

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-831**
(22) Přihlášeno: **22.12.2008**
(40) Zveřejněno: **10.02.2010**
(Věstník č. 6/2010)
(47) Uděleno: **30.12.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **10.02.2010**
(Věstník č. 6/2010)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07C 15/56 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 97/08262 A.

tetrahedron letters, 48, 2007, 2017-2020, XP005890705; tetrahedron letters, 38, 3, 1997, 457-460; tetrahedron letters, 40, 1990, 1993-1996; tetrahedron letters, 49, 8.1.2008, 1455-1457, XP022439746.

(73) Majitel patentu:

Ústav chemických procesů Akademie věd České republiky, Praha 6, CZ

(72) Původce:

Storch Jan Ing., Praha 5, CZ

Čermák Jan Doc. Ing. CSc., Horoměřice, CZ

(74) Zástupce:

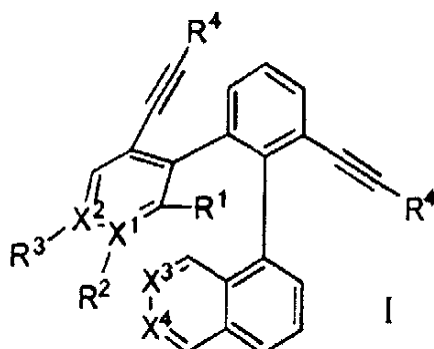
Ing. Petr Řezáč, CSc., Jihozápadní III 1145/4, Praha 4 - Spořilov, 14100

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy racemických substituovaných helicenů

(57) Anotace:

Způsob přípravy racemických substituovaných helicenů cykloizomerací, podle kterého se cykloizomerace provádí v prostředí nepolárních aprotických rozpouštědel, při teplotě 50 až 105 °C za přítomnosti katalyzátoru vybraného ze skupiny chlorid platnatý resp. směsný katalyzátor sestávající z chloridu platnatého a chloridu inditého do dosažení dvojnásobné cykloizomerace látek obecného vzorce I.



Způsob přípravy racemických substituovaných helicenů

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy racemických substituovaných helicenů cykloizomerací.

Dosavadní stav techniky

10

Heliceny byly poprvé připraveny oxidativní fotocyklizací stilbenových prekurzorů za přítomnosti vzduchu a katalytického množství jodu [Tetrahedron Lett. 1967, 8, 743; Tetrahedron 1975, 31, 2135]. Malé množství vznikajícího jodovodíku však působilo redukčně na výchozí reaktanty a již tak malé výtěžky produktů byly ještě snižovány.

15

Zlepšení přinesl Katz vedením reakce za nepřítomnosti vzduchu, použitím stechiometrického množství jodu a mnohonásobného přebytku propylenoxidu k vychytávání vznikajícího jodovodíku [J. Org. Chem. 1991, 56, 3769]. Ani toto zlepšení však nevyvážilo nevýhody spojené s touto fotochemickou metodou. Aby se zabránilo polymeraci výchozích reaktantů je nutné reakci provádět ve velkém zředění tudíž je nevýhodná pro přípravu většího množství požadovaných produktů.

20

Stejný autor přišel s nefotochemickým přístupem využívajícím Diels–Alderovu reakci divinylbenzenů s *p*–benzochinony vedoucí k racemickým helicen bis–chinonům. Tato metoda se stala první praktickou reakcí dovolující přípravu karbo– i hetero [6]helicenů v multigramových množstvích [Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3983; J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10054; US59933700; WO0116252]. Ve stejné skupině byl také vyvinut postup k funkcionalizaci uhlíků 1,2 a $\omega,(\omega-1)$ [J. Org. Chem., 2003, 68, 8539].

25

Jiná metoda je založena na cyklotrimerizaci aromatických triynů. Vznikající [6]heliceny byly dehydrogenovány s 2,3–dichlor–5,6–dikyano–*p*–benzochinonem nebo trifenyلكarbenium tetrafluoroboratem [J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 9175; J. Org. Chem. 2003, 68, 5193]. Později byla navržena izomerační reakce *cis,cis* – dientriynů, která přímo vede k [6]helicenům bez nutnosti dehydrogenace [Collect. Czech. Chem. Commun. 2003, 68, 917; Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1993; J. Org. Chem. 1998, 63, 4046].

35

Další metoda se opírá o metatézi alkenů. Pro převedení naftyl–fenantrolových skeletů, které vznikají oxidativním spojením příslušných hydroxy derivátů, na heliceny autoři používají katalyzátor na bázi ruthenia [Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 2923].

