

# VU Research Portal

## Isocyanides' Latest Trick:

Vlaar, T.

2014

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Vlaar, T. (2014). *Isocyanides' Latest Trick: Palladium-Catalyzed Imidoylative Cross-Coupling Reactions*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

## Het Nieuwste Trucje van Isocyanides:

### *Palladiumgekatalyseerde Imidoylatieve Cross-Koppelingreacties*

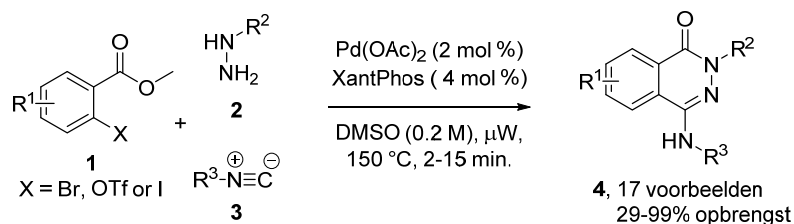
Chemische synthese is een vergevorderde wetenschap die gebruikt kan worden om de meeste complexe verbindingen die in de natuur voorkomen te synthetiseren door middel van een lineaire totaalsynthese. De uitdaging voor de toekomst is om deze complexe verbindingen op een efficiëntere en goedkopere manier te maken. Hierdoor kunnen complexere stoffen gebruikt worden in de industrie en academische wereld. De 'stap-economie' speelt hierbij een belangrijke rol, aangezien de toegankelijkheid van verbindingen sterk afhankelijk is van het aantal benodigde stappen om ze te maken. Daarnaast is er ook minder oplosmiddel en energie nodig om waardevolle fijnchemicaliën te maken als er minder synthetische stappen nodig zijn. Dit helpt het milieu te beschermen. Om deze uitdagingen het hoofd te bieden zijn cascadereducties een belangrijk middel. Cascadereducties zijn sequenties van transformaties waarbij het product van de eerste stap het uitgangsmateriaal vormt van de tweede stap, wiens product weer het substraat is voor de volgende stap en zo verder. Dit proces herhaalt zich tot een product gevormd is dat stabiel is onder de reactiecondities. Het intrinsieke voordeel van zulke cascadereducties is de stap-economie, aangezien meerdere bindingen gevormd worden in één pot.

Palladium is een veelzijdig overgangsmetaal dat met verscheidene functionele groepen nuttige reactiviteit heeft. Als gevolg daarvan zijn Pd-gekatalyseerde cross-koppelingsreacties essentiële methoden om koolstof-koolstofbindingen te maken. De waarde van palladiumkatalyse en vooral de cross-koppelingsreacties is recentelijk gebleken uit de toekenning van de Nobelprijs voor de Scheikunde 2010 aan Heck, Negishi en Suzuki voor de ontwikkeling van hun Pd-gekatalyseerde cross-koppelingsreacties.

Omdat de reactiviteit van palladium goed in kaart is gebracht, is het uitermate geschikt voor cascadereducties. Chemici hebben dan ook veel Pd-gekatalyseerde

cascade reacties ontwikkeld (**Hoofdstuk 1**). Wij zijn geïnteresseerd in het gebruik van isocyanides als C<sub>1</sub> bouwsteen in palladiumkatalyse en hebben enkele nieuwe reacties ontwikkeld gebaseerd op de insertie van isocyanides. Tijdens ons onderzoek is de populariteit van dit onderwerp erg gestegen. Veel andere groepen zijn inmiddels ook begonnen met het gebruiken van isocyanides in palladiumkatalyse (**Hoofdstuk 2**).

