

Palládium-katalizált karbonilezési reakciók vizsgálata

A kutatás eredményei

A homogénkatalitikus karbonilezési reakciók rendkívül eredményesen alkalmazhatók különböző karbonilvegyületek és karbonsavszármazékok enyhe körülmények között lejátszódó szintézisére. E módszerekkel karbonil- vagy karboxilcsoport alakítható ki valamely szerves molekula különböző pozícióiban szén-monoxid beépítésével. A reakciók általában jó hozammal és nagy szelektivitással játszódnak le számos funkciós csoport jelenlétében. Az e tárgykörben megjelent jó néhány könyv [1], összefoglaló munka [2] és szabadalom [3] jelzi a módszer kiváló alkalmazhatóságát olyan összetett molekulák szintézisének, mint pl. különböző alkaloidok, antibiotikumok, hormon antagonisták vagy enzim inhibitorok.

A jelen kutatási program keretében a módszert gyakorlati jelentőséggel is bíró új szteránvázas és ferrocénvázas vegyületek előállítására kívántuk alkalmazni. A karbonilezési reakciók önmagukban is vezethetnek biológiai szempontból fontos származékokhoz (pl. a szteroidok esetében 5α -reduktáz inhibitoroként ható amidokhoz, vagy a ferrocénszármazékoknál bioszenzorként használható molekulákhoz), de az így kialakított oldalláncok lehetővé tehetik egy további lépésben új funkciós csoportok, pl. heterociklusok beépítését is.

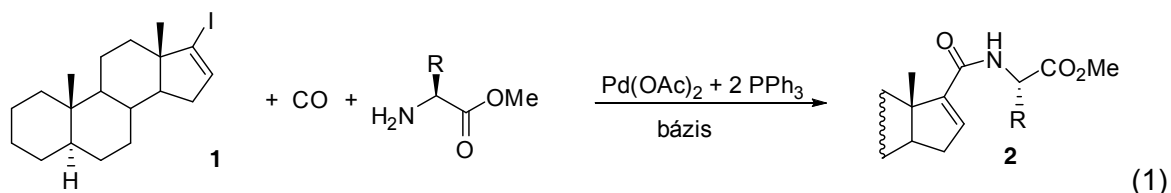
A munkatervben megjelölt, vizsgálni kívánt tématerületek a következők voltak: Szteroid-aminosav hibridek szintézise (I), új ferrocénszármazékok előállítása (II), ionfolyadékok mint oldószerek alkalmazása karbonilezési reakciókban (III).

A tervezett mechanizmus vizsgálatokra részben technikai okok miatt nem került sor. (Terveink megvalósításához a jövőben segítséget nyújt majd a Szerves Kémia Intézeti Tanszék által az elmúlt év végén beszerzett nagynyomású infra-küvetta.) Másrészt ezen vizsgálatok helyett figyelmünk inkább előre nem tervezett szintetikus reakciók felé fordult.

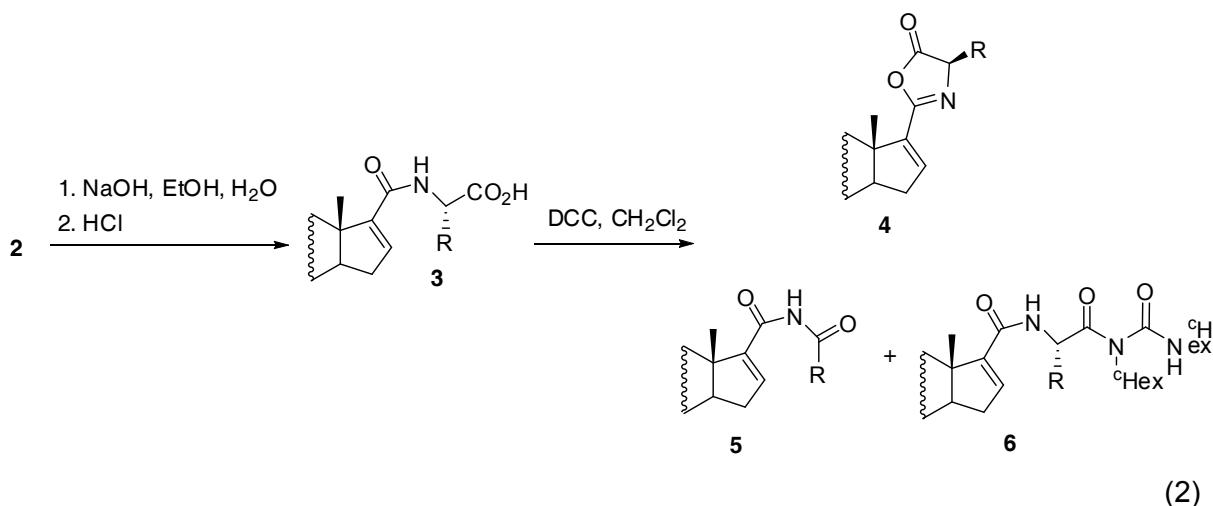
A célkitűzésekben megfogalmazottakon túlmenően kétféle módszert is kidolgoztunk szteránvázas primer amidok előállítására (IV). Az oldalláncban, illetve a gyűrűrendszerben heteroatomot tartalmazó szteroidokat nem csak karbonilezéssel, hanem egyéb palládium-katalizált reakciók segítségével is szintetizáltunk (két lépésben C-C kapcsolás, majd cikloaddíció útján (V), illetve addíciós reakció felhasználásával (VI)). Bizonyítottuk, hogy a ThalesNano Zrt. által kifejlesztett X-CubeTM készülék alkalmas az aminokarbonilezési reakció körülményeinek gyors tesztelésére, mind a mono- mind a dikarbonilezés szelektív megvalósítására (VII). Az ionfolyadékokat nem csak palládium-katalizált reakciók oldószereiként alkalmaztuk, hanem megállapítottuk, hogy szteránvázas epoxidok gyűrűnyitási reakcióinál katalitikus hatásuk is van (VIII).

