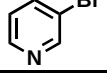
Munkánk során célul tűztük ki, olyan gazdaságos eljárás kidolgozását, melyekben aril-halogenidekből kiindulva 2-metil-3-butin-2-ol vagy 1-etinilciklohexán-1-ol felhasználásával diarilacetiléneket eredményez. A formálisan acetonnal vagy ciklohexanonnal védett acetilének olcsók, így jó lehetőséget kínál az acetilénszármazékok nagyméretben történő előállítására. Az egyedüli nehézséget a karbinol védőcsoport eltávolítása jelenti, hiszen a reakció erős bázis jelenlétét igényli, amelyre egyes funkciós csoportok érzékenyek. A probléma kiküszöbölésének érdekében megpróbáltuk a reakciókörülményeket úgy változtatni, hogy az eljárás minél szélesebb körben és hatékonyan alkalmazható legyen.



1. ábra: Karbinol típusú védőcsoportok alkalmazása diaril-acetilének előállításában

A 2-metil-3-butin-2-ol alapú szintézisekhez két eljárást dolgoztunk ki. A reakcióút három reakciólépést tartalmaz, melyeket egymás után, egyetlen reakcióedényben valósítunk meg. Az első eljárás (A) során a reakció diizopropilaminban, KOH jelenlétében játszódik le 110°C-on. A második eljárásban (B) a dominó kapcsolást toluolban, NaH alkalmazásával végeztük. Mindkét eljárás jó kitermeléssel (17-84%) szolgáltatja a megfelelő diaril acetilénket. Eredményeinket a következő táblázatban foglaltam össze:



Ar-X \ Ar'X						
	A:	84%	29%	-	38%	56%
	B:	56%	57%	69%	47%	-
	A:	64%	17%	-	68%	65%
	B:	68%	66%	79%	41%	-
	B:	84%	66%	78%	40%	-
	A:	-	-	-	67%	-
	B:	71%	75%	59%	32%	-
	A:	-	-	-	62%	84%

A: DIPA, KOH, 110°C

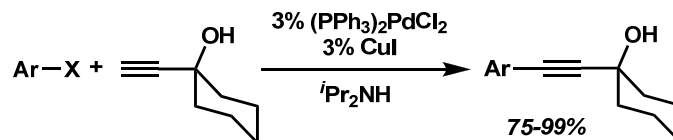
B: Toluol, DIPA, NaH, 110°C

2. ábra: 2-metil-3-butin-2-ol alkalmazása dominó Sonogashira kapcsolásban

A diarilacetilének „one-pot” szintézise során kapott eredmények az *Organic Letters* **2004**, 6, 4917 számában kerültek publikálásra.

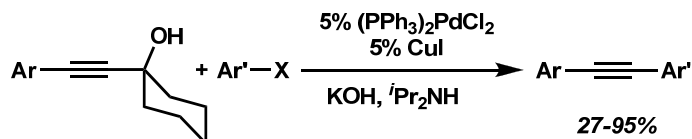
Kutatásaink során 1-etinilciklohexán-1-ol, mint alternatív karbinol típusú védett acetilén alkalmazhatóságát is megvizsgáltuk szekvenciális és dominó kapcsolási reakcióban. A

terminális acetilén aril-halogenidekkel (jódbenzol, 4-jódanizol, 2-brómnafthalin, 3-brómpiridin, 2-fluorjódbenzol, 4-jódacetofenon, 4-jódanilin, 2-brómtiofén, 2-brómjódbenzol) való kapcsolása 3% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 3% CuI jelenlétében DIPA-ban jó termeléssel szolgáltatja a megfelelő védett acetiléneket (3. ábra, 9 példa, 75-99% kitermelés).



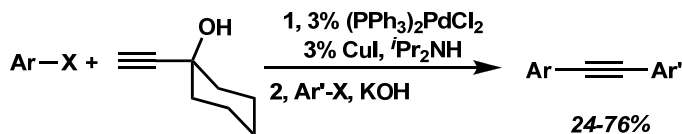
3. ábra: Karbinol-védett arilacetilének előállítása Sonogashira reakcióban

Az így előállított védett acetiléneket DIPA-ban KOH jelenlétében 110°C -on kapcsoltuk aril-halogenidekkel úgy, hogy a védőcsoport eltávolítása és az azt követő kapcsolási lépés egy edényben történt (4. ábra). Katalizátorként 5% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 5% CuI használtunk. A reakció kiterjesztheségét számos diaril-acetilén szintézisével igazoltuk a korábban felsorolt aril-halogenidek különböző kombinációban történő felhasználásával (16 példa, 27-95% kitermelés).