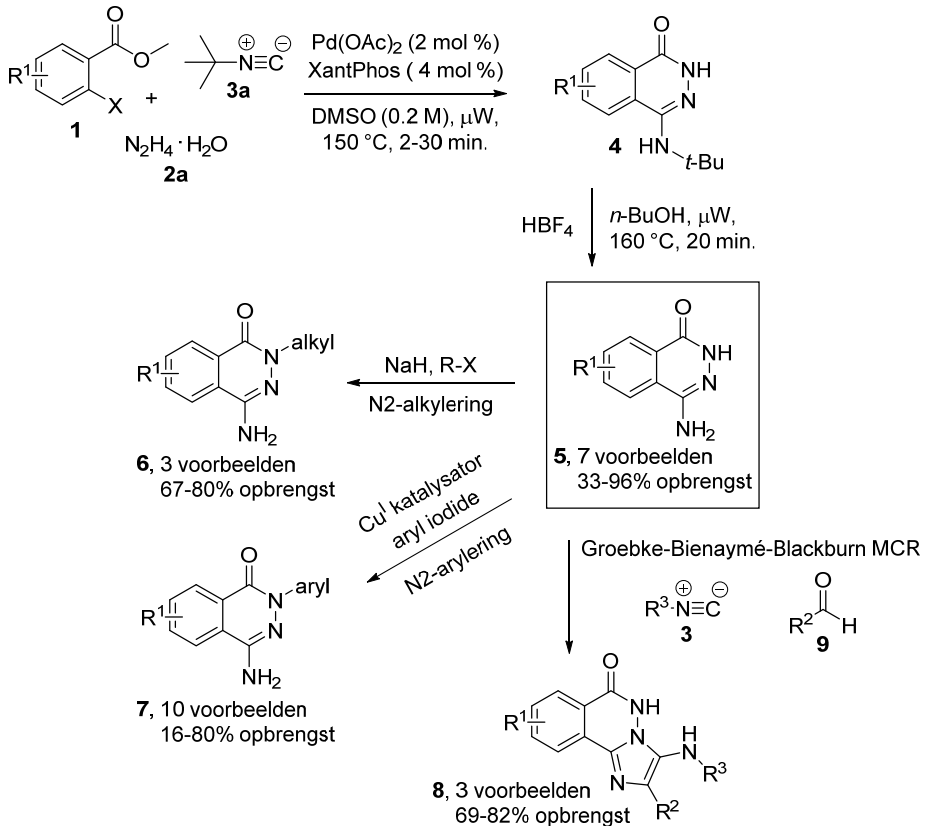
Het meest voorkomende type reactie in dit veld is de amidineren van arylhalides door imidoylatieve cross-koppeling met amines. In 2011 waren er echter pas een paar voorbeelden bekend en wij bedachten een nuttige toepassing van deze chemie in de synthese van heteroaromaten door de amidineren te combineren met een cyclisatiestap. **Hoofdstuk 3** beschrijft hoe we dit concept gerealiseerd hebben door hydrazines, wat erg moeilijke koppelingsreactanten zijn, te gebruiken als aminereactant in de amidineren van 2-halobenzoaten (Schema 1). De ringsluitingsstap vindt plaats door middel van lactamisatie en leidt tot de vorming van 4-aminoftalazin-1(2*H*)-onen (AFOs, **4**) in één enkele reactiestap in slechts vijf minuten. AFOs zijn waardevolle verbindingen in de medicinale chemie en zijn bestudeerd vanwege hun potentie als medicijn tegen onder andere kanker. De klassieke synthese van AFOs is een lange drie- tot vijf-stapssynthese. Onze synthese is niet alleen sneller, maar maakt ook niet symmetrische substitutie van de fenyling mogelijk (R<sup>1</sup> ≠ H). De traditionele chemie die gebruikt wordt om AFOs te maken leidt onvermijdelijk tot regioisomeren, met als gevolg een lage opbrengst en moeilijke zuivering. Onze methode zou daarom erg nuttig kunnen zijn in de toekomst door efficiëntere en meer diverse structuur-activiteitsstudies mogelijk te maken.



**Schema 1.** Pd-gekatalyseerde imidoylatieve cascade synthese van AFOs.

Zoals het geval is in de meeste synthetische strategieën zijn er ook beperkingen in onze cascadesynthese van AFOs. Hoewel het benzoaat (**1**) uitgebreid gevarieerd kan worden, is de reactie gelimiteerd tot tertiaire alifatische isocyanides (**3**) en zijn monogesubstitueerde hydrazines (**2**) moeilijk verkrijgbaar. We waren in staat deze beperkingen te overwinnen door de *tert*-butyl group afkomstig van het isocyanide in een quasi één-pots methode te verwijderen (**Hoofdstuk 4**, Schema 2). Het bleek noodzakelijk om een ander oplosmiddel te gebruiken, maar er was geen zuivering