I) Szteroid-aminosav hibridek szintézise

Vizsgáltuk aminosav-észterek mint nukleofil reagensek alkalmazhatóságát szteránvázis alkenil-jodidok homogén katalitikus karbonilezése során. Új, aminosav-oldalláncot tartalmazó szteroidokat (**2**) szintetizáltunk. A reakcióban sikerrel alkalmaztunk oldószerként különféle ionfolyadékokat is (ld. III. pont)



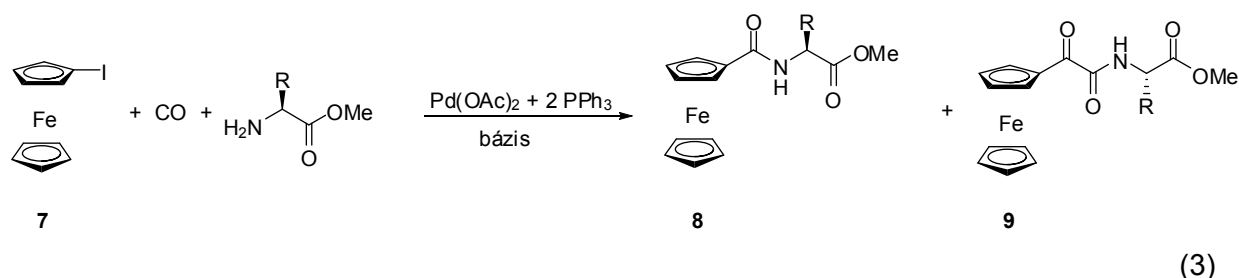
Eredetileg terveztük az így kialakított vegyületek hidrolízisével képződő aminosav-származékok (**3**) fémkomplexeinek vizsgálatát. Ehelyett figyelmünk a várhatóan kedvező biológiai hatással rendelkező, 17-es pozícióban oxazolon gyűrűt tartalmazó származékok előállítására fordult, melyekhez a szteroid-aminosav hibridek jó kiindulási anyagot szolgáltatnak. Megállapítottuk, hogy a kívánt 5(4*H*)-oxazolon (**4**) jó hozammal csak a glicin-származékból képződik, míg a többi szteroid aminosav hibrid *N,N*'-diciklohexil-karbodiimiddel lejátszódó reakciója új szteránvázis imidekhez (**5**) és *N*-acil-karbamid származékokhoz (**6**) vezet. Az *N*-acil-karbamid típusú vegyületek megjelenése ebben a reakcióban nem meglepő, imidek keletkezését azonban ilyen körülmények között még nem figyelték meg. Részletes vizsgálataink szerint az imidek valószínűleg az elsődlegesen képződő 5(4*H*)-oxazolonok spontán lejátszódó, oxidatív dekarboxilezésével keletkeznek. A folyamatot fény és oxigén jelenléte befolyásolja. (E témában egy közlemény összeállítása folyamatban van.)



II) Új ferrocénszármazékok előállítása

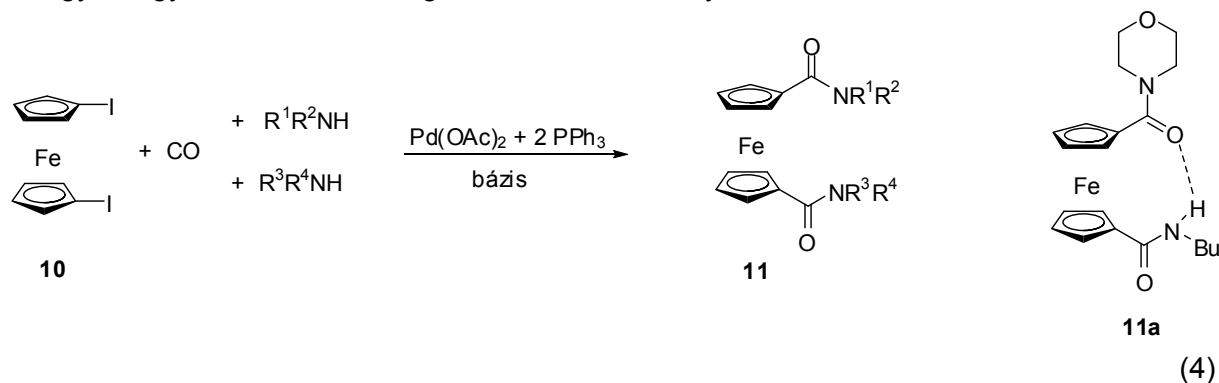
A) Hatékony homogén katalitikus módszert dolgoztunk ki ferrocenil-aminosavak előállítására jó-ferrocénből (**7**) kiindulva. Ahogyan korábban szekunder aminok esetében megfigyeltük, az aminosav-észterek mint nukleofil reakciópartnerek jelenlétében is

