

Univerzita Karlova  
Přírodovědecká fakulta  
Katedra organické a jaderné chemie



Mgr. Jan Vávra

## **Helquaty – Modulární syntéza a vlastnosti nových helikálních dikationů**

Autoreferát dizertační práce

Školitel: Mgr. Filip Teplý, PhD.  
Ústav organické chemie a biochemie,  
Akademie věd České republiky, v.v.i.



**ÚOCHB AV ČR**

Praha 2010

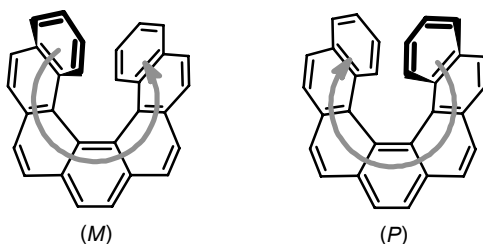
## **Obsah / Contents**

1. ÚVOD.....	4
2. INTRODUCTION.....	7
3. CÍL DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	10
4. THE AIM OF THE WORK .....	11
5. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	12
6. RESULTS AND DISCUSSION .....	15
7. ZÁVĚR.....	18
8. CONCLUSION .....	19
9. SEZNAM PUBLIKACÍ A KONFERENCEČNÍCH PŘÍSPĚVKŮ / LIST OF PUBLICATIONS AND CONFERENCE CONTRIBUTIONS .....	20
10. LITERATURA / REFERENCES.....	21

## 1. Úvod

### Heliceny

Heliceny<sup>1</sup> jsou orto-kondenzované polycyklické aromatické sloučeniny, ve kterých jsou benzenové kruhy nebo aromatické heterocykly angulárně anelované. Pokud je počet kruhů čtyři a vyšší, systém nemůže být planární a zaujímá helikální, aby uvolnil sterické napětí. Helix zaujímá pravo- nebo levotočivý helikální tvar a tím určuje chiralitu molekuly jako celku. Enantiomery helicenu se označují jako (*P*) nebo (*M*) pro pravo- a levotočivý isomer (Obrázek 1).



Obrázek 1 (*P*)- a (*M*)-[7]helicen.

Unikátní trojrozměrná struktura helicenu spolu s jejich pozoruhodnými spektrálními a optickými vlastnostmi přitáhla značnou pozornost k jejich výzkumu a vývoji.

Výhodná atomově-ekonomická syntetická cesta vedoucí k helicenu byla vyvinuta Dr. Starým a Dr. Starou a je založena [2+2+2] cyklotrimerizací aromatických triynů katalyzované přechodnými kovy (Schéma 1). Tento všestranný přístup je neodmyslitelně modulární a ukázal se být velmi spolehlivý při přípravě řady plně aromatických helicenu a helicenu podobných molekul.

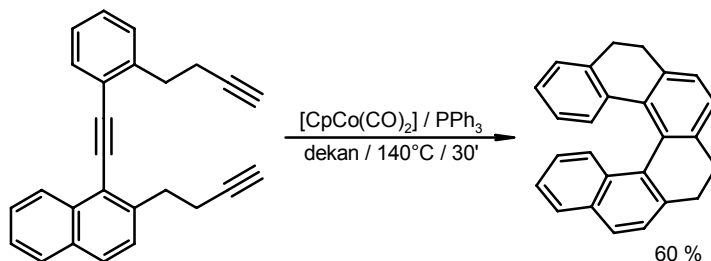
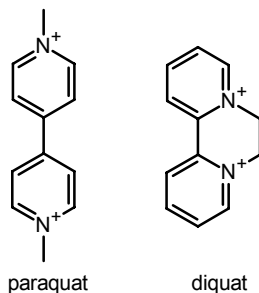


Schéma 1 [2+2+2] cyklotrimerizace při přípravě helicenu.

### Viologeny

Viologeny<sup>2</sup> jsou dikvarterní deriváty 4,4'-bipyridylu, jejichž nejznámějšími představiteli jsou paraquat<sup>3</sup> a diquat užívané jako herbicidy produkované v tunových množstvích každý rok (Obrázek 2).

