

**Országos Tudományos Diákköri Konferencia dolgozat**

**Szteroid és binaftil szerkezeti egységet  
tartalmazó karbonsavamidok szintézise  
aminokarbonilezési reakcióban**

Készítette:

**MIKLE GÁBOR**

Vegyész MSc.

Témavezető:

**KOLLÁR LÁSZLÓ**

egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem TTK Szervetlen Kémia Tanszék



**Pécs**

**2014**

# Tartalomjegyzék

|                                                                                                                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Bevezetés .....</b>                                                                                                                                                         | <b>3</b>  |
| <b>Rövidítések.....</b>                                                                                                                                                        | <b>5</b>  |
| <b>1. Irodalmi összefoglaló .....</b>                                                                                                                                          | <b>6</b>  |
| 1.1. 1,1'-Binaftil-származékok jelentősége, szintézise .....                                                                                                                   | 6         |
| 1.1.1. BINOL mint a szintetikus eljárások alapvegyülete .....                                                                                                                  | 6         |
| 1.1.2. Binaftil-származékok mint ligandumok jelentősége.....                                                                                                                   | 8         |
| 1.1.3. BINAM mint a szintetikus eljárások alapvegyülete .....                                                                                                                  | 10        |
| 1.2. Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók és szintetikus alkalmazásuk .....                                                                                               | 11        |
| 1.2.1. Egyszerű enol-triflát és jód-alkén funkciós csoportot tartalmazó<br>modellvegyületek alkoxi- és aminokarbonilezési reakciói .....                                       | 13        |
| 1.2.2. Szteroidok homogénkatalitikus átalakítása.....                                                                                                                          | 16        |
| <b>2. Kísérleti eredmények .....</b>                                                                                                                                           | <b>19</b> |
| 2.1. A kísérleti munka célja.....                                                                                                                                              | 19        |
| 2.2. 17-jód-androszt-16-én szintézise.....                                                                                                                                     | 19        |
| 2.3. 17-Jód-androszt-16-én aminokarbonilezése optikailag aktív 2,2'-diamino-1,1'-<br>binaftil (( <i>S<sub>ax</sub></i> )-BINAM) nukleofil ágens jelenlétében .....             | 21        |
| 2.4. 17-Jód-androszt-16-én aminokarbonilezése racém 2,2'-diamino-1,1'-binaftil<br>(( <i>R<sub>ax</sub></i> / <i>S<sub>ax</sub></i> )-BINAM) nukleofil ágens jelenlétében ..... | 25        |
| 2.5. A reakciókörülmények hatása az aminokarbonilezési reakció kemo- és<br>regioszelektivitására .....                                                                         | 28        |
| 2.6. Az előállított termékek fontosabb analitikai jellemzői és részletes analitikai<br>jellemezése .....                                                                       | 30        |
| <b>3. Metodikai rész .....</b>                                                                                                                                                 | <b>33</b> |
| 3.1. Vegyszerek eredete, minősége .....                                                                                                                                        | 33        |
| 3.2. A műszerek típusa, mérések rövid leírása .....                                                                                                                            | 33        |
| 3.3. Az aminokarbonilezési reakció végrehajtása .....                                                                                                                          | 34        |
| <b>Összefoglalás.....</b>                                                                                                                                                      | <b>35</b> |
| <b>Irodalomjegyzék.....</b>                                                                                                                                                    | <b>36</b> |
| <b>Köszönetnyilvánítás .....</b>                                                                                                                                               | <b>39</b> |
| <b>Függelék .....</b>                                                                                                                                                          | <b>40</b> |

## Bevezetés

Az alapvázak átalakításában a hagyományos szerves kémiai reakciók mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapnak az átmenetifém-katalizált homogénkatalitikus reakciók. Ezen reakciók előnyösen alkalmazhatók, mert a reaktánsok és a katalizátor azonos fázisban helyezkednek el, így a katalizátorként használt átmenetifém minden atomja (potenciális) katalitikus aktivitással bír. Ily módon a homogén katalizátorok általában nagyobb aktivitásúak, mint az ugyanolyan átalakulásban alkalmazott heterogén katalizátorok. A homogénkatalitikus reakciókban használt katalizátorok szerkezete általában egyszerűen módosítható. Az azonos központi fém, de koordinációs szférájában más ligandumot tartalmazó katalizátor-komplexek, általában eltérő katalitikus sajátságokkal bírnak. Mivel a különböző donoratomokat (P, N, As, O, S, stb.) tartalmazó (potenciális) ligandumok száma gyakorlatilag végtelen, a katalizátorok száma is hihetetlen mértékben megnőtt. A különféle katalizátorok előállításával és azok további módosításával, „finom-hangolásával” lehetőség nyílt az adott vegyület (szubsztrátum) átalakításához, az adott feladat megoldásához legalkalmasabb rendszer kiválasztására („taylor-made-catalyst”).

A homogén katalízis megjelenésével lehetőség nyílt mind egyszerű funkciós csoportok bevitelére (az alapvegyület funkcionálisálására), mind több molekularészlet tervszerű összekapcsolására (keresztkapcsolási reakciók). Előbbire jó példa a hidrofornilezési reakció, utóbbira a nagyobb egységeket összekapcsoló, új szén-szén kötés kialakításával járó Heck-reakció. Különösen a palládium (és részben nikkel) komplexek által katalizált szén-szén kapcsolási reakciók megjelenése hozott drámai változást a szintetikus kémiában: a hagyományos szintézisek alkalmazásával többlepéses, kis hozamú reakciók egyszerűsödtek le, a kitermelés drámai javulása mellett.

Az alapvázak új funkciós csoportjainak kiépítése is leegyszerűsödött. Az általam is alkalmazott aminokarbonilezési reakcióval a karbonsavamidok szintézisére új utak nyíltak meg, karbonsav-kloridok helyett jó távozó csoportot tartalmazó telítetlen vegyületekből egy lépésben előállítható a kívánt karbonsavamid.

A homogénkatalitikus szintézisek jelentős csoportját képezik a sztereoszelektív (enantioszelektív, diasztereoszelektív) reakciók. Ezek segítségével pl. olyan optikailag aktív vegyületeket is előállíthatunk laboratóriumi körülmények között nagyobb mennyiségben, amelyeket eddig csak természetes forrásokból tudtak izolálni, vagy

racém elegyből resolválással előállítani. (E módszerek jelentősége abban áll, hogy a kívánt biológiai aktivitás általában csak egyik enantiomerhez köthető; a másik enantiomer lehet hatástalan vagy éppen rendkívül káros. Az aszimmetrikus szintézisek „zöldkémiai” szempontból is nagy jelentőségűek, hiszen a hatástalan („felesleges”) enantiomer nem keletkezik, ezzel komoly mennyiségű vegyszer, energia takarítható meg.)

A homogén katalitikus sztereoselektív reakciókban nagy szerepet kapnak a királis katalizátorok, amelyekben általában a termék konformációját a királis ligandum határozza meg. Ezek a ligandumok egyik nagy csoportját képezik az axiális kiralitás elemmel rendelkező vegyületek, például a binaftil származékok. Ezek a vegyületek nem csak ligandumként, hanem mint királis építőelemek is felhasználhatók.

A diasztereoselektív átalakítások is hallatlanul széleskörűek: az enantiomer-tiszta vegyület valamely (további) funkciós csoportjának — újabb kiralitás elem megjelenésével járó — átalakításától („intramolekuláris” diasztereoselektív reakció) az optikailag aktív és racém vegyületek reakciójáig („intermolekuláris” diasztereoselektív reakció) terjedhetnek.

Tudományos diákköri munkámban egy alapkutatási szempontból jelentős alapkérdéssel foglalkoztam. Azt vizsgáltam, hogy szteroid-binaftil konjugátumok előállítása esetén megfigyelhető-e valamilyen mértékű sztereoselektivitás a centrális kiralitáselemeket tartalmazó, enantiomer-tiszta szteroid és az axiális kiralitáselemet tartalmazó, racém diamino-binaftil aminokarbonilezési reakciójában.

