Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie

Charles University in Prague, Faculty of Science

Department of Organic Chemistry

Doktorský studijní program: Organická Chemie

Ph.D. study program: Organic Chemistry

Autoreferát disertační práce

Summary of the Ph.D. Thesis

Syntéza nových typů biologicky aktivních látek s využitím organokovových sloučenin

Synthesis of New Types of Biologically Active Substances Using the Organometallic Compounds

Mgr. Aleš Korotvička

Školitel/Supervisor: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha 2015

Abstrakt

Tato práce se skládá ze čtyř samostatných kapitol. Ačkoli se jedná o zdánlivě odlišné projekty, jejich společným znakem je aplikace organokovové chemie.

1. Deriváty fenanthrenu lusianthridin a denbinobin lze nalézt v rostlinách z čeledi vstavačovitých. Vykazují cytostatickou aktivitu proti lidskému karcinomu plic, vaječníku a promyelocytární leukemii. Proto se mohou nové syntetické metody k těmto látkám uplatnit ve výzkumu a vývoji nových bioaktivních látek. Připravoval jsem 9,10-disubstituované fenanthreny reakcemi bifenylenu s alkyny jež byly katalyzovány komplexy iridia. Deriváty fenanthridinu se v přírodě vyskytují ve skupině benzo[c]fenanthridinových alkaloidů. Mezi nejznámější z nich patří sanguinarin a chelerythrin. Sanquinarin selektivně vyvolává apoptózu (plánovaná buněčná smrt) humánních rakovinných buněk, a proto je zkoumán jako potenciální antitumoretikum. Chelerythrin je selektivně inhibuje proteinkinázu C, což vede opět k apoptóze. Zkoumal jsem dosud nepopsané reakce bifenylenu s nitrily katalyzované komplexy rhodia. Tím jsem připravil řadu 6-substituovaných fenanthridinů.

2. Karborany jsou uměle připravené organické sloučeniny bóru, které nemají své zastoupení v přírodě. Na rozdíl od boranů jsou ale poměrně stabilní a netoxické. Mají své využití v experimentální medicíně, kde jsou vhodným zdrojem bóru ^{10}B v záchytné neutronové terapii (BNCT). Karborany nesoucí ferrocenovou skupinu, mohou být rovněž zajímavé z hlediska experimentální medicíny, neboť se mohou specificky vázat na bílkovinnou část hemoglobinu. Ferrocenylované deriváty karboranu jsem připravoval známou reakcí dimethylsulfidového komplexu dekaboranu s alkyny.

3. Chirální organické katalyzátory mohou posloužit k přípravě opticky čistých látek, namísto jejich separace z racemických směsí. K jejich přednostem patří obecně nižší toxicita i cena oproti katalyzátorům na bázi přechodných kovů. Dále odpadá problematické odstraňování zbytkového množství kovů z finálních produktů. Zaměřil jsem se na hledání efektivnějších příprav axiálně chirálních bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N′*-dioxidů. To jsou Lewisovské báze, jenž mohou zprostředkovat například asymetrické allylace aldehydů na příslušné homoallylalkoholy s optickou čistotou až 99% ee. Vyzkoušel jsem dva odlišné syntetické přístupy k těmto organokatalyzátorům. Jedna cesta je založena na chemii organocíničitých

sloučenin a Stilleho cross-couplingu. Druhá metoda využívá přímou lithiaci aromatického kruhu a následné oxidační zdvojení.

4. (*S*)-Dapoxetin je biologicky aktivní látka, jež inhibuje transporter serotoninu. Je klinicky využívaná pod obchodním názvem Priligy k léčbě předčasné ejakulace. V této práci je popsána nová syntéza opticky čistého (*S*)-dapoxetinu, která využívá k vybudování stereogenního centra asymetrickou allylaci benzaldehydu pomocí organického katalyzátoru. Tento klíčový krok následuje sled šesti známých reakcí.

Abstract

This work consists of four separate chapters. Although they are seemingly different projects, they have a common feature – the application of organometallic chemistry.

1. Lusianthridin and denbinobin, the phenanthrene derivatives, can be found in plants of the family Orchidaceae. They exhibit cytostatic activity against cancer of human lung and ovarian and against promyelocytic leukemia. Therefore, new synthetic methods for these substances may be applied in research and development of new bioactive compounds. I prepared 9,10-disubstituted phenanthrenes through reactions of biphenylene with alkynes, which were catalyzed by iridium complexes. Phenanthridine derivatives are found naturally in the group benzo[c]phenanthridine alkaloids. The most famous of these include sanguinarine and chelerythrine. Sanguinarine selectively induces apoptosis (planned cell death) of human cancer cells and, therefore, is investigated as a potential antitumor agent. Chelerythrine selectively inhibits protein kinase C, leading again to apoptosis. I have studied reactions of biphenylene with nitriles catalyzed by rhodium complexes that have not been described yet. By this, I prepared a series of 6-substituted phenanthridines.

2. Carboranes are artificially prepared organic compounds of boron, which are not represented in nature. Unlike boranes, they are relatively stable and non-toxic. They are used in experimental medicine, where they are a good source of boron ^{10}B in the boron neutron capture therapy (BNCT). Carboranes bearing the ferrocene group may also be interesting in terms of experimental medicine, as they can be bound specifically to the protein part of the haemoglobin. I prepared ferrocenyl derivatives of carborane through known reaction of dimethyl sulfide complex of decaborane with alkynes.

3. Chiral organic catalysts can be used to prepare optically pure substances, instead of their separation from racemic mixtures. Their advantages generally include lower toxicity as well as the price compared to catalysts based on transition metals. Furthermore, problematic removal of residual metals from the final products is eliminated. I focused on finding of more effective preparation methods of axially chiral bis(tetrahydroisoquinoline)-*N,N'*-dioxides. They are Lewis bases, which may arrange e.g. asymmetric allylation of aldehydes to the corresponding homoallylic alcohols with an optical purity of 99% ee. I tested two different synthetic approaches to these organocatalysts. One of these methods is based on the chemistry of organotin compounds and Stille Cross-Coupling. The second method uses direct lithiation of the aromatic ring and subsequent oxidation duplication.

4. (*S*)-Dapoxetine is a biologically active substance that inhibits the serotonin transporter. It is used clinically under the trade name Priligy to treat the premature ejaculation. This paper describes a new synthesis of optically pure (*S*)-dapoxetine that uses asymmetric allylation of benzaldehyde using an organic catalyst to build the stereogenic centre. The key step is followed by a sequence of six known reactions.

1. Úvod

Tato práce je rozdělena na čtyři části, každá z částí určitým způsobem využívá metody organokovovové chemie. Liší se metodika i rozsah použití kovů v jednotlivých částech, vždy je ale nějakým způsobem ve všech projektech aplikováno použití sloučenin přechodných kovů.

1.1 Reakce bifenylenu s alkyny a nitrily

Bifenylen je komerčně dostupná stabilní látka s pnutým antiaromatickým cyklobutadienovým cyklem, stabilizovaným dvěma benzenovými kruhy. Lze ho však štěpit za termických podmínek, nebo pomocí komplexů přechodných kovů. S komplexy přechodných kovů tvoří oxidativní adicí dibenzometalacyklopentany[1], jenž mohou být meziprodukty dalších chemických transformací. V daném případě jsem se zaměřil na reakce bifenylenu s alkyny, čímž vznikají 9,10-disubstituované fenenthreny. Analogicky k reakcím bifenylenu s alkyny byly úspěšně provedeny nové reakce bifenylenu s nitrily, čímž vznikly různé 6-substituované fenanthridiny. Na rozdíl od reakcí bifenylenu s alkyny se jedná o zcela nový typ chemických reakcí.

1.2 Karborany

V 50. letech 20. století byly hydridy bóru zkoumány jako možná vysokoenergetická paliva pro raketové motory.[2] Byly připraveny velké zásoby diboranu, pentaboranu-9 a dekaboranu. K zamýšlenému využití se borany ale neosvědčily kvůli problémům s pevným B_2O_3, který vzniká jejich spalováním. Proto byly hledány možnosti využití již připravených zásob boranů. Pokusnými reakcemi alkynů s borany byly připraveny první karborany a došlo k celkovému rozvoji chemie sloučenin boru s uhlíkem a jinými prvky. Proto jsou karborany poměrně dobře prozkoumány. Naproti tomu ferrocenylkarboranům se věnují pouze 2 práce.[3] Mezi typické přípravy karboranů patří reakce alkynů s aduktem dekaboranu a Lewisovy báze. Tímto způsobem jsem připravoval i ferrocenylované karborany. Pozoroval jsem velkou toleranci reakce vůči objemným funkčním skupinám a během pokusů došlo i jednomu poměrně neobvyklému přesmyku.

