

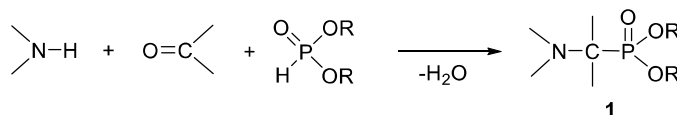
KABACHNIK–FIELDS- ÉS BIGINELLI-REAKCIÓK TANULMÁNYOZÁSA MIKROHULLÁMÚ REAKTORBAN

Tóth Nóra, Hümpfner Evelyn, Rávai Bettina, Tajti Ádám, Bálint Erika

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111
Budapest, Budafoki út 8.*

Kutatómunkánk során különféle foszfonát oldalláncot tartalmazó *N*-heterociklusok előállítását tűztük ki célul olyan többkomponensű kondenzációkkal, mint például a Kabachnik–Fields- vagy a Biginelli-reakció. A multikomponensű reakciók nagy jelentőséggel bírnak a gyógyszerkutatás területén, ugyanis egyszerűen és gyorsan állíthatók elő nagy méretű molekulakönyvtárak, könnyen hozzáférhető, általában olcsó kiindulási anyagokból.[1]

A Kabachnik–Fields-reakciót egymástól függetlenül fedezték fel Kabachnik [2] és Fields [3] kutatók. A reakció termékei az α -aminofoszfonátok (**1**), melyek egy lépésben állíthatók elő egy amin, egy oxo-vegyület és egy $>P(O)H$ reagens kondenzációjával (*1. ábra*).

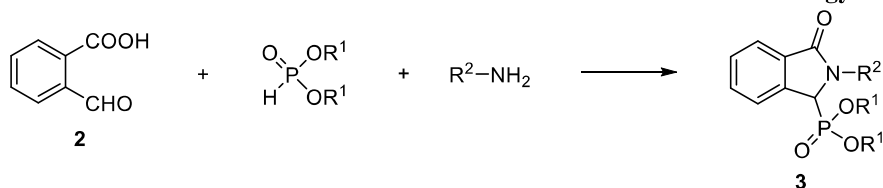


1. ábra: A Kabachnik–Fields-reakció általános sémája

Az α -aminofoszfonátok (**1**) az α -aminosavak bioizosztérjeiként széleskörű biológiai aktivitással rendelkeznek (antibakteriális-, vírusellenes- vagy rákellenesszerek), ezenkívül növényvédőszerként és ééégsgátlókként is lehetnek.[4-8] A kondenzáció megvalósítására számos példa található az irodalomban. A legtöbb esetben különböző katalizátorok és oldószerként jelenlétében hajtották végre a reakciót.[9,10] Kutatócsoportunkban a Kabachnik–Fields-reakció megvalósítására egy hatékony, katalizátor és oldószermentes eljárást dolgoztak ki mikrohullámú (MW) reaktorban.[11]

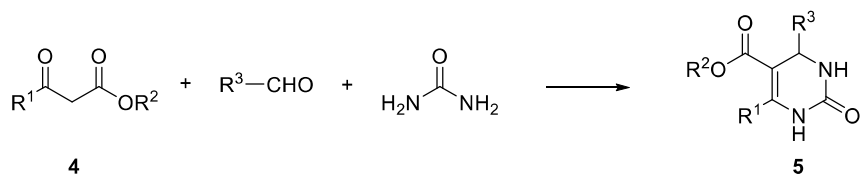
Kutatómunkánk során izoindolin-foszfonátokat (**3**) kívántunk előállítani a 2-formil-benzoésav (**2**) Kabachnik–Fields-reakcióját követő gyűrűzárásával, melyre az irodalomban csupán néhány példa található (*1. táblázat*). Milyen és kutatócsoportja többféle dialkil-foszfit, szubsztituált anilinnel, benzil-aminnal, heptil-aminnal és tercierbutil-aminnal tanulmányozta a 2-formil-benzoésav (**2**) kondenzációját, T3P® jelenlétében, etil-acetátban.[12] A kívánt izoindolin-foszfonátokat (**3**) 3 órási forralás után 52-92%-os termeléssel izolálták. Ordónez és munkatársai a 2-formil-benzoésav (**2**) és a dimetil-foszfit reakcióját valósították meg aminoalkoholokkal MW körülmények között.[13] Metanolban, 55 °C-on 10 perc alatt jó termeléssel jutottak a kívánt vegyületekhez (**3**). Ordónez és csoportja termikusan melegítve és MW hőközléssel is végeztek kísérleteket.[14] A legjobb eredményeket hagyományos melegítés hatására oldószer és katalizátor nélkül 50 °C-on 5 óra után kapták. Ugyanezen kutatócsoport a 2-formil-benzoésav (**2**), a dimetil-foszfit és aromás vagy szubsztituált aromás aminok kondenzációját is tanulmányozta.[15] Termikusan melegítve, toluolban 110 °C-on 10 perc után közepes termeléssel izolálták a kívánt származékokat (**3**), azonban MW besugárzás hatására oldószer és katalizátor nélkül rövidebb idő alatt érték el jobb eredményeket. Mexikói kutatók szintén oldószer- és katalizátormentes MW körülmények között, 80 °C-on 1-3 óra alatt állították elő izoindolin-foszfonátokat (**3**).[16]

