

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Kémia Doktori Iskola

Szteránvázas vegyületek homogénkatalitikus funkcionálizálása

A PhD értekezés tézisei

Kiss Mercédesz

Témavezető:

Dr. Kollár László, DSc.

egyetemi tanár



PÉCS, 2015

1. Bevezetés

A huszadik század második felétől az átmenetifém-organikus kémia látványos fejlődésen ment keresztül. Az átmenetifém-komplexek központi fématomja képes koordinációs szférájában ligandumként megkötni különböző 'kismolekulákat', pl. dihidrogént, szén-monoxidot, szén-dioxidot, stb. A korai kutatásokban központi fémként kobaltot, ródiomot, ruténiumot, rezet, palládiumot, platinát alkalmaztak. Kezdetben egyszerűbb szerkezetű vegyületek nagy volumenű átalakítása, míg később bonyolultabb kiindulási anyagok (alapvázak) homogénkatalitikus átalakítása révén újszerű, gyakorlati jelentőségű (biológiai, farmakológiai fontosságú) vegyületek előállítása volt a cél.

A homogénkatalitikus reakciók lejátszódása különféle átmenetifém-katalizátorok jelenlétében a szintetikus szerves kémiában igazi áttörést jelentett. Ezen reakciók esetén a kiindulási anyag és a katalizátor azonos (leggyakrabban folyadék) fázisban van, így a benne oldott átmenetifém minden atomja aktív centrumként szerepelhet a katalízis során.

Az átmenetifém-szén kötést tartalmazó vegyületek szintéziséen túl alapvető fontosságú a kötés szerkezetének megértése, valamint az átmenetifém koordinációs szférájában végbemenő reakciók tisztázása is – utóbbiak a katalitikus reakciók elemi lépései, melyek végiggondolása gyakorlati jelentőségű problémák megoldásához vezet.

A homogénkatalitikus szintézisek ipari alkalmazása egyre nagyobb teret nyert, ami érthető is, ha figyelembe vesszük, hogy az új technológiák kidolgozásakor a folyamatok gazdaságosságán túl alapvető igényé vált, hogy a lehető legkevesebb melléktermék keletkezésével valósítsák meg a vegyületek előállítását. Mindez szelektív reakciókkal kivitelezhető, melyekhez a legkorszerűbb megoldást a homogénkatalitikus reakciók biztosítják, hiszen kis mennyiségű, katalitikus aktivitással rendelkező átmenetifém-komplexek felhasználásával lehetőség nyílik a kiindulási anyagok jó hozammal történő átalakítására kiemelkedő kemo-, regio- és enantioszelektivitású reakciók segítségével.

A szintetikus szerves kémiai alaputatást végző szakemberek napjainkban egyre gyakrabban alkalmaznak átmenetifém-komplexeket, fémorganikus reagenseket a hagyományos szintetikus módszerekkel nem, vagy rendkívül kis hozammal előállítható származékok előállításánál, vagy ismert alapvázak új funkciós csoportjainak kiépítésére ('funkcionalizálására').

Egyre elterjedtebb az a nézet, miszerint igazán újszerű reakciók nagyrészt a fémorganikus katalízis területéről várhatók. Az átmenetifém-organikus kémia gyakorlati jelentőségének erősödését az is bizonyítja, hogy 2001-ben kémiai Nobel-díjjal jutalmazták K. B. Sharpless-t, W. S. Knowles-t és R. Noyori-t az enantioszelektív homogénkatalitikus reakciók kifejlesztéséért. 2005-ben Y. Chauvin, R. H. Grubbs és R. R. Schrock (metatézis reakciók a szerves szintézisekben), 2010-ben pedig R. F. Heck, E. Negishi és A. Suzuki (palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók) részesült kémiai Nobel-díjban.

Munkám során palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók szintetikus szerves kémiai alkalmazási lehetőségeit vizsgáltam. A szteránváz olyan, homogénkatalitikus funkcionalizálási reakcióit mutatom be, melyek termékei az esetek többségében hagyományos szintetikus módszerekkel nem állíthatók elő.