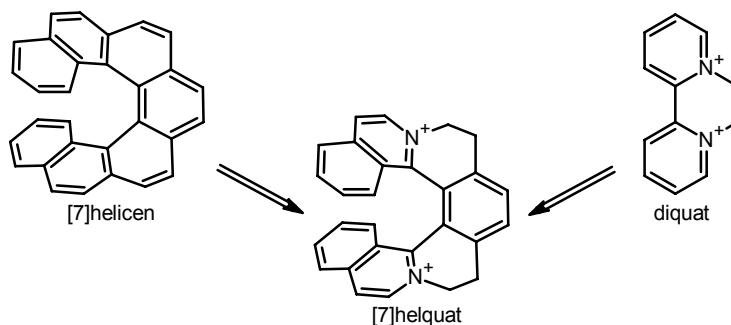


Obrázek 2.

Zásadním znakem viologenů je jejich schopnost reverzibilně se redukovat ve velmi rychlém procesu. Existují ve třech dobře charakterizovaných stavech jako dikation, kation-radikál a neutrální forma. Důležitost těchto vlastností se promítá do aplikací viologenů, jako jsou redox-indikátory v biologických systémech nebo elektrochemická zobrazovací zařízení, a také do jejich herbicidní aktivity.

#### Helquaty jako strukturní hybridy helicenů a viologenů

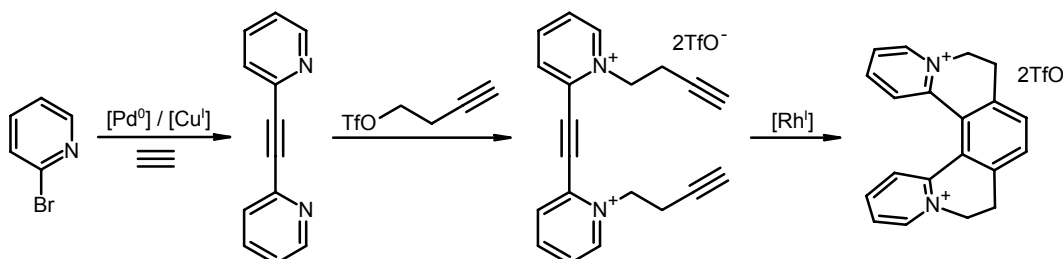
Helquaty<sup>4</sup> neboli helikální extendované diquaty představují strukturní kombinaci dikationických viologenů a nenabitých helicenů (Schéma 2), čímž spojují mohutný elektronově akceptorní charakter viologenů s elektronovými vlastnostmi a zřetelnou chiralitou helicenů.



**Schéma 2** Kombinace helicenů a viologenů dává helquaty.

Jak bylo nedávno ukázáno<sup>5</sup>, helquaty mohou být reverzibilně zredukovány ve dvou jednoelektronových krocích s redoxními potenciály podobnými jednoduchým viologenům. Redukce je rychlá, což je poměrně výjimečné v organických redox-systémech, a tato rychlost a reverzibilita společně s jednoduchou strukturní obměnou činí helquaty slibnými kandidáty pro aplikace jako jsou stavební bloky monovrstev na kovových površích nebo zprostředkovatelé elektronových přenosů.

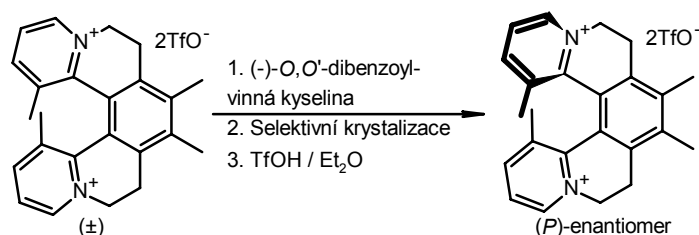
Syntéza helquatů je velmi přímá a skládá se z pouhých třech kroků. V prvním kroku při Sonogashirově kaplingu reaguje N-heterocyklický halogenid a plynný acetylen za vzniku symetrického produktu. Alternativně reaguje 2-ethynylpyridin s N-heterocyklickým halogenidem za vzniku nesymetrického produktu. V následujícím kroku jsou dva nesubstituované dusíky kvarternizovány příslušnými trifláty a nakonec klíčová [2+2+2] cyklotrimerizace poskytne helquat. Tento přístup je velmi efektivní z pohledu atomové ekonomie a ekonomie kroků, neboť všechny reakce jsou skeletotvorné, a proto nejsou třeba žádné kroky zahrnující chránicí skupiny nebo manipulace s funkčními skupinami (Schéma 3).