lejátszódott mind aminokarbonilezés, mind kettős karbonilezés. Korábbi tapasztalatainkkal ellentétben azonban nem a hőmérséklet, hanem a bázis megfelelő megválasztásával sikerült a reakció kemoszelektivitását befolyásolni: Et₃N jelenlétében (részben már ismert) amidokat (**8**), DBU felhasználásával az új vegyületeknek számító α -ketoamidokat (**9**) szintetizáltuk jó hozammal. Bizonyítottuk, hogy a palládium-katalizált karbonilezési reakcióban nukleofil reakciópartnerként a DBU is részt vehet. Két új, a DBU acilezésével képződő ferrocénvegyületet különítettünk el és igazoltuk szerkezetüket.



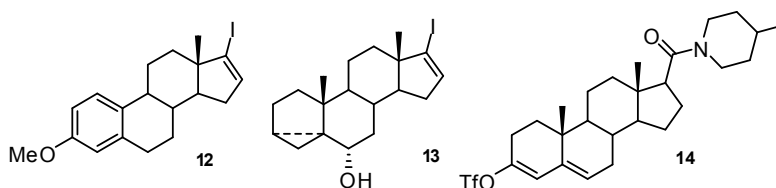
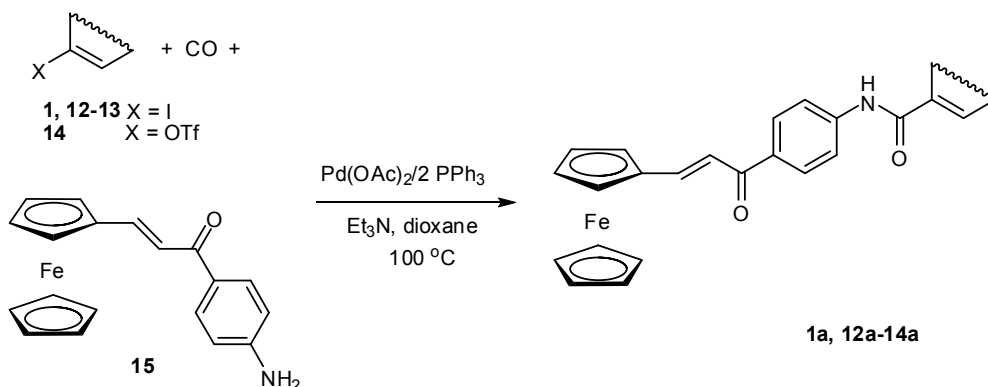
Arginin-származékok mint nukleofil reakciópartnerek jelenlétében lejátszódó karbonilezéssel új arginin-ferrocén konjugátumokat állítottunk elő. Megállapítottuk, hogy a három acilcsoportot tartalmazó származékok stabil vegyületek, a szabad aminos/iminocsoporttal rendelkezők — az egyéb funkciós csoportoktól függően különböző sebességgel — bomlanak.

B) 1,1'-Dijódferrocénből (**10**) különféle heterodiszubsztituált 1,1'-diamidokat (**11**) állítottunk elő egy lépésben, homogén katalitikus karbonilezés útján. Az aminok arányának megfelelő megválasztásával az esetek többségében sikerült elérnünk, hogy a kívánt vegyületek jó szelektivitással képződjenek. Bizonyítottuk, hogy az egy szekunder és egy tercier amidocsoportot tartalmazó származékok (pl. **11a**) ¹H NMR és IR spektrumaiban tapasztalható, a többi vegyületétől eltérő spektroszkópai tulajdonságok a szekunder amidocsoport NH hidrogénatomja és a tercier amidocsoport oxigénatomja között kialakuló intramolekuláris hidrogénkötéssel magyarázhatók. Az intramolekuláris hidrogénkötés kloridionok adagolásával megszüntethető. A hidrogénkötés szilárd állapotban is fennáll, ezt az egyik vegyületről készült röntgenszerkezet is bizonyította.



C) Az előző pontban leírt, egy lépéses szintézismódszert sikerrel alkalmaztuk két eltérő aminosav-oldalláncot tartalmazó ferrocénvázis heterodiamidok szintézisére.

