

OTKA nyilvántartási szám: NK71906

Béta-laktámokhoz vezető dominó reakció: átmenetifém-katalizált ketén képződés és cikloaddíció szintetikus és elméleti vizsgálata

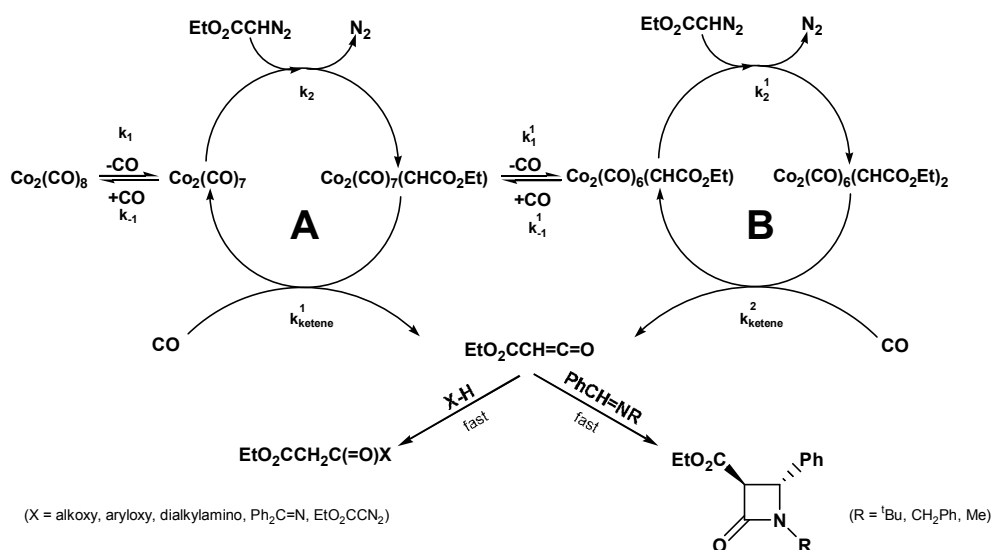
A kutatás eredményei

A kutatás előzményeként — mások megfigyeléseivel ellentétben — azt tapasztaltuk, hogy az oktakarbonil-dikobalt és etil-diazoacetát szobahőmérsékleten végbemenő reakciójában kitűnő hozammal reakcióképes karbén-hidas kétmagvú komplexek képződnek, amelyek foszfánokkal szubsztituált származékokká alakíthatók. E komplexekből különféle reagensekkel olyan termékek képződnek, amelyek a rendkívül reakcióképes etoxikarbonil-ketén közbenső szerepére utaltak. Trimetilszilil-diazometán és oktakarbonil-dikobalt reakciójában nem tapasztaltunk hasonló komplexképződést, hanem kiváló hozammal, a termikus stabilitással rendelkező trimetilszilil-ketént sikerült izolálni. [1-7]

OTKA támogatással ezen eredményekre alapozva folytattuk kutatásainkat a ketén-képződés részleteinek feltárására és az ismeretek katalitikus szintézisekben való alkalmazására. A munkatervben megjelölt, vizsgálni kívánt tématerületek a következők voltak: diazovegyületek keténekhez vezető karbonilezési reakciójának vizsgálata (I), a képződött ketén in situ reakciójának vizsgálata nukleofil reakciópartnerekkel (II), ferrocénvázhhoz (III), illetve szteránvázhhoz (IV) kapcsolt β -laktám előállítás. Ezen túlmenően a β -laktámok szintézise mellett különféle heterociklust tartalmazó szteroidokat (V) és ferrocénszármazékokat (VI) is előállítottunk. A szintézisek során egyes szteránvázas kiindulási vegyületeinket epoxidok gyűrűnyitásával állítottuk elő. Ehhez kapcsolódva vizsgáltuk epoxi-szteroidok ionfolyadékban lejátszódó reakcióit (VII). Távolabbi célként tűztük ki heterogenizált katalizátorok előállítását, ennek érdekében szelektív módszert dolgoztunk ki monoszubsztituált BINOL-származékok előállítására (VIII). Korábbi munkánk folytatásaként egyéb elméleti számításokat is végeztünk (IX).

I) Diazovegyületek keténekhez vezető karbonilezési reakciójának vizsgálata

Reakciókinetikai, spektroszkópai és elméleti kémiai számítási módszerekkel tisztáztuk a módosíthatatlan kobalt-katalizált etil-diazoacetát karbonilezés mechanizmusát. Megállapítottuk, hogy a nagy reakciókészségű etoxikarbonil-ketén két egymással összefüggő katalitikus ciklusban képződik a szén-monoxid és az etil-diazoacetát koncentrációktól függő arányban.



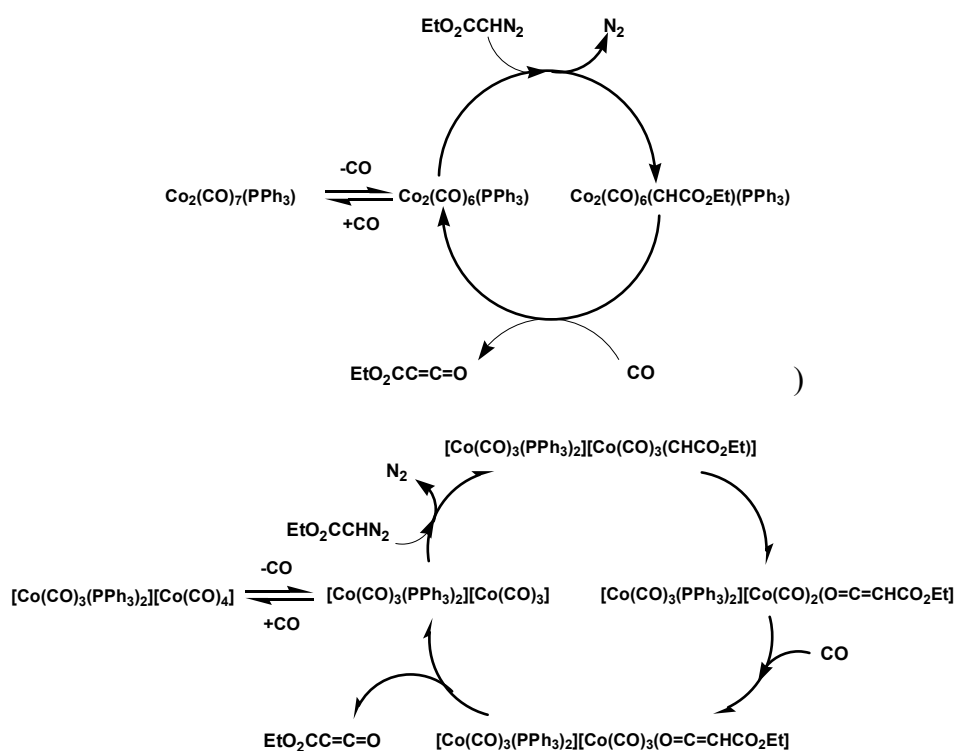
Az egyik ciklusban a $\text{Co}_2(\text{CO})_7$ és a $\text{Co}_2(\text{CO})_7(\text{CHCO}_2\text{Et})$, míg a másik ciklusban a $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{CHCO}_2\text{Et})$ és a $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{CHCO}_2\text{Et})_2$ az ismétlődő kobalt komplexek. Nagy szén-monoxid nyomáson (>100 bar) a termék zöme a sebességmeghatározó reakcióban keletkező $\text{Co}_2(\text{CO})_7(\text{CHCO}_2\text{Et})$ közbenső komplex és szén-monoxid egymásra-hatásával képződik. Légköri szén-monoxid nyomáson és nagy etil-diazoacetát koncentrációnál a $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{CHCO}_2\text{Et})_2$ intermedier és szén-monoxid reakciója válik a termékképződés sebességének meghatározójává. A jelenlévő reagensektől függően változatos végtermékek (malonsav-származékok és béta-laktámok) szelektív katalitikus képződését igazoltuk.

