

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**Alkinilezett kromonszármazékok előállítása Sonogashira
reakcióval**

Ábrahám Anita

Témavezető: Dr. Patonay Tamás egyetemi tanár



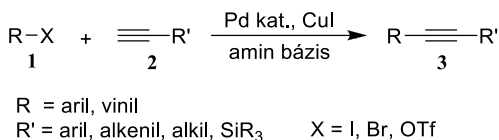
Debreceni Egyetem

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2015.

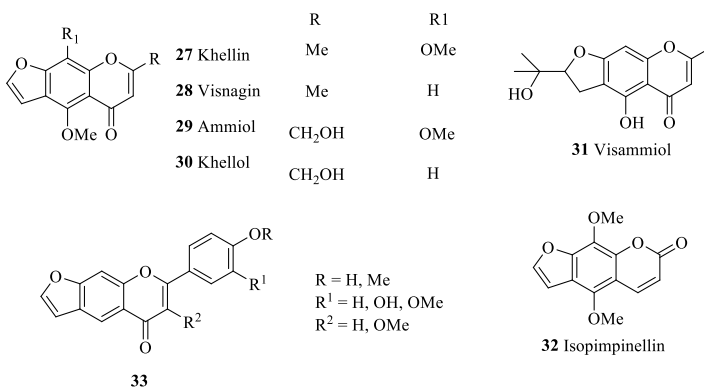
1. Az értekezés előzményei és célkitűzések

A palládium-katalizált átalakítások napjainkra a szerves szintézisek széles körben alkalmazott reakcióivá váltak. Ezen belül mi a Sonogashira reakcióval foglalkoztunk, amely terminális alkinek kapcsolását teszi lehetővé aril- vagy vinil-halogenidekkel (1. ábra).



1. ábra A Sonogashira-reakció

Kutatócsoportunk korábban sikeresen optimálta a 3-brómkromon (40) és fenilacetilén (15) közötti keresztkapcsolási reakciót. A kísérletekből megállapították, hogy a kapcsolásra optimális reakciókörülménynek a trietil-amin, mint oldószer és bázis, 2,5 mól% Pd(PPh₃)₄ katalizátor, 1,25 mól% CuI segédkatalizátor és 70 °C hőmérséklet tekinthető. Célul tűztük ki az 5-brómkromon és 3-bróm-, és 6-brómflavonok Sonogashira reakcióinak vizsgálatát különböző acetilénszármazékokkal.



2. ábra Természetben előforduló triciklusos vegyületek

Az optimális reakciókörülmények birtokában vizsgálatainkat ki kívántuk terjeszteni a halogénhez viszonyítva *orto*-helyzetben hidroxil-csoportot tartalmazó kromonokra. Ezzel a reakcióval lehetőségünk nyílik természetben előforduló, vagy ezek alapvázát tartalmazó vegyületek (2. ábra) előállítására.

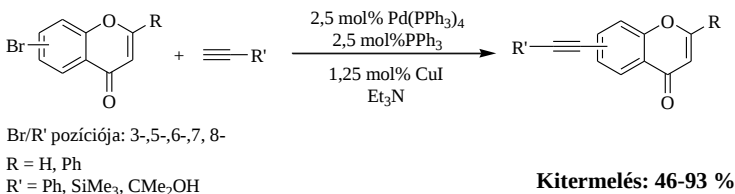
2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

A kísérleti munka során a preparatív szerves kémia mikro-, félmikro- és makromódszereit alkalmaztuk. A reakció előrehaladásának követésére vékonyréteg-kromatográfiás módszert alkalmaztunk. Az egyes vegyületek nyerstermékből történő, tiszta formában való előállítását kristályosítással, illetve oszlopkromatográfiával valósítottuk meg. Vegyületek azonosítására olvadáspont meghatározást, egy- és többdimenziós NMR, IR, elemanalízist, valamint tömegspektrometriai módszereket alkalmaztunk.