4. ábra: 1-Etinciklohexán-1-ol alkalmazása szekvenciális Sonogashira kapcsolásban

Az acetilénforrás alkalmazhatóságát szintén megvizsgáltuk dominó-kapcsolási reakciókban is különböző aril-halogenidekből kiindulva (5. ábra). A kapcsolás-védőcsoport eltávolítás-kapcsolás lépéseket egy edényben végeztük el DIPA-ban, KOH és 3% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 3% CuI katalizátorrendszer jelenlétében különböző aromás halogenidek felhasználásával (5 példa, 24-76% kitermelés).

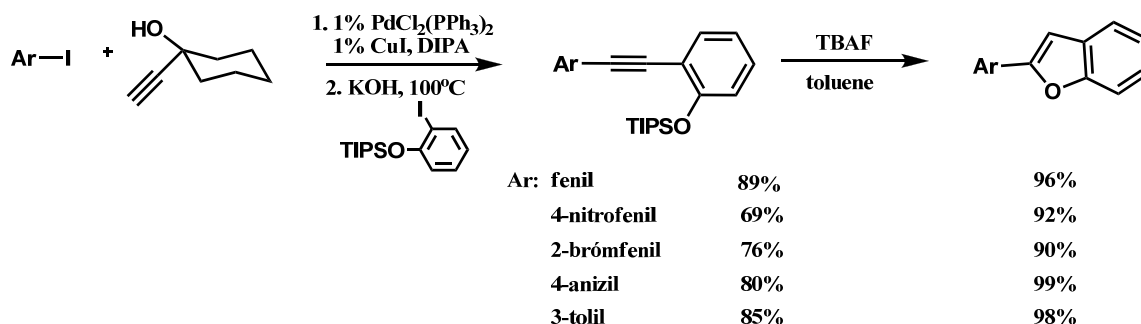


5. ábra: 1-Etinciklohexán-1-ol alkalmazása dominó Sonogashira kapcsolásban

Az etinciklohexanol szekvenciális Sonogashira reakcióban való alkalmazhatóságát bemutató eredmények a *Tetrahedron*, **2008**, 64(6), 945 folyóiratban kerültek publikálásra.

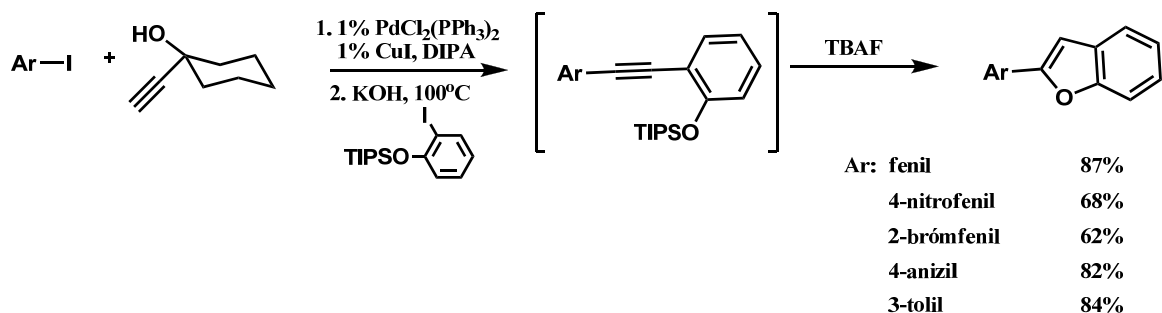
Abban az esetben, amikor a karbinol védett arilacetilént olyan aril-halogeniddel kapcsoltuk amelyik *orto* pozícióban védett hidroxil csoportot tartalmaz, lehetőség nyílik benzofuránok előállítására is. Munkánk során szililezett jódfenolokat használtunk a második kapcsolásban, amelyben jó termeléssel kaptuk a megfelelő diaril-acetiléneket (5 példa, 76-

89%). A terméket izolálását követően fluorid ionok jelenlétében végbemegy a deszilileződés és az azt követő gyűrűzáródás benzofuránt eredményezve (6. ábra, 5 példa, 90-99%).