DFT számításokkal megállapítottuk, hogy a karbén-CO összekapcsolódás igen gyorsan megy végbe, ezt követően kerül sor egy molekula CO koordinációjára a gáztérből, majd a képződő ketén komplex gyors átrendeződésére, végül a ketén eliminációjára, mely a reagens jelenlétében termékke alakul át. [8, 9]

Kelátképző difoszfánt tartalmazó kobalt-karbonil és kobalt-karbonil-karbén komplexeket állítottunk elő. Diklórmetán oldatban vizsgáltuk a CO ligandumok ^{13}C -ra történő cseréjének sebességét. Elméleti számításokkal megállapítottuk, hogy a komplexek fluxionális viselkedést mutatnak, ami jó magyarázatot ad a terminális és hídhelyzetű karbonil ligandumok gyors kicserélődésére. [10]

Reakciókinetikai és spektroszkópiai módszerekkel megvizsgáltuk a trifenil-foszfánnal módosított kobalt katalizátorokból izolálható komplexek reakcióját szén-monoxiddal és ^{13}C -izotóppal jelzett szén-monoxiddal. Megállapítottuk a $\text{Co}_2(\text{CO})_5(\text{CHCO}_2\text{Et})(\text{PPh}_3)_2$ és a $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{CHCO}_2\text{Et})(\text{PPh}_3)$ komplexek szén-monoxid és trifenil-foszfán koncentrációktól függő egyensúlyi állandóját, és e komplexek fluxionális viselkedését.

Tisztáztuk a trifenil-foszfánnal módosított kobalt-katalizált etil-diazoacetát karbonilezés mechanizmusát a $\text{Co}_2(\text{CO})_7(\text{PPh}_3)$ és $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{CHCO}_2\text{Et})(\text{PPh}_3)$, valamint a $[\text{Co}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ komplexek példáján. [11,12]



DFT számításokkal vizsgáltuk a CO-csere mechanizmusát a $\text{Co}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ komplexek esetében mind az asszociatív, mind a disszociatív mechanizmusok figyelembe

vételével. Megállapítottuk, hogy a $[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$ komplex anion meglehetősen inerten viselkedik mind a CO disszociáció során, mind pedig a koncertikus szénmonoxid-csere reakcióban. A $\bullet\text{Co}(\text{CO})_4$ gyök ezzel szemben az $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmust követve igen gyorsan cserél CO-t, ugyanakkor a karbonil ligandum disszociációja is lényegesen kisebb aktiválási energiával megy végbe. Így feltehetőleg a diazovegyületek koordinációja is a gyökös $\bullet\text{Co}(\text{CO})_3$ komplexen keresztül játszódik le.

A kétféle reakció útvonalat összehasonlítva megállapítható, hogy a diklórmétán oldószer implicit figyelembe vételével a gyökös mechanizmus valamivel gyorsabb, mint az ionos. A sebesség-meghatározó lépés mindkét esetben a megfelelő kobalt-karbenoid kialakulása dinitrogén kihalással. A gyökös esetben a karbén-CO összekapcsolódással keletkező ketén komplex gyors reakciók eredményeképpen eredményezi az etoxikarbonil-ketént, valamint a kiindulási $\bullet\text{Co}(\text{CO})_3$ komplexet. Az anionos útvonalnál azonban a koordinatív telítetlen ketén komplex viszonylagos stabilitást mutat [12].

Kvantumkémiai számításokkal vizsgáltuk diazometán és etil-diazoacetát reakcióját nikkeltetrakarbonil és $\text{Ni}(\text{CO})_3(\text{PH}_3)$ komplexekkel is. A reakció lefutása az analóg, kobalt-komplexek által katalizált folyamathoz hasonló. A koordinált diazoalkánból dinitrogén-eliminációval képződő fém-karbenoid kialakulása ebben az esetben is a sebességmeghatározó lépés. Lényeges különbség azonban a kobalt-katalizált esethez képest, hogy ez az elemi lépés egyensúlyi: a reakció iránya a diazoalkánon található szubsztituens elektronszívó jellegétől, valamint a nikkeltetral központi atom elektronsűrűségétől függ. További lényeges eltérés a karbén-CO összekapcsolódás lényegesen exotermebb jellege is, melynek oka a jelentős töltésátrendeződéssel végbemenő stabilizáció, mely a keletkező ketén komplexnél kiegyensúlyozottabb töltéseloszláshoz vezet.

A kulcsfontosságú ketén-komplex közti termékek elektronszerkezetét részletesebb vizsgálat alá vetve megállapítottuk, hogy a ketén ligandum koordinációja a CO-felvétellel keletkező koordinatív telített komplex esetében lényegesen gyengébb. Ennek oka elsősorban a kevésbé hatékony viszontkoordinációban keresendő, ugyanis a nikkeltetral magános párjáról a π^*_{CO} orbitáljára jelentős elektronsűrűséget irányítani képes karbonil ligandum sikeresen verseng a ketén ligandummal. A koordinatív telítetlen ketén-komplex esetében, ezen felül, lehetőség nyílik a karbonil, vagy foszfán ligandumról a ketén ligandumra történő viszontkoordinációra is, a nikkeltetral központi atom megkerülésével. [13] A központi atomot megkerülő viszontkoordináció szintén nem elhanyagolható hatást gyakorol a két monofoszfánt tartalmazó $\text{Ni}(0)$ -szén-dioxid komplexek elektronszerkezetére. Feltételezhető, hogy ez az irodalomban még nem igazán tárgyalt folyamat elsősorban a jelentős parciális pozitív töltésű, sp -hibridizációjú szénatomot tartalmazó ligandumok esetében (szén-dioxid, vagy ketén) számottevő. [14]

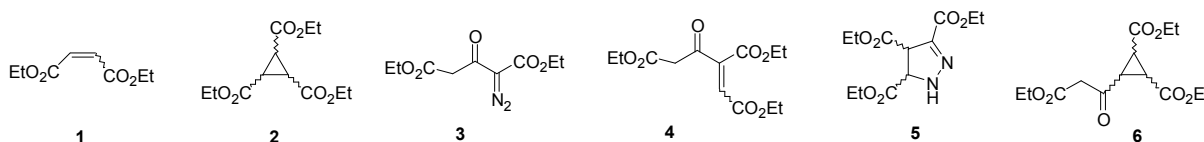
Vizsgáltuk a $\text{HM}(\text{CO})_2\text{Cp}$ komplexek szerkezetét ($\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$) és trimetilszilil-diazometánnal történő reakcióját. Megállapítottuk, hogy a komplexekben a hidrid ligandum ekvatoriális pozíciót foglal el. Az axiális szerkezetek energiája közel van az alapállapothoz, és a két izomer egymás közti átalakulása is igen alacsony aktiválási energiával megy végbe, így ezek a komplexek feltehetőleg fluxionális tulajdonsággal rendelkeznek. A hidrogénezési reakció számított aktiválási szabadentalpiája kevéssel meghaladta a kalorimetriás módszerrel mért értékeket, azonban az eltérés még nem volt számottevő. [15]