D) A ferrocénváz és a szteránváz pályázatban is tervezett összekapcsolását az (*E*)-1-(*p*-amino-fenil)-3-ferrocenil-prop-2-én-1-on (**15**) és különböző szteránváz as alkenil-jodidok/enol-triflátok palládium-katalizált karbonilezési reakciójában valósítottuk meg. A korábbi karbonilezési reakciókkal összehasonlítva a fő problémát itt a **15** ferrocenil-kalkon rossz oldhatósága és kis nukleofil ereje okozta. Ez magyarázza, hogy csak a reakciókörülmények gondos megválasztása tette lehetővé a mellékreakciók (a víznyomok jelenlétében lejátszódó karbonsavanhidrid-képződés, vagy a bázisként használt trietil-amin bomlása révén lejátszódó aminokarbonilezés) háttérbe szorítását.



(5)

III) Ionfolyadékok mint oldószerek alkalmazása karbonilezési reakciókban

Megállapítottuk, hogy a korábban szteránváz as alkenil-jodidok aminok jelenlétében lejátszódó karbonilezésénél sikerrel alkalmazott ionfolyadékok ([bmim]⁺[PF₆]⁻ és [bmim]⁺[BF₄]⁻ ([bmim]⁺: 1-butil-3-metil-imidazolium)) és katalizátorrendszerek (Pd(OAc)₂ + n PPh₃ és Pd(OAc)₂ + n dppba (dppba: 4-(difenil-foszfino)-benzoesav)) jól használhatók aminosav-észterek mint nukleofil reagensek reakcióiban is (ld. 1. egyenlet). Megfelelő foszfinfelesleg (4-10 ekv. foszfin/Pd) jelenlétében az ionfolyadék—katalizátor elegy kis aktivitáscsökkenéssel újra felhasználható.

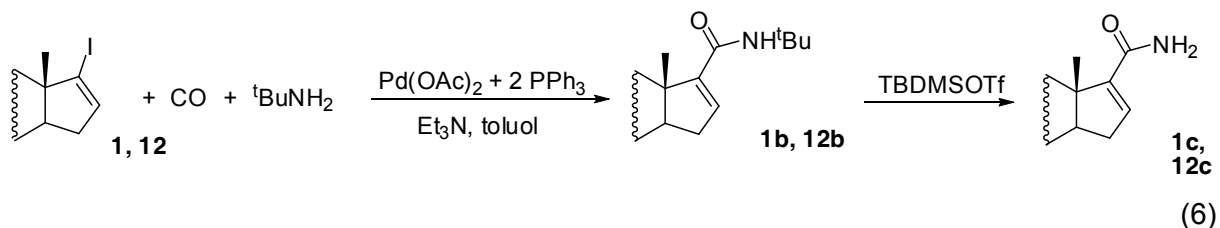
Az aminok hasonló reakciójával ellentétben azonban az aminosav-észterek jelenlétében lejátszódó karbonilezésnél a [bmim]⁺[PF₆]⁻ ionfolyadék lényegesen jobb oldószerek bizonyult a [bmim]⁺[BF₄]⁻ -nél és az optimális foszfin/palládium arány is jelentősen különbözött a korábban tapasztaltaktól. [Bmim]⁺[PF₆]⁻ ionfolyadékban mind PPh₃ mind dppba ligandum alkalmazásakor már 4-szeres foszfinfelesleg is elegendő volt a katalizátor eredményes visszaforgatásához, míg aminoknál az optimális érték PPh₃ esetében 6, dppba-nál pedig 10 volt. A jelenség valószínűleg az aminok és aminosavak eltérő koordinációs

készségével magyarázható és azt mutatja, hogy a nukleofil reakciópartner tulajdonságai is jelentősen befolyásolják a reakció kimenetelét. Ionfolyadék oldószerek esetén szükség van az ionfolyadék — katalizátor rendszer optimalizálására, hangolására még akkor is, ha a vizsgálthoz nagyon hasonló folyamatokról már rendelkezünk korábbi adatokkal.

IV) Szteránvázas primer amidok előállítása

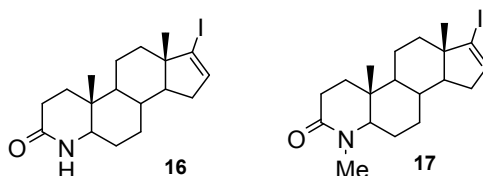
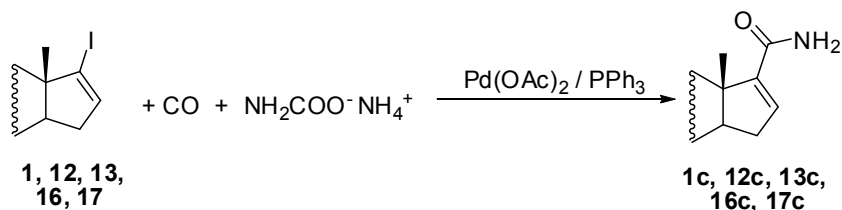
Kétféle módszert is kidolgoztunk szteránvázas primer amidok előállítására, melyek jó kiindulási anyagok lehetnek különféle biológiailag aktív oxazolil- és tiazolil származékok [4] szintéziséhez. Primer amidokat homogén katalitikus úton, közvetlen karbonilezéssel nehéz előállítani, hiszen az ammónia elég nehezen kezelhető és nukleofil ereje is kicsi.

