

**2,3-DIHÜDRO-1*H*-PÜRROLO[1,2,3-*de*]KINOKSALIINI
DERIVAADI SÜNTEES**

Bakalaureusetöö

Üliõpilane: Joel Pärnamets

Juhendaja: Kristin Erkman, vanemteadur, TalTech

Õppekava: LAAB17/20

Autorideklaratsioon

Kinnitan, et olen koostanud antud lõputöö iseseisvalt ning seda ei ole kellegi teise poolt varem kaitsmisele esitatud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on töös viidatud.

Autor: Joel Pärnamets

[allkiri ja kuupäev]

Töö vastab bakalaureusetööle esitatavatele nõuetele.

Juhendaja: Kristin Erkman

[allkiri ja kuupäev]

Töö on lubatud kaitsmisele.

Kaitsmiskomisjoni esimees: [nimi]

[allkiri ja kuupäev]

Sisukord

Autorideklaratsioon	2
Annotatsioon.....	4
Abstract	4
Kasutatud lühendid	5
1. Sissejuhatus	6
2. Kirjanduse ülevaade	7
2.1 Tritsüklilise indooli sünteesimeetodid	7
3. Tulemused ja arutelu.....	13
1-fenüül-3-(trimetüülsilüül)-2-propüün-1-oon süntees	13
3-(7-Bromo-1 <i>H</i> -indool-1-üül)-1-fenüülprop-2-een-1-ooni saamine.....	14
Michaeli liitumisreaktsioon.....	15
Nitrorühma taandamine Raney nikliga.....	16
Ullmanni sidestusreaktsioon.....	16
4. Kokkuvõte	19
5. Eksperimentaalne osa	20
5.1 Üldinfo	20
5.2 1-fenüül-3-(trimetüülsilüül)-2-propüün-1-ooni süntees	20
5.3 3-(7-bromo-1 <i>H</i> -indool-1-üül)-1-fenüülprop-2-een-1-ooni süntees.....	20
5.4 3-(1 <i>H</i> -indool-üül)-4-nitro-1-fenüülbutaan-1-ooni süntees.....	21
5.5 7-bromo-1-(1-nitro-3-(2-fenüül-1,3-dioksalaan-2-üül)propaan-2-üül)-1 <i>H</i> -indooli süntees 22	
5.6 2-(7-bromo-1 <i>H</i> -indool-1-üül)-3-(2-fenüül-1,3-dioksolan-2-üül)propaan-1-amiini süntees 23	
5.7 3-((2-fenüül-1,3dioksalaan-2-üül)metüül-2,3-dihüdro-1 <i>H</i> -pürrolo[1,2,3- <i>de</i>]kinoksaliini süntees 23	
Tänuavaldus	24
Kasutatud kirjandus.....	25
Lisad.....	26

Annotatsioon

Uuriti ratseemilise 2,3-dihüdro-1*H*-pürrolo[1,2,3-*de*]kinoksaliini derivaadi lähteaine sünteesi, millest on edaspidi võimalik sünteesida asendatud tritsüklilisi ühendeid. Sünteesiteed alustati kommertsiaalselt kättesaadavast 7-bromoindoolist. Tritsüklilist kinoksaliini plaaniti sünteesida üle 5 etapi. Sünteesi käigus uuriti põhjalikumalt karbonüülrühmale kaitsva rühma lisamist.

Abstract

The aim of this work was to synthesize precursor for 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2,3-*de*]quinoxaline derivative. Commercially available 7-bromoindole was used as a starting material. The tricyclic indole derivative was planned to synthesize over 5 steps. Addition of protecting group to carbonyl group was also studied.

Kasutatud lühendid

AcOH – etaanhape

Q-TOF – *quadrupole time of flight*, kvadrupol lennuaeg

LC/MS – *liquid chromatography mass spectrometry*, vedelikkromatograafia mass spektromeetria

AJS-ESI – *agilent jet stream – electrospray ionization*, AJS elektropihustus ionisatsioon

BINAP – 2,2'-bis(difenüülfosfiino)-1,1'-binaftüül)

Cp*RuCl(cod) – kloro(pentametüülsüklopentadienüül)(tsüklooktadien)ruteenium(II)

DCE – 1,2-dikloroetaan

DCM – diklorometaan

DMF – *N,N*-dimetüülformamiid

DMSO – dimetüülsulfoksiid

Et₃N – trietüülamiin

HRMS – kõrglahutusmass-spekter

Ln – ligand

MeCN – atsetonitriil

MeOH – metanool

NaOtBu – naatrium *tert*-butoksiid

NBS – *N*-bromosuksiinimiid

NMR – *nuclear magnetic resonance*, tuumamagnetresonants

NMP – *N*-metüül-2-pürrolidiin

Pd₂(dba)₃ – tris(dibensülideenatsetoon)dipallaadium(0)

p-TsOH – *para*-tolueensulfoonhape

TBD – 1,5,7-triasabitsüklo[4.4.0]dets-5-een

TEA – trietüülamiin

THF – tetrahüdrofuraan

TLC – *thin layer chromatography*, õhukese kihi kromatograafia

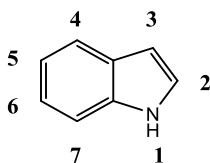
TMSCHN₂ – trimetüüsilüüldiasmetaan

tt – toatemperatuur

1. Sissejuhatus

Töö eesmärgiks oli uurida 2,3-dihüdro-1*H*-pürrolo[1,2,3-*de*]kinoksaliini derivaadi lähteaine sünteesi, lähtudes 7-bromoindoolist. Tritsükliilise indooli kolmas tsükkel plaaniti moodustada indooli lämmastikuaatomi ja 7. asendis oleva süsinikuaatomi vahel. Lisaks uuriti käesolevas töös karbonüülrühmale kaitsva rühma lisamist.

Indoolide nummerdamist alustatakse lämmastikuaatomist ja liigutakse vastupäeva. Bitsükli kahte silla aatomit ei nummerdata, seega on numbrid ühest seitsmeni.



Indooli tsükkel on üks enimlevinuid heterotsükleid looduses. Bioloogiliselt aktiivsed indoolid on looduses esindatud suure struktuurse mitmekesisusega. Indoolide süntees ja funktsionaliseerimine on olnud pikka aega üks olulisi fookussuundi orgaanilises keemias ja seetõttu on arendatud välja mitmeid erinevaid meetodeid. Olulised faktorid seal juures on lähteainete kättesaadavus ja funktsionaalrühmade tolerants.¹

Seetõttu on heterotsükliilised ühendid palju huvi pakkuvad näiteks meditsiinilises keemias. USA toidu- ja raviameti andmebaasi kohaselt sisaldavad 60% unikaalsetest väikemolekulistest ravimitest lämmastikuaatomit sisaldavat heterotsükliit. Indooli heterotsükkel on seal juures kõige levinuim lämmastikupõhine heterotsükkel, mis leiab kasutust farmatseutiliste ühendite sünteesis.²

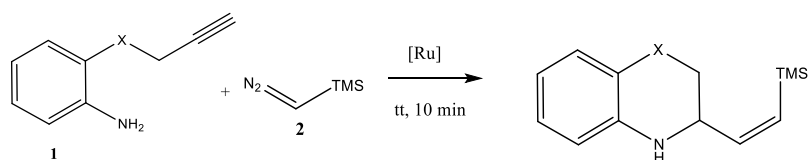
Indooli tsükliit leidub lisaks paljudes bioaktiivsetes alkaloidides kui ka põllumajanduses kasutusel olevates kemikaalides. Farmakoloogias leidub indoole näiteks antihistamiinides, seente ja mikroobide vastastes ühendites, antioksüdantides, taimekasvu regulaatorites, HIV-i vastastes ravimites, krampi ja põletiku ravimites ning valuvaigistites. Indoolid on ehk isegi kõige tähtsamad heterotsükliidid ravimite välja töötamises.³

2. Kirjanduse ülevaade

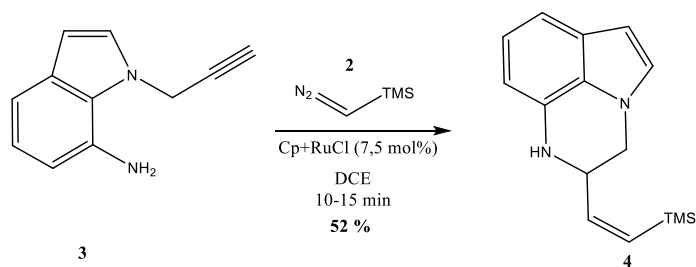
Töö eesmärgiks oli sünteesida tritsüklilist indooli täpsemalt 2,3-dihüdro-1*H*-pürrolo[1,2,3-*de*]kinoksaliini lähteainet. Kirjanduse ülevaates on toodud erinevad illustreerivad meetodid, kuidas sellist asendajatega tritsüklit on varem sünteesitud.

2.1 Tritsüklilise indooli sünteesimeetodid

Damián Padín *et al.* avaldasid meetodi kuuelüliliste asaheterotsüklite sünteesiks, kus kaitsmata *O*-alküünaniliinile **1** lisati trimetüüsilüüldiasometaani **2** Cp**Ru*Cl katalüsaatori juuresolekul (joonis 1a). Asendaja X võib joonisel olla hapnik, süsinik, lämmastik või väävel. Reaktsioon toimub toatemperatuuril vähem kui 15 minutiga ja on hea selektiivsusega ning saagisega paljude erinevate asendajate puhul. Antud artiklis sünteesiti tritsüklilist indooli ühendit **4** ühe etapiga, reageerides ühendit **3** trimetüüsilüüldiasometaaniga **2** Cp**Ru*Cl katalüsaatori juuresolekul DCE lahuses. 15 minuti möödudes saadi tritsükliline indool **4** saagisega 52% (joonis 1b).⁴

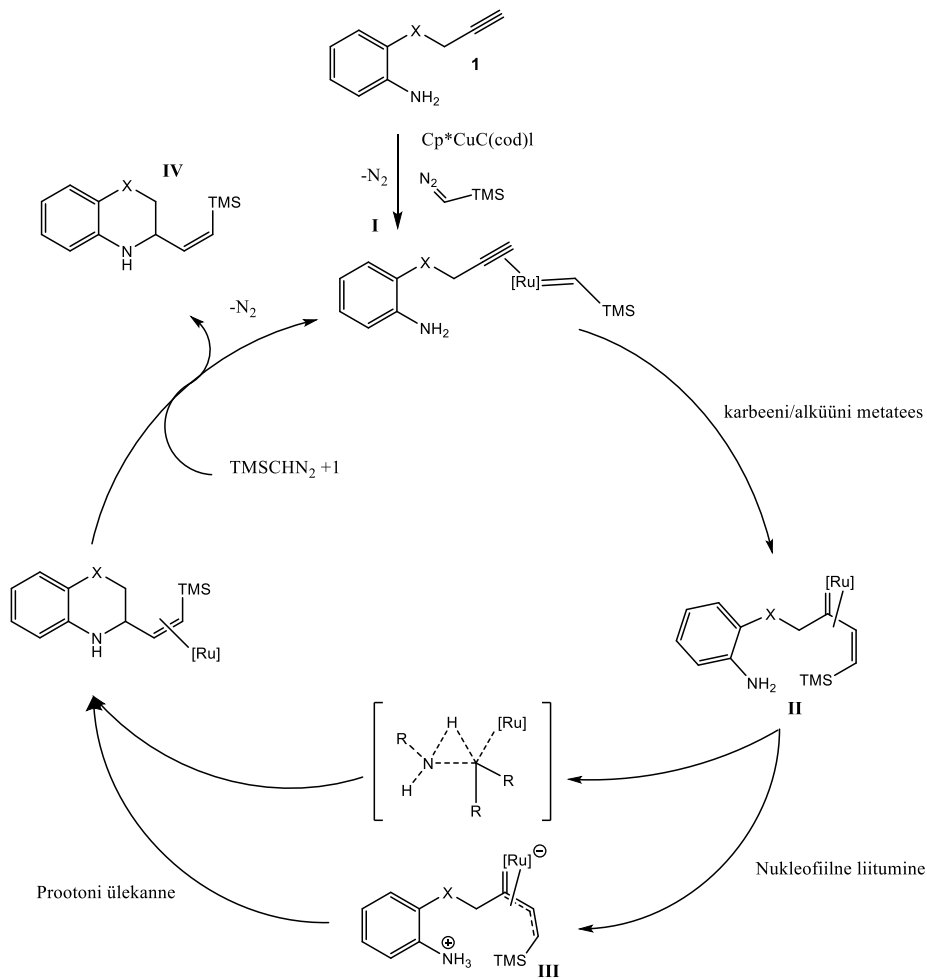


Joonis 1a. Üldine sünteesi skeem.