1.3 Organokatalyzátory

V moderní organické syntéze můžeme pozorovat stále rostoucí využití chirálních organických katalyzátorů. Těmi lze připravit opticky čisté látky s vysokou enantioselektivitou. Organické katalyzátory na bázi bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N′*-dioxidů jsou v naší skupině připravovány smíšenou [2+2+2]-cyklotrimerizací hexadekatetraynu s nitrily katalyzovanou $CpCo(CO)_2$ za pomoci mikrovlnného ohřevu. Tím vznikají bis(tetrahydroisochinoliny), které jsou v dalším kroku oxidovány na příslušné *N,N′*-dioxidy. To jsou diastereomery, které lze separovat sloupcovou chromatografií. Největším problémem této syntézy je příprava výchozího hexadekatetraynu, neboť probíhá s nízkým izolovaným výtěžkem do 18 %. Proto jsem tyto katalyzátory připravoval zcela odlišnými způsoby s využitím organocíničitých, nebo organolithných sloučenin.

1.4 (*S*)-Dapoxetin

(*S*)-Dapoxetin je klinicky používaná účinná látka léku Priligy, jež se používá při léčbě předčasné ejakulace. Je známa řada odlišných syntetických cest k této sloučenině. Já jsem se zaměřil na metodu, jež využívá asymetrickou allylaci benzaldehydu zprostředkovanou chirálním organickým katalyzátorem jako klíčový krok. Touto allylací vznikl chirální homoallylalkohol, jež byl v šesti krocích převeden na cílový (*S*)-dapoxetin.

2. Cíle práce

1. Cílem prvního projektu bylo nalézt vhodný katalytický systém a podmínky pro reakce bifenylenu s alkyny a dále pak pro reakce bifenylenu s nitrily. Protože některé reakce bifenylenu s alkyny jsou známé, jednalo se spíše o nalezení nejvhodnějšího katalytického systému a aplikaci metodiky na komplexnější sloučeniny. Protože příprava 6-substituovaných fenenthridinů reakcí bifenylenu s nitrily známa není, bylo mým úkolem nalézt reakční podmínky a katalytický systém, jež by tyto reakce zprostředkoval.

2. Připravit sadu ferrocenylovaných karboranů reakcemi stericky náročných ferrocenylalkynů s dimethylsulfidovým komplexem dekaboranu a otestovat tímto způsobem vhodnost dané metodiky vůči stericky náročným substrátům.

3. Vyvinout nový způsob přípravy axiálně chirálních katalyzátorů na bázi bipyridin *N*,*N*-dioxidů, jenž by nezahrnoval problematickou dimerizaci nechráněných terminálních diynů.

4. Vyvinout novou přípravu opticky čistého (*S*)-Dapoxetinu s využitím asymetrické allylace benzaldehydu jako klíčového kroku syntézy.

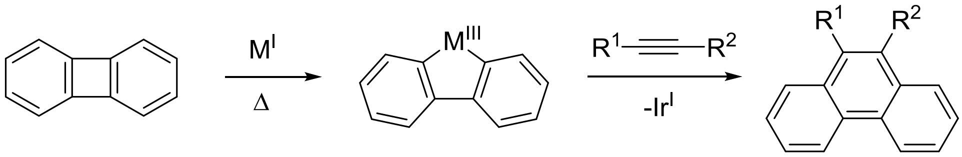
3. Materiál a metodika

Při experimentech byly použity chemikálie a rozpouštědla, které byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich, s.r.o., Penta, TCI Chemicals, Acros Organics, Lach-Ner, s.r.o., Fluka. Rozpouštědla tetrahydrofuran, toluen a diethylether byla sušena destilací ze směsi Na/benzofenon, dichlormethan byl sušen hydridem vápenatým. Jednotlivé reakce a čistota produktů byla sledována na TLC deskách Kieselgel 60 F254 (Merck) (20 x 20 cm). Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Kieselgel 60(63–100 μm). Spektra infračervené spektroskopie byla naměřenana spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metodou použitou k měření byla difúzní reflektance(DRIFT) v KBr. Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístrojíchVarian UNITY INOVA – 300 a Bruker AVANCE III 600. Spektra hmotnostníspektrometrie byla měřena na přístroji LCQ Fleet. Specifické optické otáčivosti byly měřenyna přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, NewJersey).

4. Výsledky a diskuze

4.1 Reakce bifenylenu s alkyny a nitrily

Bifenylen **1** může v přítomnosti některých komplexů přechodných kovů podstoupit oxidativní adici a vytvořit dibenzometalacyklopentadien **2**, jenž může reagovat s alkyny za vzniku fenanthrenů **3** (schéma 1). Typické je použití silně bazických fosfinových ligandů a vysoká reakční teplota.

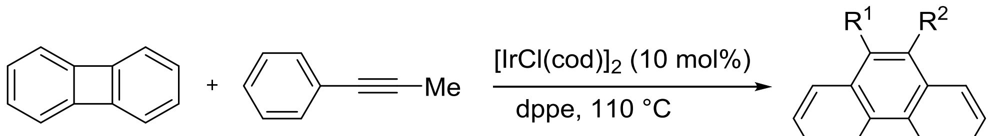


1 **2** **3**

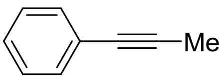
Schéma 1. Reakce bifenylenu s alkyny.

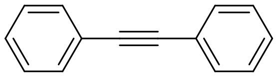
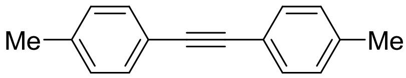
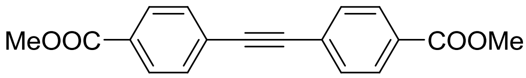
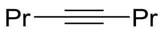
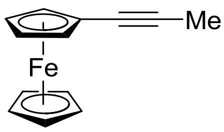
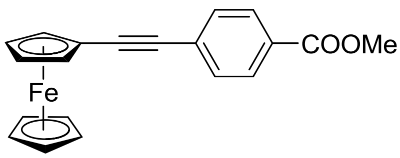
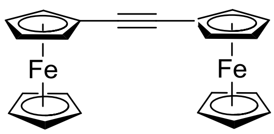
Protože v literatuře jsou popsány reakce bifenylenu s alkyny[4] za použití komplexů Ir a Rh,[3] rozhodl jsem se pro použití $[IrCl(cod)]_2$ v kombinaci s různými fosfinovými ligandy. Vyzkoušel jsem na modelové reakci trifenylfosfin a ligandy difenylfosfinové řady. Jako nejvhodnější katalytický systém se mi osvědčil $[IrCl(cod)]_2$ /dppe (dppe = 1,2-bis(difenylfosfino)ethan). S takto nalezeným katalytickým systémem jsem prováděl reakce bifenylenu s různými alkyny (Tabulka 2). Dobré výtěžky poskytly reakce s propynylbenzenem (vstup 1) a okt-4-ynem (vstup 5). Úspěšná byla i reakce se stericky náročným diferrocenylalkynem (vstup 8).

Tabulka 1. Reakce bifenylenu s alkyny.



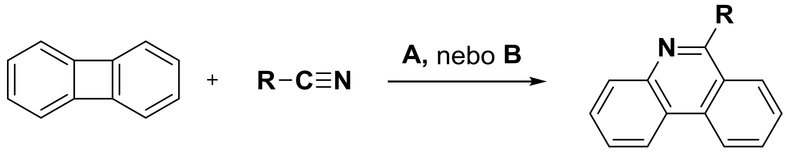
1 **3**

Vstup	Alkyn	Produkt	Výtěžek dle NMR (%)	Izolovaný výtěžek (%)
1		3a	92	83

2		3b	-	47
3		3c	75	57
4		3d	40	11
5		3e	99	80
6		3f	-	53
7		3g	58	51
8		3h	52	42

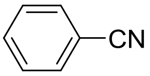
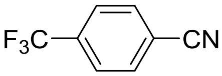
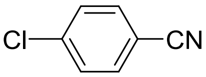
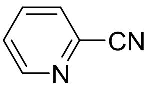
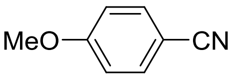
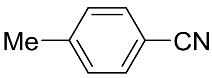
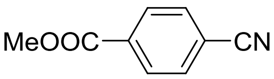
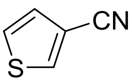
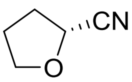
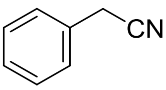
Analogicky k reakcím bifenylenu s alkyny jsem hledal reakční podmínky pro dosud nepublikované reakce bifenylenu s nitrily. Vyzkoušel jsem katalytický systém na bázi rhodia $[RhCl(cod)]_2$ /dppe na reakci bifenylenu s benzonitrilem. Reakce proběhla úspěšně, a proto jsem tuto metodiku aplikoval i na další nitrily. Protože výtěžky reakcí nebyly vždy zcela uspokojivé, vyzkoušel jsem jiný katalytický systém $[Rh(cod)_2BF_4]$/dppe. Ten se ukázal být účinnější, a proto jsem ho použil na reakce s dalšími nitrily (Tabulka 2). Izolované výtěžky těchto reakcí se pohybovaly od 25% (vstup 5, metoda B) do 92% (vstup 1, metoda A).