1. táblázat: Izoindolin-foszfonátok előállítása Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárással



R ¹	R ²	Hőközlés módja	Katalizátor	Oldószer	T, t	Termelés [%]	Ref.
Me, Et, ⁱ Pr	Ph, 2-ClPh, 2- ⁱ PrPh, 4-NCPh, 4-NO ₂ Ph, PhCH ₂ , C ₇ H ₁₅ , ^t Bu	Δ	1,5 ekv. T3P®	EtOAc	77 °C, 3 óra	52-92	[12]
Me	(CH ₂) _n OH n=2-5	MW	–	MeOH	55 °C, 10 perc	73-93	[13]
Me	4-MeOPhCH ₂ , (MeO) ₂ CHCH ₂	MW	–	–	55 °C, 10 perc	19-30	[14]
		Δ	–	–	50 °C, 5 óra	87-91	
Me	PhCHCH ₃ , ^t Bu, PhCH, Ph, 4-MeOPh, 3-CF ₃ Ph	Δ	–	PhMe	110 °C, 10 perc	40-69	[15]
		MW	–	–	70-90 °C, 10 perc	22-82	
Me	PhCHCH ₃ , MeOPhCHCH ₃ , ^t BuCHCH ₃	MW	–	–	80 °C, 1-3 óra	40-80	[16]

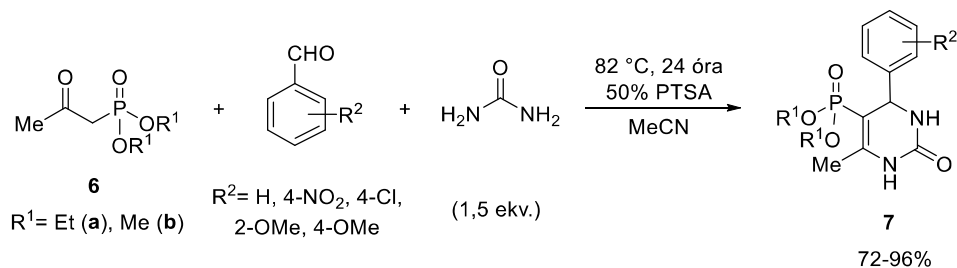
A Biginelli-reakciót Pietro Biginelli fedezte fel, aki egy β-ketokarbonsavészter (4), egy aldehid és egy karbamid-származék kondenzációjával, 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on-származékokat (5) állított elő (2. ábra).[17,18] A reakciót a legtöbb esetben savkatalízist alkalmazva, oldószerben, hosszú reakcióidővel valósították meg.[19] A kondenzáció termékei (5) vérnyomáscsökkentők, gyulladáscsökkentők, baktérium-, HIV- vagy tumor ellenes szerek lehetnek.[20]



2. ábra: A Biginelli-reakció általános sémája

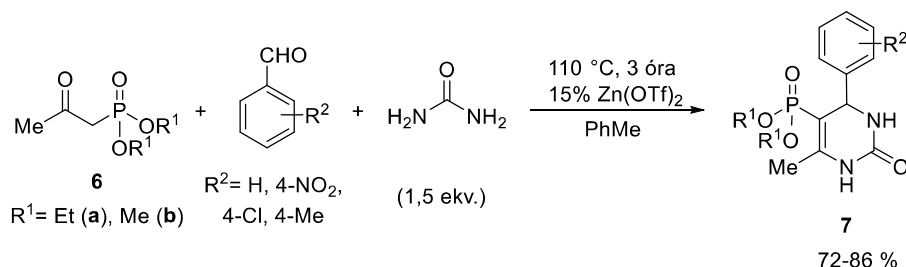
Doktori munkám során β-ketokarbonsavészterek (4) helyett β-ketofoszfónátok (6) Biginelli-reakcióját kívántuk megvalósítani, melyre az irodalomban csak néhány példa található.