2. Célkitűzések

Doktori munkám célja jó-d-alkén szerkezeti részletet tartalmazó szteránváz vegyületek homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakciókban történő átalakításának szisztematikus vizsgálata volt különféle monoaminok és diaminok, mint *N*-nukleofilek alkalmazásával. Kutatásom során a következő célok megvalósítását terveztem:

- Lehetséges gyakorlati és farmakológiai (pl. 5α -reduktáz inhibitor) fontossággal rendelkező új szteránváz karbonsavamidok előállítása palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók során.
- A reakciókörülmények (szén-monoxid nyomás, reakcióidő, *N*-nukleofil) aminokarbonilezési reakcióban átalakított szteránváz kemoselektivitására gyakorolt hatásának tanulmányozása; a szerkezet–reaktivitás összefüggések tisztázása.
- Az aminokarbonilezési reakciók hatékonyságát bizonyító új szteránváz dikarbonsavamidok (köztük különböző diaminokon keresztül kapcsolt származékok) szintézise.

3. Alkalmazott módszerek

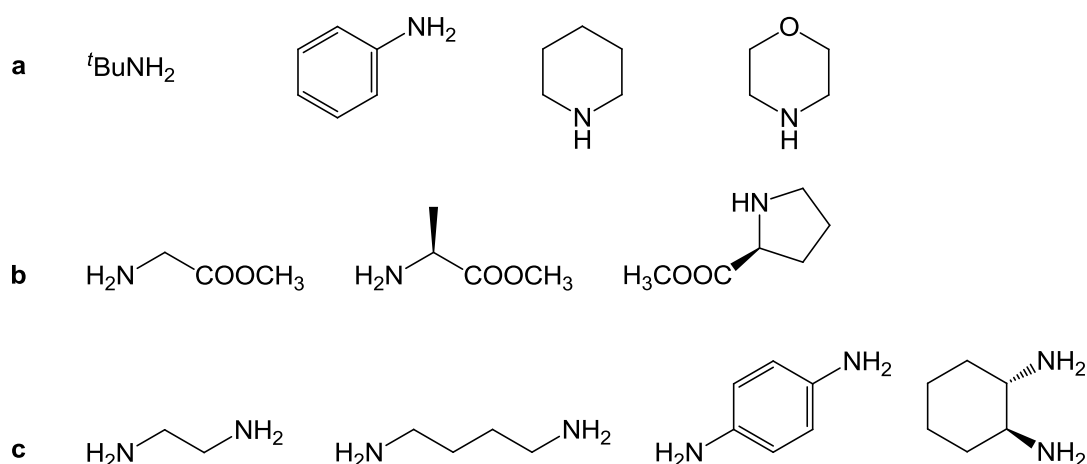
A szintézisek során inert Schlenk-technikát, valamint nagynyomású autokláv technikát használtam. A nagy nyomás (40 bar) alatt végzett kísérleteket egy 100 cm³ térfogatú speciális rozsdamentes acélból (Cr/Mo/Ni = 18/8/8) készült autoklávban végeztem el.

A kísérletekben a reakciók konverzióit és a termékeloszlást GC-MS és ¹H-NMR készülékekkel határoztam meg. A termékek azonosítása GC-MS vagy MALDI-TOF, IR, ¹H- és ¹³C-NMR, valamint elemanalízis (C, H, N) vizsgálatokkal történt.

4. Eredmények

Doktori munkám során egy széles körben alkalmazott szteránvázás diketon, az androszta-4-én-3,17-dion ('endion') keto-csoportjainak szelektív átalakítását vizsgáltam.