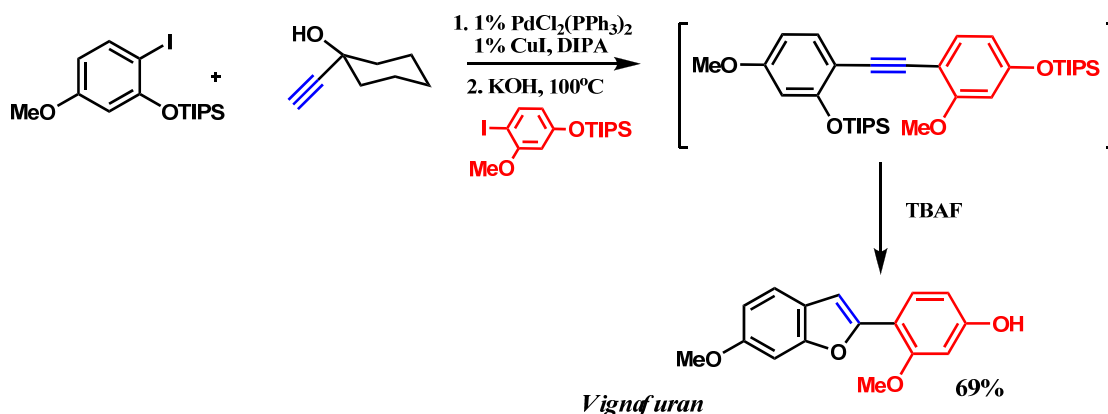
6. ábra: 1-Etinciklohexán-1-ol alkalmazása benzofuránok szintézisében – szekvenciális kapcsolás

A karbinol típusú acetilénforrások alkalmasnak bizonyultak a C2-es egység beépítésére aril-jodidok és szilil védett 2-jódfenolok közé dominó reakcióban is, a megfelelő diarilacetilént eredményezve. A két részlépést „one-pot” körülmények között, szekvenciális dominó reakcióban is elvégeztük igen jó eredménnyel (7. ábra, 62-87% kitermelés, 5 részlépés egy edényben: kapcsolás - ciklohexanon felszabadítás – kapcsolás – deszililezés - gyűrűzárás), így sikerült kidolgoznunk egy hatékony eljárást benzofuránok szintézisére olcsó acetilénforrás felhasználásával.



7. ábra: 1-Etinciklohexán-1-ol alkalmazása benzofuránok szintézisében – dominó kapcsolás

Az 5 lépéses one-pot eljárás alkalmazhatóságát sikeresen bemutattuk a *Vignafuran* természetes vegyület totálszintézisében. A megfelelő védett aromás jodidok felhasználásával a célvegyületet az általunk kidolgozott eljárás 69%-os kitermeléssel szolgáltatta (8. ábra).



8. ábra: 1-Etinciklohexán-1-ol alkalmazása benzofuránok szintézisében – Vignafuran totálszintézise

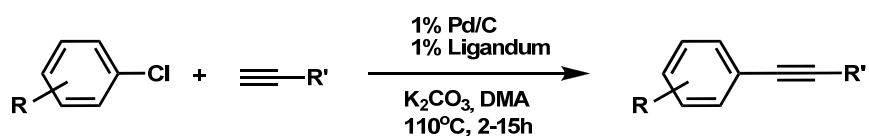
A benzofurán szintézisek és a természetes vegyület szintézisét a *Tetrahedron*, **2008**, 64(37), 8992 folyóiratban kerültek publikálásra.

A karbinol típusú védőcsoportok alkalmazhatóságáról egy rövid összefoglalót jelentettünk meg a *Journal of Organometallic Chemistry*, **2005**, 690(20), 4453 számában.

2. Aromás klórvegyületek Sonogashira kapcsolása

A Posztdoktori kutatás során aromás klórvegyületek terminális acetilénnel történő Sonogashira kapcsolását vizsgáltuk. A reakció megvalósítása napjainkban is problémát jelent, és rendkívül nagy az igény egy hatékony eljárás kifejlesztésére, amelyben a könnyebben hozzáférhető és olcsóbb aril-kloridok szerepelnek a kapcsolási reakciók kiindulási anyagaiként.