Tunéziai kutatók β-ketofoszfónátok (6a és 6b), szubsztituált benzaldehidek és a karbamid kondenzációját tanulmányozták (3. ábra).[21] Kísérleteket végeztek különféle katalizátorral (szervetlen Brönsted és Lewis savakkal, szerves savakkal) és oldószerben (prótikus, aprótikus). *p*-Toluolszulfonsav jelenlétében acetonitrilben 24 óra után 90%-os termeléssel jutottak a kívánt termékekhez (7). Az optimális körülmények között további dihidropirimidinon-származékokat (7) állítottak elő 72-96%-os termeléssel.



3. \u00e1bra: *p*-Toluolszulfonsavval kataliz\u00e1lt Biginelli-reakci\u00f3

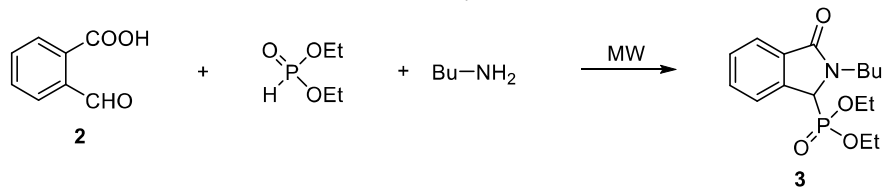
Egy 2017-es publik\u00e1ci\u00f3ban szint\u00e9n a dietil-(2-oxopropil)-foszfon\u00e1t (**6a**), a karbamid \u00e9s a benzaldehyd modellreakci\u00f3j\u00e1n kereszt\u00fal vizsg\u00e1lt\u00e1k a param\u00e9terek v\u00e1ltoztat\u00e1s\u00e1nak hat\u00e1s\u00e1t (4. \u00e1bra).^[22] A reakci\u00f3t cink-trifl\u00e1t jelenl\u00e9t\u00e9ben v\u00e9gezt\u00e9k el, k\u00fcnl\u00f6nb\u00f6z\u00f6 old\u00f3szerekben, \u00e9s a legjobb eredm\u00e9nyt 15% kataliz\u00e1torral, toluolban 3 \u00f3r\u00e1n \u00e1t forralva \u00e9rt\u00e9k el. A reakci\u00f3t tov\u00e1bbi sz\u00e1rmaz\u00e9kok (**7**) el\u00f3\u00e1ll\u00edt\u00e1s\u00e1ra is kiterjesztett\u00e9k a β -ketofoszf\u00f3n\u00e1tok (**6a** \u00e9s **6b**) \u00e9s az aldehidek v\u00e1ltoztat\u00e1s\u00e1val.