Mind aril-jodidok, mind szteránvázas alkenil-jodidok átalakítására jól alkalmazható az a kétlépéses módszer, melynek során a halogenideket palládium-katalizált karbonilezéssel ^tBu-amin jelenlétében amidokká alakítjuk, majd a ^tBu-csoportot TBDMSOTf ((*tert*-butil-dimetil-szilil)-trifluor-metánszulfonát) segítségével hasítjuk. Ez utóbbi reakció a ^tBu-csoport mint védőcsoport lehasítása szempontjából is érdekes lehet, nem alkalmazható viszont olyan esetekben, amikor a molekula egyéb reakcióképes funkciós csoportokat (NH, OH) tartalmaz.



A módszer felhasználásával a szteroidok mellett aromás primer amidokat és primer α -ketoamidokat is sikerült szintetizálnunk. Az aril-jodidok ^tBu-amin jelenlétében lejátszódó karbonilezése során már atmoszférikus nyomáson is képződtek az amidok mellett α -ketoamidok is. 100°C-on a karbonsavamidok voltak a fő termékek, míg a viszonylag alacsonyabb hőmérséklet a ketoamidok keletkezésének kedvezett. A kétféle termékből kromatográfiás szétválasztást követően TBDMSOTf jelenlétében történő melegítéssel általában jó hozammal (74-90%) jutottunk a primer származékokhoz.

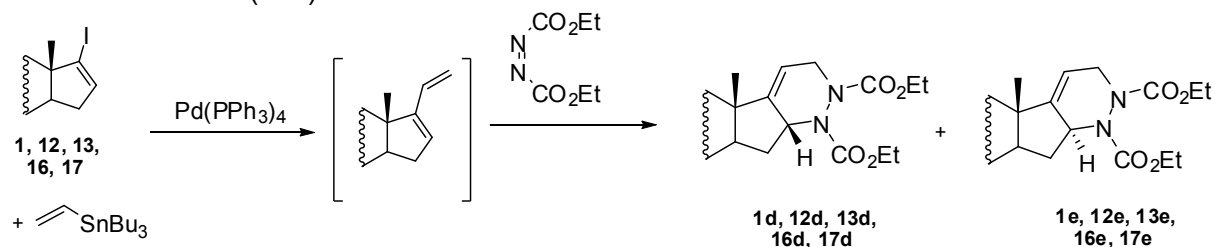
Szteránvázas alkenil-halogenideket (köztük NH és OH csoportokat tartalmazókat is) sikerült egy lépésben, szintén karbonilezéssel primer amidokká alakítani. A reakcióban ammónium-karbamátot használtunk nukleofil reagensként, mely kísérleteink szerint jobb ammóniaforrásként szolgál, mint a mások által alkalmazott ammónium-hidroxid, vagy formamid.



(7)

V) Szteránvázás tetrahydro-piridazin származékok előállítása

Az E-gyűrűben heteroatomot tartalmazó, szteroidokból származtatható ötgyűrűs vegyületek számos képviselője (pl. [16,17-c]-pirazolok, [16,17-d]-izoxazolinok, stb.) rendelkezik gyulladásgátló hatással [5]. Korábban különféle karbociklusos E-gyűrűt tartalmazó vegyületeket és [16,17-e]dihidro-oxazinokat szintetizáltunk szteránvázás alkenil-jodidokból egymást követő Stille-kapcsolás és Diels-Alder reakció útján. Most sikeresen alkalmaztuk ezt a módszert [16,17-c]-tetrahydro-piridazin származékok (8. egyenlet, **d** és **e** vegyületek) előállítására. A szteránvázás alkenil-jodidok és vinil-sztannán palládium-katalizált kapcsolása diénekhez vezet, melyek dietil-azodikarboxiláttal cikloaddíciós reakcióban szolgáltatják az ötgyűrűs termékeket. Vizsgálataink szerint az optimális módszer a termékek kinyerésére az ún. egy-üst reakció, amikor a dienofil reagenst közvetlenül a diént tartalmazó reakcióelegyhez adjuk és csak a cikloaddíció végtermékét nyerjük ki tiszta állapotban. A karbociklusos vegyületek előállítására korábban alkalmazott dominó reakció — melyben a dienofil reagens már a reakció kezdetén, a kapcsolási lépésben is a reakcióelegyben van — itt nem vezetett jó eredményre. A dietil-azodikarboxilát oly mértékben lassítja a Stille reakció lejátszódását, hogy megfelelő átalakulást rendkívül hosszú reakcióidő (30h) alkalmazásával sem sikerült elérni.