40

Poslední významná metoda vychází ze stilbenových prekurzorů, avšak namísto fotocyklizace se využívá dvojnásobné C–H arylace katalyzované komplexy palladia. Dovoluje přípravu [6]helicenů ve výtěžcích 30 % a je vhodná zejména pro přípravu elektronově deficitních helicenů [J. Org. Chem. 2007, 72, 7406–7408].

45

Azaheliceny patří do skupiny helicenů, skládají se z jednoho či více pyridinových kruhů, taktéž tvoří šroubovici a jsou chirální. Dosud je v literatuře popsáno jen několik syntetických postupů, vesměs fotochemických, vedoucích k azahelicenům složených ze čtyř až pěti kruhů. Aza[6]heliceny jsou v literatuře méně popsány a jejich syntéza se opět opírá o fotocyklizaci různých stilbenových prekurzorů obsahujících pyridinový kruh [Tetrahedron Lett. 1994, 35, 8357; Tetrahedron Lett. 2008, 49, 4092]. Dosud jediným nefotochemickým přístupem k přípravě 1– a 2–aza[6]helice-
50
cenu je cyklotrimerizace triynů obsahujících pyridinový kruh zmíněná výše [Journal of Mass Spectrometry, 2007, 42, 1233].

55

Pro přípravu [6]helicenů je tedy možné volit ze čtyř hlavních nefotochemických metod. I ty však mají své nevýhody. Možnosti substituce terminálních kruhů u Diels–Alderovy reakce vedoucí

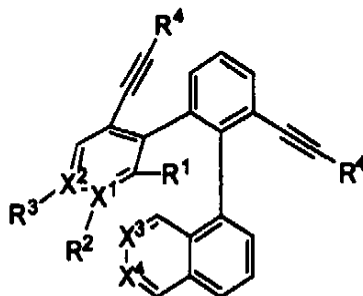
k helicen bis-chinonům je omezena. Taktéž metatéza naftyl-fenantrolových skeletů zatím nedovoluje z důvodů dostupnosti jednotlivých prekurzorů substituci [6]helicenu. C–H aryací stilbenových prekurzorů je možné připravit [6]heliceny pouze s elektron-akceptorními skupinami na terminálních kruzích, jako je fluor ve výtěžcích okolo 30 %. Elektron-donorní skupiny, jako je methoxy skupina, reakci znemožňují. Poslední volbou zůstává cyklotrimerizace dientriynů. Tato metoda je mezi výše zmíněnými nejuniverzálnější. Dovoluje substituci na terminálních kruzích i na některých mimo ně a dovoluje také přípravu azahelicenů. Nevýhodou je však zdlouhavá příprava jednotlivých benzenových, naftalenových či pyridinových prekurzorů, pokud jsou synteticky vůbec dostupné.

Potenciální využití helicenů je vzhledem k jejich vlastnostem široké. Kombinace chiralit a vysoce delokalizovaného π – elektronového systému dává těmto molekulám výjimečné elektronické [J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 7272; J. Chem. Phys. 2004, 120, 2042; J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 8656] a optické vlastnosti [J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1717; Chem. Phys. Lett. 1999, 301, 493; J. Chem. Phys. 1998, 108, 1301]. Mohou být využity jako kapalně krystalické látky [J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 9541], v enantiosektivní katalýze [Angew Chem., Int. Ed. 2001, 40, 1096; J. Org. Chem. 2000, 65, 815; J. Organomet. Chem. 2000, 603, 105; Chem. Commun. 2008, 850], molekulárním rozpoznávání [Tetrahedron 2001, 57, 2515; Org. Lett. 2000, 2, 3169; J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10027; Helv. Chim. Acta 1993, 76, 2757; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1990, 1, 271] a v oblasti molekulárních strojů a součástek [ChemPhysChem 2008, 9, 1117; J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 376]. V závislosti na poloměru šroubovice byl předpovězen polovodivý nebo kovový charakter [Chem. Phys. Lett. 1999, 301, 493], což tyto látky předurčuje k využití v molekulární elektronice [Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4378]. Nedávno byla pozorována jejich schopnost vázat se na specifické struktury DNA [J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 6566; Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3213].

Podstata vynálezu

Úlohou vynálezu je připravit [6]heliceny a heteroanalogy substituované na jakémkoliv kruhu s maximálním výtěžkem dvojnásobné cykloizomerace a se snadno synteticky dostupnými výchozími látkami – prekurzory.