3. Új eredmények

3.1 Brómszubsztituált kromonok és -flavonok Sonogashira reakciója

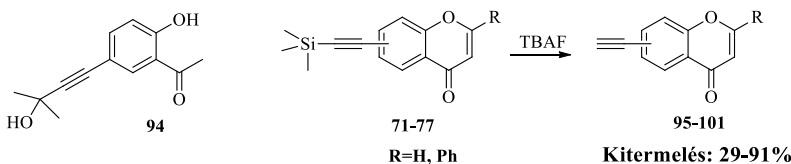
A már említett optimális reakciókörülményeket sikeresen alkalmaztuk A-, illetve B-gyűrűben szubsztituált brómkromonok és flavonok körében. A keresztkapcsolások során a várt termékeket jó, illetve kitűnő hozammal izoláltuk (3. ábra). Egyetlen esetben, az 5-brómkromon (**61**) és a fenilacetilén (**15**) reakciójában viszont csak a homokapcsolt terméket nyertük. A sokkal drágább és bomlékonyabb $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátor helyett sikerrel alkalmaztuk a Pd-C-et is. Ez a katalizátor – ha gyengébb hozammal is – működik Sonogashira-reakcióban.



3. ábra A Sonogashira reakció kiterjesztése

3.2 Etinilkromonok és etinilflavonok előállítása

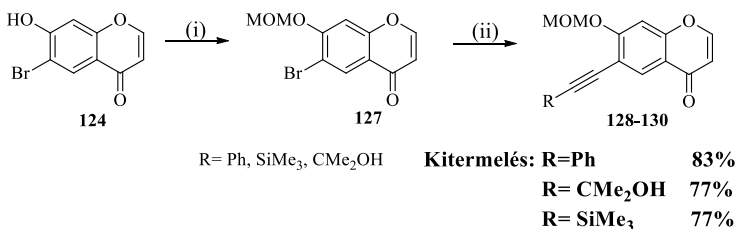
Célkitűzéseim közé tartozott etinilhidas kromonszármazékok előállítása is, ahol etinilkromonokat, mint terminális acetiléneket kapcsolunk brómkromonokkal. Etinilkromonok Sonogashira-reakció segítségével való előállítására védőcsoporttal rendelkező acetiléneket kell használni, a védőcsoport eltávolítása után kapjuk az etinilkromonokat. Védett acetilénként a trimetilszilil-acetilént (**18**) és 2-metil-3-butin-2-olt (**89**) alkalmaztuk. A második esetben az aceton kihasításához erős bázis és magas hőmérséklet szükséges, amit sok molekula, nehezen tolerál. Esetünkben vagy nem történt reakció, vagy a kromonyűrű felnyílásával a **94** 2'-hidroxiacetofenon származékot kaptuk. A trimetilszilil-csoportot tetrahydrofuranban tetrabutilammónium-fluorid (TBAF) segítségével sikeresen távolítottuk el és így hét, korábban ismeretlen etinilkromont, illetve -flavont állítottunk elő (4. ábra).



4. ábra A trimetilszilil védőcsoport eltávolítása

3.3 6-Bróm-7-hidroxikromon Sonogashira-reakciója

A Sonogashira-reakció 6-bróm-7-hidroxikromonra (**124**) történő kiterjesztéséhez szükséges a szabad hidroxilcsoport védelme, mivel irodalmi adatok alapján ennek hiányában gyűrűzáródás következik be. Kimutattuk, hogy az acetil védőcsoport a kapcsolás körülményei között nem stabil, ezért kísérletet tettünk a metoximetil (MOM) védőcsoport használatára. A MOM védőcsoport a kapcsolási körülmények között stabilnak bizonyult és a **128-130** Sonogashira termékeket jó hozammal nyertük. Egy esetben sem tapasztaltuk a védőcsoport lehasadását a reakció során (5. ábra).



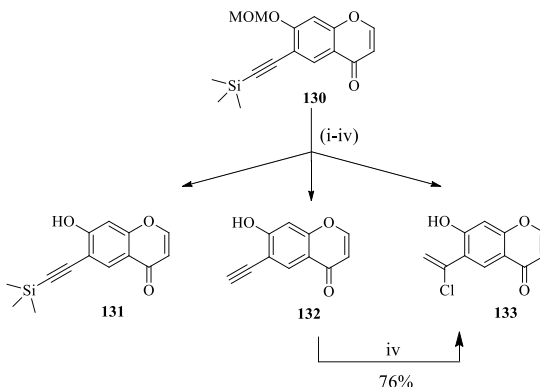
Reakciókörülmények: (i), 1,2 ekv. MOM-Cl, 1,2 ekv. K₂CO₃, absz. aceton (80 %), (ii) Alkin / Pd(PPh₃)₄ / CuI / Et₃N / 70°C