II) Az etil-diazoacetátból képződő ketén reakciójának vizsgálata nukleofil reakciópartnerekkel

Az etil-diazoacetát alkil-szubsztituált iminek jelenlétében megvalósítható karbonilezésével egyreakcióedényes β -laktám szintézist dolgoztunk ki módosítatlan kobalt-katalizátor alkalmazásával. A kísérleti tapasztalattal megegyezően az elméleti kémiai számítások is azt igazolták, hogy a reakció kedvezményezett terméke kinetikailag és termodinamikailag

egyaránt a *transz*-béta-laktám származék, amelynek szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós vizsgálattal is igazoltuk. [16]

Vizsgáltuk etil-diazoacetát karbonilezését két nukleofil centrumot tartalmazó vegyületek: etanolamin és metilhidrazin jelenlétében, 20 bar szén-monoxid nyomáson. Mindkét esetben bonyolult, tíznél is több komponensből álló reakcióelegyet kaptunk, melyeket GC-MS módszerrel vizsgáltunk. Etanolamin reakciópartner esetében a várt termék képződését nyomokban sem sikerült kimutatnunk, a metil-hidrazin reakcióelegyének GC-MS vizsgálata kevés monoacilezett származék jelenlétét mutatta. A két termékegy komponenseinek többsége azonos volt, ezek az etil-diazoacetát oligomerizációs termékei, vagy az etil-diazoacetát és az abból kialakuló ketén reakciójának eredményeként jönnek létre. Közülük a dietil-2-diazo-3-oxoglutarát (**3**) keletkezését már korábban is tapasztaltuk nukleofil reagensek távollétében. Az **1-3** vegyületeket ismert tömegspektrumuk alapján azonosítottuk, a **4-6** származékok képződését pedig — szintén a GC-MS vizsgálatok alapján — csupán feltételezzük. Az etil-diazoacetát kobalt-katalizált karbonilezése egy nukleofil reagensként nem működő bázis, Et₃N jelenlétében is a megelőzőkhez hasonló összetételű termékegyhez vezetett. Figyelemreméltó, hogy a termékek egy része (pl. **1** és **2**) szén-monoxid beépülése nélkül, csupán a kobalt katalizátor jelenlétében létrejövő karbén reakciójában képződik. A reakciók mechanizmusának pontos tisztázása még számos kísérlet elvégzését igényli.



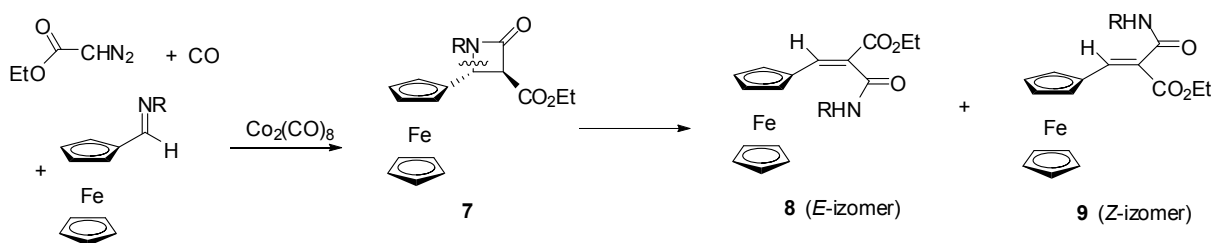
Sikerrel heterogenizáltuk a $\text{Co}_2(\text{CO})_7(\text{PPh}_3)$, $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{CHCO}_2\text{Et})(\text{PPh}_3)$ és $[\text{Co}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ komplexeket azáltal, hogy a PPh_3 -at helyettesítettük polisztirol-difenil-foszfánnal. Ezáltal olyan aktív és többször felhasználható katalizátorhoz jutottunk, amellyel az etil-diazoacetát szelektív karbonilezése diklór-metános oldatban etanol jelenlétében 40 fok C-on és 11 bar CO nyomáson 5,1 mól dietil-malonát termék/(mól katalizátor) óra sebességgel megvalósítható. [12]

(III) Etil-diazoacetát karbonilezésének vizsgálata ferroceniliminek jelenlétében, ferrocéntartalmú β -laktámok előállítása

Különböző szerkezetű (*N*-aril, *N*-alkil és *N*-(aril/alkil)-metil ferroceniliminek állítottunk elő és vizsgáltuk kobalt-katalizált karbonilezésüket etil-diazoacetát jelenlétében.

Megállapítottuk, hogy a reakció kimenetele jelentősen függ a reakciókörülményektől, valamint a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituensek tulajdonságaitól.

Nagy szén-monoxid nyomás alkalmazásakor 2-(1-ferrocenil-metilidén)-malonsav származékok keletkeztek (**8**, **9**), feltehetően az elsődlegesen kialakuló β -laktám (**7**) N(1)-C(4) kötésének hasadása révén. Az *N*-aril-iminek átalakításával kizárólag a (*Z*)-, a *t*Bu-imin reakciójában csupán az (*E*)-2-(1-ferrocenil-metilidén)-malonsav származék képződött. A többi imin reakciója két izomer elegyéhez vezetett, de minden esetben jó szelektivitással (70-90%) jutottunk az *E* izomerekhez. [17] Két vegyületből egykristályt növesztettünk és szerkezetüket röntgendiffrakciós eljárással is bizonyítottuk.



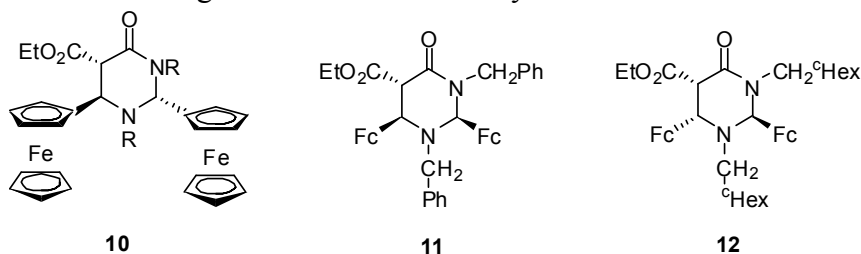
Az izomerek relatív energiáit DFT számításokkal is vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a malonsavszármazékok szerkezetét kiterjedt delokalizációs kölcsönhatás stabilizálja, melyben részt vesz a ferrocenil csoport vas atomja is. Az izomerek relatív stabilitásáért ezen felül az intramolekuláris hidrogénhid kölcsönhatások felelősek.