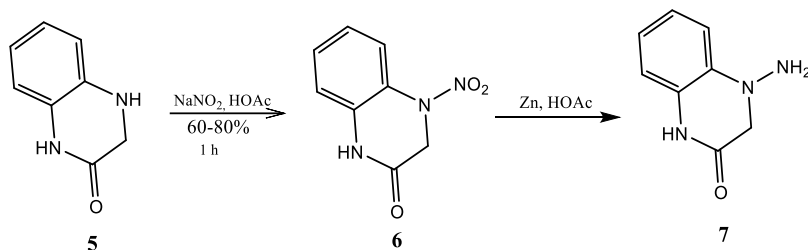
Joonis 1b. Tritsükli **4** moodustamine trimetüüsilüüldiasometaaniga.

Autorid pakkusid välja mehhanismi, mille järgi Cp**Ru*Cl(cod) eelkatalüsaatori reageerib diaso ühendiga, andes ruteeniumkarbeeni **I**, mis koordineerub *o*-alküünaniliiniga. Kemo- ja stereoselektiivse karbeeni/alküüni metateesi annab seejärel vinüül karbeeni **II**, mis reageerib aniliiniga läbi kahe alternatiivse raja. Raja **A** puhul ... sisestusreaktsioon annab produkti. Raja **B** puhul Ruteeniumvinüülkarbeen põhjustab aniliini nukleofiilse ataki andes üliidvaheühendi **III**, mis pärast regeoselektiivset prootoni ülekannet annab ühendi **IV**. Kuid autorid ei leidnud vastust küsimusele, kas N-H sisestusreaktsioon kulgeb mööda A või B rada (Joonis 1c).⁴

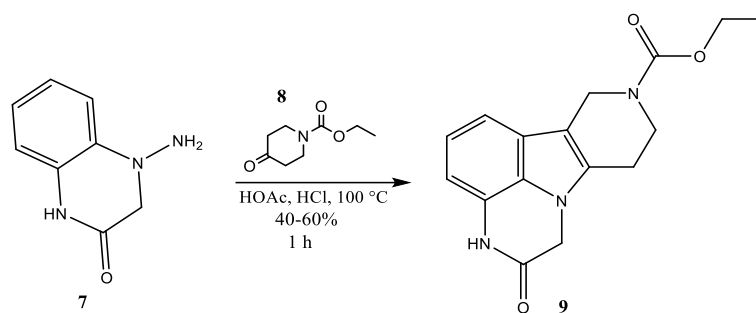


Joonis 1c. Autorite välja pakutud reaktsioonimehhanism.

2014. aastal ilmunud artiklis valmistati sarnast tritsüklilist indooli sisaldavat ühendit kolme etapiga. Kinoksaliini tsükli sisaldav ühend **5** reageeriti NaNO_2 ja äädikhappega temperatuuril $0-5\text{ }^\circ\text{C}$, andes nitreeritud ühendi **6** saagisega 60-80%. Tekkinud nitrorühm taandati tsingiga äädikhappes temperatuuril $10\text{ }^\circ\text{C}$ (joonis 2). Kolmanda sammuna viidi läbi Fischeri indooli tsükliseerimine. Eelnevas etapis saadud fenüülhüdrasiini rühma sisaldav ühend **7** reageeriti piperidiini derivaadiga **8** kasutades HCl , andes tetratsüklilise ühendi **9** saagisega 40-60% (joonis 3).⁵

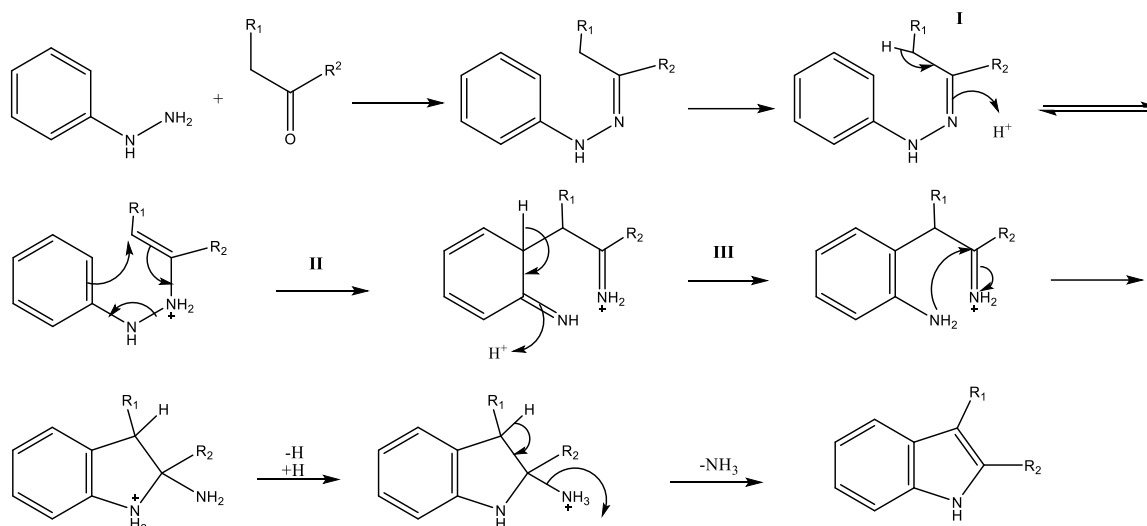


Joonis 2. Hüdrasiini **7** saamine.



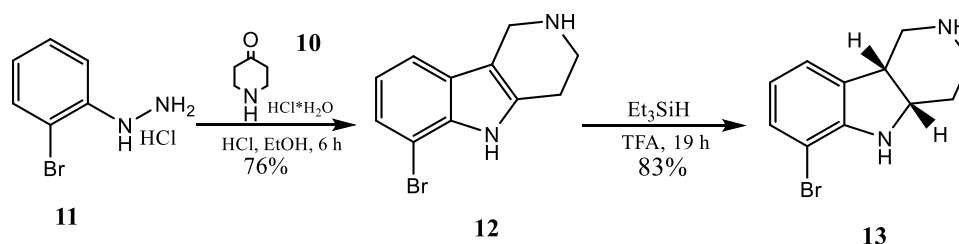
Joonis 3. Fischeri indooli tsükliiseerimine.

Fischeri indooli süntees alustades arüülhüdrasiinist käib järgneva mehhanismi järgi. Fenüülhüdrasiin reageerib ketooniga, andes fenüülhüdrasooni. Seejärel toimub protoneerimine **I**, millele järgneb sigmatroopiline ümberasetus **II**. Tekib topeltimiin, kus pärast tautomerisatiooni **III** lämmastikuaatomi vaba elektronpaar ründab süsinikuaatomit. Pärast ammoniaagi eraldumist saadakse indool, asendajatega R_1 ja R_2 , 2-s ja 3-s asendis (Joonis 4).⁶



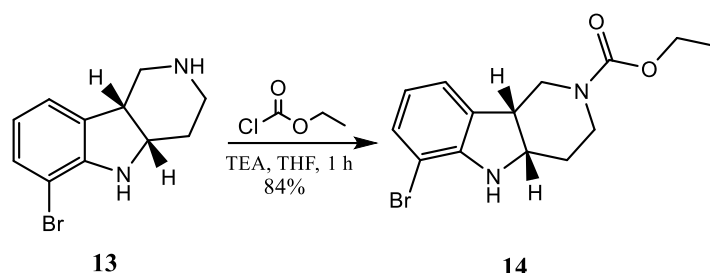
Joonis 4. Fischeri indooli süntees arüülhüdrasoonist.

Samas artiklis valmistati tritsükliit sisaldavat indooli ka üle 5 etapi. Erinevuseks on indooli kaksiksides, mis on asendatud piperidiini tsükliga. 2-bromofenüülhüdrasiini **11** reageerimisel 4-piperidooniga **10** saadi indooli derivaat **12** saagisega 76%. Indooli tsükli kaksiksides taandati trietüülsilaaniga trifluoroatseethappes, andes *cis* ühendi **13** saagisega 83% (joonis 5).⁵

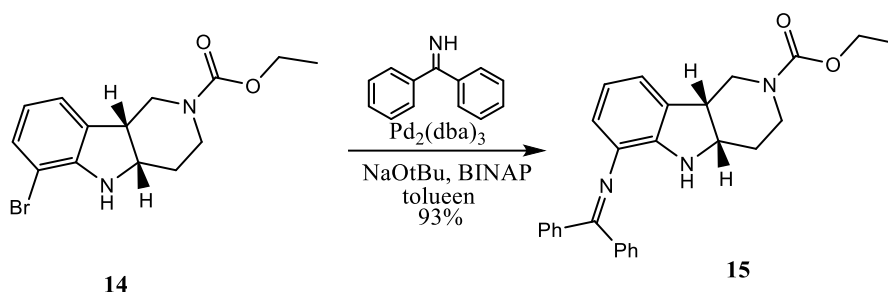


Joonis 5. Fischer indooli süntees ja indoolse kaksiksidade taandamine.

Mitte-indoolne aminorühm kaitsti etoksükarbonüüliga. Selleks reageeriti saadud *cis*-ühend **13** etüülkloroformaadiga TEA ja THF lahuses andes kaitstud ühendi **14** saagisega 84% (joonis 6). Kaitstud ühendile lisati difenüülmetaaniamiin kasutades Buchwald-Hartwig ristsidestus meetodit, andes ühendi **15** saagisega 93% (Joonis 7).⁵

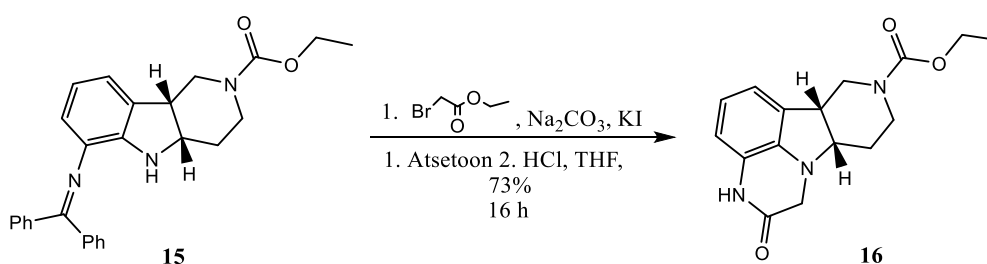


Joonis 6. Etoksükarbonüüli liitumine.



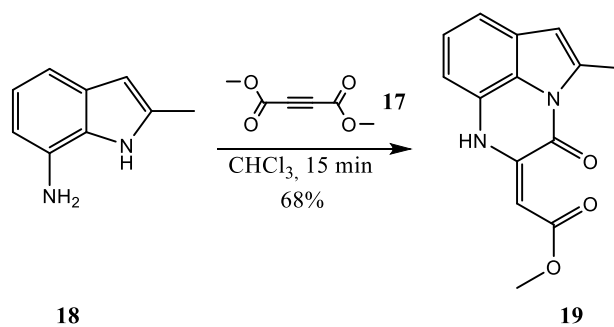
Joonis 7. Buchwald-Hartwigi ristsidestus.

Kinoksaliini tsükli moodustamiseks viidi läbi reaktsioon etüülbromoatsetaadi, naatriumkarbonaadi ja kaaliumjodiidiga atsetoonis, saagisega 84%, millele järgnes happeline hüdrolyüs HCl-ga THF-s. Saadi nii indooli, kui kinoksaliini tsükli sisaldav ühend **16** saagisega 73% (Joonis 8).⁵



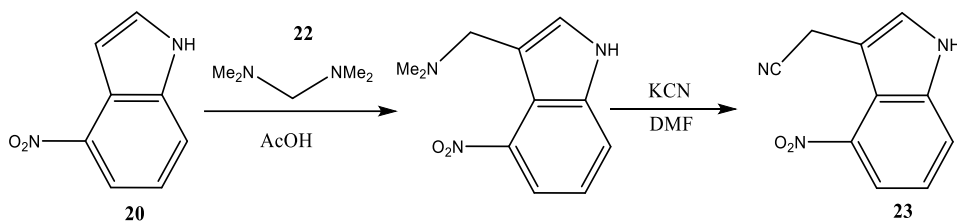
Joonis 8. Tetratsükli **16** moodustamine.

1975. aastal ilmus Hans Suschitzky grupil artikkel, kus sünteesiti kinoksaliini tsükleid reageerides *N*-alküül-*O*-fenüüldiamiine dimetüülatsetüleendikarboksülaadiga **17**. Indooli ja kinoksaliinitsükli sisaldav ühend **19** saadi 7-amino-2-metüülindooli **18** reageerimisel dimetüülatsetüleendiakrboksülaadiga **17** (Joonis 9). Pärast toorprodukti rekrustallimist saadi tritsükliilist ühendit **19** saagisega 68%.⁷



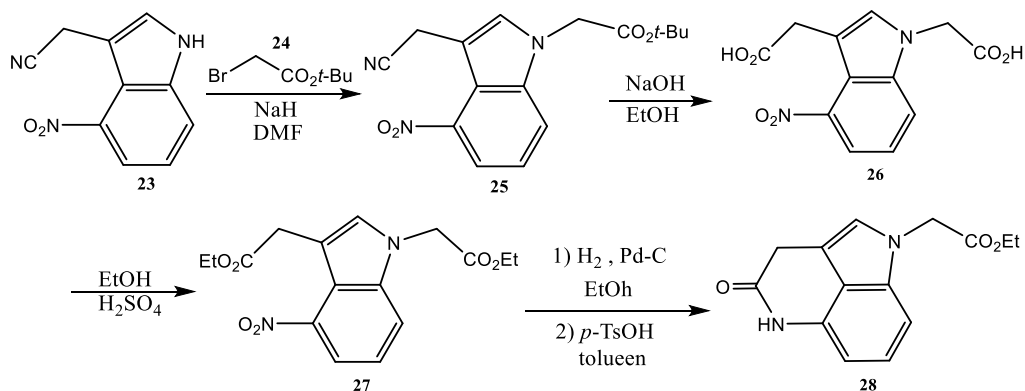
Joonis 9. Tritsükli **19** moodustamine atsetüleendikarboksülaadiga.