Tabulka 2. Reakce bifenylenu s nitrily



A: $[Rh(cod)Cl]_2$ (20 mol-%), dppe (40 mol)

B: $[Rh(cod)_2BF_4]$ (10 mol-%), dppe (10 mol-%)

Vstup	Nitril	Produkt	Metoda A[a]	Metoda B[a]
			Výtěžek (%)[b]	Výtěžek (%)[b]
1		4a	39[c]	92[c]
2	Me−CN	4b	26	40
3		4c	39	78
4		4d	57	40
5		4e	80[c]	25[c]
6		4f	28	27
7		4g		34
8		4h		70
9		4i		49
10		4j		26
11		4k		28[c]

[a] A: $[Rh(cod)Cl]_2$ (20 mol-%), dppe (40 mol-%), 190-200 °C, MW 0.5-6 h.

B: $[Rh(cod)_2BF_4]$ (10 mol-%), dppe (10 mol-%), 190°C, MW, 1 h, nebo Δ, 18h.

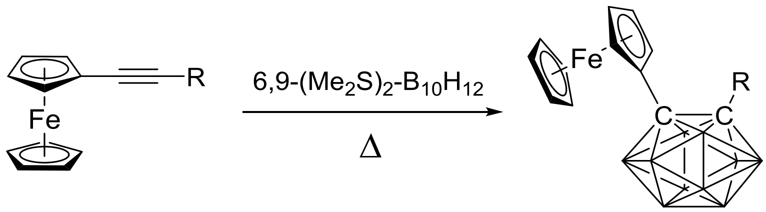
[b] Izolovaný výtěžek.

[c] Reakce byla provedena za termických podmínek, 4-18 h, 180 °C.

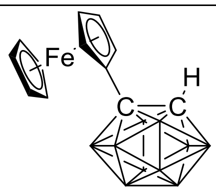
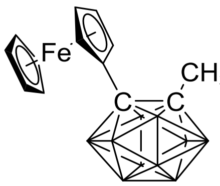
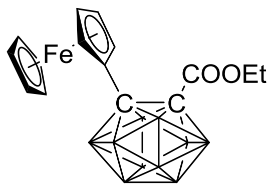
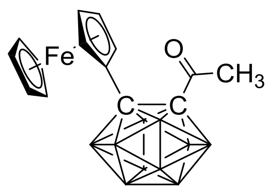
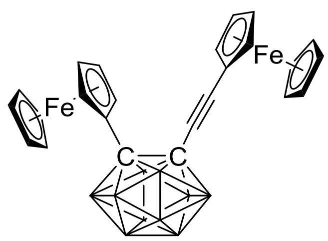
4.2 Karborany

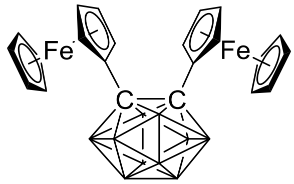
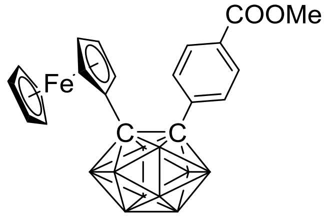
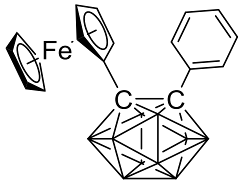
Reakcí dimethylsulfidového komplexu dekaboranu s ferrocenylalkyny byla připravena řada *o*-karboranů. Tato metodika se ukázala tolerantní i vůči objemným funkčním skupinám, jakými je například ferrocennyl. Za zmínku stojí, že i poměrně nereaktivní diferrocenylacetylen (vstup 6) poskytl příslušný produkt s výtěžkem 58%.

Tabulka 3. Příprava ferrocenylkarboranů.



5 6

Vstupt	R iv FcC≡CR (**1**)	Karboran (**2**)		Výtěžek [%][a]
1	H		**6a**	26
2	CH_3		**6b**	21
3	COOEt		**6c**	55
4	$COCH_3$		**6d**	29
5	C≡CFc		**6e**	52

6	C≡CFc		**6f**	58
7	C_6H_4COOMe		**6g**	61
8	Ph		**6h**	60

[a] Izolovaný výtěžek.

Nečekaný průběh měla reakce s 1-trimethylsilyl-2ferrocenylethynem (schéma 2). Místo očekávaného vzniku karboranu došlo k přesmyku trimethylsilylové skupiny a vzniku látky **7**. Tato struktura byla objasněna na základě rentgenostrukturní analýzy. Později jsem nalezl v literatuře jeden záznam, jenž podobný přesmyk popisuje.[5]

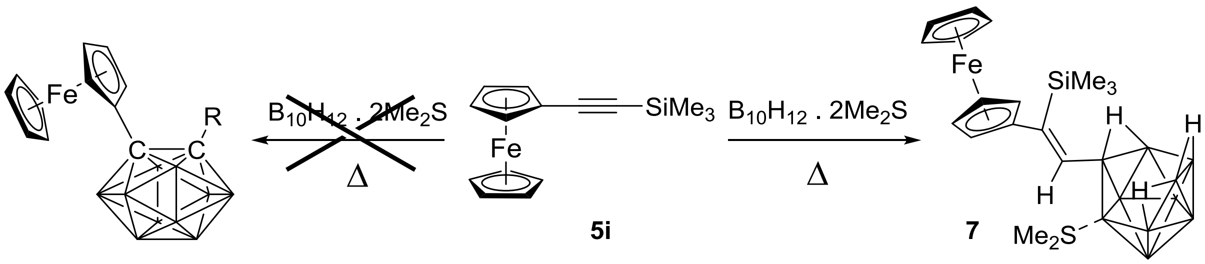


Schéma 2. Přesmyk trimethylsilylové skupiny.

4.3 Organokatalyzátory

4.3.1 Syntéza založená na Stilleho couplingu

Prvním krokem syntézy byla stannylace komerčně dostupného okta-1,7-diynu **8** pomocí tributylcínchloridu a *n*-buthyllithia (schéma 3) . Ačkoli se nejedná o selektivní reakci a její průběh je víceméně statistický, lze požadovaný produkt **9** z reakční směsi poměrně snadno izolovat pomocí vakuové destilace.

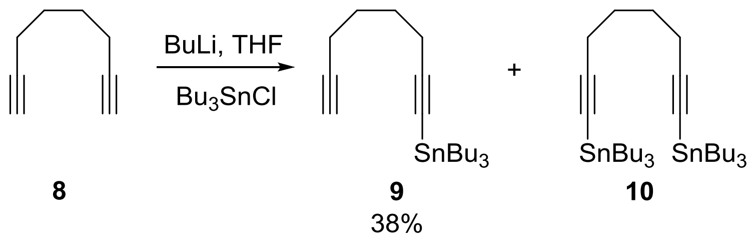


Schéma 3. Stannylace oktadiynu.

Dalším krokem syntézy byla intermolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace diynu **9** s (*R*)-tetrahydrofuran karbonitrilem, resp benzonitrilem (schéma 4). Tím vznikl příslušný stannan **11** resp.**12**.

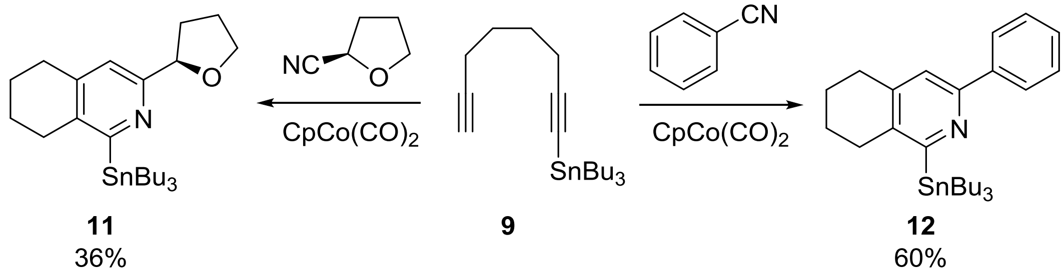


Schéma 4. [2+2+2] cyklotrimerizace diynylstannanu **9** s nitrily.