5. ábra 6-Bróm-7-hidroxikromon Sonogashira reakciója

3.4 Védőcsoport eltávolítása a 6-os helyzetben szubsztituált 7-(metoximetoxi)kromonok esetében és a kapott termékek gyűrűzárási reakciója

A természetben is előforduló triciklusos rendszerek kiépítéséhez szükségünk van egy *orto*-helyzetű szabad fenolos hidroxilcsoportra. Ezt a

MOM védőcsoport eltávolításával érhetjük el. A MOM eltávolítását elsőként a **130** 6-[2-(trimetilszilil)etinil]-7-(metoximetoxi)kromon esetében végeztük el (6. ábra). Optimális reakciókörülménynek az Amberlyst A-15 használata bizonyult, hisz jó hozammal kaptuk a várt terméket. Más reakciókörülmények szekunder reakciókat (deszililezés, etinil csoportra történő hidrogén-klorid addíció) is kimutattunk (6. ábra).

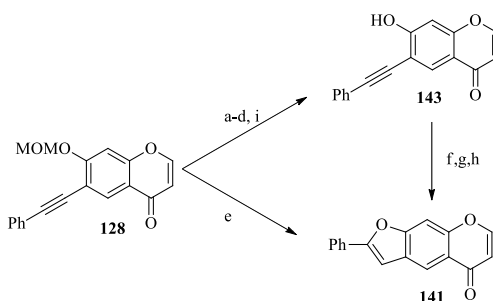


Sor	Körülmény	Termék (Hozam, %)		
		131	132	133
1	i	88	0	0
2	ii	38	29	0
3	iii	9	64	0
4	iv	41	23	13
5	MeOH/kat.cc HCl	Nincs reakció		

Reakciókörülmények: (i) Amberlyst A-15, iPrOH, reflux (ii) 50 % AcOH-H₂O, kat. cc. H₂SO₄, 50 °C (iii) 50 % AcOH-H₂O, (kat.) cc. H₂SO₄, reflux (iv) 1,4-dioxán, 2N HCl, 80 °C

6. ábra A (metoximetil) és a (trimetilszilil) védőcsoport eltávolítása

A védőcsoport eltávolítását 6-(2-feniletinil)-7-(metoximetoxi)kromon (**128**) esetében is elvégeztük és tanulmányoztuk a kapott **119** termék gyűrűzárási reakcióit. Savas karakterű ioncserélő gyanta alkalmazásával jó hozammal (78%) sikerült a várt terméket előállítanunk. Hasonlóan jó eredményt (79%) értünk el szilikagél felületén megkötött nátriumhidrogén-szulfáttal, mint heterogén katalizátor használatával is.



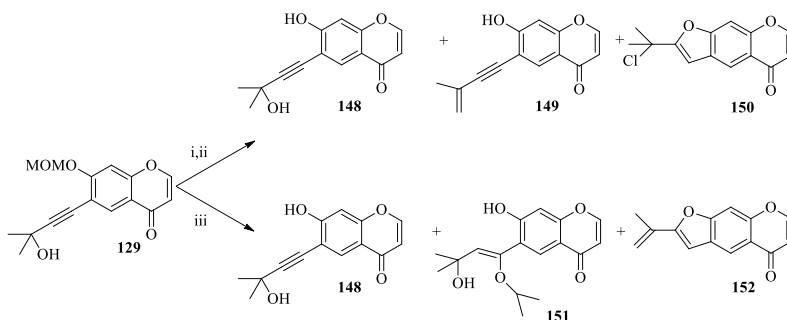
Reakciókörülmények: (a) Amberlyst A-15, iPrOH, reflux (b) 1,4-dioxán, 2N HCl, 50°C, (c) NaHSO₄.SiO₂, DKM, RT, 24h, (d) Montmorillonit K10, absz. DKM, RT, 24h, (e) 1,4-dioxán, 2N HCl, 80°C, (f) 10 ekv. KOH, absz. toluol, 60°C, 5h, (g) 10 M/M % CuI, Et₃N, 70°C, (h) Et₃N, 70 °C, (i) Amberlyst A-15, 1,2-diklóretán, reflux

7. ábra A metoximetil védőcsoport eltávolítása 6-(2-feniletinil)-7-metoximetoxikromon (**128**) esetében

Trietil-aminban, réz(I)jodid jelenlétében 70°C-on jó hozammal sikerült a **141** gyűrűzárt formát kialakítani. A réz(I)jodid szerepének tisztázására megismételtük a reakciót annak elhagyásával is. Pusztán trietil-amin jelenlétében, 70°C-on kitűnő hozammal sikerült a **141** fenilfurokromont előállítanunk. Ezzel igazoltuk, hogy a gyűrűzésért a bázikus közeg a felelős.