További kísérleteinkben kimutattuk, hogy alacsonyabb nyomáson és etil-diazoacetát feleslegével a gyűrűnyitás kisebb mértékű, a laktám-képződés kimutatható és a laktámok izolálhatók. A *transz-N*-(*tert*-butil)-3-etoxikarbonil-4-ferrocenil- β -laktámot 55%-os hozammal különítettük el. Ebből a vegyületből egykristályt is növesztettünk és szerkezetét röntgendiffrakciós eljárással is bizonyítottuk. [18]

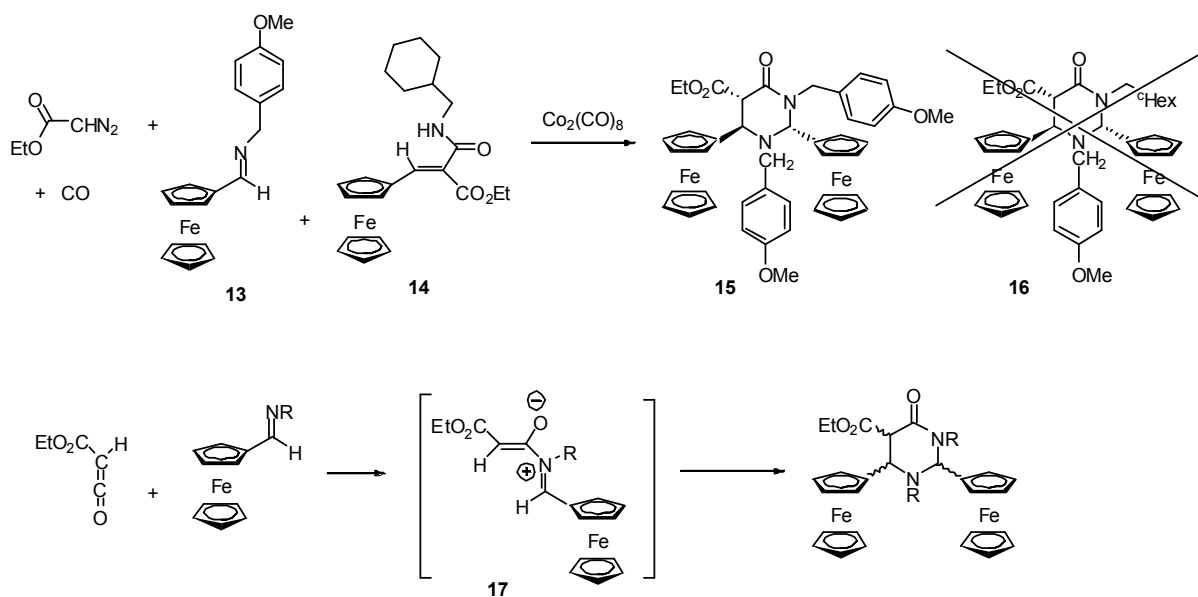
Vizsgáltuk a laktám-gyűrűnyitás lehetséges körülményeit. A gyűrű felnyílását bázikus körülmények között nem, csak savas közegben tapasztaltuk. A savkatalizált gyűrűnyitás szelektivitása megegyezett a dominó reakcióban tapasztaltakkal.

A gyűrűnyitás *E/Z* izomerekhez vezető szelektivitása és az *N*-szubsztituens minősége közötti összefüggéseket elméleti kémiai számításokkal is vizsgáltuk. A sav által protonált β -laktám gyűrű felnyílása igen kis aktiválási szabadentalpiával megy végbe, exoterm és irreverzibilis reakcióban. A képződő *s-transz* amid izomerek könnyen izomerizálódhatnak a megfelelő *s-cisz* izomerekké; a termékeloszlást a képződő amidok termodinamikai stabilitása határozza meg.

Az *N*-(aril/alkil)-metil ferroceniliminek jelenlétében lejátszódó karbonilezés során β -laktám képződését alacsonyabb nyomáson sem tudtuk kimutatni. Jó hozammal képződtek viszont új tetrahidro-4(*1H*)-pirimidinon származékok. A fő termékeket (**10**) 40-62%-os hozammal izoláltuk. Közülük két vegyület szerkezetét röntgendiffrakciós eljárással is igazoltuk. Melléktermékként egyes esetekben két további izomert (pl. **11**, **12**) is sikerült a reakcióelegyekből elkülönítenünk, ezek pontos szerkezetét a belőlük növesztett egykristályokról készült röntgenszerkezetekkel bizonyítottuk.



Javaslatot tettünk a tetrahidro-4(*1H*)-pirimidinon származékok képződésének mechanizmusára. Az egyik lehetséges magyarázatot, mely szerint a laktám gyűrűnyitással képződő 2-(1-ferrocenil-metilidén)-malonsav származékok az elegyben lévő ferroceniliminnel [4+2] cikloaddíciós reakcióba lépnek, elvetettük. Nem sikerült ugyanis ilyen típusú terméket nyernünk az izolált ferrocenil-metilidén)-malonsav származékok és ferroceniliminek reakciójában sem kobalt jelenlétében, sem távollétében. Szintén nem tapasztaltuk két különböző szubsztituenset tartalmazó tetrahidro-4(*1H*)-pirimidinon (**16**) képződését a **14** ferrocenil-metilidén)-malonsav származék, **13** ferrocenilimin és etil-diazoacetát kobalt jelenlétében, CO atmoszférában lejátszódó reakciójában. Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy a hattagú gyűrűs termék a ferrocenilimin és ketén Staudinger reakciójában képződő ikerionos intermedier (**17**) és a ferrocenilimin [2+2] cikloaddíciójának terméke. [19]

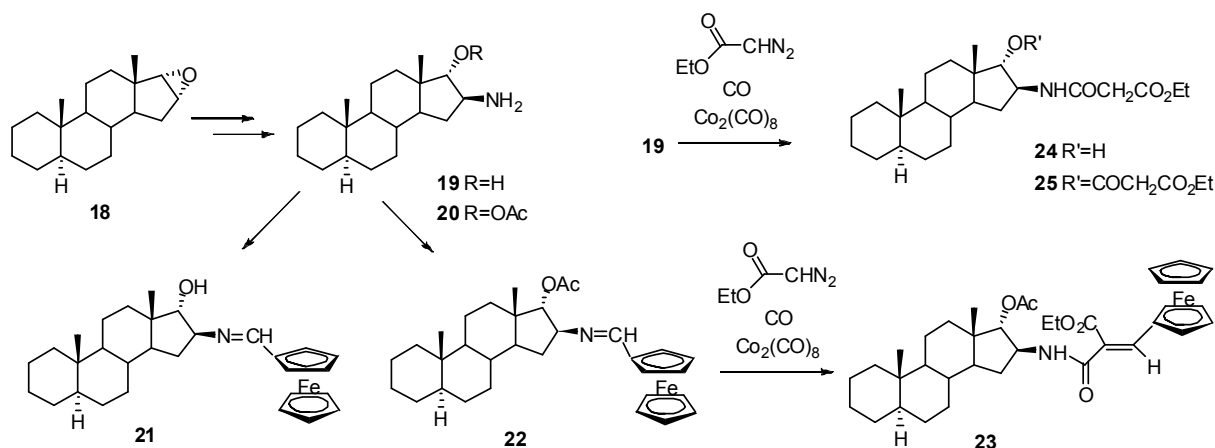


A pályázat során célul tűztük ki planáris kiralitással rendelkező iminek reakciójának vizsgálatát is. Ráadásul az irodalmi adatok szerint a 2-szubsztituált ferroceniliminekből Staudinger reakcióban képződő β -laktámok sav jelenlétében nem hajlamosak a gyűrűnyitásra. Ezért a 2-formil-ferrocénkarbonsavból, illetve annak metilészteréből állítottunk elő imineket. A kobalt katalizált reakcióban a szabad karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet nem sikerült átalakítanunk. A másik származék esetén a reakció lejáródott, gyűrűnyitást nem tapasztaltunk, de a β -laktámot csupán 20%-os hozammal sikerült elkülönítenünk. Ez a reakció a hozam növelése érdekében további vizsgálatra érdemes.