Tyto stannany byly elektrofilní substitucí s elementárním jódem převedeny na aryljodidy **13, 14** (Schéma 5).

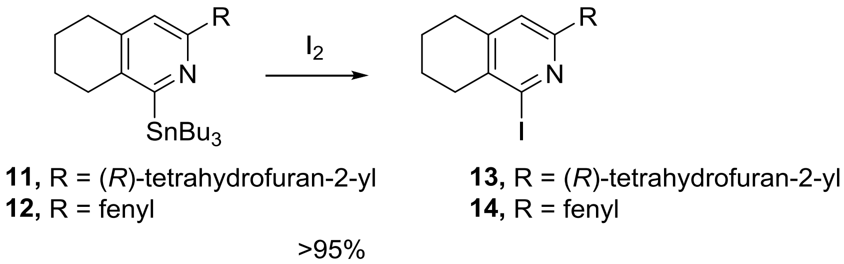
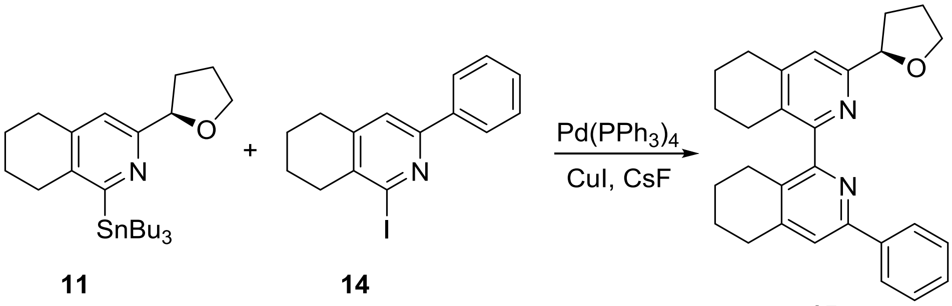


Schéma 5. Jodace arylstannynů.

Reakcí jodidu **14** se stannanem **11** za podmínek Stilleho cross-couplingové reakce byl připraven bipyridinový prekursor **15** s izolovaným výtěžkem 78%. To je již známá látka, ze které se oxidací pomocí MCPBA v naši skupině připravuje dvojice axiálně chirálních *N*,*N*-dioxidů.



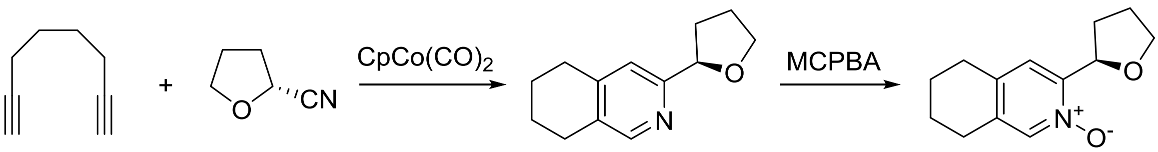
11 **14** **15**

78%

Schéma 6. Stilleho cross-coupling.

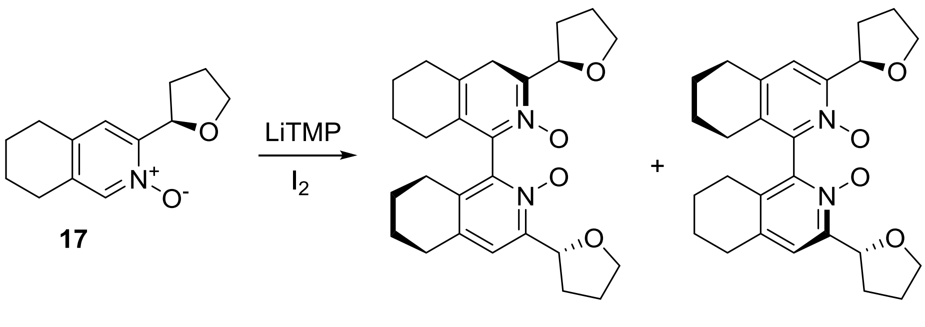
4.3.2 Syntéza založená na *ortho*-lithiaci pyridinového kruhu.

Tento postup začíná [2+2+2] cyklotrimerizací komerčně dostupného okta-1,7-diynu **8** s (*R*)-tetrahydrofuran karbonitrilem na tetrahydroisochinolin **16** s izolovaným výtěžkem 45% (schéma 7). Ten byl v dalším kroku téměř kvantitativně oxidován na příslušný *N*-oxid **17**.



8 **16** **17**

45% >95%



17

R,R$_a$,R *R,S$_a$,R*

8% 16%

Schéma 7. Syntéza založená na přímé lithiaci.

Oxidativní dimerací tohoto *N*-oxidu **17** pomocí lithium tetramethylpiperidinu byla získána směs diastereomerních katalyzátorů *R,Ra,R* a *R,S,R*, které byly od sebe odděleny sloupcovou chromatografií.

4.4. Příprava (S)-dapoxetinu

Nová syntéza (*S*)-dapoxetinu začínala asymetrickou allylací benzaldehydu pinakol allylboronátem, jež byla katalyzována Brønstedovou kyselinou (*S*)-TRIP-PA ((*S*)-3,3′-bis(2,4,6-triisopropylfenyl)-1,1′-binaftyl-2,2′-diyl hydrogenfosforečná kyselina). Tím vznikl chirální alkohol **18** s optickou čistotou 97 % ee. Následovala Williamsova etherifikace benzylbromidem, reakce s chlorsulfonyl isokyanátem (se zachováním konfigurace - mechanismus S_Ni). Dalšími kroky, jakými jsou oxidativní štěpení dvojné vazby, odchránění Cbz skupiny, Eschweiler-Clarkova aminace a Mitsunobova etherifikace byl získán kýžený (*S*)-dapoxetin **19** s optickou čistotou 85% ee.

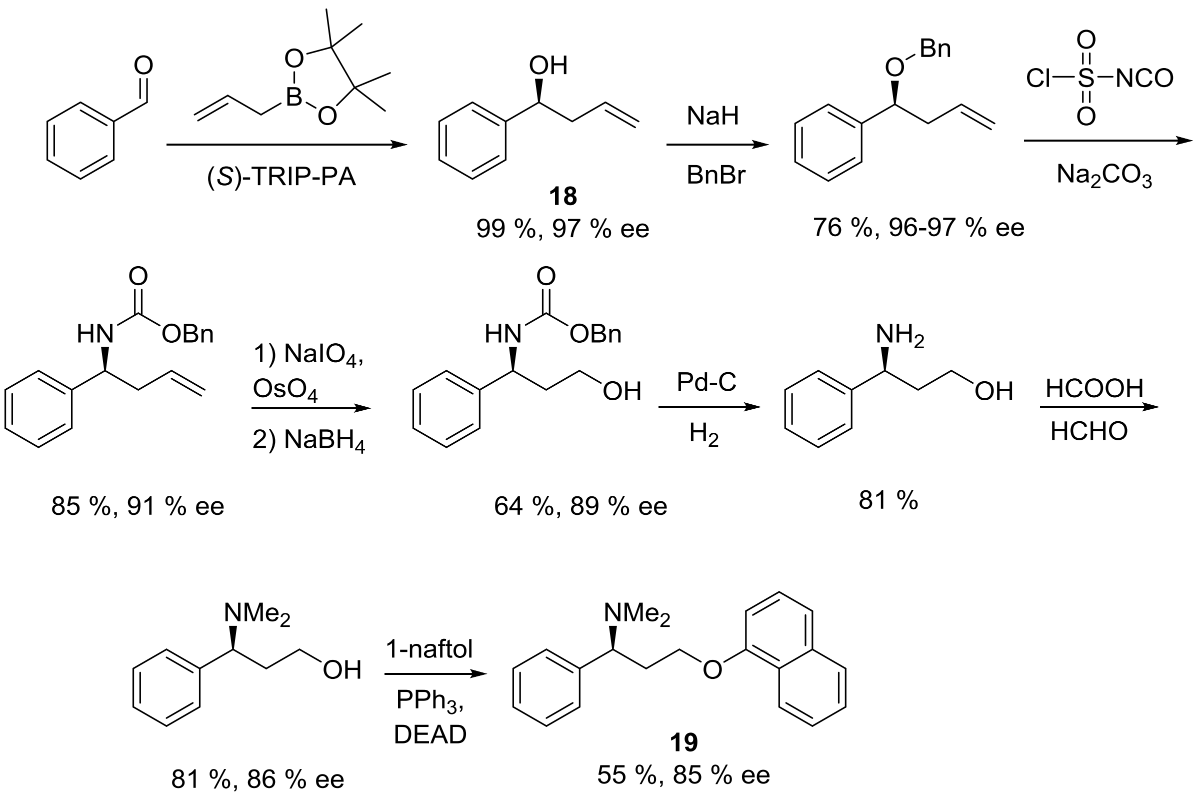


Schéma 8. Syntéza (*S*)-dapoxetinu.