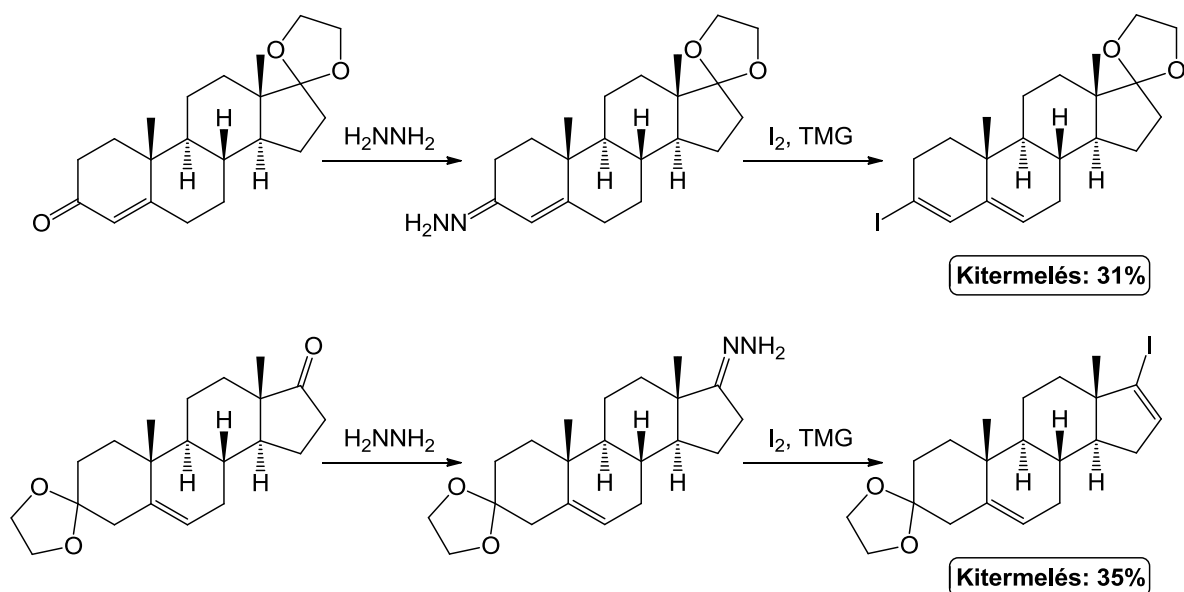
Kísérleti munkám során jód-alkén funkciós csoportokat tartalmazó kulcsvegyületeket állítottam elő, majd ezek palládium-katalizált aminokarbonilezésével nyertem a megfelelő karbonsavamidokat. A karbonilezési reakciókat atmoszférikus és nagy szén-monoxid nyomáson (1 vagy 40 bar) végeztem változatos szerkezetű *N*-nukleofilek (egyszerű primer és szekunder monoaminok (1. ábra/a), aminosav-metilészterek (1. ábra/b) és diaminok (1. ábra/c)) jelenlétében. A katalitikusan aktív palládium(0)-komplext palládium(II)-acetátból és trifenil-foszfinból *in situ* alakítottam ki a reakcióelegyben.



1. ábra: Az aminokarbonilezési reakciók során felhasznált különféle aminok, mint *N*-nukleofilek szerkezete

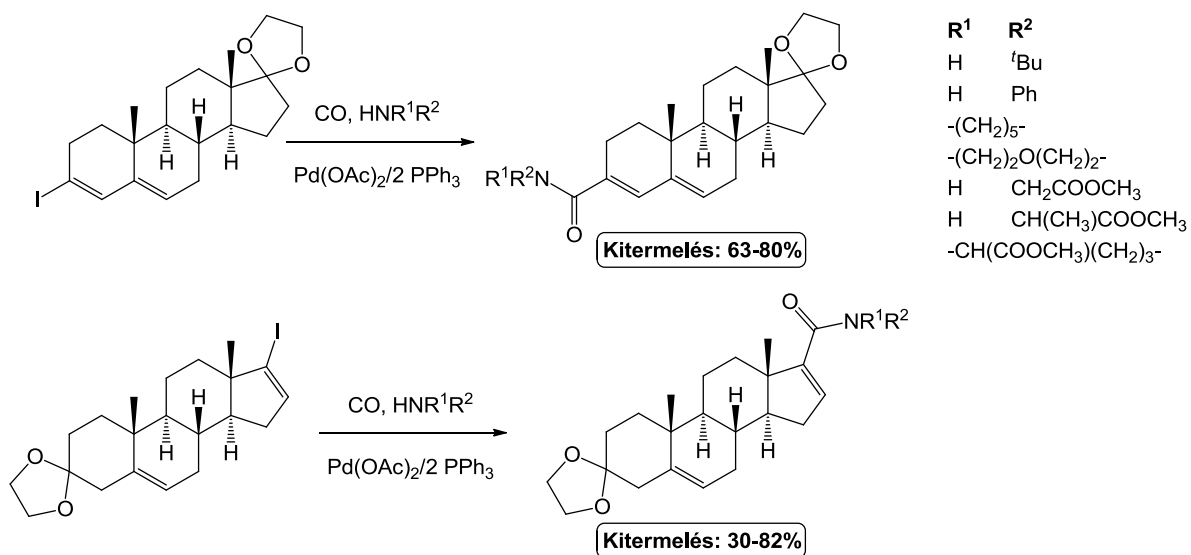
Legfontosabb részeredményeim az alábbiakban foglalhatók össze:

- Hagyományos szintetikus módszereket követve az androszta-4-én-3,17-dion 3-keto vagy 17-keto funkciós csoportját etilén-ketál formában védtem. A keton–hidrazon–jód-alkén reakciósor alkalmazásával előállítottam a 3-jód-alkén vagy a 17-jód-alkén funkciós csoportot tartalmazó szubsztrátumokat, melyek utat nyitnak új karbonsavamidok szintézise felé (2. ábra). A 3,5-dién szerkezeti részletet tartalmazó androsztán-vázás származékok előállítása során minden esetben azonosítottam a megfelelő 2,4-dién szerkezeti részletet tartalmazó származékokat is.



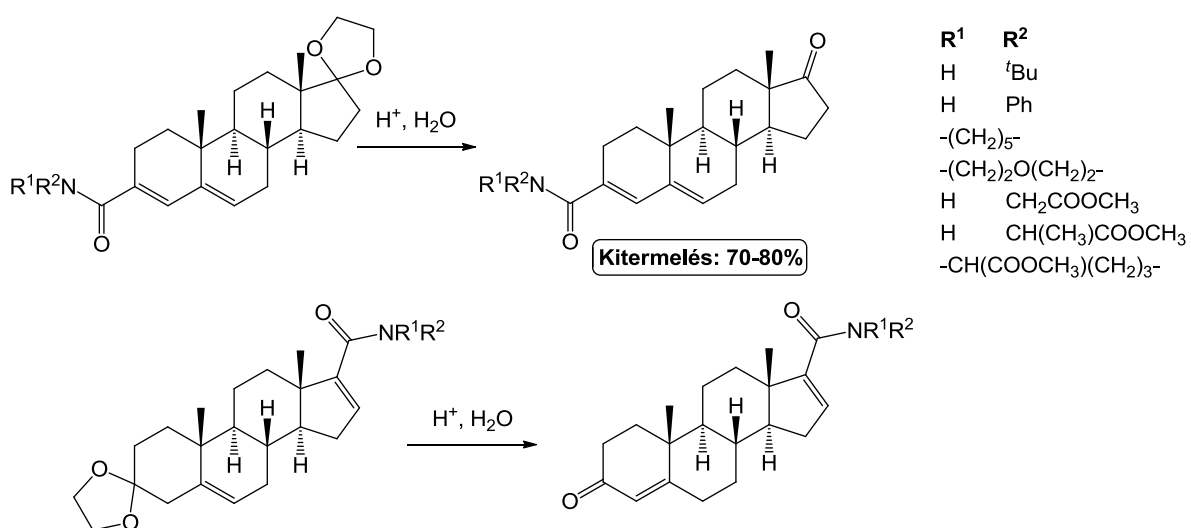
2. ábra: Sztéránvázás jód-alkén-etilén-ketál származékok szintézise

- A 3-jód-3,5-dién, illetve a 17-jód-16-én funkciós csoport palládium-trifenilfoszfin *in situ* katalizátor jelenlétében atmoszférikus szén-monoxid nyomáson végzett homogénkatalitikus átalakításával új 3-karbonsavamid, illetve 17-karbonsavamid származékokhoz jutottunk. Az aminokarbonilezéshez különböző primer és szekunder monoaminokat, mint *N*-nukleofileket használtunk (3. ábra).