**Schéma 3** Syntéza základního [5]helquat.

Zatím byly syntetizovány racemické deriváty různých helquatů a samozřejmě také musí být připraveny neracemické deriváty. Že je to možné bylo nedávno ukázáno v případě derivátu [5]helquat, který byl rozštěpen s použitím levného dibenzoyltartrátu<sup>6</sup>

(Schéma 4). Poměr enantiomerů byl sledován pomocí kapilární elektroforézy s využitím sulfátovaného  $\beta$ -cyklodextrinu jako chirálního selektoru vhodného pro nabitě molekuly helicenového typu. Další příklady z naší laboratoře ukazují, že tato metoda je velmi praktický a přímý nástroj pro analýzu enantiomerního složení různých helquatů.



**Schéma 4** Rozštěpení derivátu [5]helquatu.

#### Aplikace *N*-heteroaromatických kationtů

V molekulární biologii mají fluorescentní barviva jako třeba základní představitel ethidium kationický charakter a používají se pro značení DNA. Fluorescentní techniky se používají v celé řadě aplikací, kdy se využívá jejich vysoké senzitivity a specifity a možnosti sledovat události s vysokým rozlišením. Mimo ethidium patří mezi běžně používaná barviva SYBR Green I nebo cyaniny Cy3 a Cy5. Mezi nové nedávno zveřejněné deriváty patří selektivní diazoniové a tetraazoniové deriváty vážící se k nukleovým kyselinám zkoumané pro jejich afinitu k topoizomeráze I a duplexové, triplexové nebo kvadruplexové DNA.

V organokatalýze<sup>7</sup> se také značně používají kationické látky. Z mnoha příkladů byla např. pyridinia použita pro katalýzu acetalizace, pyridinia a viologeny byly také studovány jako organokatalyzátory v aziridinové syntéze. Biginelliho reakce využívaná pro konstrukci hydroypyrimidinů přímo z aldehydů,  $\beta$ -ketoesterů a močoviny probíhá také za přítomnosti katalytického množství piperidinium triflátu.

Asymetrická epoxidace je dobře prostudovaná reakce pro přípravu epoxidů, které slouží jako stavební bloky a meziprodukty v organické syntéze. Organokatalyzátory jako iminium, dihydrocinchonidinium nebo azoniaspiro derivát se ukázaly být úspěšnými.

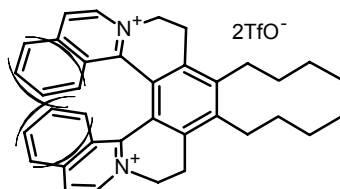
V případě nukleofilní substituce se používají intenzivně katalyzátory fázové výměny (PTC). Maruokova PTC reakce je velmi obecná se selektivitami 91-99 % ee v syntéze neproteinogenních  $\alpha,\alpha$ -dialkylovaných aminokyselin, které jsou důležité pro návrh farmaceuticky zajímavých peptidů.

PTC symetrická Michaelova adice byla zkoumána Maruokovou skupinou v případě 2-karboxypentanonů reagujících s enony nebo enaly za katalýzy binaftylových derivátů. PTC katalyzátory odvozené od kyseliny vinné byly využity asymetrickou adicí glycinových enolátů na akryláty.

### 3. Cíl dizertační práce

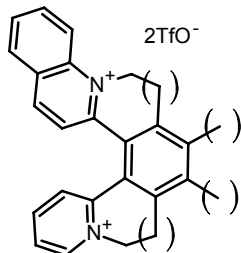
Cílem této práce bylo připravit nové druhy helquatů v racemické formě, a to konkrétně:

- Připravit nové helquaty se dvěma *n*-butylovými substituenty za účelem zjištění, zda přítomnost lipofilních postranních řetězců je slučitelná s přímou stavbou kostry helquatů. Klíčovou otázkou bylo zodpovědět, zda je purifikační protokol použitý pro základní helquaty bez *n*-butylových skupin použitelný pro *n*-butylová analoga (Obrázek 3).



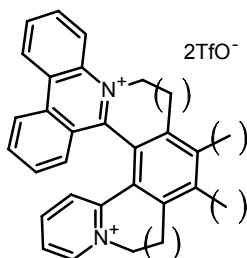
Obrázek 3.

- Připravit sadu nových helquatů založenou na nesymetrickém substrátu obsahujícím chinolin a pyridin. Cílem bylo ověřit myšlenku rozdílné kvarternizace na nesymetrickém kvarternizačním prekurzoru (Obrázek 4).



Obrázek 4.