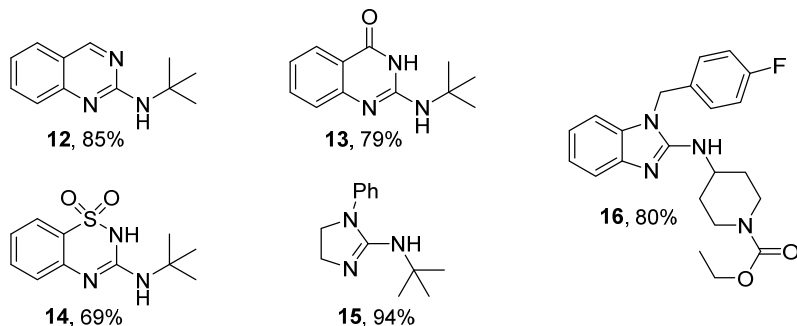
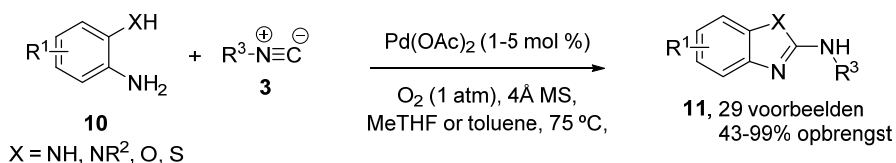
nodig na de Pd-gekatalyseerd reactie. De producten die we op deze manier verkregen (**5**) hebben twee verschillende nucleofiele groepen. Het is gemakkelijk deze selectief te alkyleren of aryleren op de zuurdere N2-positie. Op deze manier is een twee-stapssynthese ontwikkeld die resulteert in sterk gefunctionaliseerde AFOs met een vrij amine op de 4-positie (**6** en **7**), die naar wens gederiviseerd kan worden. Om de kracht van multicomponentreacties te demonstreren hebben we laten zien dat **5** gebruikt kan worden in de complexiteitgenererende Groebke-Bienaymé-Blackburn reactie om tricyclische producten (**8**) te verkrijgen in slechts twee stappen vanuit commercieel verkrijgbare stoffen.



Schema 2. Vervolgchemie met AFOs.

Cyclische guanidines hebben een grote diversiteit aan biologische activiteit en komen dan ook voor in medicijnen tegen verschillende aandoeningen. De meest toegepaste syntheses van dit type verbindingen hebben behoorlijke nadelen, zoals de verkrijgbaarheid en toxiciteit van reactanten en een slechte scope en/of productrange.

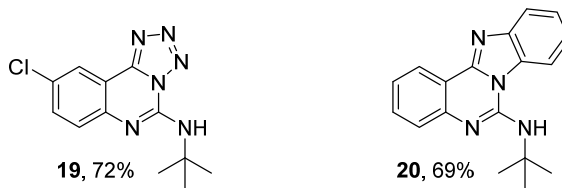
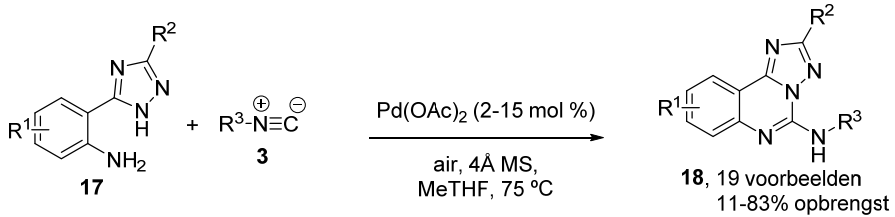
Bovendien hebben deze procedures een slechte atoom- en/of stap-efficiëntie, wat ze erg onaantrekkelijk maakt vanuit een duurzaamheidsperspectief. In **Hoofdstuk 5** is een nieuwe methode naar guanidine-bevattende heteroaromaten beschreven, gebaseerd op Pd-gekatalyseerde isocyanide insertie. Een grote variatie bisnucleofielen (**10**) kan oxidatief gekoppeld worden met isocyanides door gebruik te maken van een simpele Pd<sup>II</sup> katalysator (Schema 3). Het meest opmerkelijke is dat de condities buitengewoon duurzaam zijn door de lage hoeveelheid katalysator, het hernieuwbare oplosmiddel en de afwezigheid van base. Moleculair zuurstof, de meest voorkomende en duurzaamste oxidator, is de stoichiometrische oxidator en alleen water wordt gevormd als bijproduct. Het nut van deze methode is aangetoond door de synthese van **16**, wat een bekend intermediair is voor de productie van de antihistamines norastemizol en astemizol.



**Schema 3.** Oxidatieve koppeling van bisnucleofielen en isocyanides.

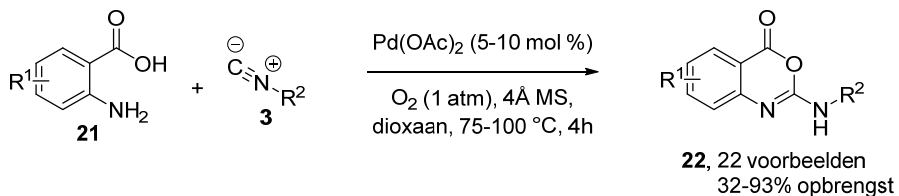
Het is ook mogelijk om een azool als een van de nucleofielen te gebruiken in de oxidatieve koppeling van bisnucleofielen en isocyanides, zoals staat beschreven in **Hoofdstuk 6**. Het gebruik van een azool als nucleofiel in deze reactie resulteert in waardevolle azolo[c]quinazolines als product (Schema 4). Deze verbindingen zijn erg interessant als potentiële medicijnen tegen de ziekte van Parkinson. Het is voor deze substraat klasse niet nodig om een zuurstof atmosfeer te gebruiken; een lucht atmosfeer geeft iets betere resultaten en is veel makkelijker uitvoerbaar vanuit praktisch oogpunt. De vele heteroatomen die in deze producten zitten vormen een uitdaging voor dit soort chemie omdat het meerdere coördinatie mogelijkheden biedt