2008. aastal ilmunud Merck-i patendis WO 2008/153852 A1 on toodud välja üldine sünteesirada tritsükilise indooli jaoks, alustades 4-nitroindoolist **20**. Patendis moodustus kolmas tsükkel indooli 3. ja 4. asendis. Alguses sünteesiti 4-nitroindoolist **20** üle kahe etapi nitrilühend **23**. Selleks viidi läbi Mannichi reaktsioon *N,N,N',N'*-tetrametüüldiaminometaaniga **22**, millele järgnes töötlemine kaaliumtsüaniidiga DMF lahuses (Joonis 10).⁸



Joonis 10. Tsüanorühmaga ühendi **23** saamine.

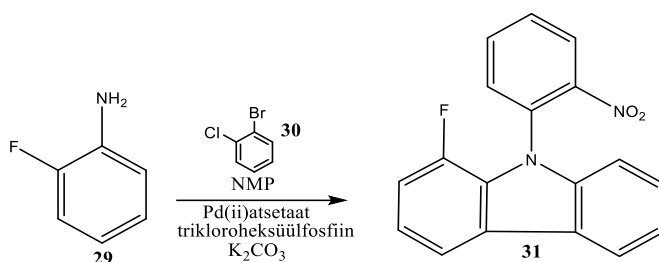
Saadud ühendit **23** saab alküleerida sobiva alküleerimisagendiga **24** aluselistes tingimustes, andes vastava estri **25**. Reaktsioonil NaOH liiaga saab hüdrolyüsida nii saadud estri kui ka nitrilrühma, andes dihappe **26**. Dihappest **26** saadi reaktsioonil etanooli ja H₂SO₄-ga seejärel vastav diester **27**. Sealt edasi viidi läbi tritsükli moodustamine, milleks esimese sammuna taandati nitrorühm vesiniku ja Pallaadium-süsinik katalüsaatoriga. Saadud ühendi kuumutamisel happelistes tingimustes saadi tritsükiline indool **28** (Joonis 11).⁸



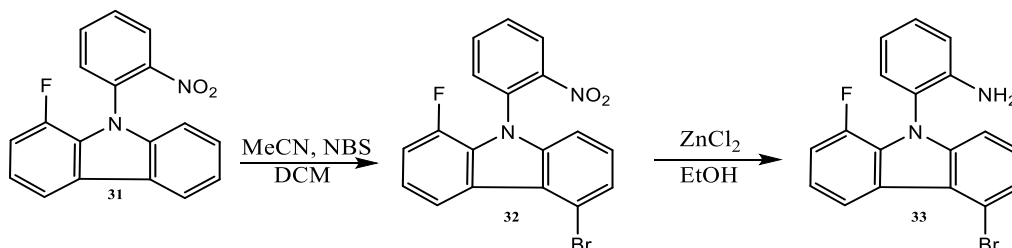
Joonis 11. Tritsükli **28** moodustamine.

2017. aastal ilmunud teises MERCK-i patendis US 9708262 B2 jõuti tritsüklilise indoolini, kus kolmas tsükkel moodustus indooli lämmastiku ja 7-ndas asendis oleva süsiniku vahel, nelja etapiga. 2-fluoroaniliinile **29** lisati 2-bromoklorobenseeni **30** NMP-s. Segu küllastati lämmastikuga tund aega.

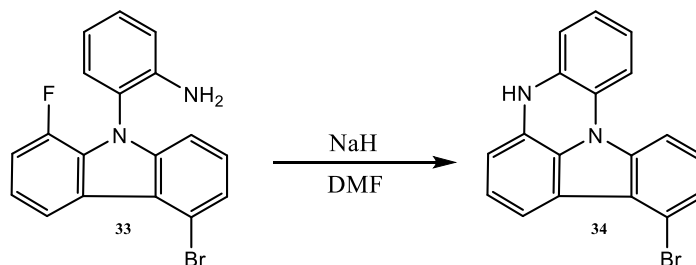
Seejärel lisati trikloroheksüülfosfiin, Pd(II)atsetaat ja kaaliumkarbonaat. Pärast 18 tundi kuumutamist ja rekristallimist saadi fluorokarbasooli ühend **31** (Joonis 15). Saadud karbasool lahustati DCM-s, millele lisati tilkhaaval atsetonitriilis lahustatud NBS. Pärast nelja tundi toatemperatuuril segamist saadi fluorobromokarbasool **32** saagisega 97%. Kolmanda sammuna taandati nitrorühm $ZnCl_2$ -ga ja saadi amiin **33** saagisega 72% (Joonis 16). Viimase sammuna moodustati tritsükkel DMF-s, lisades amiini ühendile **33** naatriumhüdriidi ja segades reaktsioonisegu toatemperatuuril 1 h. Reaktsioon kulges saagisega 78% andes tritsüklilise indooli **34** (Joonis 17).⁹



Joonis 15. Ühendi **31** süntees.



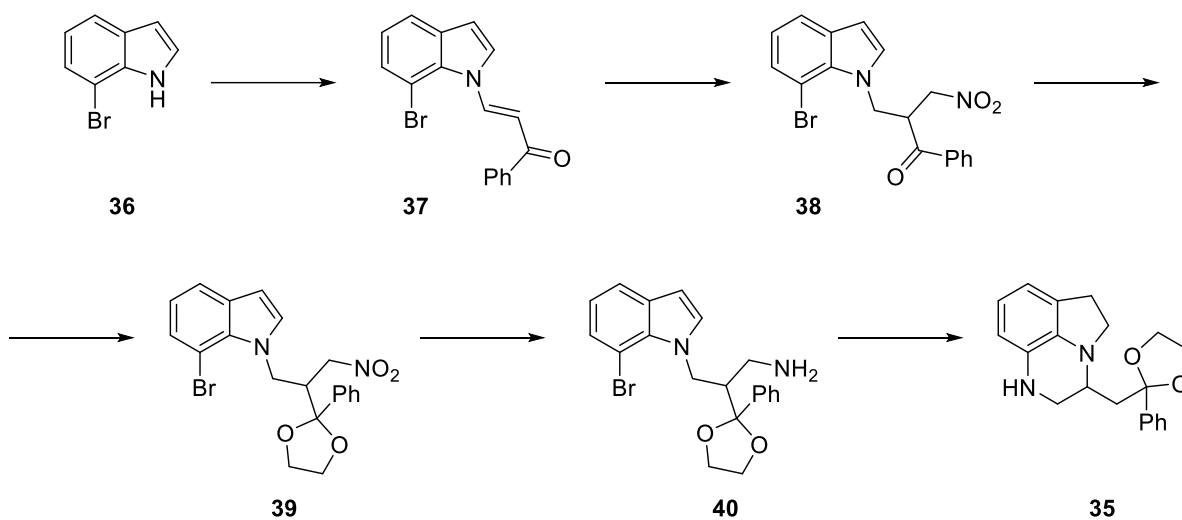
Joonis 16. Broomi lisamine ja nitrorühma taandamine.



Joonis 17. Tritsükli **34** moodustamine.

3. Tulemused ja arutelu

Töö eesmärgiks oli uurida 2,3-dihüdro-1*H*-pürrolo[1,2,3-*de*]kinoksaliini derivaadi **35** lähteainete sünteesi ja karbonüülrühmale kaitsva rühma lisamist alustades 7-bromoindoolist **36**. Lõppühendini plaaniti jõuda üle 5 etapi (Joonis 18). Esimeseks etapiks oli 7-bromoindooli **36** alküleerimine, millele järgnes alküleeritud ühendile **37** nitrometaani liitmine. Saadud nitroühendiga **38** viidi läbi karbonüülrühma kaitsmine. Neljanda sammuna taandati nitrorühm andes amiini **40** ning viimaks viidi läbi Ullmanni sidestusreaktsioon tritsükli **35** moodustamiseks.

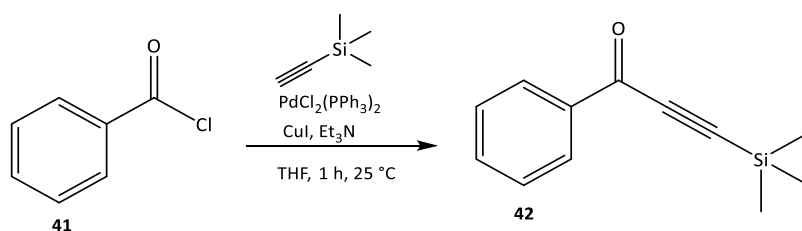


Joonis 18. Üldine reaktsiooniskeem.

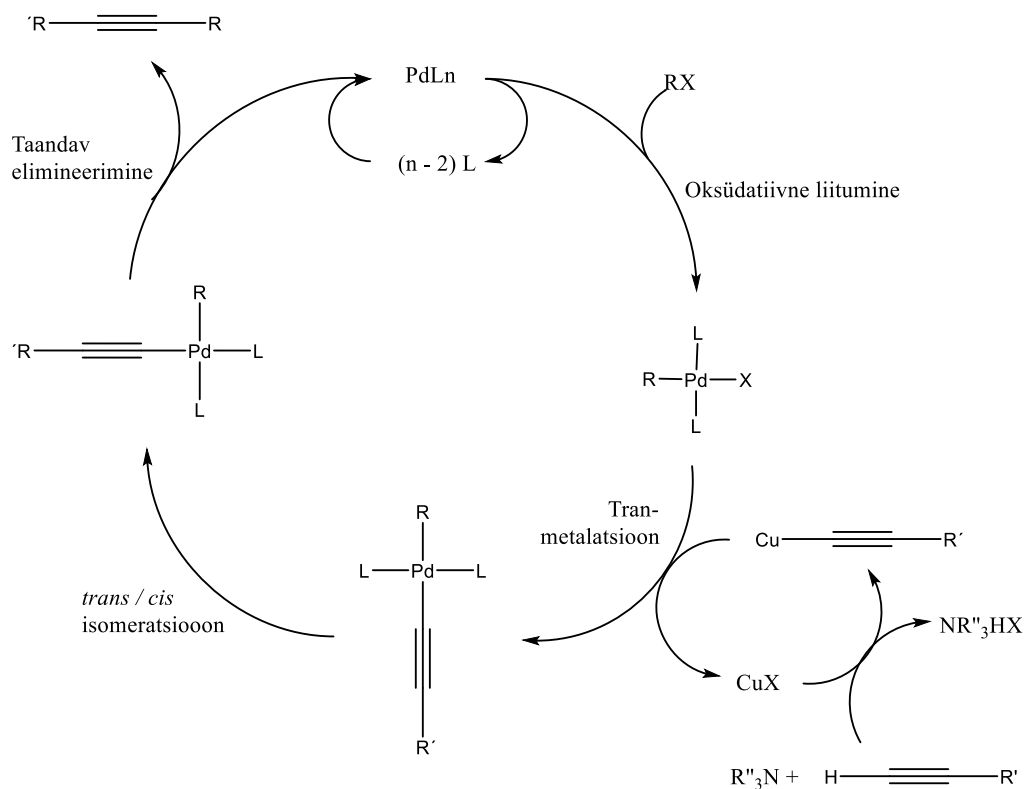
Katalüüsi uurimisrühmas on varasemalt uuritud indoolide *N*-alküleerimist ja saadud alkeeni enantioselektiivset organokatalüütilist Michaeli liitumisreaktsiooni nitrometaaniga.¹⁰

1-fenüül-3-(trimetüülsilüül)-2-propüün-1-oon süntees

Sünteesiteed alustati 1-fenüül-3-(trimetüülsilüül)-2-propüün-1-ooni sünteesist, mis oli vajalik 7-bromoindooli *N*-alküleerimiseks. Tegu on Sonogashira sidestusreaktsiooniga (Joonis 20b). Reaktsioon põhines Karpov & Müller¹¹ ja Tu *et al.*¹² sünteesi eeskirjadel. Argooni keskkonnas lisati kolbi bensoüülkloriid **41** ning seejärel Et₃N, PdCl₂(PPh₃), CuI ja etüüültrimetüülsilaan. Tulemusena saadi 3-(trimetüülsilüül)prop-2-üün-1-oon **42** 89% (Joonis 20a). Joonisel 20b on toodud Sonogashira sidestusreaktsiooni üldine mehhanism.