5. Závěr

1. Byl nalezen nový katalytický systém pro reakce bifenylenu s alkyny a s jeho pomocí byly provedeny i cykloadiční reakce se stericky náročnými a jinak nereaktivními alkyny (například diferrocenylacetylen).

2. Byla připravena řada ferrocenylovaných *ortho*-karboranů reakcemi dimethylsulfidového komplexu dekaboranu s ferrocenylalkyny. V jednom případě byl pozorován poněkud neobvyklý průběh reakce.

3. Byly vyzkoušeny dva nové syntetické přístupy k přípravě axiálně chirálních katalyzátorů na bázi bipyridin-*N,N*-dioxidu. První přístup je založen na chemii organocíničitých sloučenin, druhý postup využívá metodu *ortho*-lithiace.

4. Sedmikrokovou syntézou byl připraven chirální (S)-dapoxetin s celkovým výtěžkem 15% o optické čistotě 85% ee. Klíčovým krokem byla asymetrická allylace benzaldehydu, která proběhla kvantitativně a s vysokou optickou čistotou 97% ee.

6. Introduction

This work is divided into four parts, each part uses methods of organometallic chemistry in a certain way. The parts differ in methodology and application range of metals, but in every project, transition metal compounds are somehow applied.

6.1 Reaction of biphenylene with alkynes and nitriles

Biphenylene is a commercially available stable substance bearing antiaromatic cyclobutadiene cycle stabilized by two benzene rings. However, it may be cleaved under thermal conditions or by using transition metal complexes. The transition metal complexes form dibenzometallacyclopentanes[1] through oxidative addition, which can be intermediates for other chemical transformations. In this case, I focused on reactions of biphenylene with alkynes, forming 9,10-disubstituted phenenthrenes. Likewise reactions of biphenylene with alkynes, new reactions of biphenylene with nitriles have been successfully performed, forming various 6-substituted phenanthridines. Unlike reactions of biphenylene with alkynes, they are completely new type of chemical reactions.

6.2 Carboranes

In the 50s of the 20th century, boron hydrides were investigated as possible high-energy fuels for rocket engines.[2] Large stocks of diborane, pentaborane-9, and decaborane were prepared. The boranes did not prove to be useful for the intended usage due to problems with solid B_2O_3, which is generated during their burning. Therefore, the possibilities for use of already prepared stocks of boranes were looked for. The first carboranes were prepared through experimental reactions of boranes with alkynes and an overall development of chemistry of boron compounds with carbon and other elements was started. Therefore, the carboranes have been relatively well explored. In contrast to this, only two studies have been focused on ferrocenylcarboranes.[3] Typical preparation methods of carboranes include reaction of alkynes with decaborane-Lewis base adduct. Using this method, I prepared also ferrocenyl-carboranes. I saw a great tolerance of the reaction to the large functional groups and during the experiments, relatively unusual rearrangement occurred.

6.3 Organocatalysts

In modern organic synthesis, we can observe the increasing usage of chiral organic catalysts. These can be used to prepare optically pure substances with high enantioselectivity. In our group, the organic catalysts based on bis(tetrahydroisoquinoline)-*N,N′*-dioxides are prepared through mixed [2+2+2]-cyclotrimerization of hexadecatetrayne with nitriles catalyzed by $CpCo(CO)_2$ under microwave heating. This leads to formation of bis(tetrahydroisoquinolines), which are oxidized to the corresponding *N,N'*-dioxides in the next step. They are diastereomers that can be separated by the column chromatography. Preparation of source hexadecatetrayne is the biggest issue of this synthesis as it takes place with a low isolated yield of maximum 18%. Therefore, I prepared these catalysts by entirely different methods using organotin or organolithium compounds.

6.4 (*S*)-Dapoxetine

(*S*)-Dapoxetine is clinically used as active substance for the Priligy drug, which is used in the treatment of premature ejaculation. A number of different synthetic routes leading to this compound is known. I focused on a method that uses the asymmetric allylation of benzaldehyde arranged by a chiral organic catalyst as a key step. A chiral homoallylic alcohol was created through this allylation, which was converted to the target (*S*)-dapoxetine in six steps.

7. Aims of the study

1. The first aim of the project was to find a suitable catalytic system and conditions for reactions of biphenylene with alkynes and for reactions of biphenylene with nitriles. Because of some reactions of biphenylene with alkynes are known, it was more about finding the most suitable catalytic system and applying the methodology to more complex compounds. Since the preparation of 6-substituted phenenthridines through the reaction of biphenylene with nitriles is not known, my task was to find reaction conditions and catalytic system able to arrange these reactions.

2. To prepare a set of ferrocenyl carboranes through reactions of sterically demanding ferrocenyl alkynes with dimethyl sulphide complex of decaborane and, in this way, to test suitability of the methodology for the sterically demanding substrates.

3. To develop a new method of preparation of axially chiral catalysts based on bipyridine *N,N*-dioxides, which would not involve problematic dimerization of unprotected terminal diynes.

4. To develop a new preparation method of optically pure (S)-dapoxetine using asymmetric allylation of benzaldehyde as a key step of the synthesis.

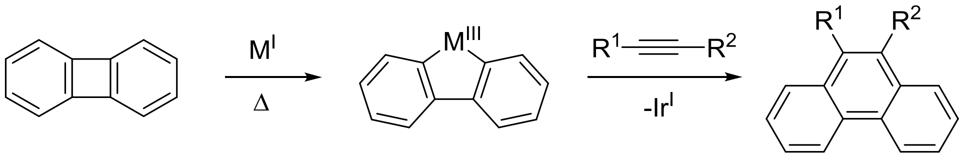
8. Material and methods

Chemicals and solvents were purchased from commercial suppliers Sigma-Aldrich, s.r.o., Penta, Acros Organics, Lach-Ner, s.r.o., Fluka. Tetrahydrofurane, toluene, and diethylether was dried by distillation from Na/benzophenone mixture, dichloromethane was dried over calcium hydride. For thin-layer chromatography (TLC), silica gel plates Merck 60 F254 were used. Flash chromatography was performed using silica gel Merck 60 (particle size0.063-0.100 mm).^{1}H NMR, ^{13}C NMR spectra were recorded on Varian UNITY INOVA-300 or Bruker AVANCE III 600. 19F NMR spectra were recorded on Varian UNITY INOVA-300. High-resolution mass spectroscopic data were measured on LCQ Fleet spectrometer. Infrared spectroscopy was measured on Nicolet Avatar 370 FTIR, (DRIFT) in KBr. Specific optical rotation was measured on AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey).

9. Results and discussion

9.1 Reaction of biphenylene with alkynes and nitriles.

In the presence of certain transition metal complexes, biphenylene **1** may undergo oxidative addition forming dibenzometallacyclopentadiene **2**, that can react with alkynes to form phenanthrenes **3** (Scheme 1). The use of strongly basic phosphine ligands and a high reaction temperature are typical.

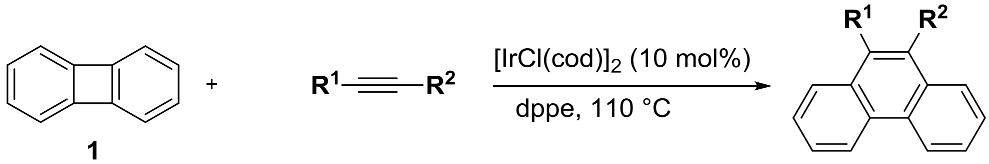


1 **2** **3**

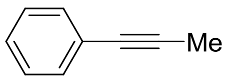
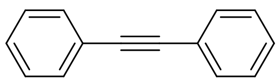
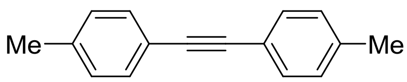
Scheme 1. Reaction of biphenylene with alkynes.