## Rövidítések

|                                                |                                                                        |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| MsCl                                           | mezil-klorid                                                           |
| Tf <sub>2</sub> O                              | trifluormetil-szulfonsavanhidrid                                       |
| $\Delta^2$ -ketandrén                          | 5 $\alpha$ -androszt-2-én-17-on                                        |
| $\Delta^3$ -ketandrén                          | 5 $\alpha$ -androszt-3-én-17-on                                        |
| BINAM                                          | 1,1'-binaftil-2,2'-diamin                                              |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>                           | palládium(II)-acetát                                                   |
| PPh <sub>3</sub>                               | trifenilfoszfin                                                        |
| P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> | tri-( <i>terc</i> -butilfoszfin)-hidrogén-tetrafluoroborát             |
| dppp                                           | 1,3-bisz-(difenilfoszfino)-propán                                      |
| dppe                                           | 1,2-bisz-(difenilfoszfino)-etán                                        |
| BIPHEP                                         | 2,2'-bisz(difenilfoszfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenil                   |
| BINOL                                          | 2,2'-dihidrox-1,1'-binaftil                                            |
| SEGPPOS                                        | 5,5'-bisz-(difenilfoszfino)-4,4'-bi-1,3-bezodioxol                     |
| BINAP                                          | 2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil                               |
| H <sub>8</sub> -BINAP                          | 2,2'-bisz(difenilfoszfino)-5,5',6,6',7,7',8,8',oktahidro-1,1'-binaftil |
| BDPP                                           | (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2,4-bisz-(difenilfoszfino)-pentán            |
| CHIRAPHOS                                      | (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-2,3-bisz-(difenilfoszfino)-bután             |
| DMAP                                           | 4-dimetilamino-piridin                                                 |
| THF                                            | tetrahidrofurán                                                        |
| DMF                                            | dimetil-formamid                                                       |
| MEK                                            | metil-etil-keton                                                       |
| DCM                                            | diklór-metán                                                           |
| Et <sub>3</sub> N                              | trietyl-amin                                                           |
| EtOAc                                          | etyl-acetát                                                            |
| Py                                             | piridin                                                                |
| ee                                             | enantiomer-felesleg                                                    |

## 1. Irodalmi összefoglaló

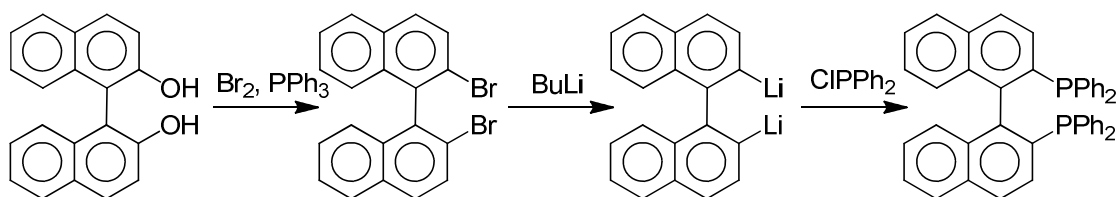
### 1.1. 1,1'-Binaftil-származékok jelentősége, szintézise

Az *orto*-pozícióban különböző szubsztituenseket hordozó bifenilek tekintélyes része, valamint a 2,2'-szubsztituált binaftil származékok úgynevezett atropizomériával rendelkeznek, ami azt jelenti, hogy a molekula egy tengely körüli gátolt rotációval rendelkezik. A tengelyt a két aromás gyűrű közötti kovalens kötés képezi. Az ilyen típusú, axiális kiralitás elemet tartalmazó, optikailag aktív vegyületek jól felhasználhatók sztereoszelektív szintézisekben. Mind királis építőelemként ('chiral building block', CBB), mind homogénkatalitikus reakciókban alkalmazott átmenetifém-komplex katalizátorok ligandumaiként ismeretesek.

A 2,2'-szubsztituált binaftil alapváz legfontosabb előállítási módja a 2-naftil származékok oxidatív kapcsolási reakcióján alapul. A legelterjedtebb a Fe(III) [1], CuCl-TMEDA [2], Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> felületre felvitt Cu(II) [3] katalizátorokkal végrehajtott reakciók levegő, vagy oxigén jelenlétében. Ezek alkalmazásával a binaftil vegyületek jó hozammal előállíthatók. A reakció közepes hozammal elvégezhető TiCl<sub>4</sub> katalizátor jelenlétében is argon atmoszféra alatt [4]. 1-Bróm-naftil származékokból szintén előállítható a kívánt vegyület Ullmann kapcsolással [5].

#### 1.1.1. BINOL mint a szintetikus eljárások alapvegyülete

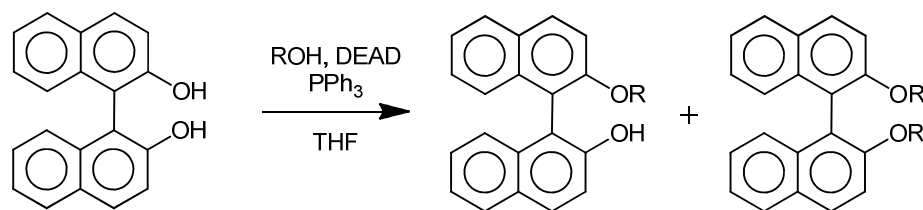
A BINOL két hidroxil-csoportja könnyen reakcióba vihető, bróm és trifenilfoszfín jelenlétében a 2,2'-dibróm származék keletkezik, mely már könnyen felhasználható kapcsolási reakciókban. Butil-lítummal vagy fém magnéziummal reagáltatva keletkeznek a megfelelő fémorganikus vegyületek, melyek újabb szén-szén kötés kialakítására kínálnak lehetőséget, vagy éppen a binaftil-vegyület funkcionálizálását teszi lehetővé.



1. ábra. BINAP előállításának egy lehetséges reakciósémája

Klór-difenil-foszfínnal reagáltatva a kialakult fémorganikus vegyületet, az 1. ábrán látható módon előállítható a sztereoszelektív reakciókban gyakran alkalmazott királis difoszfín, a BINAP [6], mely az átmenetifém-katalizált enantioszelektív reakciók egyik legnépszerűbb liganduma. A BINAP szintézisének egy másik módszere a hidroxil csoportok ditrifláttá alakításán alapul. A jó távozó csoportot tartalmazó ditriflátból nikkell-katalizált reakcióban difenilfoszfín felhasználásával keletkezik a foszfínligandum [7].

A BINOL Mitsunobu reakcióval könnyen éterré alakítható, a körülmények helyes megválasztásával elérhető, hogy szelektíven csak az egyik hidroxil-csoporton játszódjon le a folyamat. A szintézist trifenilfoszfín és dietil-azo-dikarboxilát (DEAD) felhasználásával, primer alkohollal THF-ben hajtották végre jó hozammal [8]. Az éter szintézishez hasonlóan a folyamatot savkloridokkal is el lehet végezni szintén jó hozammal. Egy nukleofil addíciós/eliminációs reakción keresztül a BINOL és a karbonsav-klorid reakciójában bázikus közegben kialakul a BINOL-monoészter, a keletkező HCl  $\text{Et}_3\text{N}$ -nal köthető meg.



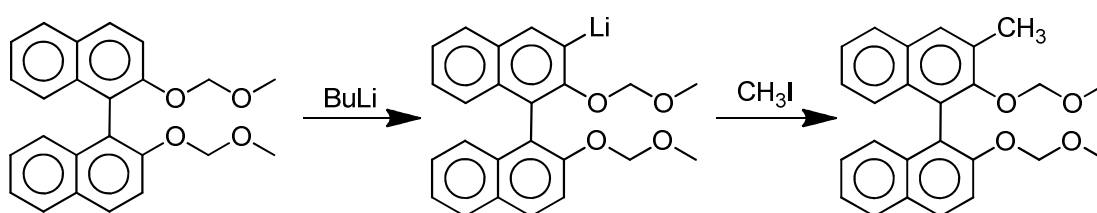
2. ábra. BINOL Mitsunobu reakciója

A fent említett éter és észter csoportokkal védett BINOL származékok foszfortrikloriddal foszfitokká alakíthatók. A reakció oldószereként, valamint a keletkező HCl megkötésére  $\text{Et}_3\text{N}$  alkalmazható. Az optikailag tiszta BINOL-származékból kiindulva  $\text{C}_3$ -szimmetriaelemmel rendelkező monofoszfít ligandum állítható elő. Ezek a ligandumok felhasználhatók enantio- és diasztereoszelektív reakciókban, de természetesen — speciális szterikus zsúfoltságukat és  $\pi$ -akceptor karakterüket kihasználva — konvencionális, 'nem-enantioszelektív' reakciókban, pl. aminokarbonilezési reakciókban is [9].

A BINOL-t vagy annak ditrifiloxi származékát  $\text{POCl}_3$ -mal reagáltatva kialakul az 1,1'-binaftil-2,2'-diil-foszforil-klorid. Optikailag aktív alkohollal történő reakcióban diasztereomereket kapunk, melyek egyszerűen elválaszthatók egymástól [10]. A reakciót el lehet végezni  $\text{PCl}_3$ -dal is, ebben az esetben lehetőség van arra, hogy egy

olyan foszfit származék keletkezzen, melyben a BINOL két hidroxil-csoportján keresztül kapcsolódik a foszfor atomhoz, a harmadik klóratom helyére pedig egy másik BINOL molekula hidroxil-csoportja kapcsolódik. Ezen intermedier átalakításával szintén egy gyakran alkalmazott királis ligandumot, a foszfin és foszfit szerkezeti egységet egyaránt tartalmazó, két különböző *P*-donoratómmal rendelkező ('heterobidentát') BINAPHOS-t lehet előállítani.