- Připravit nové helquaty s fenantridiniovou podjednotkou a určit jejich fotofyzikální vlastnosti (Obrázek 5).



Obrázek 5.

- Rozštěpit na enantiomery dříve připravený racemický [7]helquat (Schéma 5).

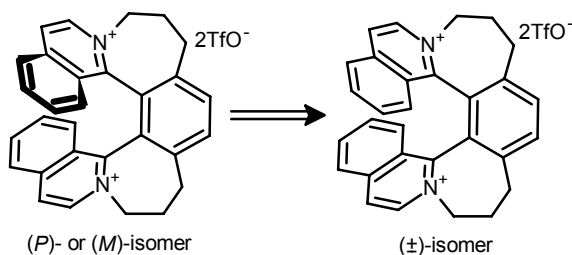
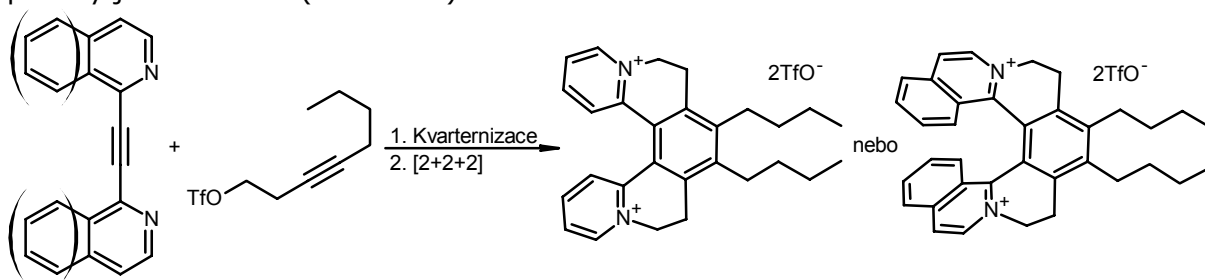


Schéma 5.

## 5. Výsledky a diskuze

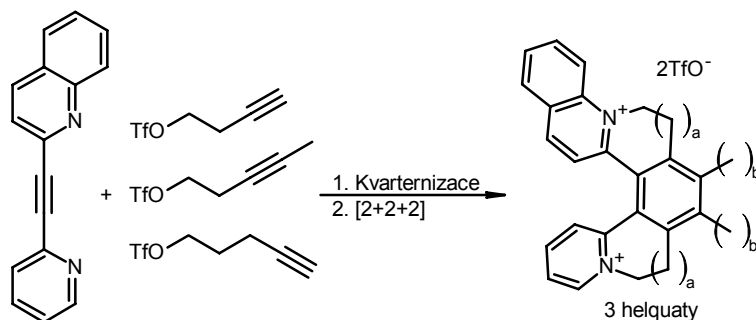
Syntéza helquatů využitá v této práci se řídí obecným způsobem přípravy zveřejněném v první publikaci o helquatech. Alkynový prekurzor byl připraven Sonogashirovým kaplingem heteroarylhalidů buď s plynným acetylenem nebo s 2-ethynylpyridinem. Podstatná změna spočívá v přípravě triflátu provedené v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  místo karcinogenního  $\text{CCl}_4$ . Relativní nepřístupnost stericky bráněných dusíků v chinolinu nebo fenantridinu vyžadovala mírně zvýšenou teplotu, aby kvarternizace proběhla. [2+2+2] cyklotrimerizace byly provedeny v DMF nebo EtOH jako rozpouštědlech.

Pro přípravu butylovaných helquatů byl připraven a vyčištěn destilací okt-3-ynyl trifluormethanesulfonát. Následná dvojnásobná kvarternizace 1,2-di(pyridin-2-yl)ethynu byla provedena za laboratorní teploty a po snadném přečištění byl získán triyn jako pevná bílá látka. [2+2+2] cyklotrimerizace triynu poskytla helquat opět jako bílou pevnou látku. Menší výtěžky v obou reakcích poskytli 1,2-di(isochinolin-1-yl)ethyn použitý jako substrát (Schéma 6).



**Schéma 6** Příprava butylovaných helquatů.

Dále byla připravena sada devíti helquatů založená na nesymetrické jednotce pyridinu s chinolinem a třech různých alkynyl triflátech. Sada se skládala ze třech helquatů se zabudovaným jedním druhem triflátu použitým během jejich přípravy a šesti helquatů ze dvou různých triflátů. Tři helquaty z jednoho druhu triflátu byly připraveny jednoduše, avšak stericky a elektronově znevýhodněný chinolin vyžadoval pro kvarternizaci mírně zvýšenou teplotu (Schéma 7).