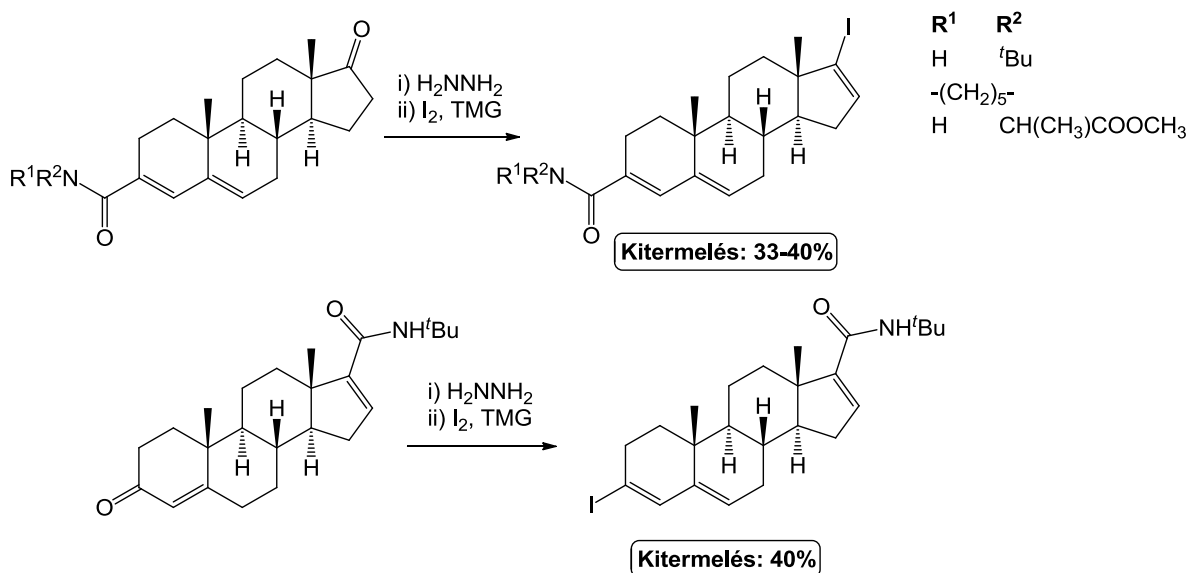
3. ábra: Szteránvázás karbonsavamid-etilén-ketál származékok előállítása

- A 3-as illetve a 17-es pozícióban hidrolízist alkalmazva eltávolítottuk az etilén-ketál védőcsoportot. A szabaddá vált keto-csoport a szteránváz további átalakítási reakcióiban is eredményesen használható (4. ábra).



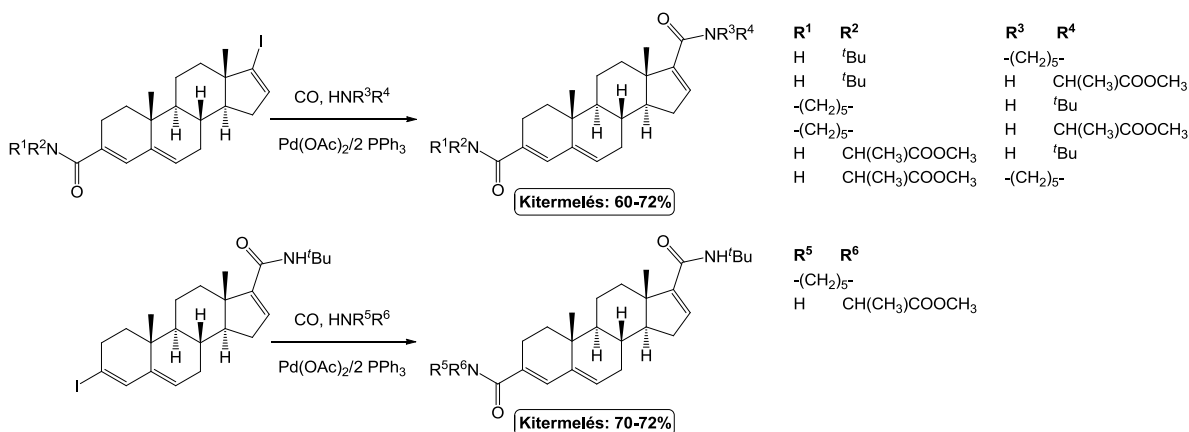
4. ábra: Szteránvázás karbonsavamid-keton származékok előállítása

- A keton–hidrazon–jód-alkén reakciósor alkalmazásával előállítottuk a 17-jód-alkén vagy a 3-jód-alkén funkciós csoportot tartalmazó szubsztrátumokat, melyek utat nyitnak a 'vegyes' dikarbonsavamidok szintézise felé (5. ábra).