voor Pd<sup>II</sup>. Het feit dat de oxidatieve guanidine synthese toch relatief makkelijk kan worden toegepast op deze lastige substraten geeft aan hoe breed de toepasbaarheid van deze reactie is.



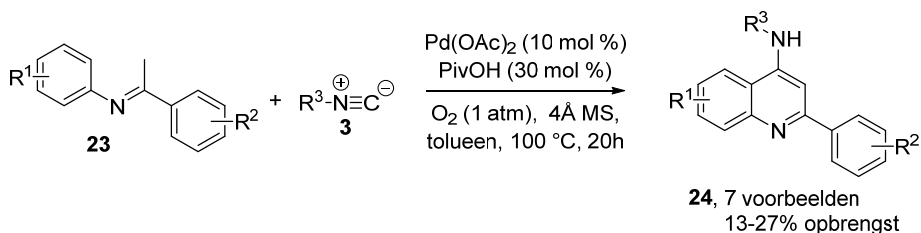
**Scheme 4.** Azolen als nucleofiel in de oxidatieve koppeling van bisnucleofielen en isocyanides.

In **Hoofdstuk 7** laten we zien dat antranilzuren (**21**) ook gekoppeld kunnen worden met isocyanides door middel van oxidatieve Pd<sup>II</sup> katalyse (Schema 5). De 2-aminobenzoxazinonen (**22**) die op deze manier verkregen worden zijn waardevol voor medicinale chemie doeleinden en onze synthese biedt voordelen ten opzichte van bestaande alternatieven. Dit is een erg uitdagende reactie vanwege de gevoeligheid van de producten voor nucleofiele aanval en de neiging van benzoëzuren om decarboxylatieve processen te ondergaan in de aanwezigheid van Pd<sup>II</sup>. Daarnaast is een Pd-gekatalyseerde decarbonylatieve koppeling van benzoëzuren met isocyanides ook een mogelijk probleem. Dit kan zelfs al gebeuren bij 70 °C. Het feit dat de oxidatieve koppeling van bisnucleofielen en isocyanides ook mogelijk is met zulke moeilijke substraten geeft nogmaals aan dat deze chemie breed toepasbaar is.



**Scheme 5.** Oxidatieve synthese van 2-aminobenzoxazinonen.

**Hoofdstuk 8** beschrijft onze pogingen om een imidoylatieve dubbele C-H activeringscascade te ontwikkelen. Dit zou leiden tot een atoom-efficiënte synthese van producten met imine/enamine functionaliteit. Ook zou dit het veld van de imidoylatieve palladium katalyse verder uitbreiden door een nieuwe productklasse makkelijk toegankelijk te maken. We hebben dit doel gerealiseerd door tautomeriseerbare *N*-arylimines (**23**), die relatief makkelijk te activeren zijn op de  $\alpha$ -positie, om te zetten naar 4-aminoquinolines (**24**, Schema 6). Helaas zijn de opbrengsten laag en wordt het substraat niet volledig omgezet, wat aangeeft dat de katalysator gedeactiveerd wordt onder de reactiecondities. Een uitgebreide optimalisatie leidde uiteindelijk niet tot hogere katalytische efficiëntie.



**Schema 6.** Pd-gekatalyseerde imidoylatieve dubbele C-H activatie cascade.

Kortom, de resultaten die zijn beschreven in dit proefschrift bewijzen dat isocyanides veelzijdige en nuttige  $C_1$  bouwstenen zijn in de palladiumkatalyse. De recente golf van interesse in dit veld zal ongetwijfeld tot nieuwe ontwikkelingen en toepassingen van deze chemie leiden. Wij hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van imidoylatieve palladiumkatalyse door de synthese van verscheidene belangrijke heteroaromaten, wat de potentie van deze reacties voor de medicinale chemie bewijst. We hebben ook de oxidatieve koppeling van bisnucleofielen en isocyanides ontdekt, waarmee guandine-bevattende heteroaromaten op een erg duurzame wijze gesynthetiseerd kunnen worden.