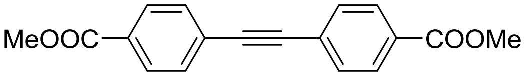
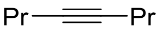
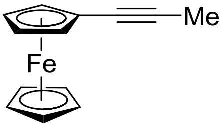
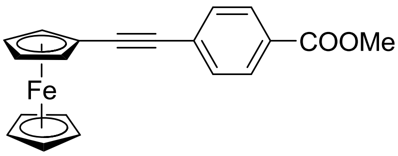
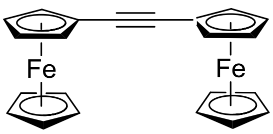
Since the literature describes the reaction of biphenylene with alkynes using Ir and Rh complexes[4], I decided to use $[IrCl(cod)]_2$ in combination with different phosphine ligands. With a model reaction, I tested triphenylphosphine and ligands of diphenylphosphinic series. The $[IrCl(cod)]_2$ /dppe (dppe = 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane) catalytic system has proven as the most suitable. With this catalytic system, I tested reactions of biphenylene with various alkynes (Table 2). The reactions with propynylbenzene (input 1) or oct-4-yne (input 5) provided good yields. The reaction with sterically demanding diferrocenyl-alkyne (input 8) was also successful.

Table 1. Reaction of biphenylene with alkynes.



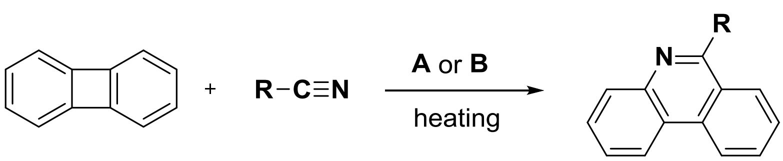
1 **3**

Input	Alkyne	Product	Yield by NMR (%)	Isolated yield (%)
1		3a	92	83
2		3b	-	47
3		3c	75	57

4		3d	40	11
5		3e	99	80
6		3f	-	53
7		3g	58	51
8		3h	52	42

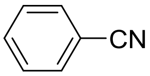
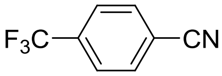
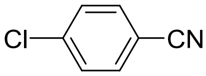
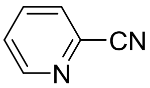
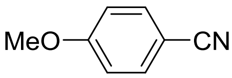
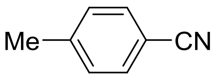
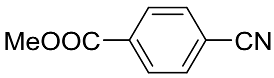
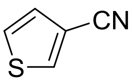
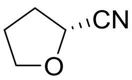
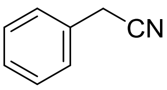
Similarly to the reactions of biphenylene with alkynes, I was looking for reaction conditions for yet unpublished reactions of biphenylene with nitriles. I tested a catalyst system based on rhodium $[RhCl(cod)]_2$ /dppe for the reaction of biphenylene with benzonitrile. The reaction was successful, so I applied this methodology to other nitriles. Because the reaction yields were not always satisfactory, I tested a different catalytic system: $[Rh(cod)_2BF_4]$/dppe. It proved to be more effective, so I used it for reaction with other nitriles (Table 2). The isolated yields of the reactions ranged from 25% (input 5, method B) to 92% (input 1, method A).

Table 2. Reaction of biphenylene with nitriles.



A: $[Rh(cod)Cl]_2$ (20 mol-%), dppe (40 mol)

B: $[Rh(cod)_2BF_4]$ (10 mol-%), dppe (10 mol-%)

Input	Nitrile	Product	Method A[a] Yield (%)[b]	Method B[a] Yield (%)[b]
1		4a	39[c]	92[c]
2	Me−CN	4b	26	40
3		4c	39	78
4		4d	57	40
5		4e	80[c]	25[c]
6		4f	28	27
7		4g		34
8		4h		70
9		4i		49
10		4j		26
11		4k		28[c]

[a] A: $[Rh(cod)Cl]_2$ (20 mol-%), dppe (40 mol-%), 190-200 °C, MW 0.5-6 h.

B: $[Rh(cod)_2BF_4]$ (10 mol-%), dppe (10 mol-%), 190°C, MW, 1 h, or Δ, 18h.

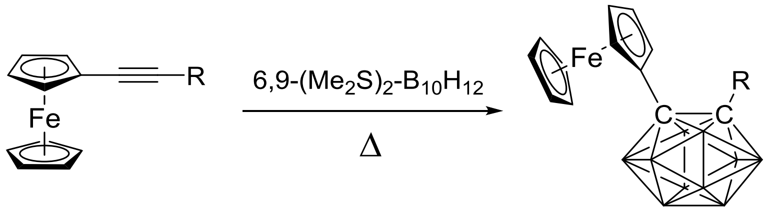
[b] Isolated yield.

[c] The reaction took place under thermal conditions, 4-18 h, 180 °C.

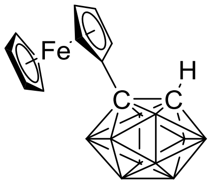
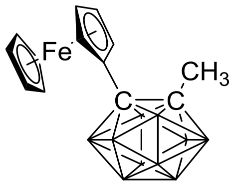
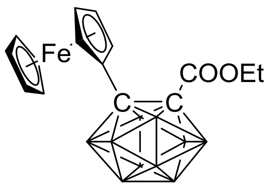
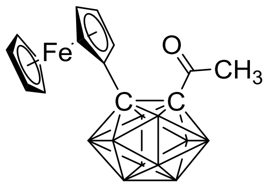
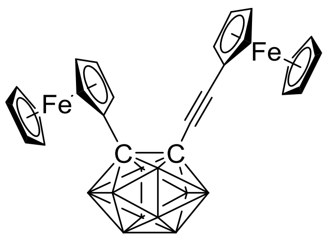
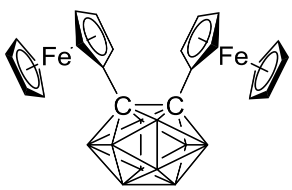
9.2 Carboranes

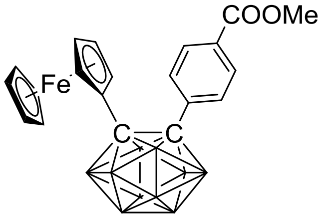
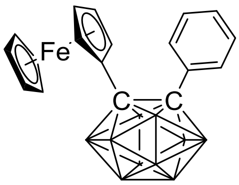
A series of *o*-carboranes was prepared through reaction of dimethyl sulfide complex of decaborane with ferrocenyl-alkynes. This methodology showed to be tolerant towards bulky functional groups such as ferrocennyl. It is worth noting that a relatively unreactive diferrocenyl acetylene (input 6) provided the corresponding product with a yield of 58%.

Table 3. Preparation of ferrocenyl carboranes



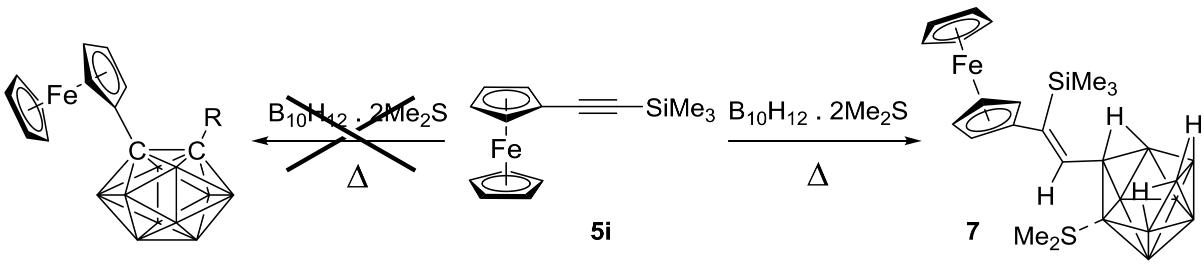
5 **6**

Input	R in FcC≡CR (**1**)	Carborane (**2**)		Yield [%][a]
1	H		**6a**	26
2	CH_3		**6b**	21
3	COOEt		**6c**	55
4	$COCH_3$		**6d**	29
5	C≡CFc		**6e**	52
6	C≡CFc		**6f**	58

7	C_6H_4COOMe		**6g**	61
8	Ph		**6h**	60

[a] Isolated yields.

Course of the reaction with 1-trimethylsilyl-2-ferrocenyl ethyne (Scheme 2) was unexpected. Instead of the expected formation of carborane, rearrangement of trimethylsilyl group occurred and the compound **7** was created. This structure was clarified by X-ray analysis. Later in literature, I found one work describing similar rearrangement.[5]

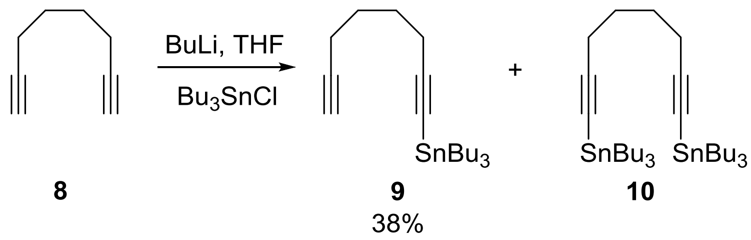


Scheme 2. Rearrangement of the trimethylsilyl group.