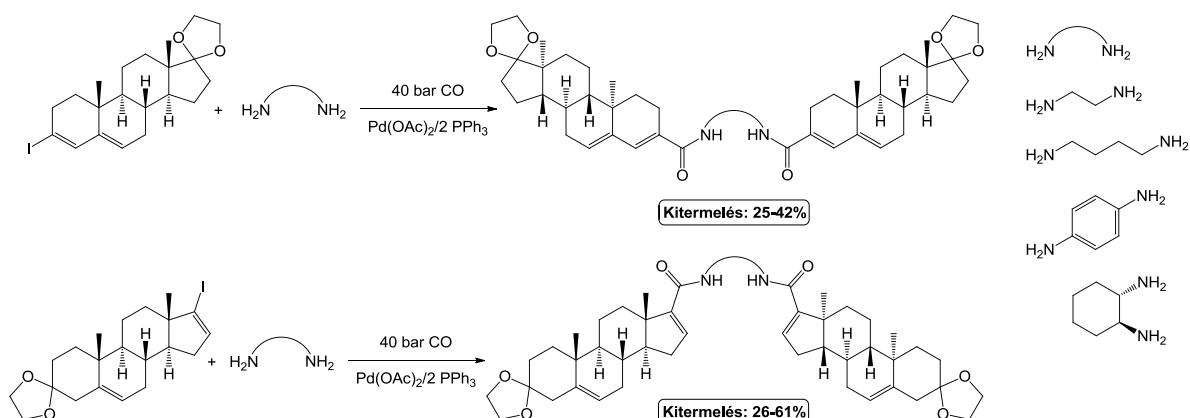
5. ábra: Szteránvázás monokarbonsavamid-jód-alkén származékok szintézise

- A 17-jód-16-én, illetve a 3-jód-3,5-dién funkciós csoport palládium-trifenilfoszfin *in situ* katalizátor jelenlétében atmoszférikus szén-monoxid nyomáson végzett homogénkatalitikus átalakításával új 'vegyes' dikarbonsavamid származékokhoz jutottunk. Az aminokarbonilezéshez különböző primer és szekunder monoaminokat, mint *N*-nukleofileket használtunk (6. ábra).



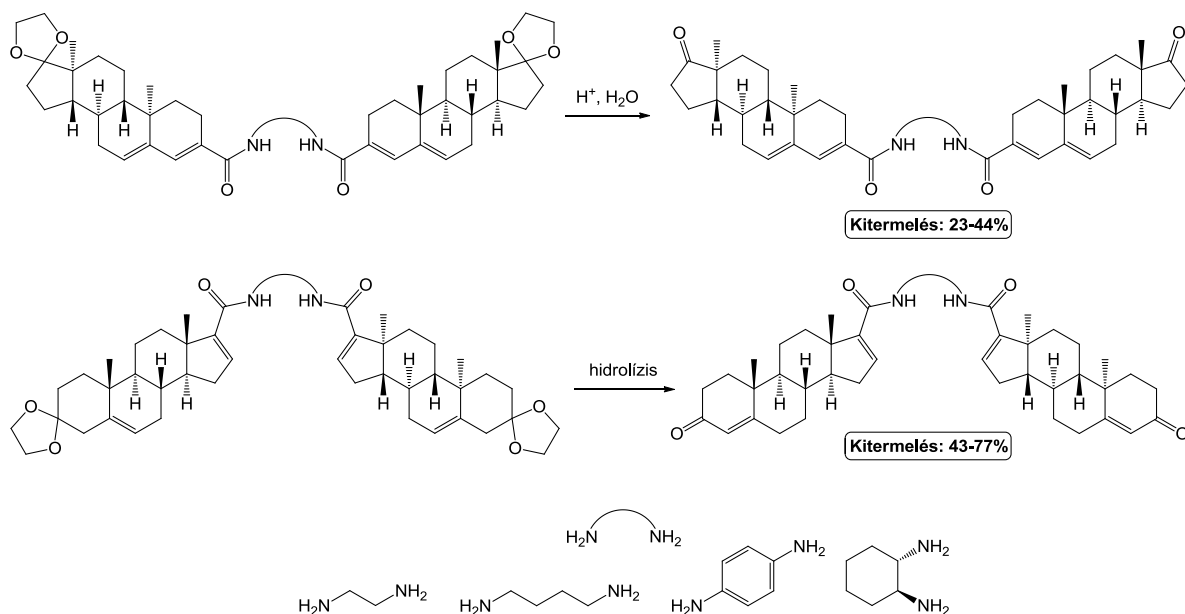
6. ábra: 'Vegyes' dikarbonsavamidok előállítása