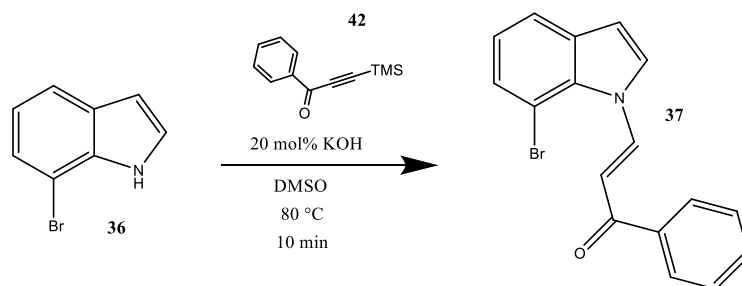
Joonis 20a. Alküüni **42** saamine bensoüülkloriidist **41** ja etüüültrimetüülsilaanist.



Joonis 20b. Sonogashira sidestusreaktsiooni mehhanism.

3-(7-Bromo-1H-indool-1-üül)-1-fenüülprop-2-een-1-ooni saamine

Alküleeritud bromoindooli valmistamine põhines Kanger *et al.* artiklil.² 7-bromoindoolile **36** lisati peeneks uhmerdatud KOH ja DMSO-s lahustatud alküün **42**. Segu kuumutati 80 °C juures 10 min (Joonis 21). Esimest korda viidi reaktsioon läbi 0,5 grammi lähteainega, kus saagiseks jäi 19 %.

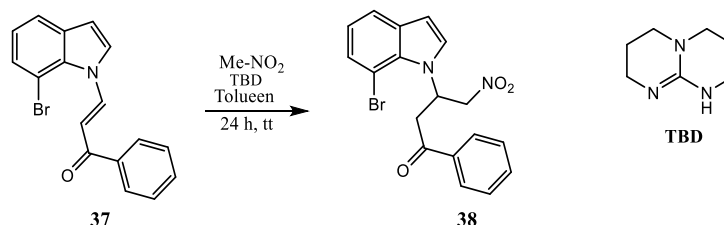


Joonis 21. 7-bromoindooli alküleerimine.

Järgnevalt otsustati süntees läbi viia suurema kogusega (1,9 grammiga), saades produkti **37** saagisega 78%.

Michaeli liitumisreaktsioon

Michaeli liitumisreaktsioon ühendi **37** ja nitrometaani vahel viidi läbi aluselistes tingimustes, kasutades alusena TBD-d. Seda etappi oli varasemalt uuritud Kanger *et al.* artiklis.¹³ Pärast 24 tundi toatemperatuuril segamist saadi produkti **38** saagiseks 56%, teistkordsel katsel oli reaktsiooni saagis 68% (Joonis 22).



Joonis 22. Michaeli liitumisreaktsioon.

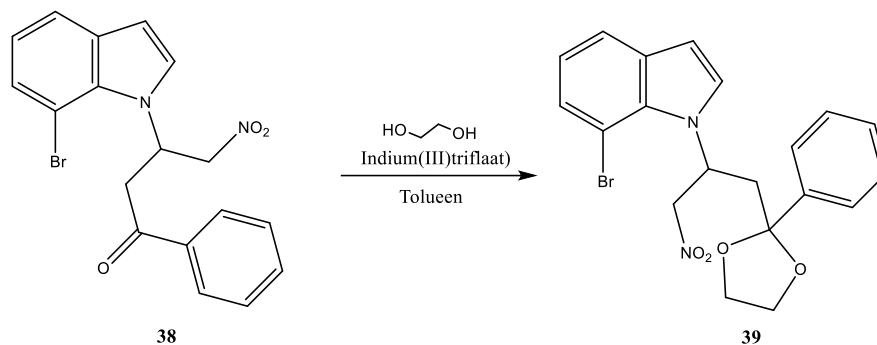
Selleks, et järgmises etapis oleks võimalik nitrorühm selektiivselt aminorühmaks taandada, oli vajalik karbonüülrühma kaitsmine atsetaalina. Kuid karbonüülrühma kaitsmine osutus üheks keerulisemaks etapiks antud töös. Atsetaliseerimise puhul prooviti erinevaid katalüsaatoreid, kahte erinevat diooli atsetaliseerimisreagendina, erinevat reaktsioonigaega ning reaktsiooni käigus diooli ja katalüsaatori juurde lisamist. Katalüsaatoritena katsetati joodi, indium(III)triflaati, ja *p*-TsOH-d. Reaktsioonigaeg varieerus 4 tunnist 48 tunnini. Atsetaliseerimisel tekkiva vee eemaldamiseks kasutati Dean-Stark-i tükki, mis täideti molekulaarsõelte ja toluueeniga.

Seda, kui kerge on karbonüülrühma kaitsta atsetaaliga sõltub erinevatest faktoritest. Konjugeeritud rühmad deaktiveerivad karbonüülrühma atsetaliseerimise jaoks. Steeriliselt takistatud karbonüülrühmad reageerivad aeglasemalt. Aromaatsete ketoonide puhul elektrondonoorsed asendajad takistavad atsetaali teket ja vastupidiselt elektronaktseptoorsed soodustavad.¹⁴ Antud töös on tegemist karbonüülrühmaga, mis on konjugeeritud α -asendis oleva fenüülrühmaga, mis omakorda on ka steeriliselt mahukas rühm.

Esmalt prooviti atsetaliseerimist läbi viia joodi-katalüüsil etüleenglükooliga Lähtudes Banik *et al* artiklist¹⁵. Konversioon (¹H NMR-i järgi) atsetaaliks joodi-katalüüsil toimus 40% ulatuses. 2,2-dimetüül-1,3-propaandiooliga toluueenis, kasutades katalüsaatorina *p*-TsOH-i, andis pärast kahte päeva tagasijooksul kuumutamist konversiooniks 11%. Kasutades 2,2-dimetüül-1,3-propaandiooli ja katalüsaatorina indium(III)triflaati oli 24 tunni möödudes tekkinud väga palju kõrvalprodukte.

Kasutades etüleenglükooli ja indium(III)triflaati saadi pärast 6 h tagasijooksul kuumutamist konversiooniks 69%. See kombinatsioon reaktsioonigaegast, katalüsaatorist ja dioolist andis pärast puhastamiseks kõige kõrgema saagise (35%). Pikendades reaktsioonigaega 12-le tunnile saadi produkti saagisega kõigest 6%. Lühendades reaktsioonigaega 3,5 tunnini langes saagis 20%-le. Kui reaktsioonisegusse lisati pärast 8 tundi kuumutamist juurde 1 ekvivalent etüleenglükooli ja 10 mol% indium(III)triflaati, tekkis palju kõrvalprodukte ja puhast produkti ei saadud.

Tulemused olid paremad kui kasutati atsetaliseerimisreagentina etüleenglükooli 2,2-dimetüül-1,3-propaandiooli asemel. Optimaalne reaktsiooniaeg etüleenglükooliga oli 6 tundi. Katalüsaatorina andis parima tulemuse indium(III)triflaadi kasutamine. Katalüsaatori ja etüleenglükooli juurde lisamine põhjustas suures koguses kõrvalproduktide teket.

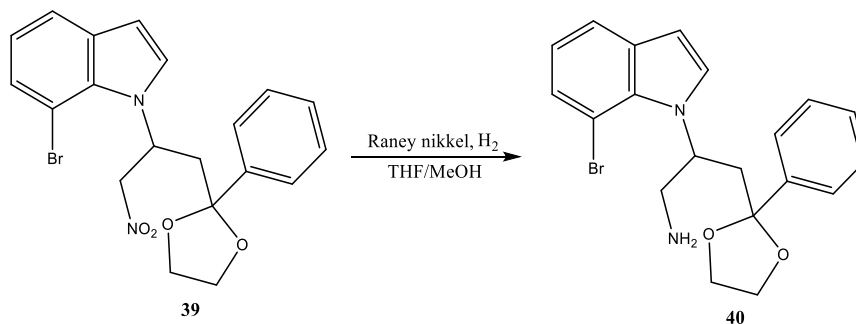


Joonis 23. Karbonüüli kaitsmine etüleenglükooli ja indium(iii)triflaadiga.

Nitrorühma taandamine Raney nikliga

Nitrorühma taandamiseks kasutati Raney niklit ja vesinikku. Raney nikkel on segu peamiselt niklist ja alumiiniumist. Suure poorsuse ja pindala tõttu on see hea katalüsaator taandamiseks vesinikuga. Reaktsioon viidi läbi lähtudes Kanger *et al.* artiklist¹³.

Lähteaine **39** lisati ümarkolbi koos THF/MeOH seguga. Sellele lisati Ra-Ni ja kolvile asetati H₂-ga täidetud õhupall. Reaktsioon toimus toatemperatuuril 22 tundi, andes lõpp-produkti **40** saagisega 43%. (Joonis 24).

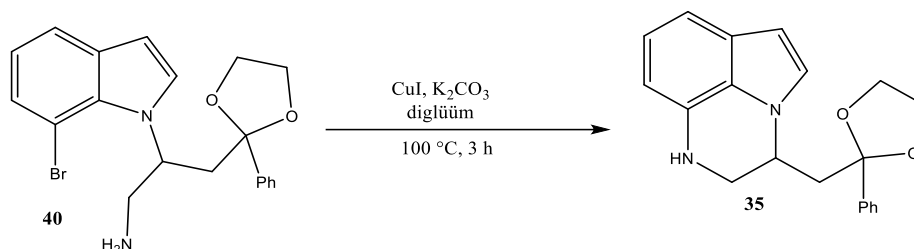


Joonis 24. Nitrorühma taandamine Raney nikliga.

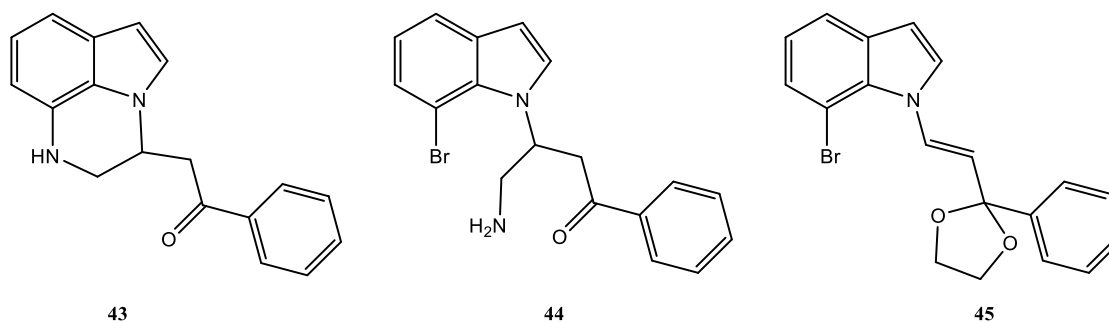
Ullmanni sidestusreaktsioon

Sünteesi viimase etapina plaaniti läbi viia intramolekulaarne Ullmanni reaktsioon. Lähteaine **40**, CuI, K₂CO₃ ja diglüümi segu kuumutati temperatuuril 100 °C 3 tundi (Joonis 25). Reaktsioon põhines Maity & Mukhopadhyay¹⁶ sünteesi eeskirjal. Varasemast etapist oli kasutada ainult 55 mg lähteainet, seega polnud võimalik viimase sammu optimaalsete reaktsioonitingimuste leidmiseks palju katseid läbi viia. Kirjanduse eeskirjas on välja toodud, et kõrgeim saagis intramolekulaarse reaktsiooni korral uuritud lahustitest oli dioksaaniga temperatuuril 100 °C. Ei olnud teada, kas antud

lähteainega reaktsioon toimub 100 °C juures või vajab see kõrgemat temperatuuri, seega otsustati kasutada lahustina diglütüümi, sest selle keemistemperatuur on kõrgem ja võimaldab vajadusel reaktsiooni temperatuuri tõsta kuni 160 °C. 3 tunni möödudes täheldati TLC-l lähteaine kadumist, sama kinnitas ka ¹H NMR, kuid massispektromeetriga kolonnkromatograafiliselt puhastatud fraktsioone uurides selgus, et nendes soovitud produkti **35** ei leidunud. Küll aga tuvastati reaktsioonisegust võetud proovist HRMS-i abil produkti **35** jälgi ning mitmeid erinevaid kõrvalprodukte (Joonis 26), millest peamised olid deatsetaliseerunud produkt **43**, deatsetaliseerunud lähteaine **44** ja lähteainest tekkinud ühend **45**, millest oli metüülamiin elimineerunud.