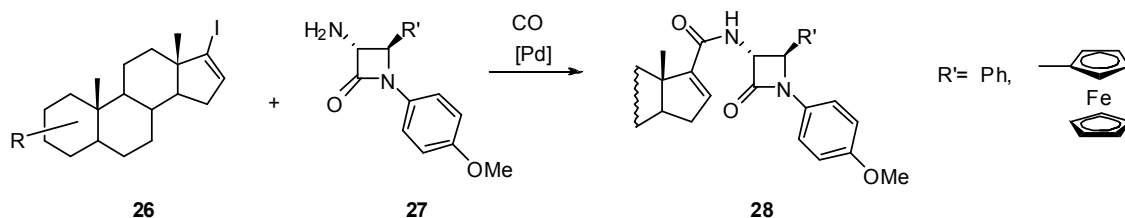
Megállapítottuk, hogy az etil-diazoacetát palládium-katalizátor jelenlétében már atmoszférikus nyomáson is karbonilezhető. Ferroceniliminek jelenlétében a termékek szintén a β -laktám gyűrűnyitással képződő 2-(1-ferrocenil-metilidén)-malonsav származékok. A termékek hozama azonban elmarad a kobalt-katalizált reakcióban kapott értékektől.

(IV) Az oldalláncban β -laktámot tartalmazó szteroidok előállítása

Szteránvázis imineket állítottunk elő több lépésben, epoxi-szteroid (**18**) gyűrűnyitásával több lépésben képződő szteránvázis aminok (**19**, **20**) és ferrocénkarboxaldehid reakciójában. Az etil-diazoacetát **22** imin jelenlétében lejátszódó karbonilezése a korábbi eredményekhez hasonlóan csupán gyűrűnyitott származék képződését eredményezte. A reakció szelektíven vezetett az E izomerhez (**23**), ennek ellenére azt csupán 10%-os hozammal tudtuk elkülöníteni. A **21** imin átalakulását egyáltalán nem tapasztaltuk. Nem következett be acilezés a 17-hidroxilcsoporton sem, annak ellenére, hogy a **19** aminoalkohol jelenlétében lejátszódó karbonilezés során az *N*-acil származék (**24**) mellett *N,O*-diacil termék (**25**) képződését is kimutattuk.



Az oldalláncban β -laktámot tartalmazó szteroidokat (**28**) szteránvázas alkenil-jodidok (**26**) és 3-amino-azetidín-2-onok (**27**) palládium-katalizált karbonilezési reakciójában állítottunk elő. [20] Elsőként alkalmaztunk laktám-származékokat nukleofil reagensként karbonilezés során. A termékeket szelektív reakcióban, 60-88%-os hozammal nyertük. A kutatást a zágrábi Ruđer Bošković Institute kutatóival együttműködésben végeztük.

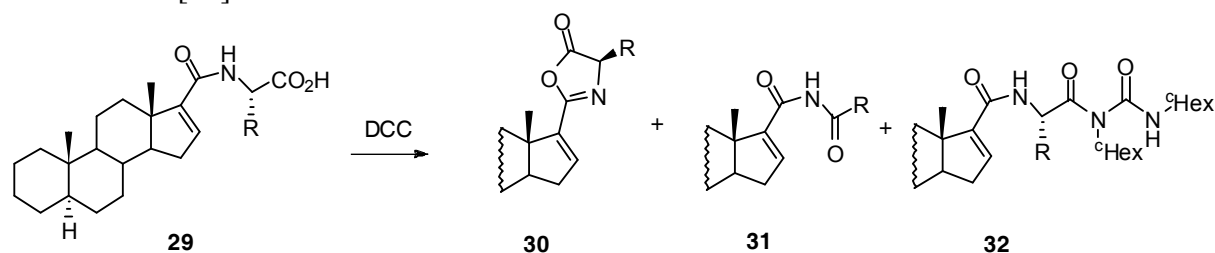


(V) Az oldalláncban egyéb heterociklust tartalmazó szteroidok előállítása

A heterociklusos oldalláncot tartalmazó szteroidok ismertén kedvező biológiai hatása indokolta, hogy ne csupán szteránvázhoz kapcsolt β -laktámok, hanem egyéb heterociklusos származékok, oxazolonok és triazolok előállításával is próbálkozzunk.

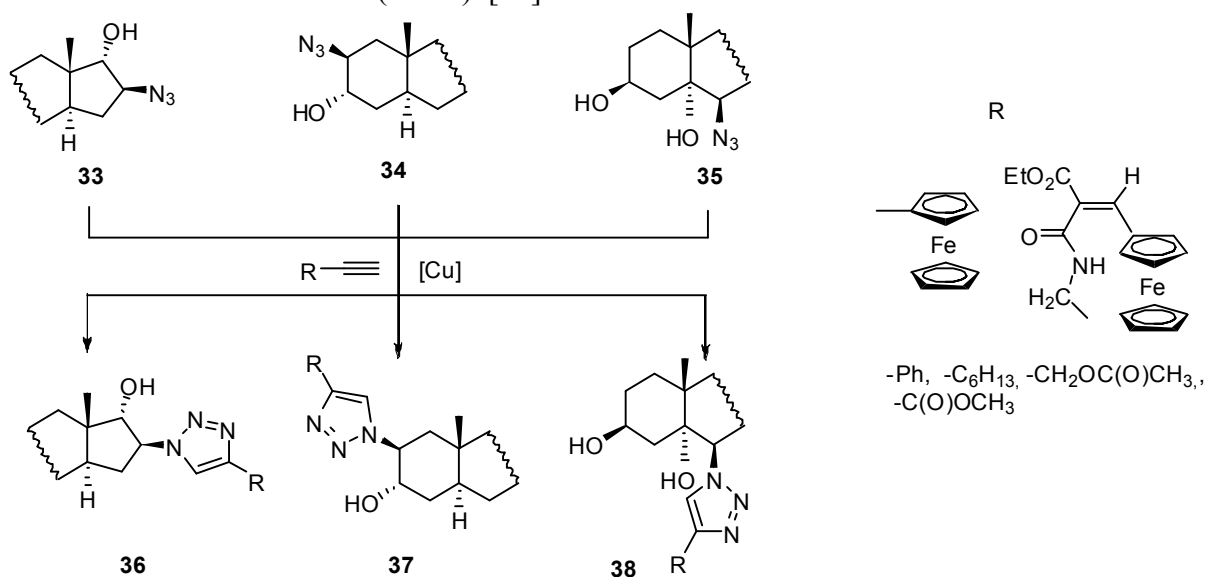
Az oxazolonok szintézisét szteroid-aminosav hibridek (**29**) átalakításával terveztük. A kiindulási vegyületek szintézisét szteránvázas alkenil-jodidok aminosav-észterek jelenlétében lejátszódó palládium-katalizált karbonilezésével végeztük. A reakció során oldószerként ionfolyadékokat ([bmim]⁺[PF₆]⁻-ot és [bmim]⁺[BF₄]⁻-ot) használtunk. Ez lehetővé tette a palládium-katalizátor többszöri felhasználását. [21]