Vizsgálataink során számos oldószert, ligandumot, bázist és palládium forrást vizsgáltunk különböző hőmérsékleten kivitelezett reakciókban, réz segédkatalizátor jelenlétében és jelenléte nélkül. Munkánk során olyan eljárást dolgoztunk ki, amely lehetővé teszi az aril-kloridok hatékony Sonogashira kapcsolását. A reakcióban a ligandum megválasztása kulcsfontosságú. Alkalmas ligandumnak a nagy térigényű bifenil-foszfán (XPhos) típusú ligandumok bizonyultak. 1 mol% ligandum és 1 mol% palládium elegendő a teljes reakció kivitelezéséhez 110°C-on néhány óra alatt. Oldószerként DMA-ot használtunk, bázisként K₂CO₃ bizonyult a legmegfelelőbbnek. Megállapítottuk, hogy a reakcióhoz nem szükséges réz(I) segédkatalizátor, sőt annak jelenléte jelentősen csökkenti a kapcsolás hatékonyságát. A kapcsolási reakció kiterjeszhetőségét 6 féle acetilén és 14 féle aril-klorid összesen 29 féle kombinációjában mutattuk be (9. ábra, 2-15 óra, 72-99% kitermelés). A kitermelések és a reakcióidők azt mutatják, hogy kifejlesztett eljárás a jelenleg létező leghatékonyabb eljárás az említett reakció kivitelezésére.



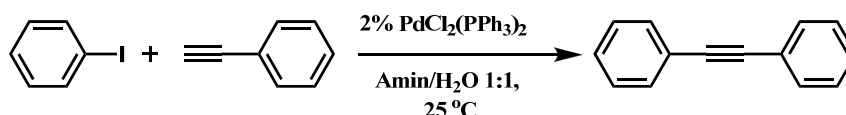
9. ábra: Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása

Az eljárás értékét tovább növeli, hogy a katalizátorként alkalmazott palládium a reakció végen visszanyerhető és újrahasznosítható minimális aktivitásvesztés mellett.

Az aril-kloridokon elvégzett kapcsolások eredményeiről a *Chemical Communications*, **2008**, 4968 publikációban számoltunk be.

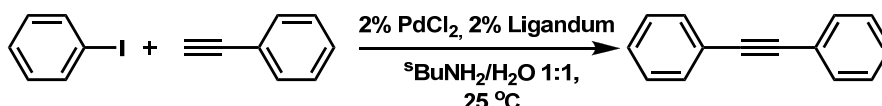
3. Aril-jodidok rézmentes körülmények között elvégzett Sonogashira kapcsolása

Munkánk során vizsgáltuk a Sonogashira reakció megvalósíthatóságát rézmentes körülmények között. A réz jelenléte elősegíti a terminális acetilének dimerizációját, melynek eredményeként butadiin-származékok jelenhetnek meg nagyobb mennyiségben a reakcióelegyben. Az acetilének homokapcsolásának visszaszorítása érdekében a Sonogashira reakciót réz(I) segédkatalizátor jelenléte nélkül kellene végrehajtani. Erre néhány példa található az irodalomban. Ezeknek az eljárásoknak a közös vonása, hogy mindegyikben amin típusú bázist alkalmaznak a reakció során. Kutatásaink során 25 különböző amint próbáltunk ki oldószerként jódbenzol és fenilacetilén kapcsolási reakciójában 2% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplex jelenlétében (10. ábra). Megállapítottuk, hogy primer aminok és víz jelenlétében 25°C-on 90 perc alatt teljes konverzióval lejátszódik a reakció, és jó izolált kitermeléssel kaphatók meg az acetilének (89-99%).



10. ábra: Rézmentes Sonogashira kapcsolás vizsgálata – Aminok hatása

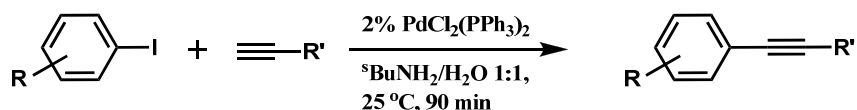
A jódbenzol és fenilacetilén kapcsolási reakciójának vizsgálata során számos foszfán típusú ligandum hatását vizsgáltuk és azt találtuk, hogy PPh_3 jelenlétében játszódik le leggyorsabban a reakció. A ligandumot a palládiummal komplexált formában és külön is hozzáadhatjuk a reakcióelegyhez jelentős aktivitásvesztés nélkül (11. ábra).