**Schéma 7.**

Pro různě kvarternizované triyny byla potřeba pro první kvarternizační krok použít méně polární rozpouštědlo, které by vysráželo prvotně vytvořený monokation. Druhá kvarternizace byla provedena opět za zvýšené teploty. Cyklotrimerizace proběhla bez komplikací (Schéma 8).

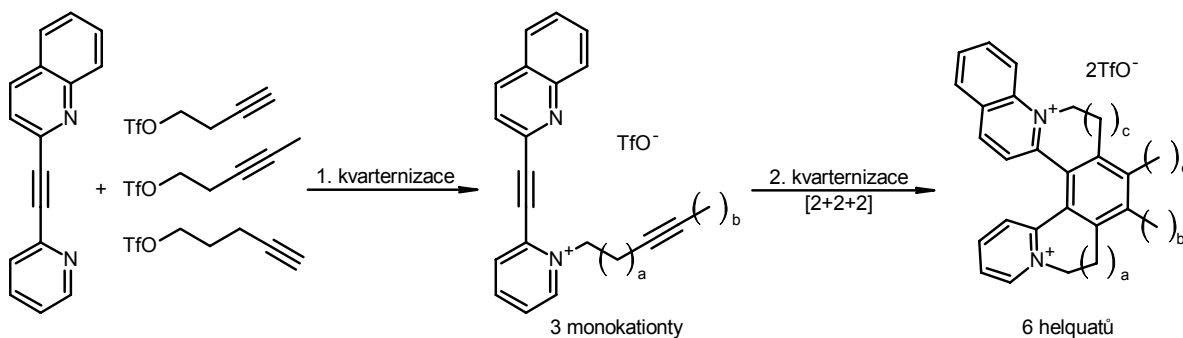


Schéma 8.

Inspirováni strukturou a fotofyzikálními vlastnostmi ethidium bromidu jsme se rozhodli připravit helquaty s fenantridiniovou substrukturou. Po nalezení vhodného přístupu k substrátu byla provedena kvarternizace základním triflátem s výtěžkem triynu pouhých 17 %. I přes nízký výtěžek byl triyn dostatečně čistý pro konečný cyklotrimerizační krok. Reakce podle TLC i NMR proběhla, avšak všechny pokusy o izolaci produktu selhaly. Nakonec jsem uspěli v dokončení přípravné sekvence s methylovaným triflátem (Schéma 9).

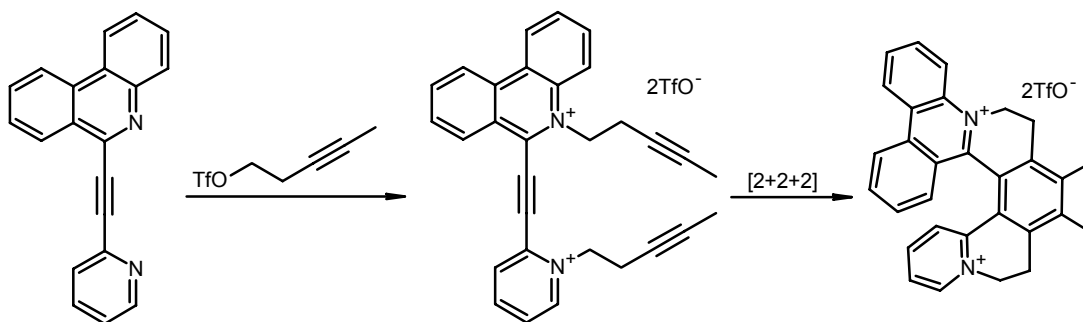


Schéma 9.

Posledním cílem bylo rozštěpení [7]helquatu na enantiomery, u kterých se předpokládá stabilita za teplot běžně používaných v organické syntéze. Racemický helquat byl připraven podle zveřejněného postupu. Rozštěpení bylo založeno na výměně triflátového aniontu za neracemickou náhradu následovanou pokusem o rozdělení připravených diastereomerů. Výměna aniontu proběhla bez problému na běžném iontoměničce. První vyzkoušený anion byl (1*S*)-kafrosulfonát. Bylo zjištěno, že vzniklý [7]helquat bis((1*S*)-kafrosulfonát) je rozpustný v chloroformu a lze tak rozlišit oba diastereomery v  $^1\text{H}$  NMR. Všechny pokusy o získání jednoho diastereomeru podle přednostní (ne)rozpustnosti však selhaly.