A szteroid-aminosav-hibridek és DCC reakciójának vizsgálata során megállapítottuk, hogy a kívánt 5(4*H*)-oxazolon (**30**) jó hozammal csak a glicin-származékból képződik, míg a többi szteroid-aminosav-hibrid *N,N'*-diciklohexil-karbodiimiddel lejátszódó reakciója új szteránvázas imidekhez (**31**) és *N*-acil-karbamid származékokhoz (**32**) vezet. Az *N*-acil-karbamidok megjelenése ebben a reakcióban nem meglepő, imidek keletkezését azonban ilyen körülmények között még nem figyelték meg. Részletes vizsgálataink szerint az imidek az elsődlegesen képződő 5(4*H*)-oxazolonok spontán lejátszódó, oxidatív dekarboxilezésével keletkeznek. [22]



Szteránvázás triazolok szintézisét réz-katalizált azid-alkin cikloaddíciós reakcióban valósítottuk meg. Bár ezt a reakciótípust kiterjedten alkalmazzák különféle molekulák, köztük biológiailag aktív vegyületek szintézisére is, szteroidok hasonló átalakításait csak az utóbbi időben kezdték vizsgálni. Az azid-alkin cikloaddíció során a szteroid bármelyik reakciópartner szerepét eljátszhatja, mi mindkét módszert alkalmaztuk új vegyületek, elsősorban ferrocénnel jelzett származékok szintézisére. A ferrocén beépítése az irodalmi példák szerint növelheti a biológiai aktivitást, lehetővé teszi szteroid-receptor kapcsolódások elektrokémiai vizsgálatát, vagy növelheti az alpmolekula kimutathatóságát pl. LC-MS vizsgálatoknál.

Szteránvázás epoxidok gyűrűnyitásával előállítottunk három azido-szteroidot (**33-35**) és vizsgáltuk cikloaddíciós reakcióikat különféle alkinek, köztük két ferrocénnel jelzett származék jelenlétében. Ez utóbbiak egyikét a III) pontban ismertetett dominó reakcióban nyertük. A cikloaddíció optimális reakciókörülményeinek megállapítása után előállítottunk 14 új szteroid-triazol származékot (**36-38**). [23]



Az eredmények legfőbb érdekessége, hogy bár az azid-alkin cikloaddíció az irodalmi adatok szerint sztérikusan gátolt azidok (vagy alkinek) esetén is könnyen végbemegy, az azidocsoportot különböző pozícióban (16 β (**33**), 2 β (**34**) vagy 6 β (**35**)) tartalmazó szteroidok reakciókészsége erősen eltérő. A 6 β -azido-származék (**35**) két kivételtől eltekintve nem lépett reakcióba a vizsgált acetilén-származékokkal, és a hozamok ekkor is elmaradtak a másik két kiindulási szteroiddal elért eredménytől. Tapasztalatainkat elméleti kémiai számításokkal is alátámasztottuk. Eszerint az azidocsoport a 16 β -azarmazék esetén van a legkevésbé gátolt pozícióban, így érthető, hogy ennek a vegyületnek a reakciókészsége legnagyobb. A 2 β azid esetében a szteránváz A gyűrűje könnyen felveheti a csavart kád konformációt, ahol a 2 β -szubsztituens a könnyebben támadható ekvatoriális pozícióba kerül. A 6 β vegyület esetén a a csavart kád és a szék konformáció szabadenergia-különbsége olyan nagy, hogy az első, a cikloaddíció szempontjából kedvezőbb konformáció kialakulása valószínűtlen.

Ferrocénnel jelzett 17-karboxamido-szteroidokat állítottunk elő két lépésben: szteránvázás alkenil-jodidok propargilamin jelenlétében lejátszódó palládium-katalizált karbonilezésével, majd a képződő alkinil-amidok és ferrocenil-azidok réz-katalizált azid-alkin cikloaddíciójával. A termékek a prosztata-megnagyobbodás és prosztatarák kezelésében használt, 5 α -reduktáz inhibitorként működő vegyületek ferrocénnel jelzett analógjai. [24]

Vizsgáltuk különféle biológiailag aktív etinil-szteroidok átalakításának lehetőségeit ferrocénnel jelzett heterociklusos oldalláncot tartalmazó származékká. A ferrocénnel jelzett származék beépítésére kétféle módszert próbáltunk ki. Palládium-katalizált karbonilatív Sonogashira reakcióban alkinil-kezonokat állítottunk elő. Terveztük ezek továbbalakítását pirazolokká,

illetve pirimidin-származékokká, nukleofil reagensek (szubsztituált hidrazin-, vagy guanidin-származékok) jelenlétében lejátszódó kondenzációs reakció segítségével. Azonban a palládium-katalizált reakcióban az alkinil-ke-tonok csak közepes (50-56%) hozammal keletkeztek, a keletkező termékek oldatban könnyen bomlottak, a kondenzációs reakcióban pedig csak minimális átalakulást mutattak. Ezért a ferrocénnel történő jelzésre ismét a réz-katalizált azid-alkin cikloaddíció alkalmaztuk és így 72-97%-os hozammal jutottunk a termékekhez. A kutatási eredményekből egy közlemény összeállítása még folyamatban van.

(VI) Az oldalláncban egyéb heterociklust tartalmazó ferrocénszármazékok előállítása

A ferrocéntartalmú β -laktámok és tetrahydro-4(1*H*)-pirimidinonok mellett egyéb heterociklusos oldalláncot tartalmazó ferrocénszármazékok szintézisét is megvalósítottuk. Több új ferrocénvázaz alkinil-ke-tonot állítottunk elő jó hozammal karbonilatív Sonogashira-kapcsolás útján. A telítetlen ke-tonokból hidrazinok vagy guanídium sók jelenlétében nukleofil addíció — ciklokondenzáció útján változatos szerkezetű pirazol- és pirimidin származékokhoz jutottunk. [25]

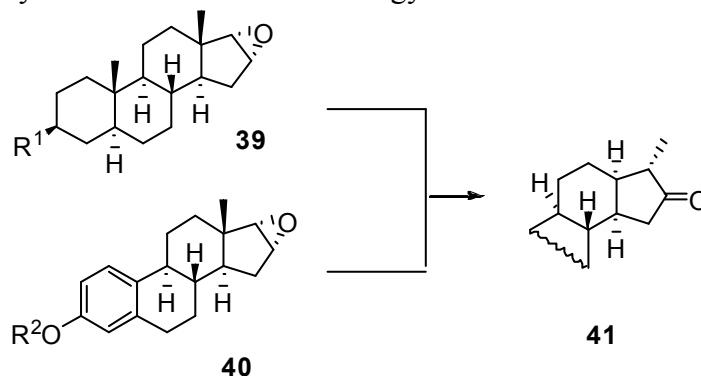
Összefoglaltuk alkenil-jodidok és aril-jodidok palládium-katalizált karbonilezésére vonatkozó eredményeinket. [26]

(VII) Szteránvázaz epoxidok reakcióinak vizsgálata ionfolyadékban

A szteránvázaz epoxidok gyűrűnyitását nem csupán a korábbiakban ismertett reakciók kiindulási anyagainak (21, 22, 33-35) előállítása, hanem egyéb származékok szintézise érdekében is vizsgáltuk.