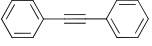
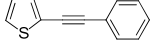
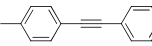
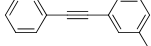
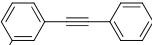
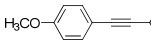
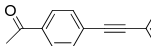
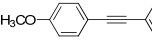
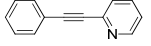
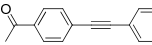
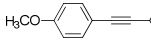
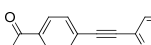
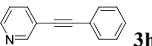
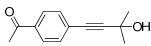
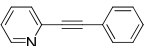
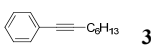


11. ábra: Rézmentes Sonogashira kapcsolás vizsgálata – Ligandum hatása

Megállapítottuk, hogy a víz jelenléte erőteljesen növeli a palládium katalitikus aktivitását, mivel vízmentes közegben a reakció adott idő alatt csak kisebb konverzióval játszódik le. A víz mennyiségének növelésével a reakció gyorsítható, és amin-víz 1:1 térfogataránynál éri el optimumát. KOH hozzáadásával a reakció tovább gyorsítható, és ilyen körülmények között 25°C-on már 30 perc alatt elérhető teljes konverzió jódbenzol és fenilacetilén reakciójában 2% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplex jelenlétében rézmentes körülmények között.

Az optimalizálást követően a kapcsolási reakció kiterjeszthetőségét vizsgáltuk különböző aril-jodidok és terminális acetilének reakciójában. Munkánkban ebben a részében 18 különböző belső acetilént állítottunk elő 78-99% izolált kitermeléssel (12. ábra).



Sor	Aril-jodid	Alkin	Termék	Termelés (%)	Sor	Aril-jodid	Alkin	Termék	Termelés (%)
1	 1a	 2a	 3a	99	10	 1j	 2a	 3j	88
2	 1b	 2a	 3b	90	11	 1a	 2b	 3c	95
3	 1c	 2a	 3c	94	12	 1e	 2b	 3k	89
4	 1d	 2a	 3d	93	13	 1f	 2b	 3l	96
5	 1e	 2a	 3e	84	14	 1a	 2c	 3i	88
6	 1f	 2a	 3f	87	15	 1e	 2c	 3m	87
7	 1g	 2a	 3g	96	16	 1f	 2c	 3n	92
8	 1h	 2a	 3h	94	17	 1f	 2d	 3o	83°
9	 1i	 2a	 3i	92	18	 1a	 2e	 3p	78°

12. ábra: Rézmentes Sonogashira kapcsolás kiterjesztheségének vizsgálata

Az aril-jodidokon elvégzett rézmentes Sonogashira kapcsolások eredményeiről a *Tetrahedron Letters* folyóiratban számoltunk be 2008-ban. A publikáció még nem jelent meg nyomtatásban, így jelen pillanatban a [doi:10.1016/j.tetlet.2008.10.037](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.037) hivatkozási számon érhető el a folyóirat honlapján.

4. Összefoglalás, értékelés

Posztdoktori kutatásaim során sikeresen megvalósítottuk a Sonogashira kapcsolás vizsgálatára kiterjedő célkitűzéseinket és az alkalmazásokat kiterjesztettük dominó reakciók vizsgálatára és természetes vegyületek totálszintézisére is. Kidolgoztunk egy hatékony és gazdaságos eljárást aril-kloridok terminális acetilénekkel történő kapcsolására hordozóra választott palládium katalizátorokkal, továbbá rézmentes körülmények között sikerült vizes közegben 25°C-on megvalósítanunk aromás jódvegyületek Sonogashira kapcsolását. Munkánkából 6 publikáció született referált nemzetközi folyóiratban, melyek összesített impakt faktora: 19.73.

A tervezett munka illeszkedett a költségvetéshez. Eltérés egyedül a külföldi konferenciákra betervezett összegnél található. Ez a tétel csak részben került felhasználásra, a fennmaradó összeg a munkához szükséges készletbeszerzésre lett átcsoportosítva.