Bázis hatására a fenolos hidroxilcsoport deprotonálódik, majd nukleofilként támad a hármaskötés β -C-atomjára.

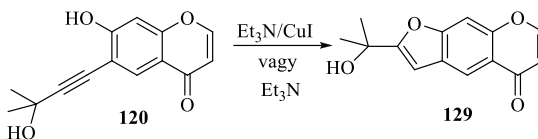
A **129** (3-hidroxi-3-metil-1-butilinil)kromon esetében is elvégeztük a MOM védőcsoport eltávolítását három körülményt vizsgálva (8. ábra). Mindhárom esetben több terméket izoláltunk. A várt terméket Amberlyst A-15 esetében is csak alacsony hozammal nyertük ki, viszont sikerült két eddig még ismeretlen triciklusos vegyületet azonosítanunk. Az új vegyületek szerkezetének bizonyításához 2D-NMR méréseket végeztünk el.



Reakciókörülmények: (i) 1,4-dioxán, 2N HCl, RT, (ii) 1,4-dioxán, 2N HCl, 80°C, (iii) Amberlyst A-15, iPrOH, reflux

8. ábra Védőcsoport eltávolítása a 6-(3-hidroxi-3-metil-1-butilinil)-7-(metoximetoxi)kromon (**129**) esetében

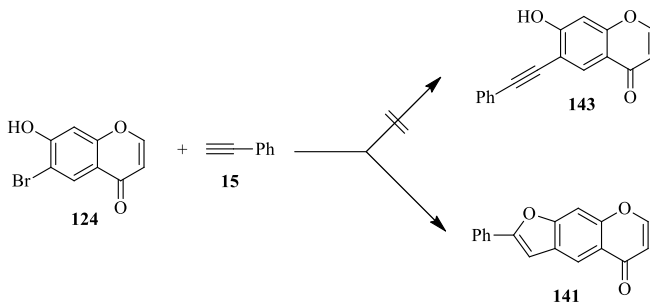
A **148** vegyület gyűrűzárását is elvégeztük trietil-aminban réz(I)jodid jelenlétében (76 %), majd réz(I)jodid nélkül is (93 %). Itt is azt tapasztaltuk, hogy nem szükséges a gyűrűzáráshoz a réz(I)jodid jelenléte, illetve egyszerűen trietil-aminban végezve a reakciót jobb hozam érhető el.



9. ábra 6-(3-Hidroxi-3-metil-1-butil)-7-hidroxi-kromon (**120**) gyűrűzárása

3.5 A 6-bróm-7-hidroxi-kromon (**124**) direkt Sonogashira-reakciója

Elvégeztük a nem védett 6-bróm-7-hidroxi-kromon (**124**) keresztkapcsolási reakcióját is fenilacetilénnel (**15**) több, az irodalomban ismert Sonogashira körülményt alkalmazva és a **141** gyűrűzárt terméket kaptuk (10. ábra).



A-körülmény: 2,5 mol% Pd(PPh₃)₄, 2,5 mol % PPh₃, 1,25 mol% CuI, Et₃N, 24 h, **B-körülmény:** 20 mol% DABCO, 10 mol % CuI, 2 ekv. Cs₂CO₃, DMF, 140°C, **C-körülmény:** 10 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol% CuI, Et₃N, 24h, 80°C

10. ábra 6-Bróm-7-hidroxi-kromon (**124**) keresztkapcsolási reakciója

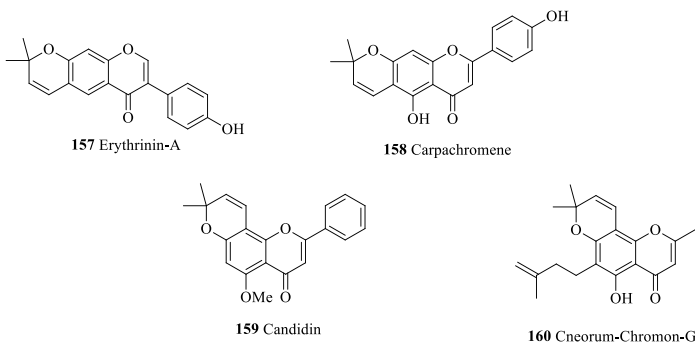
Hasonló eredményre jutottunk a 2-metil-3-buten-2-ol (**89**) reakciója során is, ám amíg fenilacetilén (**15**) esetében közepes (47%) hozamot értünk

el, addig a 2-metil-3-butin-2-olnál (**89**) csak 16%-ban képződött a **153** gyűrűzárt termék.