9.3 Organocatalysts

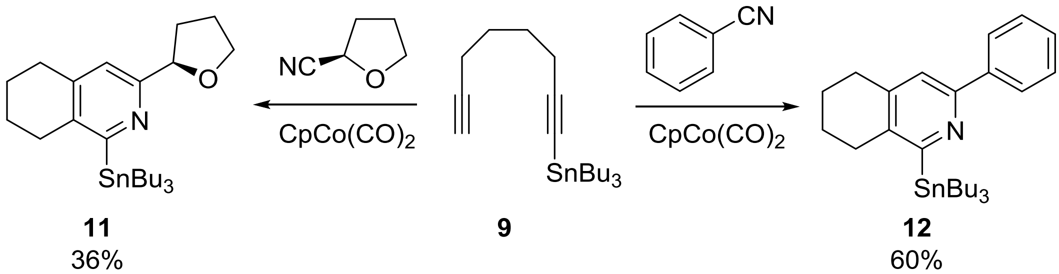
9.3.1 Synthesis based on the Stille coupling

Stannylation of commercially available octa-1,7-diyne **8** with tributyltin chloride and *n*-butyl lithium was the first step of the synthesis (Scheme 3). Although it is not a selective reaction and its course is more or less statistical, the desired product **9** can be isolated from the reaction mixture relatively easily by vacuum distillation.



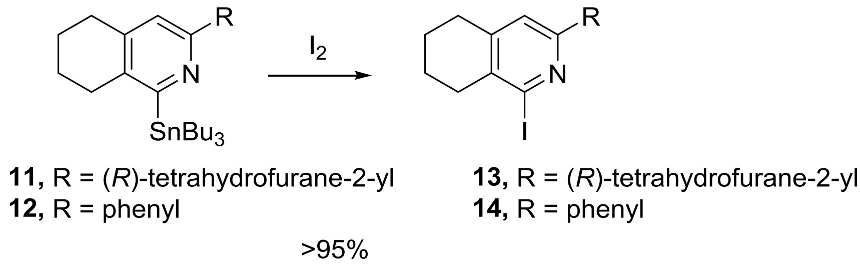
Scheme 3. Stannylation of octadiyne.

Intermolecular [2+2+2] cyclotrimerization of diyne **9** with (*R*)-tetrahydrofuran carbonitrile or benzonitrile was the next step of synthesis (Scheme 4). Thus, the corresponding stannane **11** or **12** was formed.



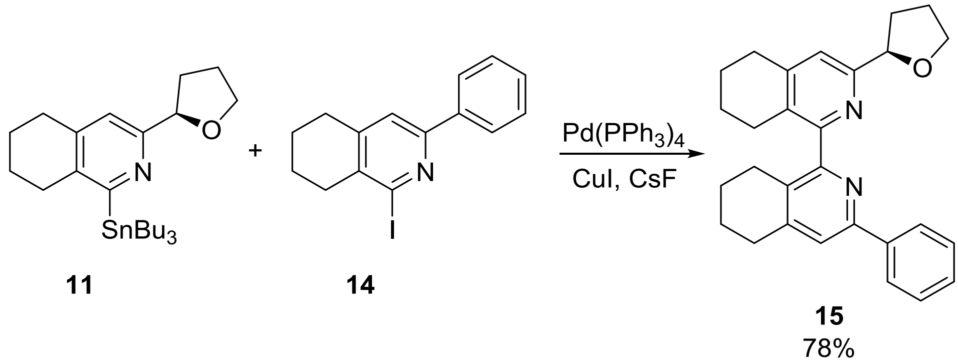
Scheme 4. [2+2+2] cyclotrimerization of diynylstannane **9** with nitriles.

These stannanes were converted to aryl iodides **13, 14** by electrophilic substitution with elemental iodine (Scheme 5).



Scheme 5. Iodination of aryl stannanes.

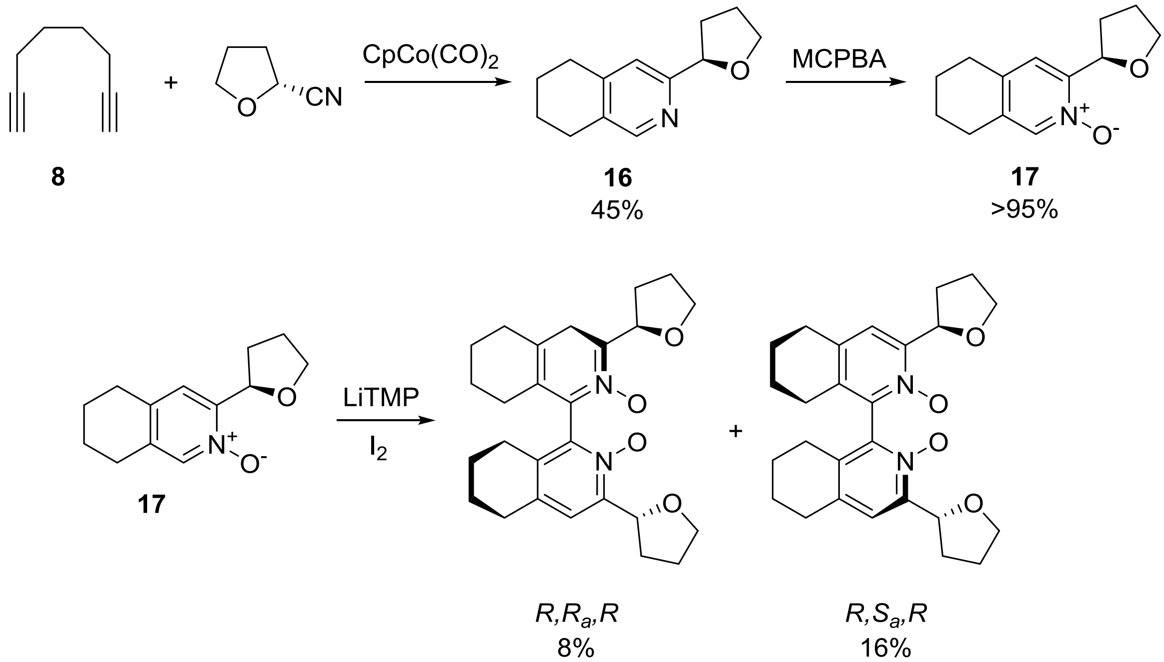
Bipyridine precursor **15** was prepared through reaction of iodide **14** with stannane **11** under the conditions of the Stille Cross-Coupling reaction with the isolated yield of 78%. This is already known substance, from which a pair of axially chiral *N*,*N*-dioxides is prepared through oxidation using MCPBA in our group.



Scheme 6. Stille Cross-Coupling.

9.3.2 Synthesis based on the *ortho*-lithiation of pyridine ring.

This process starts with [2+2+2] cyclotrimerization of commercially available octa-1,7-diyne **8** with (*R*)-tetrahydrofuran carbonitrile to tetrahydroisoquinoline **16** with the isolated yield of 45% (Scheme 7). In the next step, this substance was almost quantitatively oxidized to the corresponding *N*-oxide **17**.