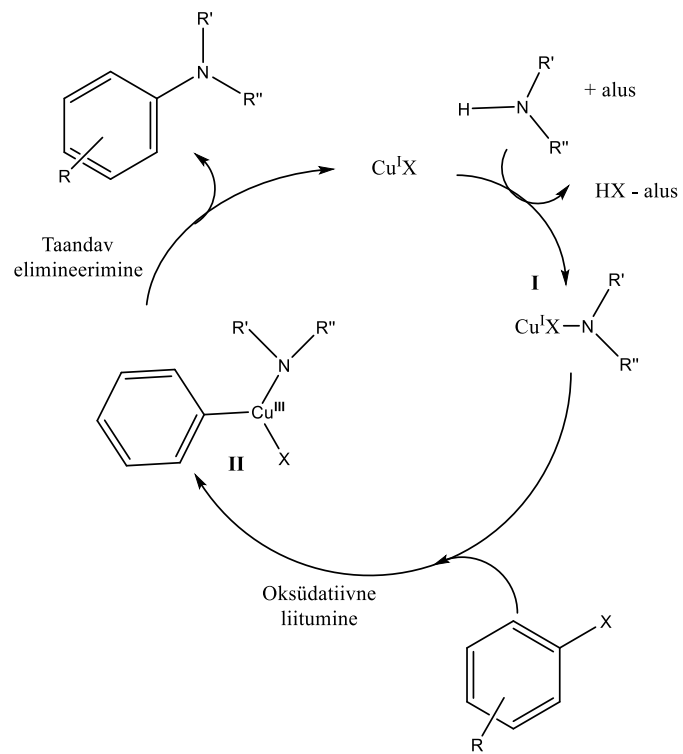


Joonis 25. Ullmanni reaktsioon.



Joonis 26. Ullmanni reaktsiooni kõrvalproduktid.

Ullmanni reaktsiooni korral amiini ja arüülhaliidi vahel tekib alguses Cu(I) ja amiini kompleks **I**. Seejärel toimub arüülhaliidi oksüdatiivne liitumine amiin-vase kompleksile **II**, andes arüüli ja Cu(III) kompleksi. Sellele järgneb taandav elimineerimine, mille käigus tekib arüüli ja aminorühma vahel side ja regenereeritakse Cu(i)X (Joonis 27).¹⁷



Joonis 27. Ullmanni sidestusreaktsiooni mehhanism.

4. Kokkuvõte

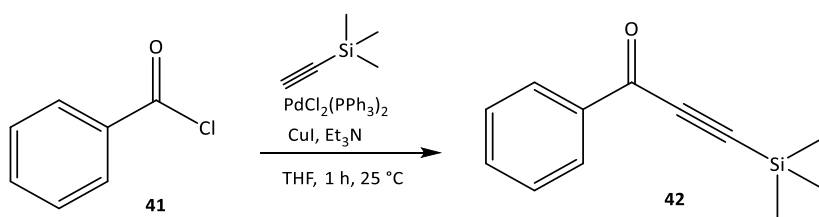
- Indooli derivaadi sünteesi alustati lähtudes kommertsiaalsest 7-bromoindoolist.
- Sünteesi esimesed kaks etappi – indooli *N*-alküleerimine ja Michaeli liitumisreaktsioon andsid produktid vastavalt 78% ja 68% saagisega.
- Karbonüülrühma kaitsmisel saadi kõige parem saagis (35%) pärast 6 tundi tolueenis tagasijooksul kuumutamist etüleenglükooli ja indium(III)triflaadiga.
- Nitrorühma taandamisel Raney nikliga saadi primaarne amiin saagisega 43%.
- Viimase etapi puhul, milleks oli intramolekulaarne Ullmanni sidestusreaktsioon, tuvastati HRMS-i abil soovitud 2,3-dihüdro-1*H*-pürrolo[1,2,3-*de*]kinoksaliini derivaati reaktsiooni segust ainult väikeses koguses, samas tekkis reaktsioonis ka deatsetaliseeritud produkti.

5. Eksperimentaalne osa

5.1 Üldinfo

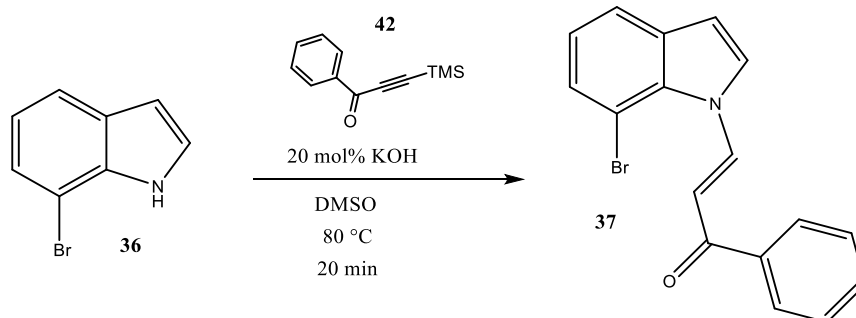
Ainete struktuurid tõestati NMR analüüsiga. ^1H ja ^{13}C spektrid võeti deutereeritud kloroformis Bruker Avance III 400 MHz spektromeetriga. Lahusti piike ($\text{CHCl}_3/\text{CDCl}_3$ $\delta=7,26/77,16$) kasutati keemiliste nihete referentsidena. Kõrglahutusega mass-spektrid saadi mass-spektromeetriga Agilent Technologies 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS, kasutades AJS-ESI ionisatsiooni. Reaktsioonide kulgu jälgiti TLC analüüsiga, kasutades Merck'i DC-Alufolien Kieselgel F254 silikageeli plaate. Kolonnkromatograafilise puhastamise jaoks kasutati silikageeli osakeste suurusega 0,040-0,063 mm. Sünteesides kasutatud lahustid kuivatati destillatsioonil vastavalt: THF LiAlH_4 -lt, EtOAc P_2O_5 -lt, MeOH Na-lt. Kommertsiaalseid reagente kasutati ilma täiendava puhastamiseta.

5.2 1-fenüül-3-(trimetüülsilüül)-2-propüün-1-ooni süntees



Bensoüülkloriid **41** (4,13 ml, 35,57 mmol) lisati argooni atmosfääri all ümarkolbi koos 175 ml THF-ga. Segule lisati katalüsaator $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,5 g, 2 mol%) ja CuI (0,27 g, 4 mol%) ning seejärel Et_3N (5 ml, 35,57 mmol) ja etünüülrtrimetüülsilaan **2** (5 ml, 35,57 mmol). Reaktsioonisegu segati 1 tund toatemperatuuril. Reaktsiooni lõpetamiseks lisati 1 tunni möödudes 90 ml vett. Vee kihti ekstraheeriti 3 korda 50 ml EtOAc-ga. Ühendatud orgaanilist kihti pesti ühe korra NaCl küllastunud vesilahusega ja kuivatati MgSO_4 -ga, filtriti pestes tolueniga. Saadud toorprodukt puhastati silikageelil kolonnkromatograafiliselt (eluent PE 100%), andes ühendi **42** (6,189 g, saagis 89%). NMR spekter ühtis kirjanduses olevaga. **Lisa 1**

5.3 3-(7-bromo-1H-indool-1-üül)-1-fenüülprop-2-een-1-ooni süntees



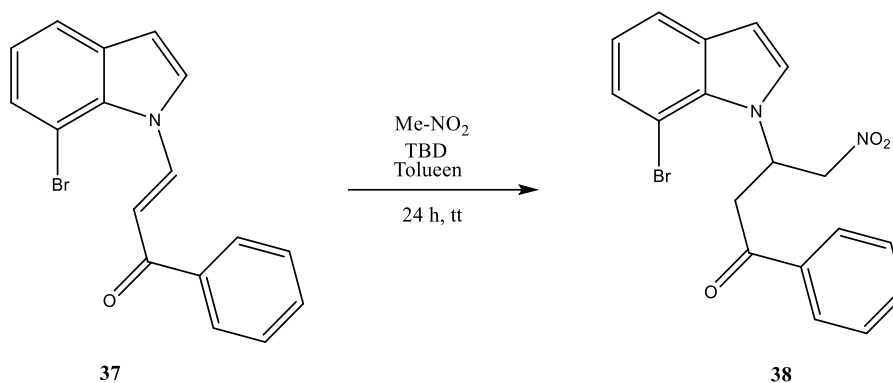
DMSO-s (48,6 ml, 0,3 M) lahustatud bromoindoolile **36** (2,86 g, 14,58 mmol) lisati peeneks uhmerdatud KOH (81 mg, 1,46 mmol) ja eelnevas etapis saadud alküün **42** (1,474 g, 7,3 mmol). Segati temperatuuril 80 °C 20 min. Reaktsioon lõpetati 50 ml veega. Segu ekstraheeriti 3 korda EtOAc-ga. Ühendatud orgaanilist kihti pesti 2 korda NaCl küllastunud vesilahusega ja kuivatati üleöö kasutades Na₂SO₄. Toorprodukt puhastati silikageelil kolonnkromatograafiliselt (eluent PE/DCM, 40-84%). Saadi 1,867 g ainet **37** saagisega 78%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 1H). **Lisa 2**

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.03, 140.10, 138.54, 133.26, 132.66, 132.63, 130.10, 128.73, 128.35, 125.13, 123.54, 121.14, 109.12, 106.55, 104.75. **Lisa 3**

HRMS *m/z*: [M + H]⁺ Arvutatud C₁₇H₁₃BrNO⁺ 326,0175, mõõdetud 326,0165.

5.4 3-(1H-indool-üül)-4-nitro-1-fenüülbutaan-1-ooni süntees



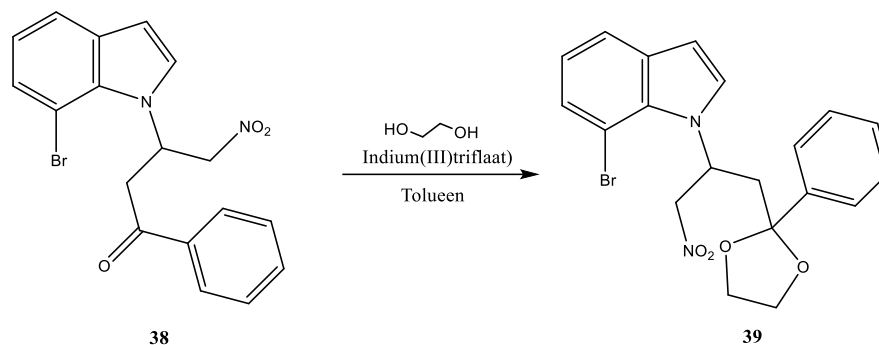
Tolueenis (4,65 ml) lahustatud eelnevas etapis saadud indolülalküünile **37** (0,757 g, 2,32mmol) lisati nitrometaan (1,26 ml, 23,21 mmol) ja katalüsaator TBD (64,6 mg, 20 mol%, 0,46mmol), segu segati toatemperatuuril 24 tundi. Toorprodukti segu puhastati silikageelil kasutades kolonnkromatograafiat (eluent PE/EtOAc, 5-20%). Saadi 898 mg ainet **38** saagisega 68%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.91 (m, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.09 (qd, *J* = 13.1, 5.8 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 17.9, 8.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 17.8, 4.8 Hz, 1H). **Lisa 4**

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.69, 135.89, 134.06, 132.11, 131.91, 128.90, 128.31, 128.15, 125.36, 121.55, 120.83, 104.68, 103.42, 78.01, 49.29, 41.26. **Lisa 5**

HRMS m/z: [M + H]⁺ Arvutatud C₁₈H₁₆BrN₂O₃⁺ 387,0339, mõõdetud 387,0324.

5.5 7-bromo-1-(1-nitro-3-(2-fenüül-1,3-dioksalaan-2-üül)propan-2-üül)-1H-indooli süntees



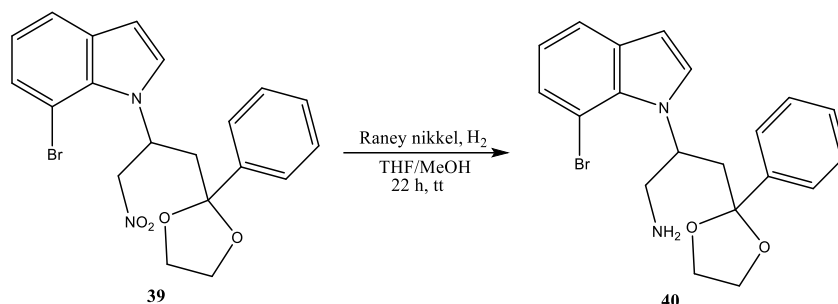
Ümarkolbi lisati eelnevas etapis saadud karbonüülühend **38** (101 mg, 0,2608 mmol), toluen (2,6 ml) etüleenglükool (0,5216 mmol, 32,38 mg, 29 ml) ja indium(III)triflaat (0,0522mmol, 29,3 mg). Kolvi külge pandi Dean-Starki tükk, mis täideti molekulaarsõelte ja tolueniga. Segu kuumutati tagasijooksul 7 h argooni keskkonnas. Reaktsiooni segu pesti veega. Saadud veekihti ekstraheeriti ühe korra EtOAc-ga. Orgaanilised kihid kombineeriti ja kuivatati Na₂SO₄-ga. Toorprodukti puhastati silikageelil kasutades kolonnkromatograafiat (eluent PE/etüülatsetaat, 5-20%) ja teisel korral käsitsi (eluent PE/atsetoon, 6%). Saadi 0,039 g atsetaliseeritud produkti **39** saagisega 35%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (tt, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 12.8, 7.8 Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 2H). **Lisa 6**

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.31, 132.35, 131.78, 128.69, 128.24, 125.73, 125.68, 121.21, 120.73, 108.73, 104.57, 103.54, 79.64, 64.85, 64.37, 49.21, 43.49. **Lisa 7**

HRMS m/z: [M + H]⁺ Arvutatud C₂₀H₂₀BrN₂O₄⁺ 431,0601, mõõdetud 431,0582.