Ezzel együtt az „egy-üst” reakció idő-, illetve költséghatékony a négylépéses reakcióhoz képest, hiszen a négylépéses reakciók összesített hozama hasonlóan bizonyult (46% és 17 %).

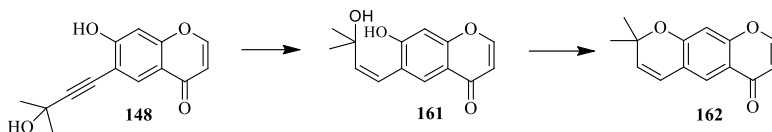
3.6 A (2-feniletinil)kromonok redukciója

Célkitűzéseim közé tartozott további olyan triciklusos rendszerek kiépítése, amely két hattagú oxigéntartalmú heterociklust foglal magába. Közülük több a természetben is megtalálható, illetve biológiai aktivitással rendelkezik. Néhány reprezentatív szerkezetet a 11. ábrán mutatok be.



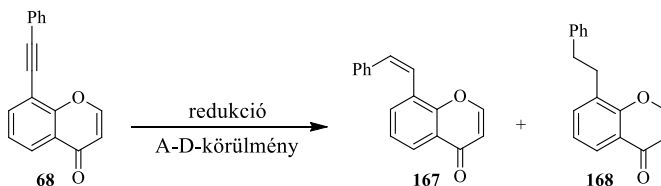
11. ábra Természetben előforduló triciklusos vegyületek

Ezen vegyületek előállítása hidroxilcsoportot tartalmazó kromonok, illetve flavonok Sonogashira-reakciójával, majd azt követő részleges redukciójával és azt követő gyűrűzárással – elméletileg – megvalósítható (53. ábra).



12. ábra Két, hattanú oxigén-tartalmú gyűrűt tartalmazó triciklusos vegyület szintézisének sémája

Vizsgáltuk a különböző pozícióban (2-feniletinil)-csoportot tartalmazó kromonok redukcióját homogén és heterogén katalitikus hidrogénezési körülmények között. Heterogén katalízisnél Lindlar-katalizátort alkalmaztunk, különböző aktivitást csökkentő adalék jelenlétében. Megállapítottuk, hogy a redukció adalék, oldószer, illetve pozíciófüggő. Homogén katalízis során $\{RuCl_2(mtpms)_2\}_2$ katalizátort alkalmaztunk vizes/szerves kétfázisú rendszerben. Ebben az esetben is erős pozíciófüggést tapasztaltunk. Mindkét módszerrel csak a 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) esetében értünk el egy-egy körülmény között részleges **167** *cisz* terméket adó redukciót (16. ábra), a többi szubsztrátnál jelentős mennyiségű „túlredukált” alkán képződött már a reakció korai szakaszában is.



13. ábra A 8-(2-feniletinil)kromon (**54**) redukciója

Dokumentált tudományos eredmények

Referált folyóiratokban megjelent (elfogadott) tudományos közlemények

Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

1. T. Patonay, I. Pazurik, **A. Ábrahám**: C-Alkynylation of Chromones and Flavones by Sonogashira Reaction
Austr. J. Chem., **2013**, 66,646-654 , doi.org/10.1071/CH13006
2. K. Kónya, Sz. Fekete, **A. Ábrahám**, T. Patonay: α -Azido ketones, Part 7. Synthesis of 1,4-disubstituted triazoles by the “click” reaction of various terminal acetylenes with phenacyl azides or α -azidobenzo(hetera)cyclanones
*Mol. Divers.***2012**, 16, 91. doi:10.1007/S11030-012-9360-7