Bizonyítottuk, hogy az ionfolyadék nemcsak az oldószer, hanem a katalizátor szerepét is betölti szteránvázaz epoxidok tiolok jelenlétében lejátszódó gyűrűnyitásánál. Legjobb eredményeket a [Hmim]⁺[BF₄]⁻ ionfolyadékban értük el. 2,3-epoxi-androsztánok átalakításával 9 új szteránvázaz hidroxil-szulfidot szintetizáltunk, szerkezetüket különféle spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk. Az ionfolyadék tisztítás nélkül kis aktivitáscsökkenés mellett újra felhasználható volt. [27]

A 16 α ,17 α -epoxidok (39, 40) gyűrűnyitási reakcióiban a váz átrendeződését figyeltük meg. Bizonyítottuk, hogy az átrendeződés az ionfolyadék hatására megy végbe és kitűnő szelektivitással vezet szokatlan szerkezetű 13-epi-18-nor-17 α -metil-16-on (41) származékokhoz. Megállapítottuk, hogy öszteránvázaz vegyületek (40) esetén [bmim]⁺[BF₄]⁻ ionfolyadékban az androsztánvázaz vegyületekhez hasonló reakció játszódik le, míg a [bmim]⁺[PF₆]⁻ ionfolyadék alkalmazása a B és C gyűrű aromatizálódásához vezet. [28]



A 13-epi-18-nor-17 α -metil-16-on (41) származékok alkalmas kiindulási anyagot szolgáltathatnak különféle — nem természetes — 13 α -konfigurációval rendelkező szteránvázaz vegyületek szintéziséhez.

(VIII) BINOL-származékok előállítása

A homogén katalitikus reakciók legfőbb hátránya, hogy a reakció végén a katalizátor a legtöbb esetben nem nyerhető vissza és nem használható fel újra. Megoldást kínálhat a katalizátor heterogenizálása. Ezt a módszert mi is sikerrel alkalmaztuk az etil-diazoacetát karbonilezése során (ld. II) pont). Emellett módszert dolgoztunk ki a különféle kapcsolási és karbonilezési reakciókban ligandumként alkalmazható binaftol váz jódosására és a termék továbbalakítására különböző palládium-katalizált reakciók segítségével. [29, 30] A telítetlen oldalláncok beépítésével lehetőség nyílt a ligandum rögzítésére és heterogenizált rendszerekben történő használatára.

(IX) Egyéb elméleti számítások

Korábbi munkánk folytatásaként propén platina-monofoszfán-ón(II)-klorid rendszerrel történő hidroformilezését vizsgáltuk DFT számításokkal az összes elemi lépésen (olefin koordináció, olefin beékelődés, CO koordináció és beékelődés, hidrogenolízis) keresztül. Kiszámítottuk a lineáris termék (*n*-butanal) képződésének arányát, mely igen jó egyezést mutatott korábbi kísérleti eredményekkel. [31]

A kutatás eredményeiből eddig 18 közlemény jelent meg [8-12, 14-18, 20-31], egy nyomdában van [23], két további kéziratot közlésre beküldtünk [13,19], három pedig összeállítás alatt áll. Munkánkat 7 poszteren és 13 előadásban is bemutattuk. Az eredményekből 2 diplomadolgozat, 3 PhD dolgozat [32-34] készült, egy további PhD dolgozat pedig összeállítás alatt áll. A kutatásban közreműködő hallgatók 3 intézményi és 3 országos diákköri konferencián bemutatott dolgozatot készítettek.

Az OTKA Támogatás segítséget nyújtott egy könyvfejezet elkészítéséhez is. [35]

További kutatási irányok

Az etil-diazoacetát kobalt katalizált karbonilezését tovább vizsgáljuk 2-szubsztituált ferroceniliminek jelenlétében, mivel itt eddigi kísérleteink szerint remény van arra, hogy a laktám-gyűrűnyitást elkerüljük. A reakció körülményeinek optimalizálására azonban szükség van a hozam növelése érdekében.

Folytatjuk heterogenizált katalizátorok alkalmazásának vizsgálatát karbonilezési reakciókban. Új funkciós csoportokat tartalmazó 13-epi-szteroidok előállítását tervezzük az átrendeződési reakcióban képződött 16-keto-származékok felhasználásával.

Irodalomjegyzék

- [1] Tuba, R., Ungváry, F.: Octacarbonyl dicobalt-catalyzed selective transformation of ethyl diazoacetate into organic products containing the ethoxycarbonyl carbene building block *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **203**, 59-67 (2003).
- [2] Ungvári, N., Kégl, T., Ungváry F.: Octacarbonyl dicobalt-catalyzed selective carbonylation of (trimethylsilyl)-diazomethane to obtain (trimethylsilyl)ketene *J. Mol. Catal. A: Chemical* **219**, 7-11 (2004)
- [3] Tuba, R.; Fördös, E.; Ungváry, F.: Preparation of triphenylphosphane substituted ethoxycarbonylcarbene-bridged dicobalt carbonyl complexes and their application as catalyst precursors in the carbonylation of ethyl diazoacetate to diethyl malonate *J. Mol. Catal. A: Chem.* **236**, 113-118 (2005)
- [4] Tuba, R.; Fördös, E.; Ungváry, F.: Kinetics and mechanism of the reaction of octacarbonyl dicobalt with ethyl diazoacetate *Inorg. Chim. Acta* **358**, 4081-4085 (2005)
- [5] Fördös, E.; Ungvári, N.; Kégl, T.; Ungváry, F.: Reactions of ¹³CO with ethoxycarbonylcarbene-bridged dicobalt carbonyl complexes: [μ₂-{ethoxycarbonyl(methylene)}]- μ₂-(carbonyl)-