5.6 2-(7-bromo-1*H*-indool-1-üül)-3-(2-fenüül-1,3-dioksolan-2-üül)propan-1-amiini süntees

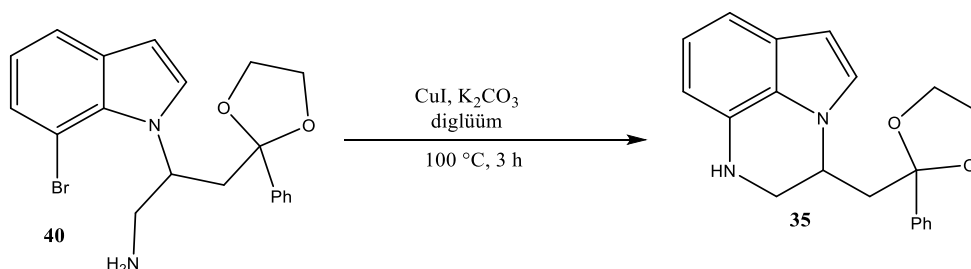


Ümarkolbi lisati eelnevas etapis saadud atsetaliseeritud ühendile **39** (139 mg, 0,322 mmol) 3,22 ml THF/MeOH segu suhtega 3/7. Reaktsiooni atmosfäär vahetati argooni vastu ja seejärel lisati Raney nikkel (47,25 mg, 0,805 mmol). Kolvi külge pandi vesinikku sisaldav õhupall ja reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 22 tundi. Segu filtriti läbi tseliidi kasutades metanooli. Saadud toorprodukt puhastati silikageelil kasutades kolonnkromatograafiat (eluent PE+1% TEA-d/EtOAc 30-90%), andes amiini **40** saagisega 43%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 5H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 6.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.26 – 6.05 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.66 (td, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 2H), 3.34 (dd, $J = 13.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 13.7, 8.8$ Hz, 1H), 2.56 – 2.33 (m, 2H), 1.87 (s, 4H). **Lisa 8**

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141.82, 133.00, 131.78, 128.42, 128.30, 127.89, 125.88, 125.62, 120.72, 120.66, 108.98, 104.01, 103.48, 64.67, 64.24, 51.93, 46.35, 44.03. **Lisa 9**

5.7 3-((2-fenüül-1,3dioksalaan-2-üül)metüül-2,3-dihüdro-1*H*-pürrolo[1,2,3-*de*]kinoksaliini süntees



Viaali, eelnevas etapis saadud amiiniga **40** (0,1371 mmol, 0,055 g), lisati CuI (0,1371 mmol, 2,6 mg) ja K_2CO_3 (0,2792 mmol, 37,9 mg). Viaali atmosfäär vahetati argooni vastu ja seejärel lisati diglüüm (23,9348 mmol, 3,42 ml). Segu kuumutati temperatuuril 100 °C 3 tundi. Saadud segu puhastati silikageelil kasutades kolonnkromatograafiat (eluent PE+DCM 1:1/MeOH 5-20%).

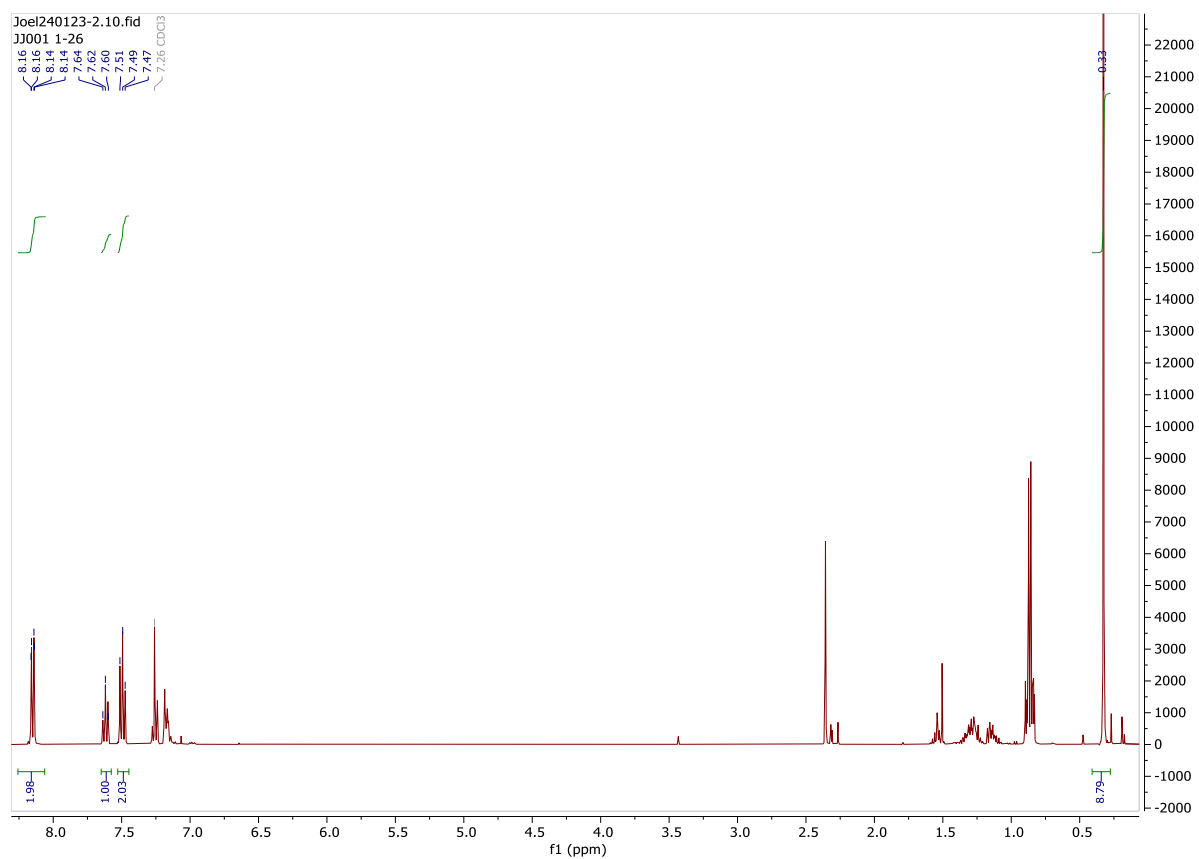
Tänuavaldus

Eelkõige tänan oma juhendajat Kristin Erkmani juhendamise, praktiliste ja teoreetiliste nõuannete ning keeleliste soovitude eest. Lisaks soovin tänada Tatsiana Jarg-i ja Ivar Järvingut massianalüüside läbiviimise eest. Tänan Tõnis Kangerit võimaluse eest katalüüsi uurimisrühmas tööd teha.

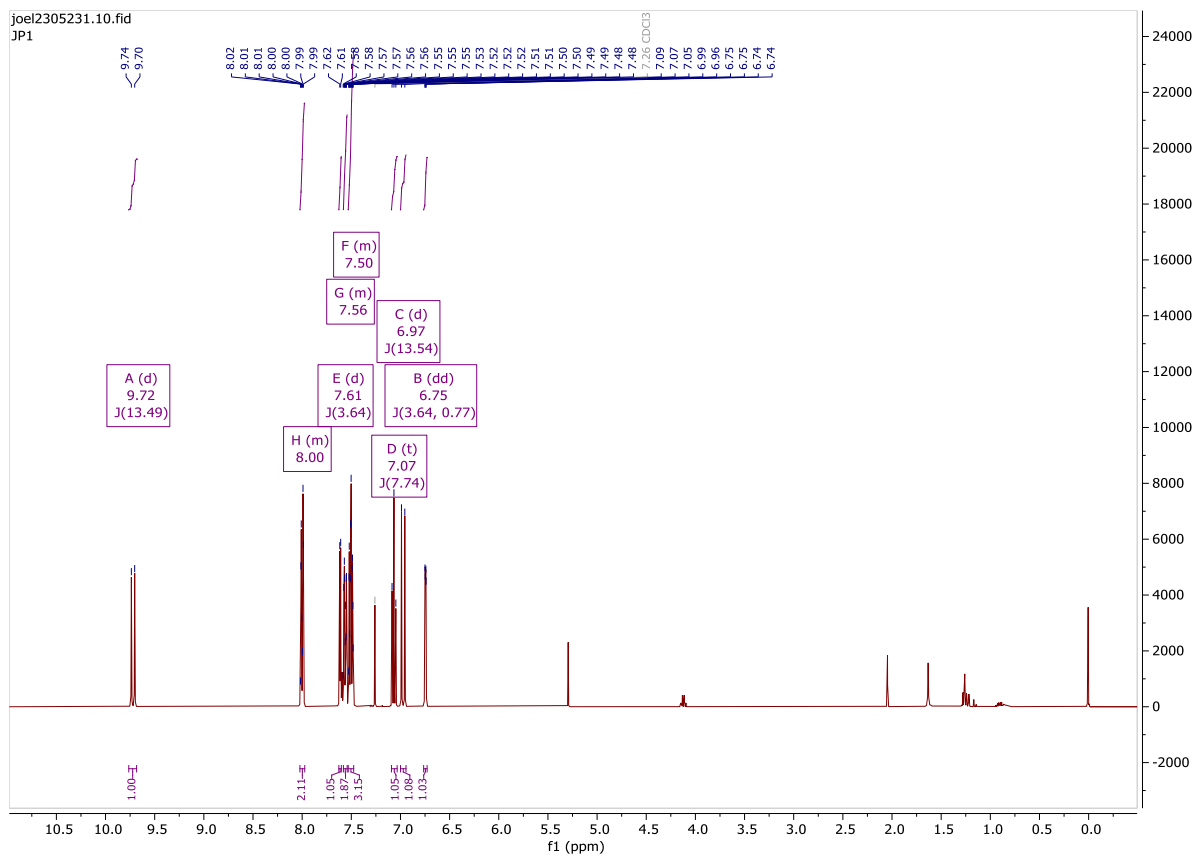
Kasutatud kirjandus

1. Humphrey, G. R. & Kuethe, J. T. Practical methodologies for the synthesis of indoles. *Chemical Reviews* vol. 106 2875–2911 Preprint at <https://doi.org/10.1021/cr0505270> (2006).
2. Trubitsõn, D. & Kanger, T. Enantioselective catalytic synthesis of N-alkylated indoles. *Symmetry* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3390/sym12071184> (2020).
3. Singh, T. P. & Singh, O. M. Recent Progress in Biological Activities of Indole and Indole Alkaloids. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **18**, (2017).
4. Padín, D., Varela, J. A. & Saá, C. Ruthenium-Catalyzed Tandem Carbene/Alkyne Metathesis/N-H Insertion: Synthesis of Benzofused Six-Membered Azaheterocycles. *Org Lett* **22**, 2621–2625 (2020).
5. Li, P. *et al.* Discovery of a tetracyclic quinoxaline derivative as a potent and orally active multifunctional drug candidate for the treatment of neuropsychiatric and neurological disorders. *J Med Chem* **57**, 2670–2682 (2014).
6. Li, J. J. *Name Reactions A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*. (SPRINGER, 2003).
7. Suschitzky, H., Wakefield, B. J. & Whittaker, R. A. Synthesis of quinoxalinones by the reaction of o-phenylenediamines with dimethyl acetylenedicarboxylate. *J Chem Soc Perkin 1* 401–403 (1975) doi:10.1039/P19750000401.
8. Bell, I. & Stump, C. A. TRICYCLIC ANILIDE HETEROCYCLIC CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS. (2008).
9. Parham, A., Plfumm, C. & Brocke, C. COMPOUNDS FOR ELECTRONIC DEVICES. (2017).
10. Trubitsõn, D. *et al.* Enantioselective Organocatalytic Michael Addition to Unsaturated Indolyl Ketones. *Org Lett* **23**, 1820–1824 (2021).
11. Karpov, A. S. & Müller, T. J. J. New Entry to a Three-Component Pyrimidine Synthesis by TMS–Ynones via Sonogashira Coupling. *Org Lett* **5**, 3451–3454 (2003).
12. Tu, K. N., Kim, S. & Blum, S. A. Copper-Catalyzed Aminoboration from Hydrazones To Generate Borylated Pyrazoles. *Org Lett* **21**, 1283–1286 (2019).
13. Trubitsõn, D. *et al.* Enantioselective Organocatalytic Michael Addition to Unsaturated Indolyl Ketones. *Org Lett* **23**, 1820–1824 (2021).
14. Kocienski, P. *Protecting Groups*. (Georg Thieme Verlag, 2004).
15. Banik, B. K., Chapa, M., Marquez, J. & Cardona, M. A remarkable iodine-catalyzed protection of carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett* **46**, 2341–2343 (2005).
16. Maity, P. & Mukhopadhyay, C. Intramolecular Ullmann-type C–N coupling for the synthesis of substituted benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrrolo[3,4-c]pyridines. *Tetrahedron* **75**, (2019).
17. Mastalir, Á. & Molnár, Á. On the Current Status of Ullmann-Type N-Arylation Reactions Promoted by Heterogeneous Catalysts. *Inorganics* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3390/inorganics11070276> (2023).