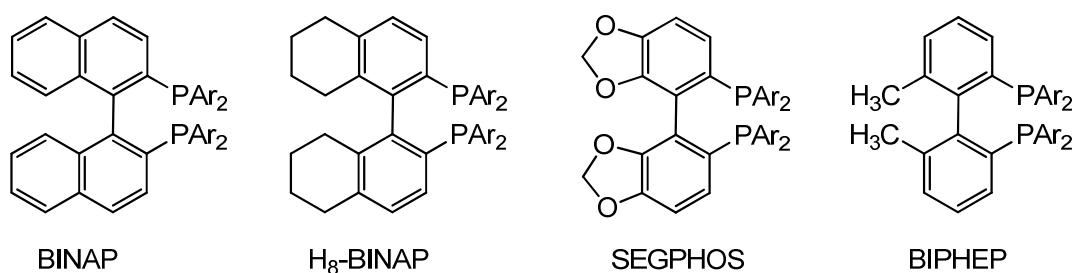
Számos további termék-család szintézise alapul a binaftil-vázon történő szubsztitúciós reakciókon. A hidroxil-csoportok védelme után — általában metoximetoxi (MOM) védőcsoportot alkalmaznak — a 3-, illetve 3,3'-pozíció BuLi-mal támadható. A lítiált terméket alkil-jodiddal reagáltatva megkapjuk szubsztituált végterméket [11] (3. ábra). Aril-csoport beépítésére is van lehetőség: lítiálás után trietil-borát és sósav hozzáadásával kialakul a mono- vagy diboronsav származék, melyhez Suzuki reakcióval tetszőleges aromás vegyület kapcsolható [12]. Ezek a vegyületek felhasználhatók az előbb említett reakciókban is, például Mitsunobu reakcióban.



3. ábra. BINOL metilezése

#### 1.1.2. Binaftil-származékok mint ligandumok jelentősége

A legjelentősebb királis foszfin ligandumok egyik csoportját az axiális kiralitással rendelkező difoszfinok képezik. Ezek kelátképző, kétfogú ligandumok. Az e családba tartozó, leggyakrabban felhasznált foszfinok a binaftil-alapvázat és annak hidrogénezett származékát tartalmazó BINAP és H<sub>8</sub>-BINAP, valamint a bifenil szerkezeti egységgel rendelkező SEGPHOS és BIPHEP, melyeket a 4. ábra mutat be.



4. ábra. Axiális kiralitású foszfin ligandumok

A SEGPHOS ligandum aril-szubsztituensként leggyakrabban fenil-, xilil-, vagy 3,5-*tert*-butil-4-metoxifenil-csoportokat tartalmaz. A BINAP főleg fenil-, *para*-tolil- és xilil-csoportokkal fordul elő. A H<sub>8</sub>-BINAP fenil-csoportot tartalmaz és formálisan a BINAP nem-szubsztituált gyűrűinek telített származékaként tekinthető. A BIPHEP ligandum a 6,6'-pozícióban általában metoxi-csoportot tartalmaz, a foszforhoz pedig a már említett aromás vegyület kapcsolódhat, sőt 2-furil-csoportok is előfordulnak.

Ezek a ligandumok jól felhasználhatók a homogénkatalitikus aszimmetrikus szintéziseknél. Az egyik ilyen reakció a keto-vegyületek redukciója, melyben végtermékként optikailag aktív szekunder alkoholok keletkeznek, mint például a heteroaromás ketonokon végzett hidroszililezési reakció esetén. A legjobb ee (enantiomer felesleg) értéket az „in situ” előállított SEGPHOS-CuH katalizátorral lehet elérni [13]. 1,4-Addíció játszódik le  $\alpha,\beta$ -telítetlen észterek esetén, ahol szintén az előbb említett katalizátor bizonyult a leghatékonyabbnak. A reakció  $\beta$ -telítetlen laktonokkal is elvégezhető [14].

A SEGPHOS-t tartalmazó Cu(I) katalizátorral aldol-kondenzációs reakciók is végrehajthatók, nagy szelektivitással és jó hozammal  $\beta$ -hidroxi laktonok szintetizálhatók [15]. Aldehiddel és acetonitrillel végzett kondenzációs reakcióban a normál foszfinok mellett (PPh<sub>3</sub>, dppe, BINAP) a Cu(I)-nek a SEGPHOS-szal kialakított katalizátora volt a legaktívabb, valamint a legnagyobb ee is ezzel a ligandummal érhető el [16].

Szintén Cu(I)-SEGPHOS katalizátorral volt a legsikeresebb a 2-nitrozo-piridin Diels-Alder reakciója „ciklo-diénnel”. A keletkező termék N-O kötése Mo(CO)<sub>6</sub> és NaBH<sub>4</sub> reagensok jelenlétében hasítható és végül amino-alkoholok állíthatók elő [17].

Ródium-katalizált [2+2+2] cikloaddíciós reakcióban nagy kemo-, regio- és enantioszelektivitás érhető el H<sub>8</sub>-BINAP segítségével. A folyamat lejátszódik terminális-acetilénnel és izocianáttal, melynek során 2 mol acetilénből és egy mol

izocianátból négyféle 2-oxo-piridin vegyület keletkezik. A szintézis elvégezhető  $\alpha,\omega$ -diinekkal és izocianáttal is [18].

H<sub>8</sub>-BINAP 1,4-cikloaddíciós reakcióban is jól használható, maleimiddel végzett kísérletek alapján megállapítható, hogy — a szelektivitásokat tekintve — hatása megegyezik a vele analóg, telítetlen gyűrűt tartalmazó BINAP-pal képzett komplexszel [19].

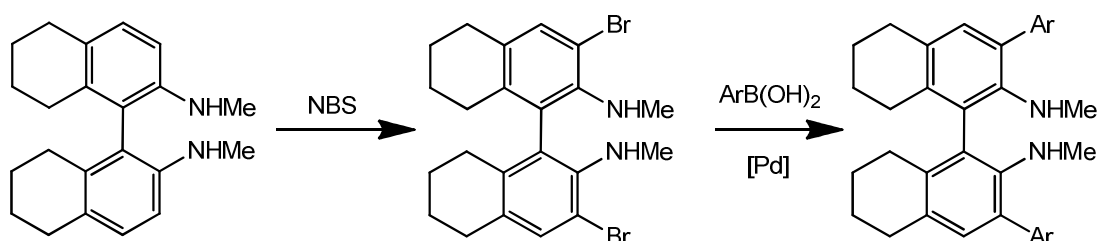
BIPHEP ligandummal végzett 5-metil-2,3-dihidro-furán és aril-triflát Heck reakciójában azt tapasztalták, hogy az aromás csoport 2-es pozícióban kapcsolódik a furán vegyülethez, miközben a kettőskötés izomerizáció révén 2,3-helyzetbe kerül. A reakciót elvégezték 2,3-dihidro-furánnal is, és azt tapasztalták, hogy a 2,5-dihidro származék is keletkezik [20].

Aminokarbonilezési reakcióból származó aromás keto-karbonsavamidok redukcióját el lehet végezni úgy, hogy csak az aril-csoporthoz közelebbi karboxil-csoporton történjen meg a hidrogén addíciója. Ru-MeOBIPHEP katalizátor alkalmazásával metanolban végezték el az egyik kettős kötés telítését, és végtermékként benzil-alkohol származék keletkezett nagy (93%) enantioszelektivitással [21].

### 1.1.3. BINAM, mint a szintetikus eljárások alapvegyülete

BINAM és *L*-prolin reakciójával könnyedén előállítható egy olyan amid, ami tartalmaz egy axiális és két centrális kiralitás elemet. Ez a vegyület felhasználható enantioszelektív aldol kondenzációs folyamatban, valamint  $\alpha$ -epoxi-ketonok előállítására aldehid- és keto-vegyületekből [22].

BINAM-ból kiindulva Pd/C katalizátorral nagy H<sub>2</sub> nyomáson végezve a reakciót előállítható a már megismert H<sub>8</sub>-BINAP analóg vegyülete, a H<sub>8</sub>-BINAM.



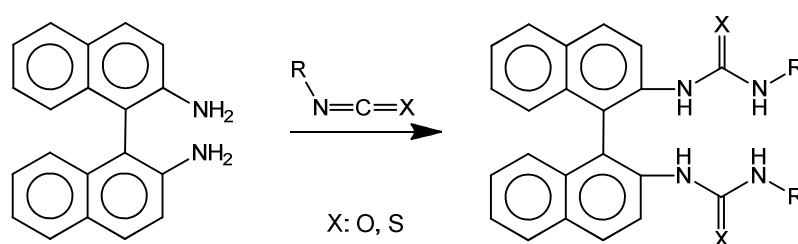
5. ábra. H<sub>8</sub>-BINAM származék Suzuki reakciója

Klórhangyasav-etilészter, majd lítium-alumínium-hidrid hozzáadása után elérhető, hogy a primer amin-csoportokból egy metil-szubsztituenst tartalmazó szekunder amin

keletkezzen. Ezt a vegyületet NBS-sel reagáltatva előállítható a 3,3'-dibróm származék. A dibróm származékot palládium-katalizált Suzuki kapcsolási reakcióban aril-boronsav felhasználásával a 3,3'-diaril származékot nyerjük (4. ábra). Az így kapott vegyület felhasználható ciklopentadién és  $\alpha,\beta$ -telítetlen-aldehid Diels-Alder reakciójában, mely során az *exo* származék állítható elő nagy szelektivitással [23].

A BINAM könnyen reakcióba vihető szobahőmérsékleten aromás aldehidekkel, a folyamat végén királis imin ligandumok keletkeznek. A ligandum felhasználható  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  által katalizált Friedel-Crafts alkilezési reakcióban, amely közepes hozammal játszódik le. Az előbb említett  $\text{H}_8$ -BINAM-mal is megvalósítható az imin képzés, és az említett reakció hasonló szelektivitással végezhető el [24].

A BINAM izocianát vagy izotiocianát vegyületekkel karbamid, illetve tiokarbamid származékokká alakítható át. A reakció meglehetősen egyszerű, a BINAM-hoz két ekvivalens mennyiségű izocianátot (vagy izotiocianátot) adnak, DCM-ban 24 óra elteltével keletkezik a végtermék.