Podstata vynálezu způsobu přípravy racemických substituovaných helicenů cykloizomerací, který splňuje výše uvedenou úlohu spočívá v tom, že cykloizomerace se provádí v prostředí nepolárních aprotických rozpouštědel při teplotě 50 až 105 °C za přítomnosti katalyzátoru složeného z chloridu platnatého a chloridu inditého do dosažení dvojnásobné cykloizomerace látek obecného vzorce I:



I

typu A, kde: R^1 je H, OH, OCH_3 a R^2 a R^3 jsou H a R^4 je CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, X^1 , X^2 , X^3 a X^4 jsou CH, nebo R^2 je H, OH, OCH_3 a R^1 a R^3 jsou H a R^4 je CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$ a X^1 , X^2 , X^3 a X^4 jsou CH, nebo R^3 je H, OH,

OCH₃ nebo R¹ a R² jsou H a R⁴ je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃ a X¹, X², X³ a X⁴ jsou CH;

5 typu B, kde: R¹ a R³ jsou H, R² chybí, R⁴ je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃ a X¹, je N, X², CH, X³ je CH a X⁴ je CH;

typu C, kde: R¹ a R³ jsou H, R² chybí, R⁴ je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, X¹ je N, X² je CH, X³ je N, a X⁴ je CH;

10 typu D, kde: d) R¹ a R² jsou H, R³ chybí, R⁴ je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, a X¹ je CH, X² je N, X³ je CH a X⁴ je N;

typu E, kde: R¹ a R³ jsou H, R² chybí, R⁴ je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, X¹ je N, X² je CH, X³ je CH a X⁴ je N.

15

Následujícími způsoby lze podstatu vynálezu dále rozvíjet respektive konkretizovat.

Jako nepolární aprotické rozpouštědlem je výhodné použít toluen.

20 Množství katalyzátoru k látce I je s výhodou v rozmezí 1 až 10 % mol.

Způsobem podle vynálezu lze připravit [6]heliceny a heteroanalogy substituované na jakémkoliv kruhu s výtěžkem dvojnásobné cykloizomerace okolo 80 %, přičemž příprava jednotlivých synteticky dosažitelných prekurzorů není složitá. Přítomnost alkylových skupin dovoluje další funk-

25

Popis obrázků na výkrese

30 Na připojeném výkrese jsou uvedeny strukturní vzorce finálních produktů a skupiny výchozích látek – prekurzorů, kde: obr. 1 představuje strukturní vzorce finálních produktů; obr. 2 představuje základní strukturní vzorec výchozí látky – prekurzoru.

Příklady provedení vynálezu

35

Příklad 1

40 Příprava 1-methoxy-6,10-dimethyl [6]helicenu strukturního vzorce 1 na obr. 1

Látka typu A: (2'-methoxy-3,6'-di(propyn-1-yl)bifeny-2-yl)naftalen (0,5 g) se rozpustí v toluenu (10 ml), přidá se bezvodý chlorid platnatý (35 mg) a směs se míchá 20 h při teplotě 90 °C. Po této době se směs odpaří do sucha a provede sloupcová chromatografie (Silika gel 60)

45

s mobilní fází hexan:chloroform (3:1). Tímto způsobem se získá 0,4 g (80 %) požadovaného produktu. R_f je 0,33.

Příklad 2

50

Příprava 2-aza-6,10-dimethyl[6]helicenu strukturního vzorce 2 na obr. 1.

Látka typu B: 3-[2-(naft-1-yl)-3-(propyn-1-yl)fenyl]-4-(propyn-1-yl)pyridin (0,4 g) se rozpustí v toluenu (10 ml), přidá se bezvodý chlorid platnatý (30 mg) a bezvodý chlorid indity (25 mg) a směs se míchá 20 h při teplotě 90 °C. Po této době se směs odpaří do sucha a provede

55

sloupcová chromatografie (Silika gel 60) s mobilní fází ethylester kyseliny octové:heptan (2:1). Tímto způsobem se získá 0,31 g (78 %) požadovaného produktu. R_f je 0,4.

5 Příklad 3

Příprava 2,15-diaza-6,10-dimethyl[6]helicenu strukturního vzorce 3 na obr. 1.

10 Látka byla přepravena stejným způsobem jako v příkladu 2. Výchozím prekurzorem reakce byla látka typu C: 8-(2-(propyn-1-yl)-6-(4-(propyn-1-yl)pyrid-3-yl)fenyl)isochinolin s totožnými navážkami.

15 Příklad 4

Příprava 3,14-diaza-6,10-dimethyl[6]helicenu strukturního vzorce 4 na obr. 1.