- bis(tricarbonyl-cobalt) (*Co-Co*) and [di- μ_2 -{ethoxycarbonyl(methylene)}]-bis(tricarbonyl-cobalt) (*Co-Co*) *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1875-1880 (2006)
- [6] Kégl, T., Ungváry, F.: Internal carbon monoxide exchange and CO dissociation in cobalt carbonyl carbene complexes. A density functional study *J. Organomet. Chem.*, **692**, 1825-1833 (2007)
- [7] Ungvári, N., Ungváry, F.: Carbonylation of diazoalkanes, in *Modern Carbonylation Methods*, Kollár, L. (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, Chapter 8, pp 199-221, 2008.
- [8] Ungvári, N., Fördös, E., Kégl, T., Ungváry, F.: Mechanism of the cobalt-catalyzed carbonylation of ethyl diazoacetate *Inorg. Chim. Acta* **363**, 2016-2028 (2010)
- [9] Kégl, T., Ungváry, F.: The cobalt-catalyzed ketene formation from diazoalkanes *Letters in Organic Chemistry*, **7**, 634-644 (2010)
- [10] Fördös, E., Ungvári, N., Párkányi, L., Szalontai, G., Kégl, T., Ungváry, F. Structure of $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{dppm})$ and $\text{Co}_2(\text{CO})_5(\text{CHCO}_2\text{Et})(\text{dppm})$ ($\text{dppm} = \text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2$) and reaction with ^{13}CO and exchange with ^{13}CO : an experimental and computational study *Inorg. Chim. Acta*, **361**, 1832-1842 (2008).
- [11] Ungvári, N., Fördös, E., Kégl, T., Ungváry, F.: Reactions of triphenylphosphane-substituted ethoxycarbonylcarbene-bridged dicobalt carbonyl complexes with carbon monoxide or ^{13}CO : An experimental and theoretical study *Inorg. Chim. Acta* **362**, 1333-1342 (2009).
- [12] Ungvári, N., Fördös, E., Balogh, J., Kégl, T., Párkányi, L., Ungváry, F.: Triphenylphosphane-modified cobalt-catalysts for the selective carbonylation of ethyl diazoacetate *Organometallics*, **29**, 3837-3851 (2010)
- [13] Barcs, B.; Kollár, L.; Kégl, T. Density Functional Study on the Mechanism of Nickel-mediated Diazo Carbonylation, *Organometallics*, közlésre elküldve 2012. március 23-án.
- [14] Kégl, T.; Ponec, R.; Kollár, L. Theoretical Insights into the Nature of Nickel-Carbon Dioxide Interactions in $\text{Ni}(\text{PH}_3)_2(\eta^2\text{-CO}_2)$ *J. Phys. Chem. A*, **115**, 12463-12473 (2011)
- [15] Fortman, G. C.; Isrow, D.; McDonough, J. E.; Schleyer, P. v. R.; Schaefer, H. F.; Scott, B.; Kubas, G. J.; Kégl, T.; Ungváry, F.; Hoff, C. D. Kinetic and Thermodynamic Studies of the Reactivity of (Trimethylsilyl)diazomethane with $\text{HMo}(\text{CO})_3(\text{C}_5\text{R}_5)$ ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}$). Estimation of the $\text{Mo-N}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ Bond Strength and Experimental Determination of the Enthalpy of Formation of (Trimethylsilyl)diazomethane *Organometallics*, **27**, 4873-4884 (2008)
- [16] Fördös, E., Tuba, R., Párkányi, L., Kégl, T., Ungváry, F.: Application of the octacarbonyl dicobalt-catalyzed carbonylation of ethyl diazoacetate for the one-pot synthesis of *N-tert-butyl-trans-1-ethoxycarbonyl-4-phenyl- β -lactam* *Eur. J. Org. Chem.* 1994-2002 (2009)
- [17] Balogh, J.; Kégl, T.; Ungváry, F.; Skoda-Földes, R.: $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ induced domino reactions of ethyl diazoacetate, carbon monoxide and ferrocenylimines leading to 2-(1-ferrocenyl-methylidene)-malonic acid derivatives. *Tetrahedron Letters* **50**, 4727-4730 (2009)
- [18] Balogh, J.; Kégl, T.; Párkányi, L.; Kollár, L.; Ungváry, F.; Skoda-Földes, R.: Synthesis of (*E*)-2-(1-ferrocenylmethylidene)malonic acid derivatives by a cobalt-catalyzed domino reaction of ethyl diazoacetate, carbon monoxide and ferrocenylamines. *J. Organomet. Chem.* **696**, 1394-1403 (2011)
- [19] Balogh, J.; Csók, Z.; Párkányi, L.; Ungváry, F.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. A new, three-component cobalt-catalysed domino reaction leading to ferrocenyl-tetrahydro-4(1H)-pyrimidinone derivatives. *Tetrahedron* közlésre elküldve 2012. március 14-én.
- [20] Balogh, J.; Skoda-Földes, R.; Vazdar, K.; Habuš, I.: Synthesis of new steroid- β -lactam hybrids via palladium-catalyzed aminocarbonylation. *J. Organomet. Chem.* **703**, 51-55 (2012)
- [21] Takács, E.; Skoda-Földes, R.: Investigation of the effect of the ligand/palladium ratio on the catalytic activity of reusable palladium/phosphine/ionic liquid systems in aminocarbonylation of 17-iodo-androst-16-ene with amino acid ester nucleophiles. *Letters in Organic Chemistry* **6**, 448-452 (2009)
- [22] Takács, E.; Berente, Z.; Háda, V.; Mahó, S.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.: Synthesis of new steroidal derivatives by the reaction of steroid — amino acid conjugates with $\text{N,N}'$ -dicyclohexylcarbodiimide. Unusual formation of steroidal imide derivatives. *Tetrahedron* **65**, 4659-4663 (2009)
- [23] Fehér, K.; Balogh, J.; Csók, Z.; Kégl, T.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.: Synthesis of ferrocene-labeled steroids via copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. Reactivity difference between 2 β -, 6 β - and 16 β -azido-androstanes. *Steroids* <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2012.04.005>
- [24] Szánti-Pintér, E.; Balogh, J.; Csók, Z.; Kollár, L.; Gömör, A.; Skoda-Földes, R.: Synthesis of steroid-ferrocene conjugates of steroidal 17-carboxamides via a palladium-catalyzed

- aminocarbonylation – Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction sequence. *Steroids* **26**, 1377-1382 (2011)
- [25] Fehér, C.; Kuik, A.; Márk, L.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.: A two-step synthesis of ferrocenyl pyrazole and pyrimidine derivatives based on carbonylative Sonogashira coupling of iodoferrocene. *J. Organomet. Chem.* **694**, 4036-4041 (2009)
- [26] Skoda-Földes, R.; Kollár, L. Palladium-catalyzed aminocarbonylation reactions of iodoalkenes and iodoarenes. *Lett. Org. Chem.* **7**, 621-633 (2010)
- [27] Horváth, A.; Frigyes, D.; Mahó, S.; Berente, Z.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.: Facile synthesis of steroidal vicinal hydroxy-sulfides via the reaction of steroidal epoxides with thiols in the presence of an ionic liquid. *Synthesis* 4037-4041 (2009)
- [28] Horváth, A.; Szájli, A.; Kiss, R.; Kóti, J.; Mahó, S.; Skoda-Földes, R.: Ionic liquid promoted Wagner-Meerwein rearrangement of 16 α ,17 α -epoxy androstanes and estranes. *J. Org. Chem.* **76**, 6048-6056 (2011)
- [29] Fehér, C.; Urbán, B.; Üрге, L.; Darvas, F.; Bakos, J.; Skoda-Földes, R.: Facile synthesis of 6-iodo-2,2'-dipivaloyloxy-1,1'-binaphthyl, a key intermediate of high reactivity for selective palladium-catalyzed monofunctionalization of the 1,1'-binaphthalene core. *Tetrahedron Lett.* **51**, 3629-3632 (2010)
- [30] Fehér, C.; Urbán, B.; Üрге, L.; Darvas, F.; Bakos, J.; Skoda-Földes, R.: Palladium-catalysed reactions of 6-halogeno-1,1'-binaphthyl derivatives. A detailed investigation of structure/reactivity and structure/selectivity relationships. *Tetrahedron* **67**, 6327-6333 (2011)
- [31] Bedekovits, A.; Kollár, L.; Kégl, T. Mechanistic investigation of platinum-catalysed hydroformylation of propene: A density functional study, *Inorg. Chim. Acta*, **363**, 2029-2045 (2010)
- [32] Fördös E. β -laktámok kobalt-katalizált szintézisének és katalizátor komplexeinek vizsgálata PhD értekezés, Veszprém, 2010
- [33] Balogh J. Ferrocéntartalmú biokonjugátumok előállítása homogénkatalitikus karbonilezéssel PhD értekezés, Veszprém, 2011.
- [34] Kuikné Ungvári N. Diazovegyületek katalitikus karbonilezése. Szintézis és kinetika. PhD értekezés, Veszprém, 2011.
- [35] Balogh, J.; Skoda-Földes, R. Transition-Metal Catalyzed Reactions in the Synthesis of Ferrocene Derivatives *Ferrocenes: Compounds, Properties and Applications* (Ed.: E. S. Phillips) Nova Publishers, 2011 ISBN: 978-1-61761-880-2, pp 107-147.