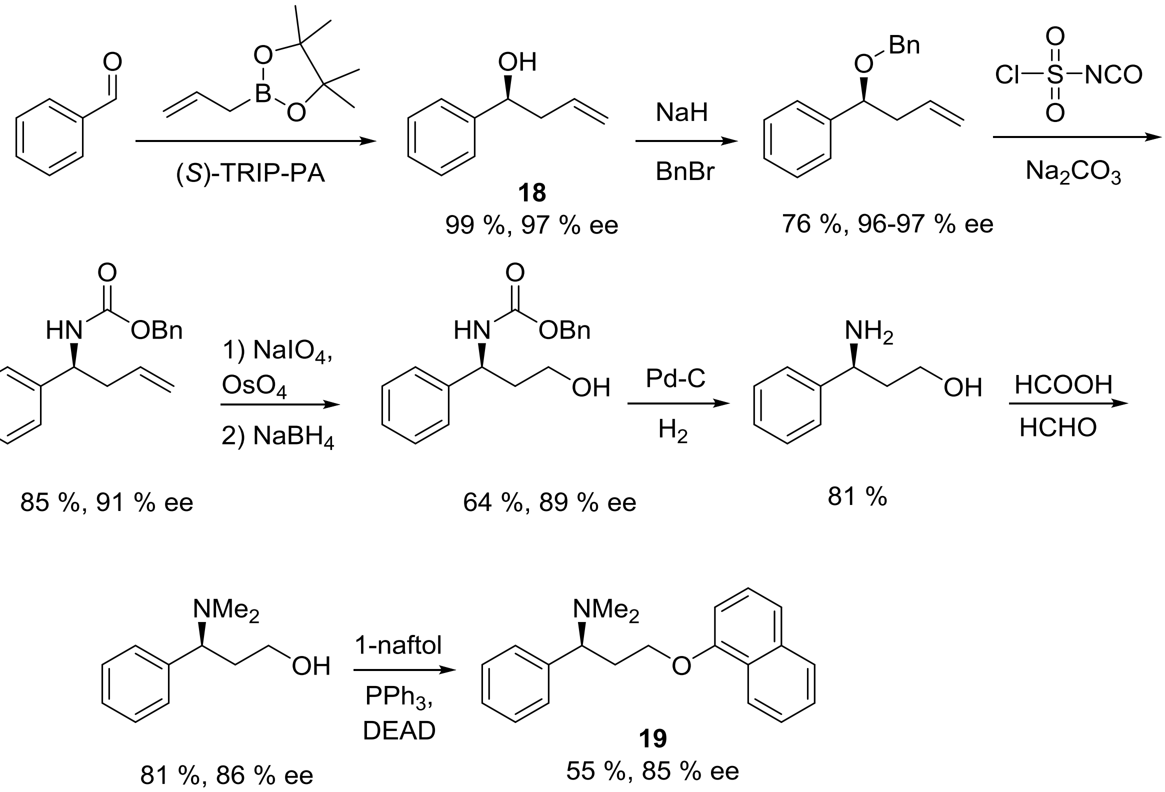


Scheme 7. Synthesis based on direct lithiation.

A mixture of diastereoisomeric catalysts *R,Ra,R* and *R,S,R*, which were separated by column chromatography, were obtained by oxidative dimerization of this *N*-oxide **17** using lithium tetramethylpiperidine.

9.4 Preparation of (S)-dapoxetine

New synthesis of (*S*)-dapoxetine started with asymmetric alkylation of benzaldehyde by pinacol allylboronate catalyzed by Brønsted acid (*S*)-TRIP-PA ((*S*)-3,3′-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1′-binaphtyl-2,2′-diyl metaphosphoric acid). In this way, a chiral alcohol **18** with an optical purity of 97% ee was formed. This reaction was followed by Williamson etherification by benzyl bromide, the reaction with chlorosulfonyl isocyanate (keeping the configuration – S_Ni mechanism). The desired (*S*)-dapoxetine **19** was obtained through other steps, such as oxidative cleavage of the double bond, deprotection of the Cbz group, the Eschweiler-Clarke amination and Mitsunobu etherification, with optical purity of 85% ee.



Scheme 8. Synthesis of (S)-dapoxetine

10. Conclusion

1. A new catalyst system for the reaction of biphenylene with alkynes was found and with its use, cycloaddition reactions with sterically demanding and otherwise nonreactive alkynes (e.g. diferrocenyl acetylene) were performed.

2. A series of ferrocenyl *ortho*-carboranes was prepared through reactions of dimethyl sulfide complex of decaborane with ferrocenyl alkynes. In one case, somewhat unusual course of reaction was observed.

3. Two new synthetic approaches of preparation of axially chiral catalysts based on bipyridine-*N,N*-dioxide were tested. The first method is based on the chemistry of organotin compounds, the second method uses a method of *ortho*-lithiation.

4. Chiral (S)-dapoxetine was prepared by seven-step synthesis with the total yield of 15% and of optical purity 85% ee. A key step in the asymmetric allylation of benzaldehyde, which took place quantitatively and with high optical purity 97% ee.

Použitá literatura / References

[1] Friedman, L.; Rabiedeau, P. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 451–453.

[2] Grimes, R. N. *Carboranes, 2nd Edition* , Elsevier, London, **2011**.

[3] (a) Zakharkin, L. I.; Kalinin, V. N.; Snyakin, A. P. *Zh. Obshch. Khim.* **1970**, *40*, 2246–2248. (b) Beckering, C. L.; Rosair, G. M.; Weller, A. S. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *556*, 55–66.

[4] Shibata, T.; Nishizawa, G., Endo, K. *Syntett* **2008**, *5*, 765–768.

[5] Ernest, R. L.; Quintana, W.; Rosen, R.; Carroll, P. J.; Sneddon, L. G. *Organometallics* **1987**, *6*, 80–88.

CIRRICULUM VITAE

Personal information

Name	Aleš Korotvička
Adress	Chudenická 1081, 102 00 Prague 10 – Hostivař

Working experience

2014 – present	Organic chemist researcher at Apigenex s.r.o.

Education

2008 – present	Faculty of Science, Charles University in Prague, Hlavova 8, 128 43 Prague 2, Department of Organic Chemistry – PhD student. Supervisor: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.
2006 – 2008	Faculty of Science, Charles University in Prague, Hlavova 8, 128 43 Prague 2, Department of Organic Chemistry. Diploma thesis: *Synthesis of sesquiterpenoids based on the use of organozirconium compounds*; Supervisor: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.; Mgr. title awarded.
2003 – 2006	Faculty of Science, Charles University in Prague, Hlavova 8, 128 43 Prague 2,Branch: Chemistry in Natural Sciences, Organic Chemistry. Bachelor thesis: *Development of precursor synthesis for protoilludane preparation*; Supervisor: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.; Bc. title awarded.

Scientific Stay

2009	(3 months) Arrhenius Laboratories, Department of Organic Chemistry, Stockholm University, Stockholm, (supervisor: Prof. Armando Cordova)

Awards and Honours

2008	2nd award of Zentiva for the best diploma thesis in 2008.
2012	Sigma-Aldrich award nomination for the best presentation.

Seznam Publikací/List of Publications

1. Korotvička, A.; Frejka, D.; Kotora, M.; Hampejsová, Z.; Císařová, I.; Synthesis of Phenanthridines via a Rh-catalyzed Reaction of Biphenylene with Nitriles. *In preparation.*
2. Korotvička, A.; Šnajdr, I.; Štepnička, P.; Císařová, I.; Janoušek, Z.; Kotora, M. Synthesis, Molecular Structure, and Electrochemistry of 1-Ferrocenyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboranes, *European Journal of Inorganic Chemistry* 2013, *15*, 2789-2798.
3. Korotvička, A.; Nečas, D.; Kotora, M. Rhodium-catalyzed C-C Bond Cleavage Reactions - An Update, *Current Organic Chemistry* **2012**, *16*, 1170-1214.
4. Korotvička, A.; Císařová, I.; Roithová, J. Synthesis of Aromatic Compounds by Catalytic C-C Bond Activation of Biphenylene or Angular [3]Phenylene, *Chemistry European Journal* **2012**, *18*, 4200-4207.
5. Zhao, GL.; Lin, S.; Korotvička, A.; Deiana, L.; Kullberg, M.; Cordova, A. Asymmetric Synthesis of Maraviroc (UK-427,857), *Advanced Synthesis And Catalysis* **2010**, *352*, 2291-2298
6. Korotvička, A.; Hybelbauerová, S.; Kotora, M. Synthesis of *trans*-Fused Sesquiterpenoid Analogs by Zirconocene-mediated Metallo-ene Reaction, *Synlett* **2009**, *15*, 2445-2448.

Konferenční příspěvky/Contributions at Conferences

Oral Presentations

1. XII Conference of Young Chemists and Biologists 2012, Počátky u Pelhřimova, Czech Republic
2. 9th Ferrocene Colloquium 2011, Chemnitz, Germany.
3. 45th Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry 2010, Nymburk, Czech Republic.

Posters

1. 48th Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry 2012, Nymburk, Czech Republic.
2. 43rd National Organic Chemistry Symposium 2013, Seattle, USA.

3. International Kyoto Conference on Organic Chemistry 2012, Kyoto, Japan.
4. XIX EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry 2011, Toulouse, France.
5. 24^{th} International Conference on Organometallic Chemistry 2010, Taipei, Taiwan.
6. 15^{th} International Conference on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis 2009, Glassgow, Scotland.
7. 2^{nd} EuCheMS Chemistry Congress 2008, Torino, Italy.
8. 43^{th} Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry 2008, Nymburk, Czech Republic.
9. 42^{th} Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry 2007, Nymburk, Czech Republic.
10. 41^{th} Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry 2006, Nymburk, Czech Republic.