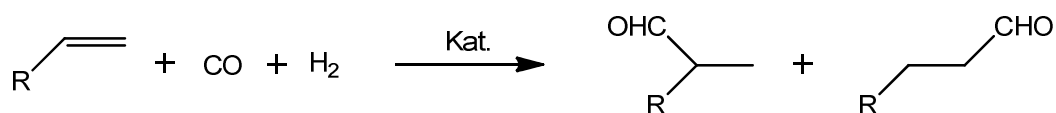


6. ábra. BINAM reakciója izocianáttal (izotiocianáttal)

Természetesen ez a reakció is elvégezhető  $\text{H}_8$ -BINAM-mal is. Ezek a vegyületek 4-nitrobenzaldehyd Henry reakciójában mint katalizátorok használhatók fel [25].

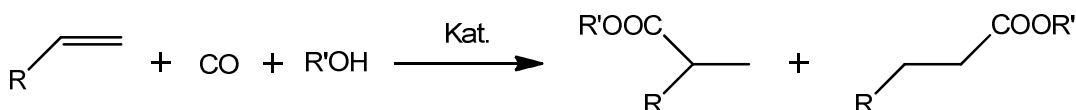
## 1.2. Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók és szintetikus alkalmazásuk

Alkének és alkinek többszörös kötésének legjelentősebb homogénkatalitikus karbonilezési reakciója a hidroformilezés. A hidroformilezés során formálisan egy formaldehyd szén-szén kettőskötésre történő addíciója játszódik le a valamilyen átmenetifém katalizátor (főként Rh, Co, ritkábban Pt, Ir, Ru, Pd) jelenlétében [26,27], elágazó és lineáris aldehyd regioizomer keletkezése közben (7. ábra).



7. ábra. Hidroformilezés

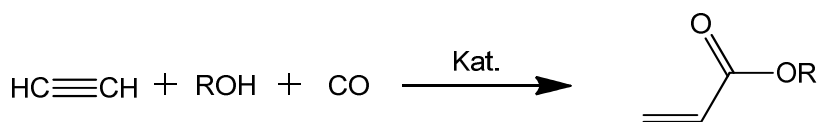
Ha a hidroformilezés során hidrogén helyett alkoholt használunk, aldehidek helyett a megfelelő karbonsav-észterek keletkeznek. Ezt a folyamatot hidroalkoxi-karbonilezésnek nevezzük (8.ábra).



8. ábra. Hidroalkoxikarbonilezés

Nagy szelektivitást lehet elérni, ha [bisz-(trifenilfoszin)-dikloro-palládium(II)] katalizátort ionos folyadékban immobilizálják [28,29].

A hármas kötés karbonilezését 1953-ban írta le Reppe; ez a folyamat alkinek hidroalkoxikarbonilezésének tekinthető (9. ábra). A reakció más nukleofil ágensekkel is végrehajtható, primer-aminok és tiolok egyaránt alkalmazhatók [30].



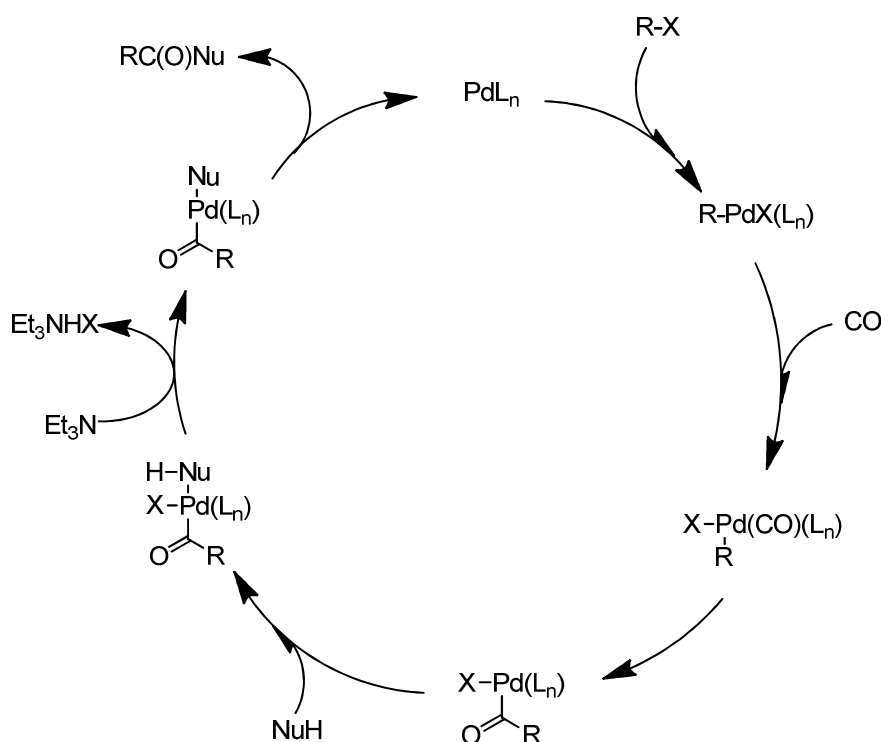
9. ábra. Reppe karbonilezés

Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelmet kapnak azok a szén-szén kapcsolási reakciók, ahol jód-alkéneket, jód-aromásokat, vagy könnyű távozó csoportot tartalmazó enol-észtereket palládium-katalizált reakcióban valamilyen több szénatomos, esetenként bonyolult szerkezetű molekulához kötnek

A karbonilatív kapcsolás abban különbözik a fentiektől, hogy szén-monoxid atmoszféra alkalmazásakor a szubsztrátum oxidatív addícióját követően bekövetkezik a CO beékelődése az átmenetifém-szén kötésbe, és csak utána játszódik le a transzmetallálási reakció, majd végül a termékképző lépés, a reduktív elimináció [31]. Attól függően, hogy a transzmetallálási reakcióban milyen fémeket használunk, más-más névvel jelzett reakcióról beszélünk (B: Suzuki-Miyaura [32], Sn: Stille [33,34], Zn: Negishi [35], Cu: Sonogashira).

### 1.2.1. Egyszerű enol-triflát és jód-alkén funkciós csoportot tartalmazó modellvegyületek alkoxi- és aminokarbonilezési reakciói

Az aminokarbonilezési reakció alkalmazásával elérhetjük, hogy különböző vegyületek karbonsavamid-csoportjait ne kis hozammal járó lebontási vagy átrendezési reakciók segítségével, hanem szisztematikus, szintetikus építőelemekből történő „építkezéssel” állítsuk elő. A reakcióhoz régebben enol- és aril-triflátokat alkalmaztak szubsztrátumként. Manapság egyre jobban elterjedt a jód-alkének, illetve jód-aromások alkalmazása. A reakció egyszerűsített katalitikus ciklusa a következő (10. ábra):



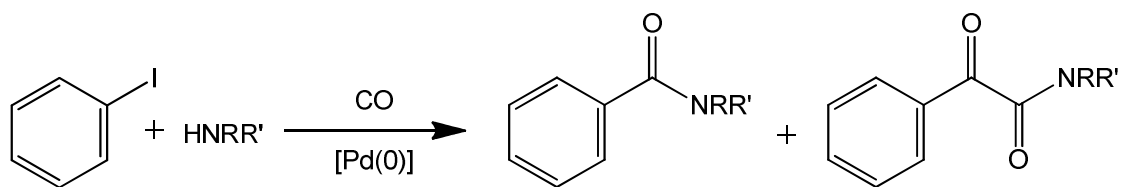
10. ábra. Palládium-katalizált aminokarbonilezési reakció leegyszerűsített katalitikus ciklusa

Egy koordinatíve telítetlen palládium(0)-kompleyre oxidatív addícióval kapcsolódik a szubsztrátum molekula és kialakul a palládium-szén kötés, azaz a palládium(II)-aril/alkenil komplex. Ezután egy szén-monoxid molekula koordinálódik a palládium(II)-komplexhez és kialakul a terminális karbonil-ligandumot tartalmazó komplex. Ekkor történik meg a szén-monoxid beékelődése a fém-szén kötésbe, kialakul az acil-komplex. Nukleofil támadás hatására bázikus közegben  $\text{HX}$  kilépése figyelhető meg és kialakul a palládium(II)-acil-amido komplex. Végül termékképző lépésként reduktív eliminációval kilép a ciklusból a karbonsavamid molekula és visszamarad a kiindulási, koordinatíve

telítetlen palládium(0)-katalizátor. Nukleofilként alkalmazhatunk alkoholokat, primer vagy szekunder aminokat, hidrazinokat és tiolokat is.

Alkoxikarbonilezési reakcióra az egyik leggyakoribb példa a fenol-származékok benzoész-származékokká történő átalakítása [36]. Az alkoxikarbonilezést heterociklusos vegyületek előállítására is használják, például  $\delta$ -hidroxi-alkén vegyületekből történő tetrahidro-pirán származékok szintézisére intramolekuláris ciklokarbonilezési reakcióval [37].