- A 3-jód-3,5-dién-17-etilén-ketál vagy a 17-jód-16-én-3-etilén-ketál származék nagy szén-monoxid nyomású (40 bar) aminokarbonilezésével különböző dikarbonsavamidokon keresztül kapcsolat szteroid dimereket nyertem változatos szerkezetű diamink felhasználásával (7. ábra). A 2,4-dién szerkezeti részletet tartalmazó dikarbonsavamidokat minden esetben azonosítottam minor komponensként.



7. ábra: Etilén-ketál funkciós csoporttal rendelkező szteroid dimerek előállítása

- Különböző dikarbonsavamidokon keresztül kapcsolt szteroid dimerek 17-es vagy 3-as pozícióban lévő etilén-ketál védőcsoportját hidrolizáltam, a szabaddá vált keto-csoport a szteránváz további átalakítási reakcióiban is eredményesen használható (8. ábra).



8. ábra: Különböző dikarbonsavamid-diketon szteroid dimerek előállítása

5. Tudományos közlemények, előadások

A PhD értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

1. P. Ács, A. Takács, **M. Kiss**, N. Pálincás, S. Mahó, L. Kollár:
Systematic investigation on the synthesis of androstane-based 3-, 11- and 17-carboxamides *via* palladium-catalyzed aminocarbonylation.
Steroids **2011**, 76, 280–290. **IF: 2.829**
2. **M. Kiss**, N. Pálincás, A. Takács, S. Mahó, L. Kollár:
A systematic approach to the synthesis of androstane-based 3,17-dicarboxamides (homo- and mixed dicarboxamides) *via* palladium-catalyzed aminocarbonylation.
Steroids **2013**, 78, 693–699. **IF: 2.716**
3. Takács A., Farkas R., **Kiss M.**, Petz A., Csók Zs., Kollár L.:
Palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók.
Magyar Kémiai Folyóirat – Kémiai Közlemények **2013**, 119, 120-128.
4. **M. Kiss**, S. Mahó, K. Böddi, B. Boros, L. Kollár:
Palladium-catalyzed diaminecarbonylation. Synthesis of androstene dimers containing 3,3'- or 17,17'-dicarboxamide spacers.
Monatsh. Chem. **2015**, 146, 357-364. **IF: 1.347**
5. R. M. B. Carrilho, A. R. Almeida, **M. Kiss**, L. Kollár, R. Skoda-Földes, J. M. Dąbrowski, M. J. S. M. Moreno, M. M. Pereira:
One-step synthesis of dicarboxamides *via* Pd-catalysed aminocarbonylation using diamines as *N*-nucleophiles. **IF: 3.154**
Eur. J. Org. Chem. (Accepted for publication)
6. A. Takács, **M. Kiss**, L. Kollár:
Highly selective synthesis of carboxamides *via* transition metal catalysed aminocarbonylation.
Curr. Green Chem. (Accepted for publication)

Konferenciák

Poszter bemutató:

N. Pálincás, P. Ács, A. Takács, **M. Kiss**, S. Mahó, L. Kollár:

Systematic investigation on the synthesis of androstane-based 3-, 11- and 17-carboxamides *via* palladium-catalyzed aminocarbonylation.

19th EuCheMS International Conference on Organometallic Chemistry. July 3-7, 2011. Toulouse, France. Abstract Book P148.

Konferencia előadás:

M. Kiss, N. Pálincás, A. Takács, S. Mahó, L. Kollár:

A systematic approach to the synthesis of androstane-based 3,17-dicarboxamides and steroid dimers containing 17,17'-dicarboxamide spacers *via* palladium-catalyzed aminocarbonylation

10th János Szentágothai Transdisciplinary Conference and Student Competition. November 4-5, 2013. Pécs, Hungary. Abstract Book page 29.