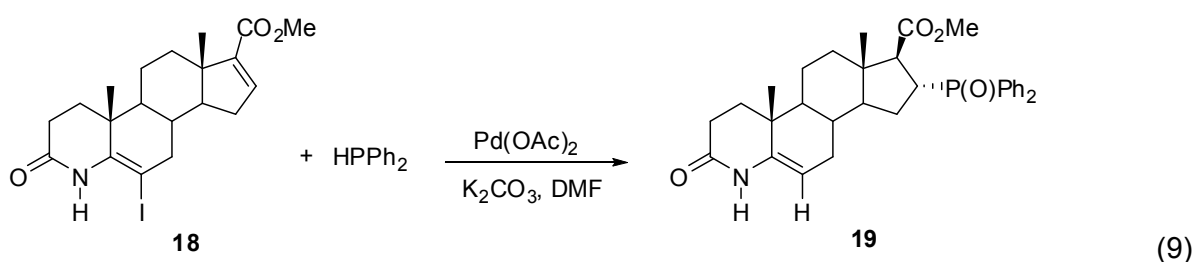


(8)

VI) Új androsztánvázás foszfin-oxidok előállítása

Sikerült tisztáznunk egy korábbi homogén katalitikus C-P kapcsolási reakció során tapasztalt mellékreakciót. Megfigyeltük, hogy a 17-es pozícióban metoxi-karbonilcsoportot

tartalmazó szteránvázas alkenil-jodid (**18**) difenil-foszfinnal palládium-katalizátor jelenlétében nem a várt kapcsolt terméket adja. Megmutattuk, hogy az adott körülmények között alapvetően bázis-katalizált nukleofil addíció játszódik le az elektronhiányos Δ^{16} kettőskötésen. Az addíció átmenetifém jelenléte nélkül is lejátszódik, de a palládium katalizátor a reakciót gyorsítja. Az addíció segítségével több új, eltérő alapvázsal rendelkező 16α -difenil-foszfinil- 17β -metoxi-karbonil vegyületet állítottunk elő, melyek jó kiindulási anyagok lehetnek királis szteránvázas foszfinok szintéziséhez. Az addíciós reakcióban szubsztrátumként alkalmazott 17-metoxi-karbonil-16-én származékokat palládium-katalizált alkoxikarbonilezéssel a megfelelő 17-jód-16-én vegyületekből nyertük.



VII) Aminokarbonilezés vizsgálata átfolyásos mikroreaktorban

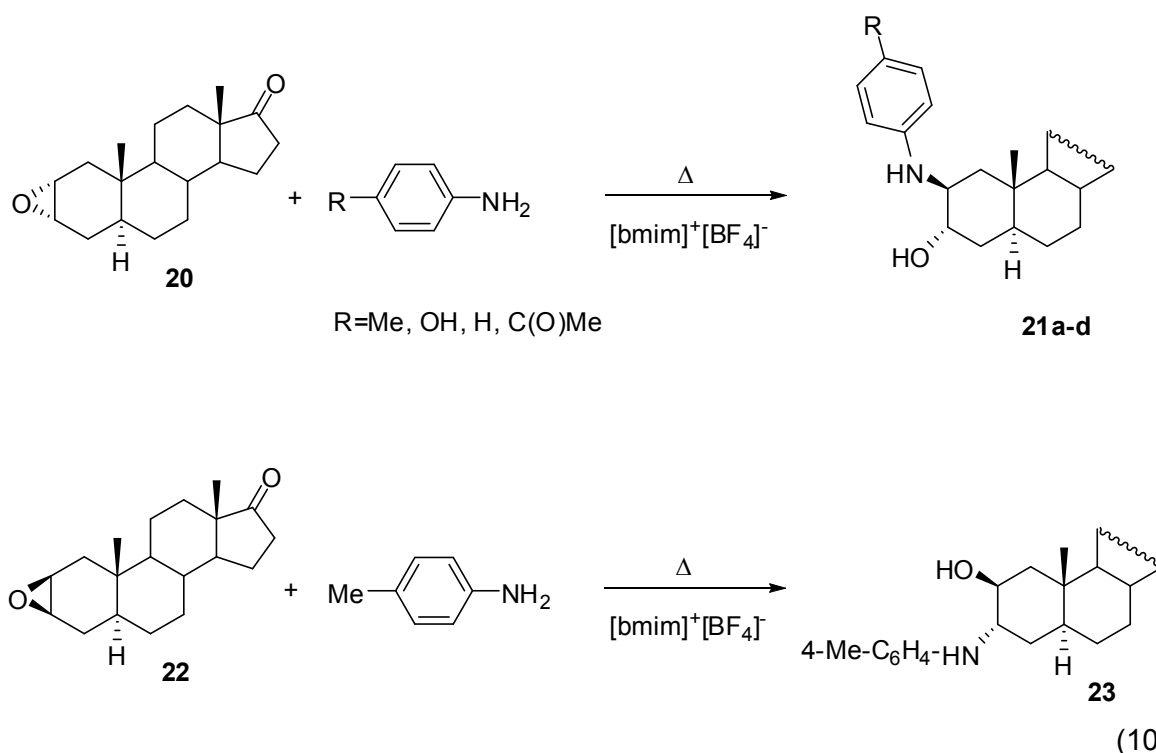
Megállapítottuk, hogy aril-jodidok aminokarbonilezése eredményesen valósítható meg a ThalesNano Zrt. által kifejlesztett átfolyásos mikroreaktorban (X Cube™) kereskedelmi forgalomban kapható heterogénizált $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátor felhasználásával. Aril-bromidok esetében a tartózkodási idő nem volt megfelelő a kívánt átalakulás elérésére. A reakció hőmérsékletének és az alkalmazott bázisnak megfelelő megválasztásával szelektíven sikerült előállítanunk akár amid-, akár α -ketoamid típusú terméket különféle aminok mint nukleofil reagensek jelenlétében. Különösen figyelemreméltó volt a kettős karbonilezés esetén primer amin reakciópartnerek jelenlétében tapasztalt kitűnő szelektivitás, mely lényegesen meghaladta az autoklávban kivitelezett reakcióban elérhető eredményeket. Ez utóbbi módszer alkalmazásakor a homogén katalitikus reakcióban elsődlegesen képződő α -ketoamid kondenzációs reakcióba lép a feleslegben lévő primer aminnal, így az α -ketoamidra nézve romlik a szelektivitás. Az átfolyásos mikroreaktorban — valószínűleg a kis tartózkodási idő miatt — hasonló jelenséget nem figyeltünk meg.