Aminokarbonilezési reakcióban jód-aromás vegyületek aminokarbonilezésénél megfigyelhető már atmoszférikus szén-monoxid nyomás alkalmazásakor a karbonsavamid keletkezése mellett a keto-karbonsavamid keletkezése is (11. ábra). A szén-monoxid nyomása, valamint a katalizátor szerkezete befolyásolja a reakció kemoszelektivitását, azaz hogy a reakcióban a karbonsavamid, vagy a keto-karbonsavamid keletkezik a nagyobb mennyiségben.



11. ábra. Jódbenzol aminokarbonilezése

Jód-heteroaromás vegyületek reakciójánál ugyanazok a termékek figyelhetők meg, mint a jód-aromás szubsztrátumok esetén. Az aminokarbonilezési reakció jódaromás szubsztrátumok széles körével, így jód-ferrocénnel is elvégezhető [38].

1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezési reakciója során a reakciókörülményektől függően keletkezik mono- és dikarbonsavamid, valamint primer aminok alkalmazása mellett *N*-alkil-ftálimid. Szekunder aminok használatakor döntően monokarbonsavamidok, a szén-monoxid nyomását növelve pedig vegyes keto- és diketo-karbonsavamidok is találhatók a termékelegyen [39]. Hidrazinok alkalmazása esetén gyűrűzárási reakciót hajthatunk végre [40].

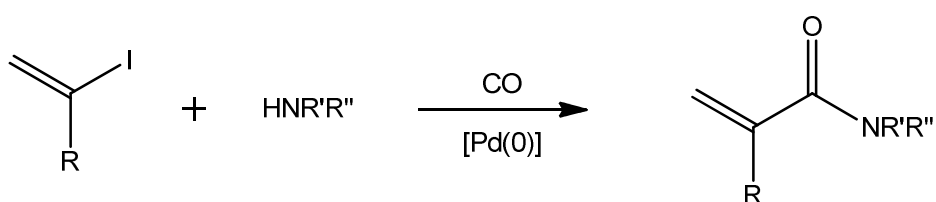
Klór- és jód-szubsztituenst egyaránt tartalmazó kiindulási anyag esetén, oxidatív addícióba csak a jód-aromás szerkezeti egység vihető, így a reakció kemospecifikusnak tekinthető [41].

4-Jód-toluol szubsztrátum alkalmazása esetén elérhető, hogy az aminokarbonilezési reakciót folyékony ammóniával végezve, 14 bar szén-monoxid nyomás mellett nem keletkezik a 2-keto-karbonsavamid [42].

2-Jód-benzil-bromidot primer aminokkal reagáltatva első lépésben az amin benzilezése játszódik le, majd ezután történik meg az intramolekuláris aminokarbonilezés, melynek végeredményeként izoindolinon vegyület keletkezik. Szekunder aminokkal reagáltatva tercier benzil-amin keletkezik, így az előbb említett intramolekuláris karbonilezési reakció nem játszódik le, hanem a jód-aril csoport egyszerű aminokarbonilezése figyelhető meg [43].

Aminokarbonilezési reakció jód-alkénnel is elvégezhető. Általában elmondható, hogy a jód-alkének könnyen elérhető szintetikus építőelemek, mivel a megfelelő ketonból annak hidrazonján keresztül jó hozammal előállíthatók. Míg a jódaromásokkal végzett aminokarbonilezési reakciók esetén mind atmoszférikus és nagynyomású reakcióknál is számolhatunk a keto-karbonsavamid keletkezésével, addig a jód-alkénnel végzett aminokarbonilezési reakciók esetén általában csak nagy CO nyomás alkalmazása során, vagy még akkor sem számíthatunk a keto-karbonsavamid keletkezésére.

Vinilidén típusú vegyületek kitűnő kemoselektivitással telítetlen karbonsavamidokká alakíthatók aminokarbonilezési reakciókban (12. ábra). Legegyszerűbb vinilidén típusú vegyület az  $\alpha$ -jód-sztirol, melynek aminokarbonilezési reakciójában 2-fenil-akrilamid származékok képződnek [44].



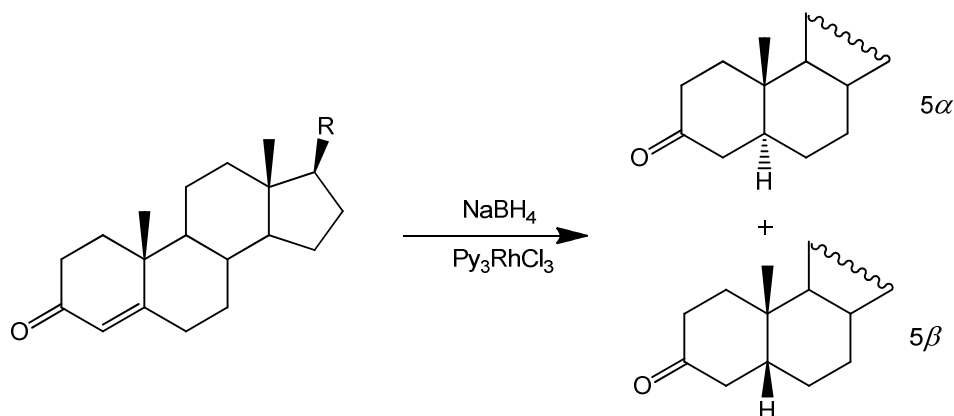
12. ábra. Vinilidén típusú vegyületek aminokarbonilezése

A 4-jód-acetofenonból előállított 1',4-dijód-sztirol aminokarbonilezési reakcióban jód-alkénként és jód-aromásként is viselkedik egyben. Könnyen megállapítható a két funkciós csoport reaktivitásának különbsége: enyhe reakciókörülmények között a jód-alkén szerkezeti egység reagál, nagy szén-monoxid nyomáson két, illetve három CO beépülésével játszódik le a reakció diamidok, illetve amid-ketoamid típusú termék keletkezése közben [45].

1-Jód-ciklohexénnel végzett reakciók alapján megállapítható, hogy amennyiben triarilfoszfin helyett triarilfoszfitot alkalmazunk, már 20 bar szén-monoxid alkalmazása esetén is elérhető, hogy a reakcióban keletkező 1-ciklohexenil-glioxilamid összemérhető mennyiségben keletkezik a megfelelő keto-karbonsavamiddel [46].

### 1.2.2. Szteroidok homogénkatalitikus átalakítása

Szteroid alapvázon történő hidrogénezési reakciók közül a legfontosabb a  $\Delta^4$ -es és a  $\Delta^5$ -ös kettőskötések redukálása, ugyanis ebben a reakcióban — a hidrogénezést sztereoszelektív módon végrehajtva — tudjuk kialakítani az A/B gyűrű megfelelő kapcsolatát (*cisz* vagy *transz* anellációját) (13. ábra). [47].



13. ábra. Androszt-4-én-3-on vegyület hidrogénezése

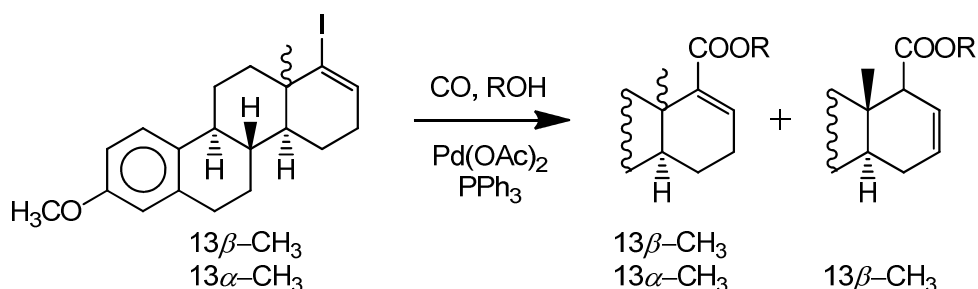
Hidroformilezési reakciókban a legfontosabb kiindulási anyagok szintén a már említett  $\Delta^4$ - és  $\Delta^5$ -szteroidok. Ezeket a reakciókat általában kobalt- vagy ródium-katalizátorok jelenlétében végzik. A reakcióról elmondható, hogy nagy regioselektivitással játszódik le, a hidrogén valamennyi esetben az 5-ös szénatomra épül be, minden esetben az  $5\beta$  (*cisz*) vegyület keletkezése kedvezményezett [48].  $\Delta^{16}$  telítetlen vegyületek palládium katalizált hidroalkoxikarbonilezési reakciójában szintén  $16\alpha$ -karbonsav-észterek keletkeznek nagyobb mennyiségben [49].

Karbonilatív kapcsolási reakciókban főleg jód-alkének, illetve enol-triflátok vesznek részt. A funkcionizálás eredményeképpen gyakran olyan új funkciós csoport beépítésére kerül sor, amely további palládium-katalizált kapcsolási reakcióban vehet részt. Szteránvázak vegyületek karbonilatív kapcsolására legelterjedtebb reakció a Stille kapcsolat. A reakcióban trifenilfoszfin-tartalmú palládium(0) katalizátort alkalmaznak

atmoszférikus szén-monoxid nyomás mellett magas hőmérsékleten. Kapcsoló vegyület pedig a vinil-tributil-sztannán vagy az etinil-tributil-sztannán [50].