4. \u00e1bra: Cink-trifl\u00e1ttal kataliz\u00e1lt Biginelli-reakci\u00f3k

Kutat\u00f3munk\u00e1nk sor\u00e1n a 2-formil-benzo\u00e9sav (**2**), a dietil-foszfit \u00e9s a butil-amin modellreakci\u00f3j\u00e1t vizsg\u00e1ltuk \u00e9s optimaliz\u00e1ltuk (2. t\u00e1bl\u00e1zat). El\u00f3sz\u00f3r old\u00f3szer \u00e9s kataliz\u00e1tor n\u00e9lk\u00fal, szobah\u00f3m\u00e9rs\u00e9kleten v\u00e9gezt\u00fcnk el a reakci\u00f3t, mely sor\u00e1n azt tapasztaltuk, hogy a teljes \u00e1talakul\u00e1shoz 27 \u00f3ra volt sz\u00fcks\u00e9ges (2. t\u00e1bl\u00e1zat/1. k\u00eds\u00e9rlet). A k\u00f6vetkez\u00f6kben MW reaktorban hajtottunk v\u00e9gre k\u00eds\u00e9rleteket. 60 \u00b0C-on 10 perc ut\u00e1n 15% kiindul\u00e1si anyag maradt a reakci\u00f3elegyben (2. t\u00e1bl\u00e1zat/2. k\u00eds\u00e9rlet). A reakci\u00f3id\u00f3 n\u00f3vel\u00e9s\u00e9vel (30 perc) 93%-ra, a h\u00f3m\u00e9rs\u00e9klet n\u00f3vel\u00e9s\u00e9vel (80 \u00b0C) 92%-ra emelkedett a konverzi\u00f3 \u00e9rt\u00e9ke (2. t\u00e1bl\u00e1zat/3. \u00e9s 4. k\u00eds\u00e9rletek). Ezut\u00e1n 60 \u00b0C-on, 10 perces reakci\u00f3id\u00f3val a reagensek ar\u00e1ny\u00e1t v\u00e1ltoztatva tanulm\u00e1nyoztuk az \u00e1talakul\u00e1s m\u00e9rt\u00e9k\u00e9t. A dietil-foszfit mennyis\u00e9g\u00e9nek n\u00f3vel\u00e9s\u00e9re jelent\u00f3s javul\u00e1st nem \u00e9rt\u00fcnk el (2. t\u00e1bl\u00e1zat/5. k\u00eds\u00e9rlet), m\u00edg 1,2 ekvivalens aminnal teljes konverzi\u00f3hoz jutottunk (2. t\u00e1bl\u00e1zat/7. k\u00eds\u00e9rlet). Oszlopkromatogr\u00e1fi\u00e1s tiszt\u00edt\u00e1s ut\u00e1n 94%-os termel\u00e9ssel izol\u00e1ltuk a term\u00e9ket (**3**), amely \u00fa\u00f3 vegy\u00fclet.

2. t\u00e1bl\u00e1zat: A 2-formil-benzo\u00e9sav, a dietil-foszfit \u00e9s a butil-amin Kabachnik-Fields reakci\u00f3j\u00e1nak tanulm\u00e1nyoz\u00e1sa



K\u00eds\u00e9rlet	T [^\u00b0C]	t	DEP [ekv.]	Amin [ekv.]	Konverzi\u00f3 [%] ^a	Termel\u00e9s [%] ^b
1	25	27 \u00f3ra	1	1	100	–
2	60	10 perc	1	1	85	–
3	60	30 perc	1	1	93	–
4	80	10 perc	1	1	92	–

5	60	10 perc	1,1	1	87	–
6	60	10 perc	1	1,1	92	–
7	60	10 perc	1	1,2	100	94

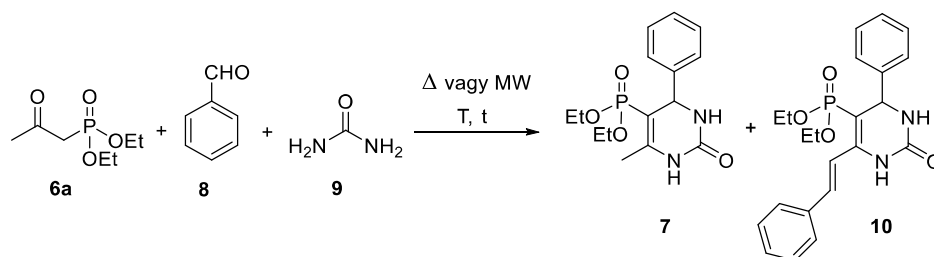
^aGC alapján. ^bOszlopkromatográfiás tisztítás után.

Kutatómunkánk során célul tűztük ki a dietil-(2-oxopropil)-foszfonát (**6a**), a benzaldehid (**8**) és a karbamid (**9**) Biginelli-reakciójának tanulmányozását (3. táblázat). Először az irodalmi adatok alapján [21,22] hagyományosan melegítve reagáltattuk a három komponens 1:1:1,5 arányban. A reakció katalizátor nélkül, acetonitrilben 4 órás forralás után sem indult el (3. táblázat/1. kísérlet). *p*-Toluolszulfonsav jelenlétében csupán 9% termék (**7**) keletkezett, és mellette 2%-ban egy hatos helyzetben sztiril-csoportot tartalmazó származék (**10**) is kimutatható volt (3. táblázat/2. kísérlet). A következőkben különféle Lewis-savakkal is végrehajtottuk a kondenzációt. A cink-triflátal végzett kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a várt termék (**7**) aránya 10% katalizátorral 35%-ra, míg 15%-kal már 45%-ra nőtt (3. táblázat/3. és 4. kísérletek). A katalizátor mennyiségének 20%-ra emelésével, az összetétel nem változott (3. táblázat/5. kísérlet). Ezután azonos körülmények között 15% szkandium-, valamint itterbium-triflátal is végrehajtottuk a Biginelli-reakciót. Előbbi esetben csupán 5%, utóbbiban pedig 24% termék (**7**) keletkezett (3. táblázat/6. és 7. kísérletek). Elmondható tehát, hogy a vizsgált modellreakcióban, a három triflát-só közül a cink-triflát bizonyult a leghatékonyabbnak.