Előadások

1. Patonay Tamás, **Ábrahám Anita**, Fekete Szabolcs, Tóth Veronika: Újabb eredmények az α -azido-ke-tonok ké-miájában.
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság előadóü-lése, 2006. június 7-9, Balatonszemes.
2. **Ábrahám Anita**, Patonay Tamás: A-gyűrűben szubsztituált 3-aminokromonok előállítása és reaktivitása.
MTA Flavanoidkémiai Munkabizottság előadóü-lése, 2006. december 1, Budapest.
3. Patonay Tamás, **Ábrahám Anita**, Fekete Szabolcs, Pazurik István, Vasas Attila: Palladium-catalyzed Cross-coupling Reactions in the Field of Chromonoids and Flavanoids.
21st International Congress for Heterocyclic Chemistry, 2007. július 15-20, Sydney, Ausztrália.
4. **Ábrahám Anita**, Pazurik István, Patonay Tamás: Brómszubsztituált kromonszármazékok Sonogashira-reakciói.
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság előadóü-lése, 2007. szeptember 13, Balatonszemes.

5. **Ábrahám Anita**, Patonay Tamás: Alkinilezett-hidroxikromonok előállítás és gyűrűzárási reakciói.
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság előadóülése, 2008. május 22-24, Balatonszemes.
6. **Ábrahám Anita**, Patonay Tamás: Oxigéntartalmú heterociklusok Sonogashira - reakciója: Természetben előforduló triciklusos rendszerek kiépítése.
Kisfaludi Előadóülés, Richter Gedeon Centenárium előadóülés, Budapest, 2009. március 9.
7. **Ábrahám Anita**, Patonay Tamás: Furokromonok előállítása Sonogashira intermedierek ciklizációjával. Heterociklusos Munkabizottsági Ülés 2009. május 20-22.
8. **Ábrahám Anita**, Papp Gábor, Kiss-Szikszai Attila, Joó Ferenc, Patonay Tamás: Kromonok Sonogashira termékeinek ciklizációja és redukciója.
MTA Flavanoidkémiai Munkabizottság előadóülése, Budapest, 2009. december.07.

Posztterek

1. **Ábrahám Anita**, Pazurik István, Patonay Tamás: Sonogashira reakciók oxigéntartalmú heterociklusok körében.
Centenárium Vegyészkonferencia 2007. április 29, Sopron.
2. **Ábrahám Anita**, Patonay Tamás: Sonogashira Reactions in the Field of Oxygen Heterocycles: from Model Compounds to Natural Products. 3rd German-Hungarian Workshop "Synthesis, Isolation and Biological Activity of Natural Products", 2008. május 15-17, Paderborn, Németország.
3. **Ábrahám Anita**, Patonay Tamás: Szomszédos helyzetben védett hidroxil-csoportot tartalmazó bróm-kromonok Sonogashira-reakciója
MKE Vegyészkonferencia, 2008. június 4-6, Hajdúszoboszló.
4. **Ábrahám Anita**, Patonay Tamás: Synthesis of Furochromones from Sonogashira's Intermediates of Chromones.

16th European Symposium on Organic Chemistry, 2009. július 12-16, Prága, Csehország.

5. *Ábrahám Anita*, Papp Gábor, Kiss-Szikszai Attila, Joó Ferenc, Patonay Tamás: New Synthetic Routes to Tricyclic Chromonoid Systems. International Conference: Natural and Artificial Ecosystems in the Somes-Cris-Mures-Tisa River Basin, 2010. május 7-8, Arad, Románia

6. Patonay Tamás, *Ábrahám Anita*, Vasas Attila, Nagy Gergő Zoltán: Synthesis of Naturally Occurring Chromone Derivates by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling reaction. XIVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry. 2011. szeptember 4-8, Brno, Csehország.



Nyilvántartási szám: DEENK/189/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Ábrahám Anita
Neptun kód: DULRYC
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemény(ek) külföldi folyóiratban (2)

1. Patonay, T., Pazurik, I., **Ábrahám, A.**: C-Alkynylation of Chromones by Sonogashira Reaction.
Aust. J. Chem. 66 (6), 646-654, 2013. ISSN: 0004-9425.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1071/CH13006>
IF:1.644
2. Kónya, K., Fekete, S., **Ábrahám, A.**, Patonay, T.: [alpha]-Azido ketones. Part 7: synthesis of 1,4-disubstituted triazoles by the "click" reaction of various terminal acetylenes with phenacyl azides or [alpha]-azidobenzo(hetera)cyclanones.
Mol Divers. 16 (1), 91-102, 2012. ISSN: 1381-1991.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11030-012-9360-7>
IF:2.861

A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 4,505

A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,505

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.09.14.