17-Trifiloxi-androszt-16-én származékokat nagy kemoszelektivitással kapcsolni lehet alkoxikarbonilezési reakcióban 2-jód-4-metil-fenollal.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  katalizátor és  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bázis felhasználásával közel 80%-os hozam érhető el. A keletkezett *o*-jód-fenil származék felhasználható további karbonilezési reakciókban. Ha egy molekulán belül két aril-triflát és bróm-aromás funkciós csoport található, akkor szelektíven lehet őket reagáltatni alkoxikarbonilezési reakcióban, úgy, hogy csak az aril-triflát funkciós csoport reagáljon. Erre jó példa a 2-bróm-3-trifiloxi-ösztarán vegyület karbonilezési reakciója. A reakció során palládium-acetát és trifenilfoszfínból álló komplex katalizálja a reakciót, alkoholként metanolt, valamit bázisként diizopropil-amint alkalmaznak. Ezen körülmények között a nagyobb reaktivitású a már említett triflát és a reakció során inkább az alkohol lép reakcióba, és nem pedig az amin. A végtermék 2-bróm-3-(karbonsav-észter)-ösztarán származék, melyet az aril-bromid szerkezeti egység miatt további átalakításokon mehet végbe [47].

3-Metoxi-17a-jód-D-homösztara-1,3,5,17-tetraén alkoxikarbonilezése esetén azt figyelték meg, hogy a  $13\beta$  és a  $13\alpha$  epimerek együttes alkalmazásakor, a  $13\beta$  epimer teljes konverziója mellett mind atmoszférikus, mind nagy nyomású reakciónál a  $13\alpha$  szerkezeti egységgel rendelkező vegyület nem ért el 100%-os konverziót. Amikor a  $13\alpha$  epimert reagáltatták, azt tapasztalták, hogy megjelent a másik epimer reakciójából keletkezett termék is (14. ábra). NMR vizsgálatok alapján megállapították, hogy nem a  $13\beta$  epimer karbonilezett származéka, hanem annak 16-én izomere keletkezett [51].



14. ábra. 3-Metoxi-17a-jód-D-homösztara-1,3,5,17-tetraén alkoxikarbonilezése

Aminokarbonilezési reakcióban a 3,17-bisz-trifiloxi-ösztara-1,3,5(10),16-tetraén vegyület esetén könnyen megállapítható, hogy az aril- vagy az enol-triflát reaktivitása a nagyobb. Palládium-trifenilfoszfín komplex jelenlétében diizopropil-amin karbonilatív

kapcsolásakor csak az enol-triflát szerkezeti egységen játszódik le a folyamat, az aril-triflát reakciójához dppp ligandumot tartalmazó katalizátor alkalmazása szükséges.

3-Metoxi-13 $\alpha$ -ösztro-1,3,5-trién-17-on az 1.1-es fejezetben említett módon hidrazonon keresztül a megfelelő 17-jód-alkénné alakítható, melynek aminokarbonilezési reakciójában 80-88%-os hozammal keletkeznek karbonsavamidok mind egyszerű aminokkal, mind aminosav észterekkel palládium-trifenilfoszfin katalizátor-komplex jelenlétében. Ugyanezen körülmények között a jód-alkén alkoxikarbonilezési reakcióba is vihető [52]. 17-Jód-13 $\alpha$ -androszt-5,16-diénnel végzett karbonilezési reakciók hasonló szelektivitással mentek végbe, mint az előbb ismertetett szubsztrátum esetén [53].

Egyszerű jód-alkén szerkezeti egységet tartalmazó szteroidok — például a 17-jód-androszt-16-én esetében — elérhető, hogy palládium-trifenilfoszfin katalizált aminokarbonilezési reakcióban valamilyen diamin alkalmazásakor két szteránvázat összekapcsoljunk. A reakciót 30 bar szén-monoxid nyomás alkalmazásával egyszerűbb aminok (1,2-diamino-etán, 1,4-diamino-bután, 1,4-diamino-benzol és (1*S*,2*S*)-1,2-diamino-ciklohexán) felhasználásával végezték el [54].

Androszt-4-én-3,17-dion keto-csoportjait a már jól ismert módon tudjuk átalakítani jód-alként tartalmazó vegyületté, melynek végterméke a 3,17-dijód-androszt-3,5,16-trién. Aminokarbonilezési reakcióban ez a vegyület 3,17-dikarbonsavamid képződése közben reagál. Ha azt szeretnénk, hogy csak egy karbonsavamid szerkezeti egységet tartalmazzon a molekula, akkor a kiindulási szteroid egyik keto-csoportját etilén-glikol felhasználásával lehet védeni. Az így kialakult ketál a jódozás során megmarad, védve a karbonil csoportot. A karbonilezési reakció után a ketál visszaalakítható ketonná [55]. Az androszt-4-én-3,11,17-trion szintén etilén-glikollal reagáltatva diketál vegyületet eredményez, érintetlenül hagyva a 11-es szénatomon lévő karbonil csoportot. Jódozásakor két izomer, főtermékként a 9-én izomer és a 11-én izomer keletkezik. A két vegyület karbonilezése után olyan dion vegyületek keletkeznek, amelyek további szintézisek intermedierjei [56].

Az aminokarbonilezés mellett fontos még megemlíteni a hidrazinokkal végzett karbonilezési reakciókat is, melyben végtermékként (*N*-amino)-karbamoil vegyületek (*N*-acil-hidrazidok) képződnek [57].

## 2. Kísérleti eredmények

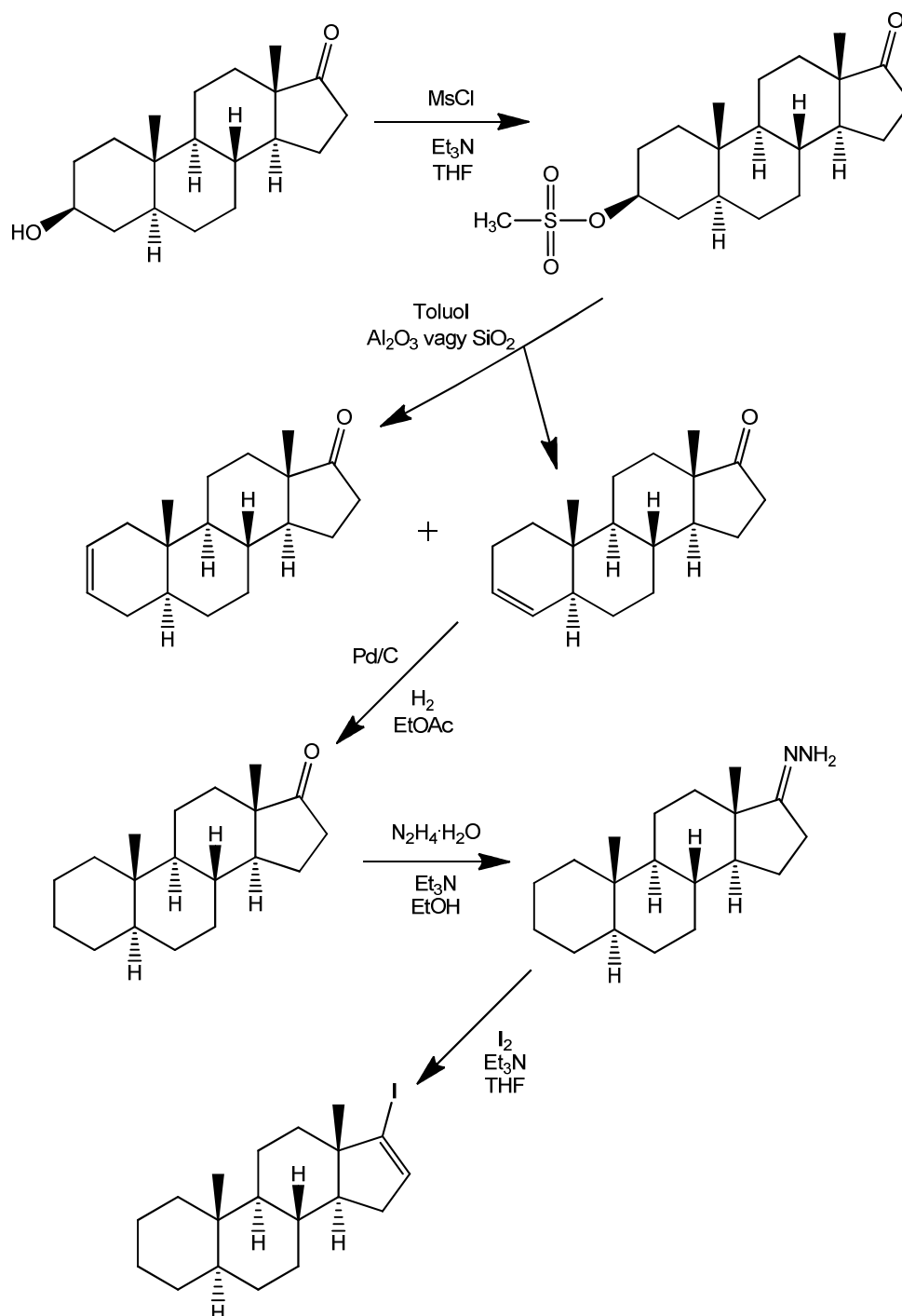
### 2.1. A kísérleti munka célja

Kutatómunkám során célul tűztem ki, hogy új, gyakorlati fontossággal (is) rendelkező szteroid- és binaftil-csoportot tartalmazó vegyületeket állítsak elő, tisztázzam a kétféle (axiális és centrális) kiralitáselemet tartalmazó reaktáns homoigénkatalitikus reakcióban előállítható konjugátumának sztereokémiáját. Legalkalmasabb módszerként a jódarkén szerkezeti egységet tartalmazó szteránvázas vegyület diasztereoszelektív aminokarbonilezése kínálkozott. Célom az aminokarbonilezési reakcióhoz nagy tisztaságú jódarkén előállítása, valamint ennek aminokarbonilezési reakcióban történő továbbalakítása volt. Terveztem az alkalmazott katalizátor szerkezetének módosításával a kemo- és sztereoszelektivitás összefüggéseinek tisztázását. Az aminokarbonilezett céltermékek nagy tisztaságú előállítása és teljes körű analitikai jellemzése alapvető célom, hiszen ez minden további (mechanizmus, katalízis) vizsgálat alapja.