Ezt követően a hőmérsékletet változtatva tanulmányoztuk a kondenzációt. Egy irodalmi példa [22] reprodukálásaként a kiindulási anyagokat (**6a**, **8** és **9**) 15% Zn(OTf)₂ jelenlétében, toluolban forraltuk (110 °C-on) 3 órán keresztül. Az irodalmi példában leírt eredmények reprodukciója sikertelen volt, ugyanis 110 °C-on a reakcióelegy bomlását tapasztaltuk. Így a továbbiakban a reakciót 100 °C-on hajtottuk végre (3. táblázat/8-15. kísérletek). Oldószerként toluolt alkalmazva, 52% termék (**7**) keletkezett, és a melléktermék (**10**) mennyisége 16%-ra nőtt (3. táblázat/8. kísérlet). Ezt követően oldószer nélkül is elvégeztük a reakciót, mely során a toluolban végrehajtott kísérlethez hasonló eredményt kaptunk (3. táblázat/8. és 9. kísérletek). Mivel nem értünk el teljes átalakulást, oldószermentes MW körülmények között folytattuk a reakció optimalizálását (3. táblázat/10-15. kísérletek). A várt termék (**7**) aránya 2 óra után 66%-ra, míg 4 óra elteltével 71%-ra nőtt (3. táblázat/10. és 11. kísérletek).

Végül 100 °C-on 2 órás reakcióidővel a reagensek molarányát változtattuk (3. táblázat/12-15. kísérletek). A karbamid (**9**) mennyiségét 2 ekvivalensnyire növelve, a termék (**10**) aránya 66%-ról 73%-ra nőtt (3. táblázat/10. és 12. kísérletek). A karbamid (**9**) feleslegének további növelésére (2,5 ekvivalens) nem változott jelentősen az összetétel (3. táblázat/13. kísérlet). Ezt követően a karbamid (**9**) kétszeres feleslege mellett tanulmányoztuk a benzaldehid (**8**) feleslegben történő alkalmazását (3. táblázat/14-15. kísérletek). Amennyiben 1,5 ekvivalens benzaldehiddel (**8**) végeztük el a reakciót, 100%-os konverzióhoz jutottunk és 89% termék (**7**), valamint 11% melléktermék (**10**) keletkezett (3. táblázat/14. kísérlet). Az aldehidfelesleg (**8**) további növelésére a melléktermék (**10**) aránya emelkedett (3. táblázat/15. kísérlet).

3. táblázat: A dietil-(2-oxopropil)-foszfonát, benzaldehid és karbamid Biginelli-reakciójának vizsgálata



Kísérlet	Hőközlés módja	6a:8:9 [ekv.]	Katalizátor	Oldószer	T [°C]	t [óra]	Összetétel [%] ^a		
							6a	7	10
1	Δ	1:1:1,5	–	MeCN	82	4	100	0	0
2	Δ	1:1:1,5	50% PTSA	MeCN	82	4	89	9	2
3	Δ	1:1:1,5	10% Zn(OTf) ₂	MeCN	82	4	65	35	0
4	Δ	1:1:1,5	15% Zn(OTf) ₂	MeCN	82	4 ^b	54	45	1
5	Δ	1:1:1,5	20% Zn(OTf) ₂	MeCN	82	4	54	45	1
6	Δ	1:1:1,5	15% Sc(OTf) ₃	MeCN	82	4	95	5	0
7	Δ	1:1:1,5	15% Yb(OTf) ₃	MeCN	82	4	76	24	0
8	Δ	1:1:1,5	15% Zn(OTf) ₂	PhMe	100 ^c	3	32	52	16
9	Δ	1:1:1,5	15% Zn(OTf) ₂	–	100 ^c	3	27	59	14
10	MW	1:1:1,5	15% Zn(OTf) ₂	–	100 ^c	2	28	66	6
11	MW	1:1:1,5	15% Zn(OTf) ₂	–	100 ^c	4	24	71	5
12	MW	1:1:2	15% Zn(OTf) ₂	–	100 ^c	2	23	73	4
13	MW	1:1:2,5	15% Zn(OTf) ₂	–	100 ^c	2	21	74	5
14	MW	1:1,5:2	15% Zn(OTf) ₂	–	100 ^c	2	0	89	11
15	MW	1:2:2	15% Zn(OTf) ₂	–	100 ^c	2	0	86	14

^a³¹P NMR alapján. ^bAz összetétel hosszabb reakcióidő után nem változott. ^cMagasabb hőmérsékleten (110 °C) bomlás.