VIII) Ionfolyadékok mint oldószerek és katalizátorok alkalmazása szteránvázas epoxidok gyűrűnyitási reakcióiban

A 2β -amino- 3α -hidroxi- 5α -androsztánok sói és észterei többféle előnyös tulajdonsággal is rendelkeznek, felhasználhatók a fájdalomcsillapításban, alacsony vérnyomás kezelésére, ezenkívül hipnotikus és görcsoldó hatásúak [6]. A mozgató végkészüléket bénító, membránstabilizáló izomrelaxánsok között is számos szteránvázas, 2-amino-3-hidroxi-származékra visszavezethető vegyületet találunk [7]. Az alifás származékok előállítása az

irodalom szerint a megfelelő epoxidok és aminok reakciójával történik, magas hőmérsékleten, hosszú reakcióidő (72-80 h) és nagy aminfelesleg alkalmazásával. Szteránvázis epoxidok aromás aminokkal lejátszódó gyűrűfelynyítésével azonban még nem foglalkoztak. Yadav és munkatársainak kísérletei szerint [8] különböző epoxidok és aromás aminok reakcióját hatékonyan segítik elő az ionfolyadékok.

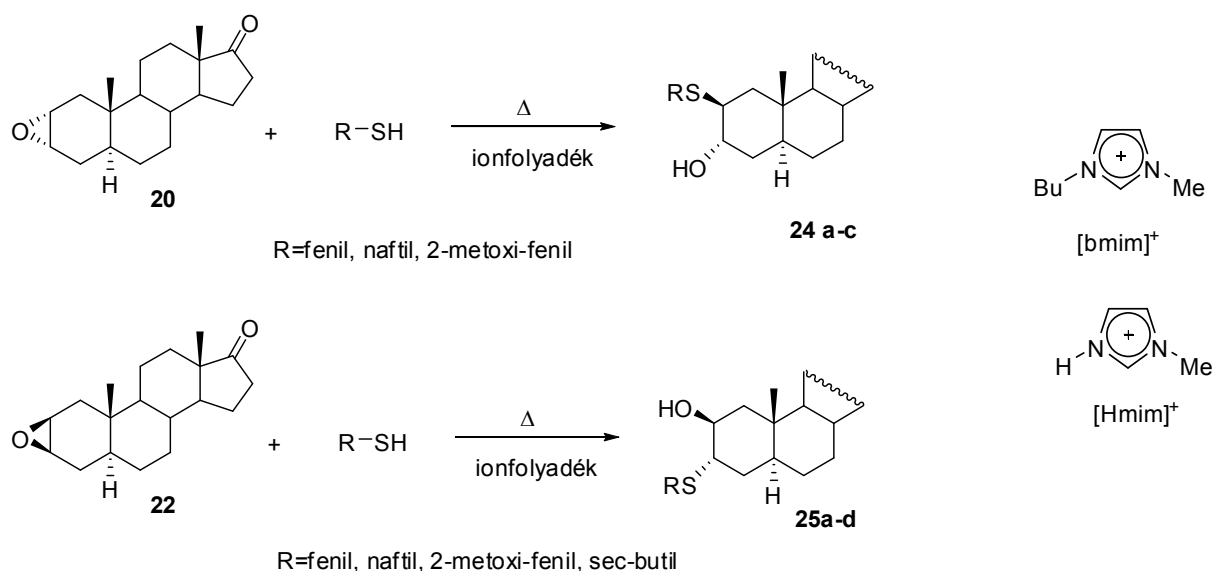
Ezen előzmények alapján vizsgáltuk szteránvázis epoxidok (**20**, **22**) gyűrűfelynyítésének lehetőségét aromás aminok jelenlétében, különféle ionfolyadékok mint oldószerként és katalizátorok felhasználásával. Legalkalmasabb oldószernek a $[\text{bmim}]^+[\text{BF}_4]^-$ ionfolyadék bizonyult. A reakciók az aromás amin reakciókészségétől függően közepes vagy jó hozammal, kitűnő regioszelektivitással játszódtak le. Az alkalmazott ionfolyadék újra felhasználható volt, ennek során a kiindulási vegyület átalakulása kis mértékben csökkent.