### 2.2. 17-jód-androszt-16-én szintézise

A kiindulási 17-jód-androszt-16-én (andjód) vegyületet egy négy hetes nyári gyakorlat alatt állítottam elő a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. Szteroid szintetikus laboratóriumában ismert leirat alapján. A kiindulási anyag az epiandroszteron volt és a célterméket egy öt lépésből álló reakciósorozat során izoláltam (15. ábra). Az első lépés célja, hogy az epiandroszteron 3-as szénatomján lévő hidroxil-csoportot jó távozó csoporttá tegyem. Ennek érdekében a hidroxil-csoportot metil-szulfonsav-kloriddal mezileztem. A második reakcióban az epiandroszteron-mezilát eliminációja történik, a reakció során a  $\Delta^2$  és a  $\Delta^3$ -ketandrén elegye keletkezik. A két vegyület aránya az alkalmazott reakciótól függ. Kollidin és diaza-biciklo-undekán alkalmazásával elérhető, hogy az 5 $\alpha$ -androszt-3-én-17-on 25% alatt forduljon elő a reakcióelegyben. Borászati derítő anyagként alkalmazott bentonittal ez az arány 3-5%-ra csökkent. A reakciót semleges alumínium-oxiddal és szilícium-dioxiddal végeztem el. A  $\Delta^2$  és  $\Delta^3$  vegyület aránya számomra nem volt fontos, mert a következő lépésben a kettőskötést telítettem. Szilícium-dioxid alkalmazásával a reakcióidő lecsökkent, bár nehezebben lehetett a terméket kinyerni a reakcióelegyből. A következő reakcióban a kettős kötést hidrogéneztem Pd/C katalizátor alkalmazása mellett. A céltermék andjód

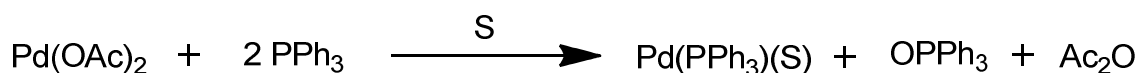
előállításához Barton-reakcióval jutottam el, melynek közbülső lépése a hidrazon képzés. Az utolsó reakcióban a hidrazon erős bázis jelenlétében diazo vegyületté alakul, majd jóddal reagál. A képződött jód vegyületből vízvesztéssel keletkezik a kulcs jód-karbénium kation, amely protonleadással vinil-jód származékként stabilizálódik.



15. ábra 17-jód-androszt-16-én előállítása epiandroszteronból

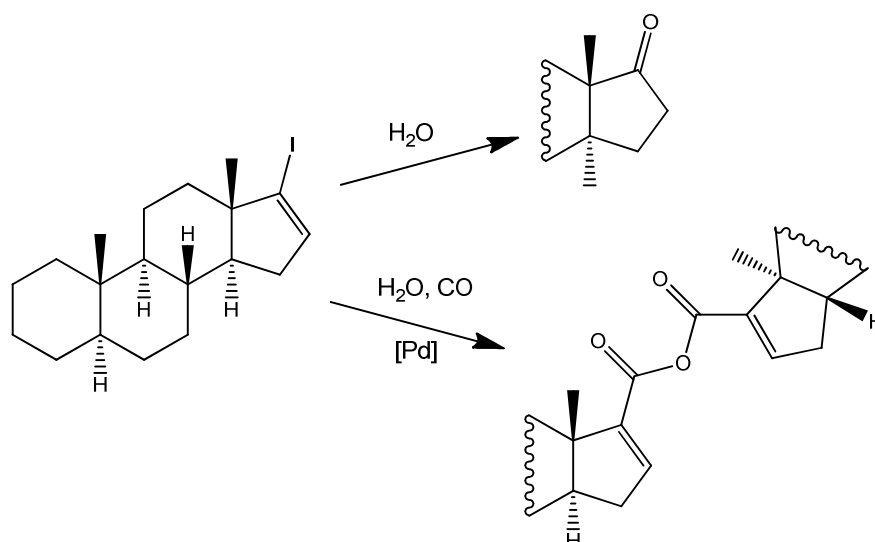
### 2.3. 17-Jód-androszt-16-én aminokarbonilezése optikailag aktív 2,2'-diamino-1,1'-binaftil ((*S<sub>ax</sub>*)-BINAM) nukleofil ágens jelenlétében

A reakcióhoz szükséges katalizátort „in situ” állítottam elő palládium-acetát és trifenilfoszfín reakciójával. A reakció során a palládium(II) redukálódik és a katalitikusan aktív palládium(0)-komplex keletkezik, a trifenilfoszfín pedig oxidálódik és trifenilfoszfín-oxid keletkezik, melyet a 16. ábra mutat be. Fontos a reakció oldószere, mert az aktív katalizátor koordinációs szférájában, mint S (solvent) ligandum koordinálódik.



16. ábra. Az aktív katalizátor kialakulása

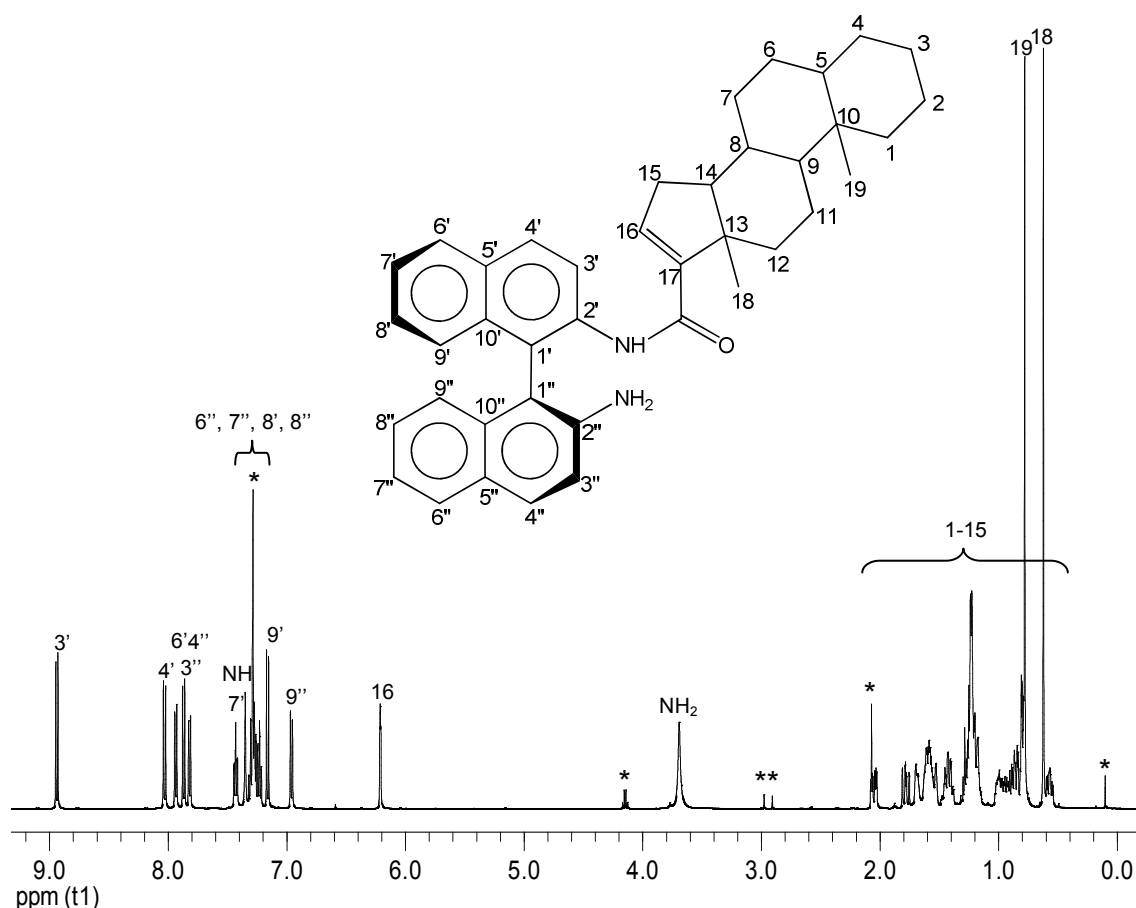
A szilárd anyagokat (andjód, enantiomerikusan tiszta (*S<sub>ax</sub>*)-BINAM, Pd(OAc)<sub>2</sub> és PPh<sub>3</sub>) argon atmoszféra alatt oldottam DMF-ben, hozzáadtam a trietil-amint, majd szén-monoxid atmoszféra cserét hajtottam végre, a kezdeti sárgás oldat a karbonil-komplex kialakulása miatt bevörösödött. A reakcióelegyet folyamatos hűtés mellett kevertettem 50°C-on 4 napig. 4 nap után vörösesbarna heterogén rendszer keletkezett. Szűrés után vörösesbarna oldatot és nyomokban fehér csapadékot kaptam. A fehér csapadék az andjód hidrokarbonilezéséből származó karbonsav-anhidrid, melynek keletkezésével hosszabb reakciónál mindig számolnunk kell. A víz az oldószer és a reagensek víztartalmából, kisebb mértékben a lombik falán adszorbeálódott vízből származik; a mellékreakció reakciósémája a 17. ábrán látható. Ezen melléktermék szerkezetét <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR és IR méréssel igazoltam. A melléktermékek keletkezését azonos szteroid modell vegyületből már korábban kimutatták [58]. Az oldószer desztillációja után a szilárd anyagot kloroformban oldottam és a kloroformos fázist mostam, az esetleges amin maradékok eltávolítása végett, majd a szerves fázist szárítottam. Az oldószer ledesztillálása után a mosott mintában <sup>1</sup>H NMR mérés alapján megállapítható, hogy a kiindulási andjód teljesen eltűnt és két aminokarbonilezett termék keletkezett, a két termék aránya 85 / 15 lett. A nagyobb mennyiségben keletkezett vegyület az (*S<sub>ax</sub>*) abszolút konfigurációval rendelkező binaftil vázat tartalmazó monokarbonsavamid (**3**), a kisebb mennyiségben kialakult vegyület az (*S<sub>ax</sub>*) abszolút konfigurációjú axiális kiralitás elemet tartalmazó dikarbonsavamid (**4**). A termékek a 19. ábrán láthatók (24. oldal).