Összefoglalásként elmondható, hogy tanulmányoztuk és optimalizáltuk a 2-formil-benzoész Kabachnik–Fields-reakcióját. A legjobb eredményt MW reaktorban, katalizátor és oldószer nélkül, 60 °C-on 10 perc alatt értük el. Emellett tanulmányoztuk a dietil-(2-oxopropil)-foszfonát Biginelli-reakcióját hagyományos melegítés, valamint MW besugárzás hatására. Vizsgáltuk különféle oldószerek, katalizátorok, a hőmérséklet, a reakcióidő és a reagensek mólarányának hatását.

- [1] S. S. Panda, P. Khanna, L. Khanna; *Current Organic Chemistry*, **2012** (16) 507-520.
 [2] E. K. Fields; *Journal of the American Chemical Society*, **1952** (74) 1528-1531.
 [3] M. I. Kabachnik, T. Y. Medved; *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **1952** (83) 689-692.
 [4] F. R. Atherton, C. H. Hassal, R. W. Lambert; *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987** (30) 29-40.
 [5] D. Y. Hu, Q. Q. Wan, S. Yang, B. A. Song, P. S. Bhadury, L. H. Jin, K. Yan, F. Liu, Z. Chen, W. J. Xue; *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2008** (56) 998-1001.
 [6] M. F. Abdel-Megeed, B. E. Badr, M. M. Azaam, G. A. El-Hiti; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2012** (20) 2252-2258.
 [7] W. Liu, C. J. Rogers, A. J. Fisher M. D. Toney; *Biochemistry*, **2002** (41) 12320-12328.
 [8] Z. Ju, R. Zou, Y. Ye, Y. Zhao; *Phosphorus, Sulfur Silicon and Related Elements*, **2010** (185) 898-902.

- [9] G. Keglevich, E. Bálint; *Molecules*, **2012** (17) 12821-12835.
- [10] P. Kafarski, M. G. Gorniak, I. Andrasiak; *Current Green Chemistry*, **2015** (2) 218-222.
- [11] G. Keglevich, A. Szekrényi; *Letters in Organic Chemistry*, **2008** (5) 616-622.
- [12] M. Milen, A. Dancsó, T. Földesi, P. Slégel, B. Volk; *Tetrahedron*, **2016** (72) 5091-5099.
- [13] M. A. Reyes-Gonzalez, A. Zamudio-Medina, O. A. Ramirez-Marroquin, M. Ordonez; *Monatshefte für Chemie*, **2014** (145) 1001-1007.
- [14] M. Ordonez, G. D. Tibhe, A. Zamudio-Medina, J. L. Viveros-Ceballos; *Synthesis*, **2012** (44) 569-574.
- [15] M. A. Reyes-Gonzalez, A. Zamudio-Medina, M. Ordonez; *Tetrahedron Letters*, **2012** (53) 5756-5758.
- [16] J. L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela, M. Ordonez; *Tetrahedron Asymmetry*, **2011** (22) 1479-1484.
- [17] P. Biginelli; *Chemische Berichte*, **1891** (24) 1317-1319.
- [18] P. Biginelli; *Chemische Berichte*, **1891** (24) 2962-2967.
- [19] C. O. Kappe; *Accounts of Chemical Research*, **2000** (33) 879-888.
- [20] J. S. Sandhu, S. Sandhu; *Archive for Organic Chemistry*, **2012** 66-133.
- [21] I. Essid, S. Touil; *Archive for Organic Chemistry*, **2013** 98-106.
- [22] I. Essid, K. Lahbib, W. Kaminsky, C. B. Nasr, S. Touil; *Journal of Molecular Structure*, **2017** (1142) 130-138.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás az NKFIH FK123961 és FIEK_16-1-2016-0007 pályázat részfinanszírozásával, a Servier-Beregi Ösztöndíj, a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00278/17/7), valamint az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-18-4-BME-131) támogatásával készült.