Megállapítottuk, hogy a mikrohullámú energiaközlés eredményesen alkalmazható a gyűrűfelynyítés gyorsítására. Az ionfolyadékok — mivel gyakorlatilag nincs gőznyomásuk — különlegesen alkalmas és biztonságos oldószerként ilyen reakciókban. Mikrohullámú energiaközlés segítségével a reakcióidő kb. ötödére csökkent. A kísérletek során az Anton Paar, Hungary által kipróbálásra rendelkezésünkre bocsátott Synthos 3000 készüléket használtuk.

Mivel egyes szteránvázis tioéter származékok szintén kedvező biológiai hatással (pl. anesztetikus hatással [9]) rendelkeznek, az ionfolyadékok hatásosságát kipróbáltuk tiolok jelenlétében lejátszódó gyűrűfelynyítésnél is. Ebben a reakcióban a korábbihoz képest számos érdekes megfigyelést tettünk. A szerves oldószerben lejátszódó gyűrűfelynyítési reakciók esetén a tiolok általában reakcióképesebbek az aminoknál, ionfolyadékokban mi fordított sorrendet

kaptunk. A 2 α ,3 α -epoxi-5 α -androsztán-17-on (**20**) lényegesen kisebb reakciókészséget mutatott a tiolok jelenlétében lejátszódó gyűrűnyitáskor, mint **22**, az aromás aminokkal végzett reakcióban fordított volt a reakciókészségi sorrend. A [bmim]⁺[BF₄]⁻ ionfolyadék használata a 2 β ,3 β -epoxi-5 α -androsztán-17-on (**22**) reakciójában jó eredményre vezetett, 55-80%-os hozammal sikerült izolálnunk 4 új tioéter származékot. Ez az ionfolyadék nem volt viszont hatásos **22** esetében, itt a termékeket csupán 20-30%-os hozammal tudtuk kinyerni. Megoldást jelentett a [Hmim]⁺[BF₄]⁻ használata, ennek segítségével 73-88%-os hozammal különítettük el a termékeket. A jelenség magyarázata lehet, hogy az eddigi feltételezések szerint az ionfolyadék kationja hidrogén-híddal kapcsolódik az epoxidhoz és ezáltal segíti a gyűrűnyitást. A hidrogénkötés könnyebben kialakul a [Hmim]⁺ kation, mint a [bmim]⁺ esetében. (E témában egy közlemény összeállítás alatt van.)



(11)

A kutatás eredményeiből 14 közlemény és egy könyvfejezet készült. Két további közlemény összeállítás alatt van. Munkánkat 11 konferencia-előadás, illetve poszter formájában is bemutattuk.

További kutatási irányok

A palládium-katalizált karbonilezési reakciókat a továbbiakban elsősorban ferrocénszármazékok átalakítására kívánjuk felhasználni. Új heterociklusos oldalláncot tartalmazó vegyületek szintézisét tervezzük homogén katalitikus reakciók és egyéb szerves reakciók kombinálásával, illetve új szteroid-ferrocén hibrideket állítunk elő e folyamatok segítségével.

Tovább vizsgáljuk a szteroidok ionfolyadékokban lejátszódó reakcióit. Az eddigi kísérletek számos olyan átalakulásra (pl. átrendeződési reakciókra) is rávilágítottak, amelyek további figyelmet érdemelnek.

Irodalomjegyzék

1. (a) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. (b) Tsuji, J.; Kiji, J. In *Transition Metals for Organic Synthesis*, Beller, M.; Bolm, C. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**; Chap. 2.3. (c) *Modern Carbonylation Methods* Kollár, L. Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
2. Beller, M.; Cornils, B.; Frohning, C. D.; Kohlpainter, C. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1995**, *104*, 17. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.*, **2002**, *6*, 1097.
3. Holt, D. A.; Metcalf, B. W.; Levy, M. A. *E.P. 427434*, 1991 (Smithkline Beecham Co.). (CA. 115: 208323h). Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *US 4,882,319*, 1989 (Smithkline Beecham Co.). (C.A. 112: 179604f) Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *E. P. 0 375 347 A1*, 1990 (Smithkline Beecham Co.). (C.A. 114: 43309x) Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *US 4,937,237*, 1990 (Smithkline Beecham Co.). (C.A. 114: 62495w)
4. Zhu, N.; Ling, Y.; Lei, X.; Handratta, V.; Bdrodie, A. M. H. *Steroids* **2003**, *68*, 603.
5. (a) Gupta, R.; Pathak, D.; Jindal, D. P. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 241. (b) Kwon, T.; Heiman, A. S.; Oriaku, E. T.; Yoon, K.; Lee, H. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1048.
6. Hewett, C. L.; Savage, D. S. *GB 1 039 441*, 1962.
7. Tuba, Z.; Mahó, S.; Vizi, E. S. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1241.
8. Yadav, J. S.; Reddy, V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1047.
9. Phillips, G. H.; Newall, C. E.; Ayres, B. E. *UK1376892*, 1970. (Glaxo Laboratories Ltd.)