Druhým vyzkoušeným anionem byl (*R,R*)-dibenzoyltartrát. Vzniklý derivát nebylo možné rozlišit v NMR, ale vhodnou metodou k rozlišení se ukázala být kapilární elektroforéza na sulfátovaném  $\gamma$ -cyklodextrinu. Po výměně triflátu za dibenzoyltartrát podobně jako v případě kafrosulfonátu bylo zjištěno, že dva vzniklé diastereomery se významně liší v rozpustnosti v MeOH. Selektivní tritrací tak byly získány diastereomery v čistotách 1:99 a 90:10. Absolutní konfigurace byla zjištěna rentgenovou strukturální analýzou vypěstovaného krystalu. Zpětná výměna z dibenzoyltartrátu na triflát byla provedena jednoduchou sonikací pevného dibenzoyltartrátu v etherovém roztoku kyseliny trifluormethansulfonové (Schéma 10).



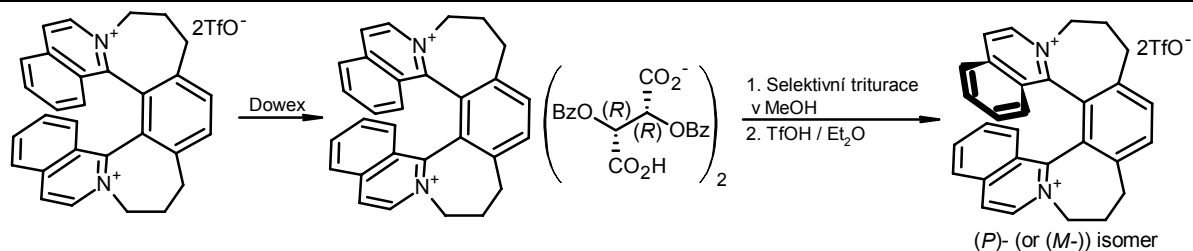


Schéma 10.

Nakonec byla s čistým enantiomerem provedena teplotní racemizace za účelem zjištění racemizační bariéry mezi (*P*)- a (*M*)-izomerem. Toho bylo dosaženo sledováním klesající specifické rotace během tohoto procesu. Navíc byl sledován měnící se poměr enantiomerů pomocí kapilární elektroforézy. Z obou zdrojů dat byla vypočítána racemizační bariéra (Gibbsova aktivační energie) v hodnotě 148 kJ/mol, která odpovídá poločasu racemizace při 170°C zhruba 3 hodiny.

## 7. Závěr

Byla připravena série helquatů s různými strukturálními vzory založená na společné nebo postupné kvarternizaci dusíků pyridinového typu a následné [2+2+2] cyklotrimerizaci. Tato syntetická cesta je výlučně skeletotvorná a proto krokově ekonomická a produkty jsou snadno získatelné. Všechny devět helquatů připravených z jednoho nesymetrického alkynového prekurzoru pyridin-chinolinového typu a třech alkynyl triflátů celkově v pouhých 21 krocích názorně ukazuje modulární výhody tohoto přístupu a následně možnost přímé strukturální výstavby kationické kostry. Dále byla provedena úspěšná syntéza helquatu obsahujícího fenantridinium. Nakonec byl připraven konfiguračně stabilní [7]helquat, který byl následně převedený na směs dvou diastereomerních (*R,R*)-dibenzoyltartrátů a selektivním vymytím jednoho diastereomeru pomocí MeOH a snadnou zpětnou přeměnou na ditriflát byl rozštěpen na enantiomery. Absolutní konfigurace získaného enantiomeru byla potvrzena rentgenovou strukturální analýzou. Navíc byla určena racemizační bariéra připraveného [7]helquatu. Nakonec byly změřeny optické vlastnosti vybraných helquatů včetně kvantového výtěžku.

V blízké budoucnosti se budeme zabývat separací enantiomerů vybraných konfiguračně stabilních helquatů pomocí tzv. entrainmentu, tj. bez použití pomocného činidla. Toto sníží cenu enantiomerně čistých helquatů. Bude zkoumán potenciál připravených látek v organokatalýze, materiálových vědách a bioaplikacích a jiných výzkumných oblastech.