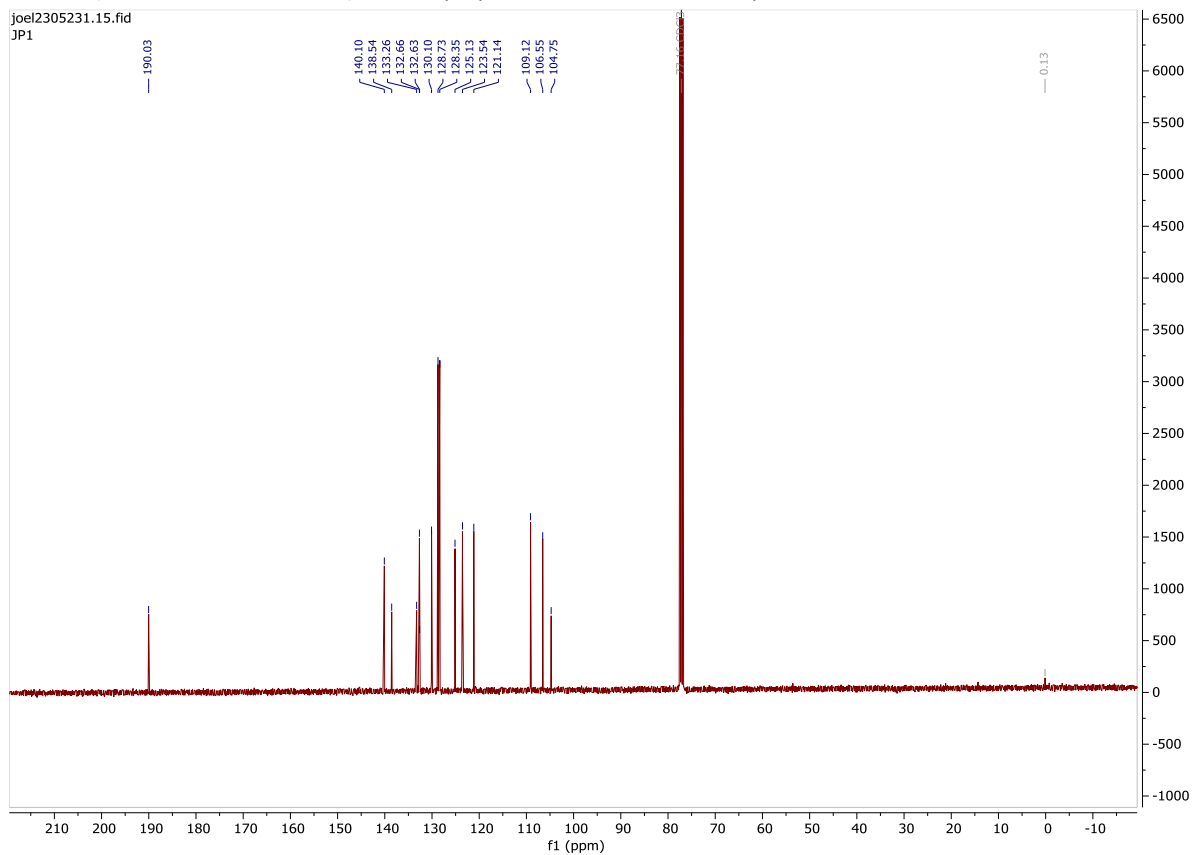
Lisad



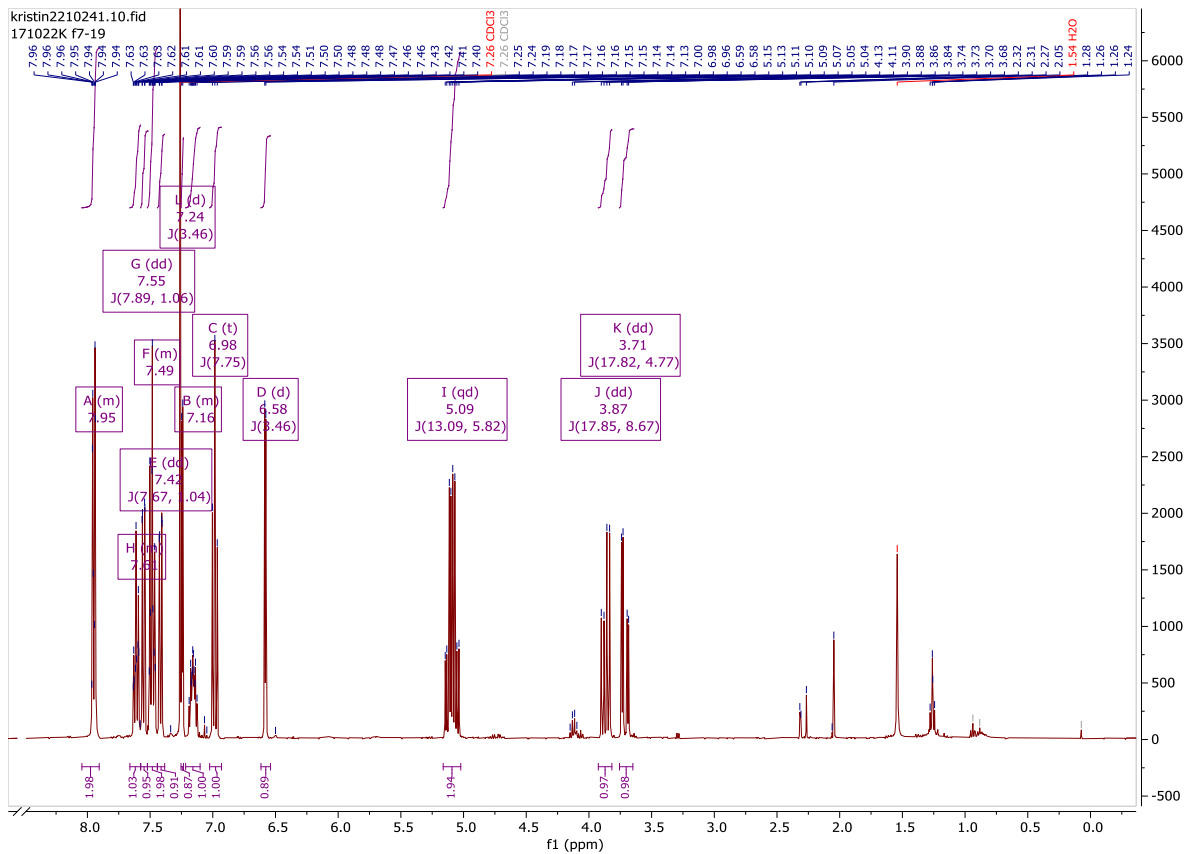
Lisa 1. 1-fenüül-3-(trimetüülsilüül)-2-propüün-1-ooni **42** ¹H NMR spekter.



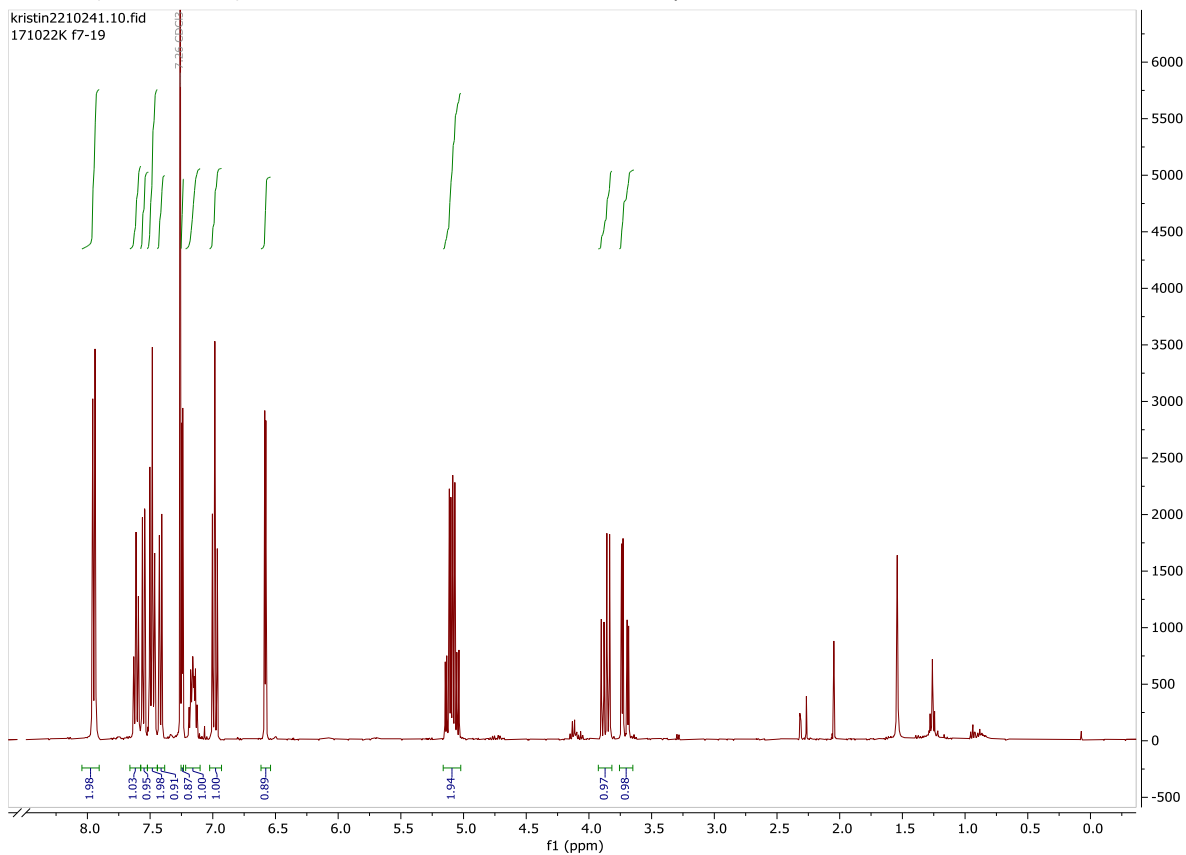
Lisa 2. 3-(7-bromo-1H-indool-1-üül)-1-fenüülprop-2-eeen-1-ooni **37** ¹H NMR spekter.



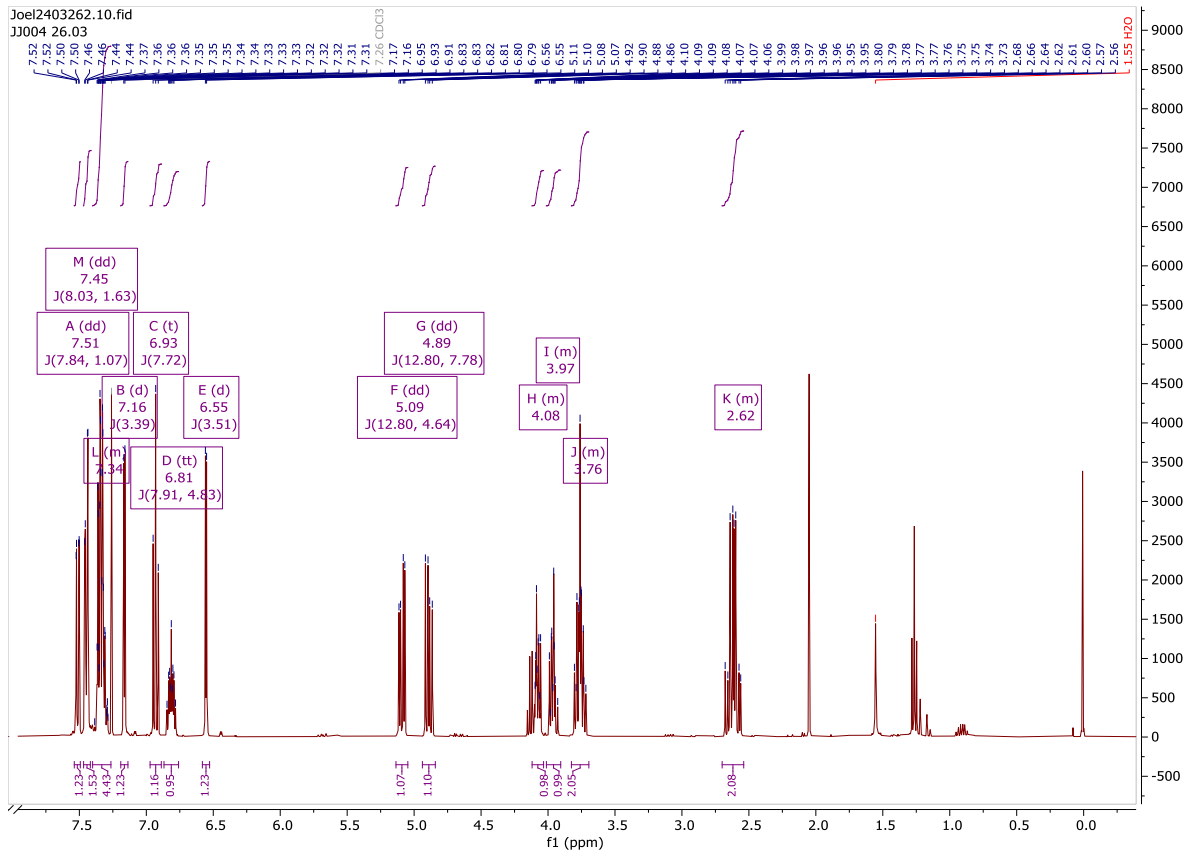
Lisa 3. 3-(7-bromo-1H-indool-1-üül)-1-fenüülprop-2-eeen-1-ooni **37** ¹³C NMR spekter.