Podle příkladu 2 byla do reakce vzata látka typu D: 5-(2-(propyn-1-yl)-6-(3-(propyn-1-yl)-pyrid-4-yl)fenyl)isochinolin s totožnými navážkami.

20

Příklad 5

Příprava 2,14-diaza-6,10-dimethyl[6]helicenu strukturního vzorce 5 na obr. 1.

25

Podle příkladu 2 byla do reakce vzata látka typu E: 5-(2-(propyn-1-yl)-6-(4-(propyn-1-yl)-pyrid-3-yl)fenyl)isochinolin s totožnými navážkami.

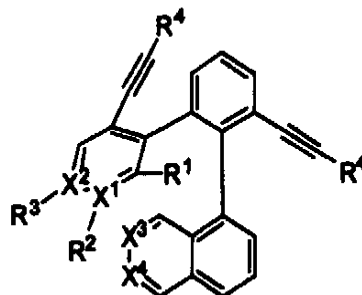
30 Průmyslová využitelnost

Vynález je využitelný k přípravě uvedených typů helicenu, které lze použít jako kapalně krystalické látky, v enantioselektivní katalýze, při molekulárním rozpoznávání, v oblasti molekulárních strojů a součástí a perspektivně v molekulární elektronice.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy racemických substituovaných helicenů cykloizomerací, **v y z n a ě n ý t í m**, že cykloizomerace se provádí v prostředí nepolárních aprotických rozpouštědel při teplotě 50 až 105 °C, za katalýzy chloridem platnatým resp. směsným katalyzátorem sestávajícím z chloridu platnatého a chloridu inditého do dosažení dvojnásobné cykloizomerace látek obecného vzorce I:



I

- typu A, kde: R^1 je H, OH, OCH₃ a R^2 a R^3 jsou H a R^4 je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, X^1 , X^2 , X^3 a X^4 jsou CH, nebo R^2 je H, OH, OCH₃ a R^1 a R^3 jsou H a R^4 je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃ a X^1 , X^2 , X^3 a X^4 jsou CH, nebo R^3 je H, OH, OCH₃ nebo R^1 a R^2 jsou H a R^4 je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃ a X^1 , X^2 , X^3 a X^4 jsou CH;

- typu B, kde: R^1 a R^3 jsou H, R^2 chybí, R^4 je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃ a X^1 je N, X^2 je CH, X^3 je CH a X^4 je CH;

- typu C, kde: R^1 a R^3 jsou H, R^2 chybí, R^4 je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, X^1 je N, X^2 je CH, X^3 je N, a X^4 je CH;

- typu D, kde: d) R^1 a R^2 jsou H, R^3 chybí, R^4 je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, a X^1 je CH, X^2 je N, X^3 je CH a X^4 je N;

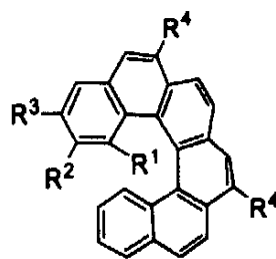
- typu E, kde: R^1 a R^3 jsou H, R^2 chybí, R^4 je CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, X^1 je N, X^2 je CH, X^3 je CH a X^4 je N.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že nepolárním aprotickým rozpouštědlem je toluen.

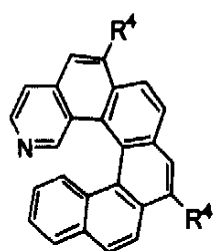
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že množství katalyzátoru k látce I je v rozmezí 1 až 10 % molárních.

I výkres

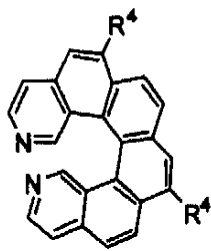
obr. 1



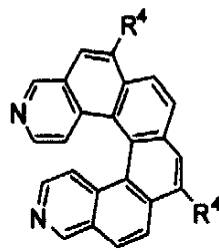
1



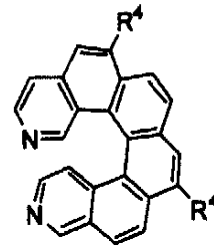
2



3

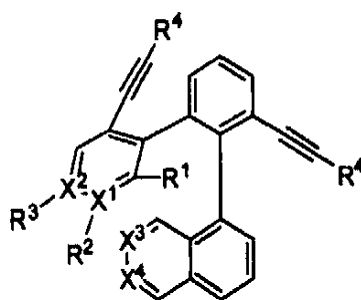


4



5

obr. 2



I

 Konec dokumentu