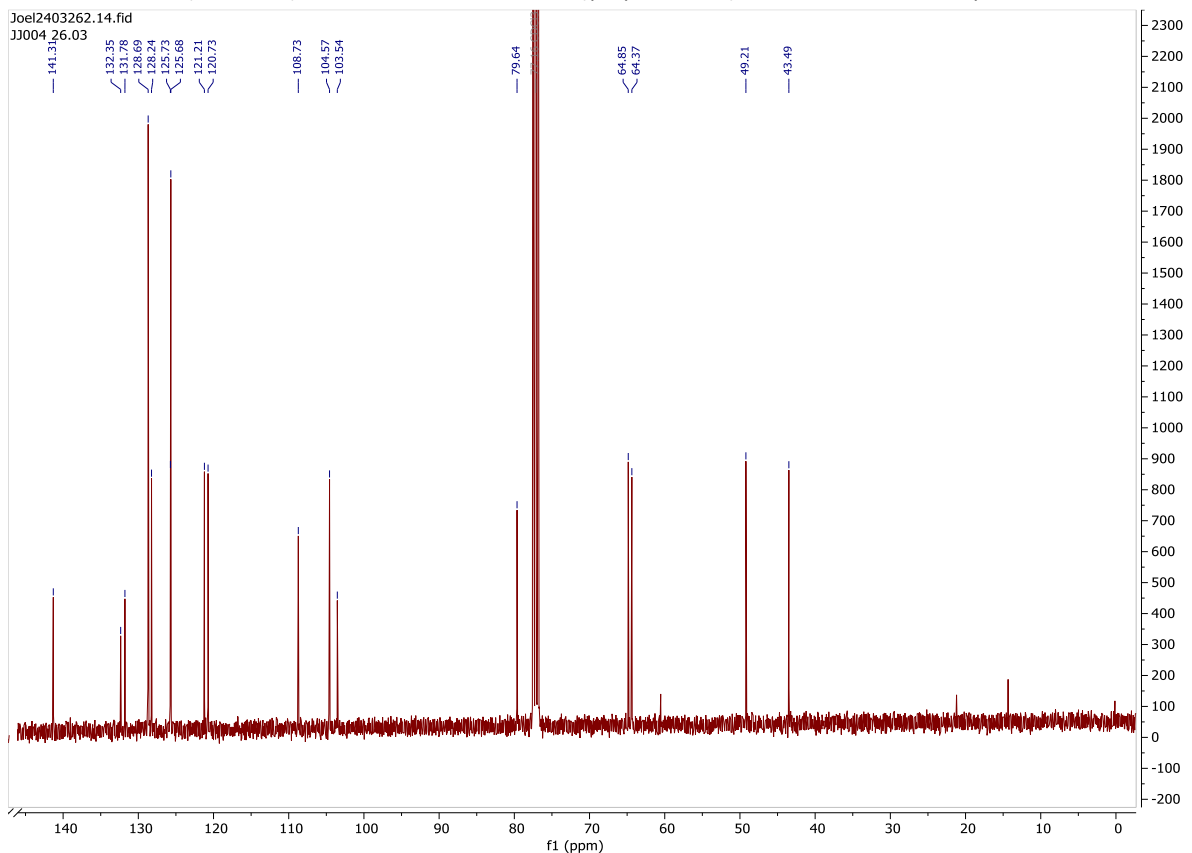
Lisa 4. 3-(1H-indool-üül)-4-nitro-1-fenüülbutaan-1-ooni **38** ¹H NMR spekter.



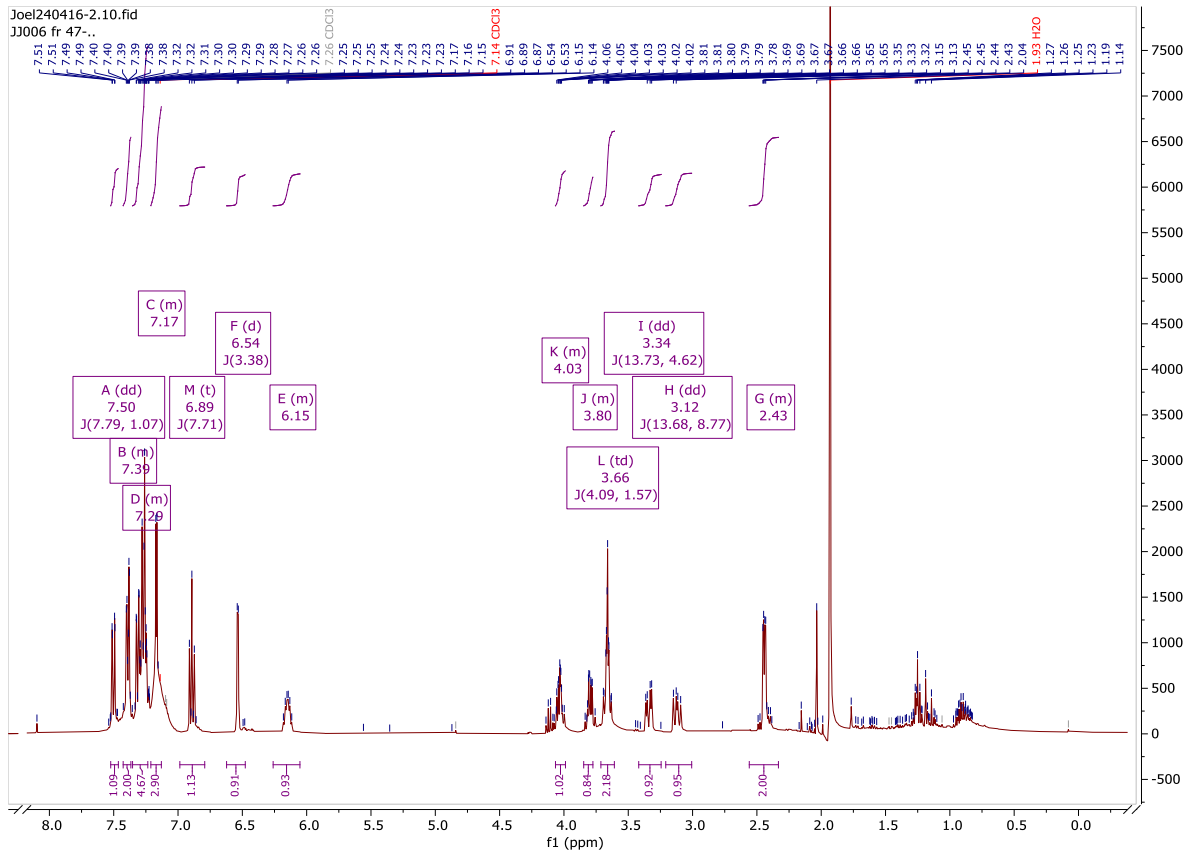
Lisa 5. 3-(1H-indool-üül)-4-nitro-1-fenüülbutaan-1-ooni **38** ¹³C NMR spekter.



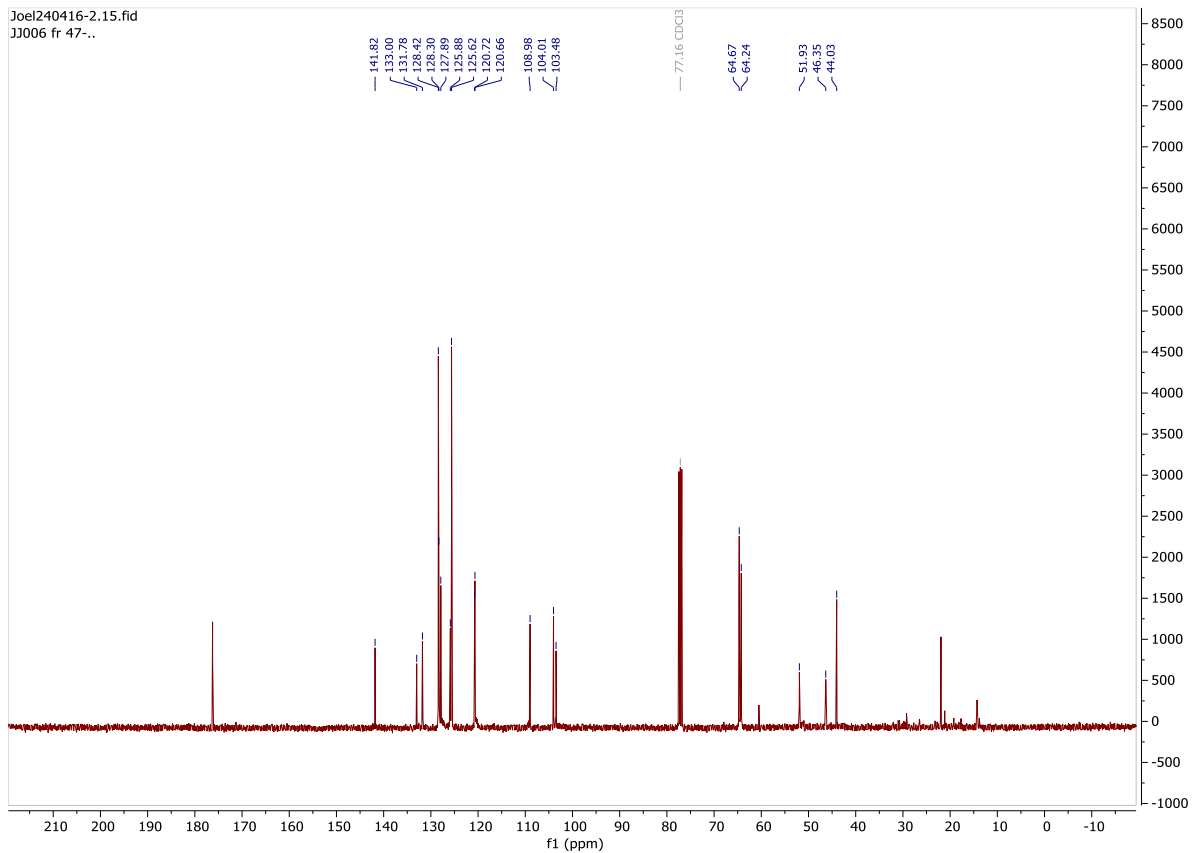
Lisa 6. 7-bromo-1-(1-nitro-3-(2-fenüül-1,3-dioksalaan-2-üül)propan-2-üül)-1H-indooli **39** ^1H NMR spekter.



Lisa 7. 7-bromo-1-(1-nitro-3-(2-fenüül-1,3-dioksalaan-2-üül)propan-2-üül)-1H-indooli **39** ^{13}C NMR spekter.



Lisa 8. 2-(7-bromo-1H-indool-1-üül)-3-(2-fenüül-1,3-dioksolan-2-üül)propaan-1-amiini **40** ¹H NMR spekter.



Lisa 9. 2-(7-bromo-1H-indool-1-üül)-3-(2-fenüül-1,3-dioksolan-2-üül)propaan-1-amiini **40** ¹³C NMR spekter.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks¹

Mina Joel Pärnamets

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „2,3-DIHÜDRO-1H-PÜRROLO[1,2,3-*de*]KINOKSALIINI DERIVAADI SÜNTEES“, mille juhendaja on Kristin Erkman,

1.1 reprodutseerimiseks lõputöö säilitamise ja elektroonse avaldamise eesmärgil, sh Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogusse lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tallinna Tehnikaülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogu kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. Olen teadlik, et käesoleva lihtlitsentsi punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest ning muudest õigusaktidest tulenevaid õigusi.

28.05.2024

¹ Lihtlitsents ei kehti juurdepääsupiirangu kehtivuse ajal vastavalt üliõpilase taotlusele lõputööle juurdepääsupiirangu kehtestamiseks, mis on allkirjastatud teaduskonna dekaani poolt, välja arvatud ülikooli õigus lõputööd reprodutseerida üksnes säilitamise eesmärgil. Kui lõputöö on loonud kaks või enam isikut oma ühise loomingulise tegevusega ning lõputöö kaas- või ühisautor(id) ei ole andnud lõputööd kaitsvale üliõpilasele kindlaksmääratud tähtajaks nõusolekut lõputöö reprodutseerimiseks ja avalikustamiseks vastavalt lihtlitsentsi punktidele 1.1. ja 1.2, siis lihtlitsents nimetatud tähtaja jooksul ei kehti.