17. ábra Aminokarbonylezési reakció során keletkezett jellemző melléktermékek

A mosás másik célja az volt, hogy a DMF nyomokat eltávolítsuk a terméktől. Vékonyréteg kromatográfiás vizsgálat alapján  $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$  9:1 futtató elegy esetén 0,68-as  $R_f$  értéknél egy erőteljesebb folt, míg 0,95  $R_f$  értéknél egy kisebb nagyságú folt alakult ki. Referencia anyagként BINAM-ot használtam, mindkét terméknek a referenciánál nagyobb  $R_f$  értéke van; az andjód bomlástermékei a fronttal futottak. A keletkezett termékeket szilikagéllel töltött oszlopon tisztítottam  $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$  9:1 eluens alkalmazásával. A **4** a szteroid bomlástermékekkel közel azonos frakcióban eluálható az oszlopról, míg a **3** később eluálódó frakciókban jelent meg. A frakciókban megjelenő epimereket vékonyréteg kromatográfiásan követtem  $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$  9:1 futtató eleggyel. Az utóbbi frakciókról az oldószert ledesztilláltam, a tiszta ( $S_{ax}$ )-**3** epimerről  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR és IR spektrumot készítettem, az  $^1\text{H}$  NMR spektrum a 18. ábrán látható.

A spektrumban az oldószer és a szennyezőanyagok ( $\text{CHCl}_3$ , EtOAc, DMF, csapzsír) jeleit \*-gal jelöltem. A spektrumban az aminokarbonylezési reakció lejátszódására utaló legárulkodóbb jel az ( $S_{ax}$ )-**3** 18-as anguláris metil csoportjához tartozó szingulett, mely alacsonyabb kémiai eltolódásnál jelentkezik, mint a kiindulási **1** 18-as szénatomjához rendelhető szingulett.

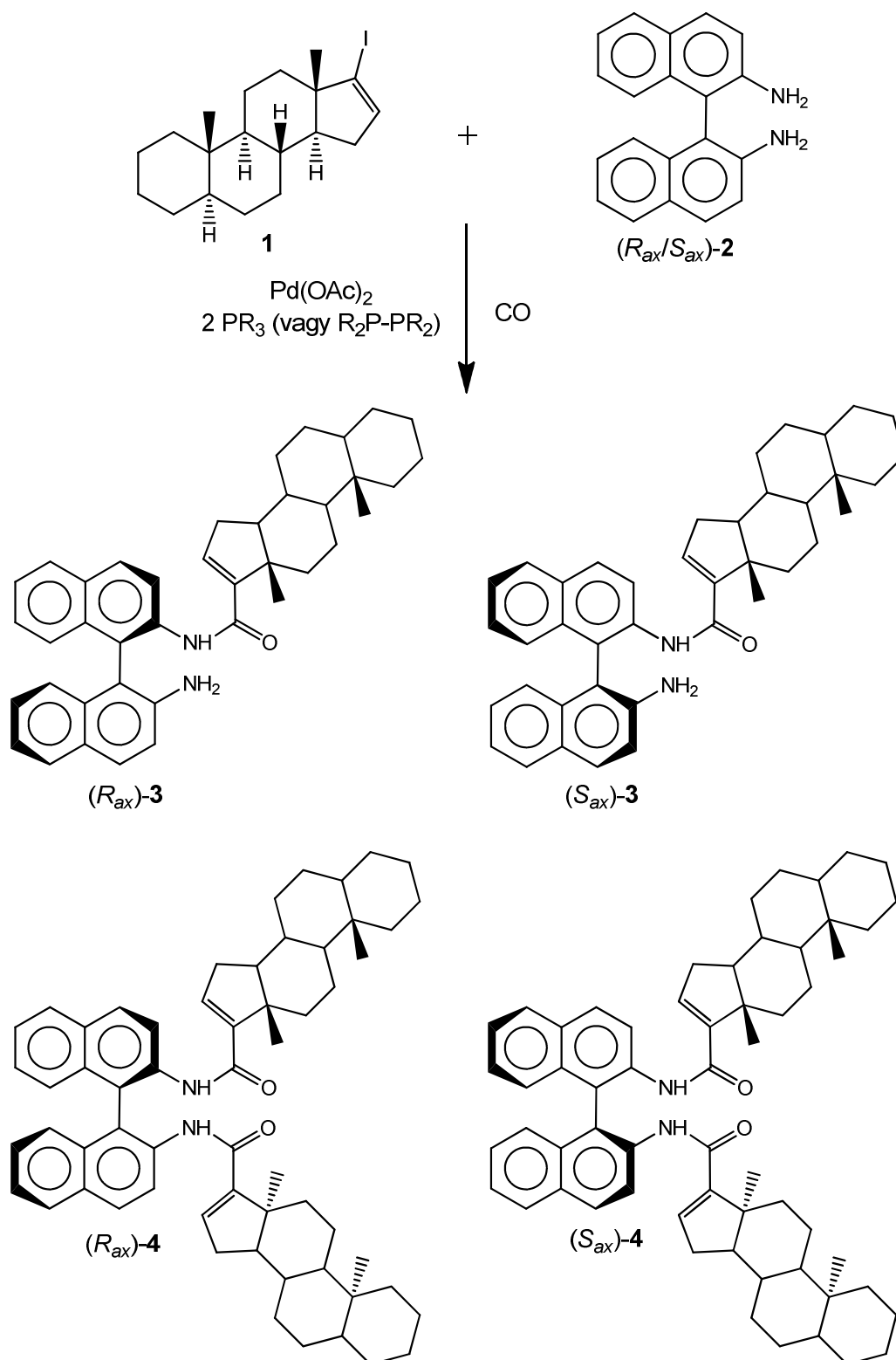


18. ábra. (*S<sub>ax</sub>*)-monokarbonsavamid (**3**) <sup>1</sup>H NMR spektruma

A reakció lejátszódására utaló másik, diagnosztikai fontosságú jel a **3** 16-os olefines protonjához rendelhető, melynek kémiai eltolódása nagyobb, mint az andjód olefines protonjának a jele. (Az (*S<sub>ax</sub>*)-**4** vegyület 16-os olefines protonjának a jele kisebb kémiai eltolódású, mint az **1** 16-os protonja.) Az <sup>1</sup>H NMR spektrum komoly információt hordozó jele még a binaftil gyűrű 3' szénhez kapcsolódó proton dublettje, a **4**-ben lévő 3' protonok pár század ppm eltérést mutatnak a **3** megfelelő jeléhez képest. 3,69 ppm-nél látható a szabad amin jellegzetes, kissé elnyúló jele, valamint 7,35 ppm-nél az amid szingulettje. (**4** esetén az amid jel 0,22 ppm-mel kisebb eltolódásnál található). A **4** „aromás tartománya” a szimmetrikus szerkezet — azaz mindkét amino-csoport azonos módon történő acilezése miatt — lényegesen egyszerűbb a **3**-as számú vegyülethez képest. A vesszővel (') jelölt csúcsok megmaradnak, míg a kettős vesszővel (') jelölt csúcsok eltűnnek.

Az optikailag aktív, axiális kiralitás elemet tartalmazó diaminnal nyert termék fenti NMR vizsgálatából az is egyértelműen kiderül, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között racemizációval nem kell számolnunk. Ebben az esetben

ugyanis jól láthatóan meg kellene jelenniük a másik ((*R*<sub>ax</sub>)-**3**) epimerhez rendelhető jeleknek (ld. következő fejezet).



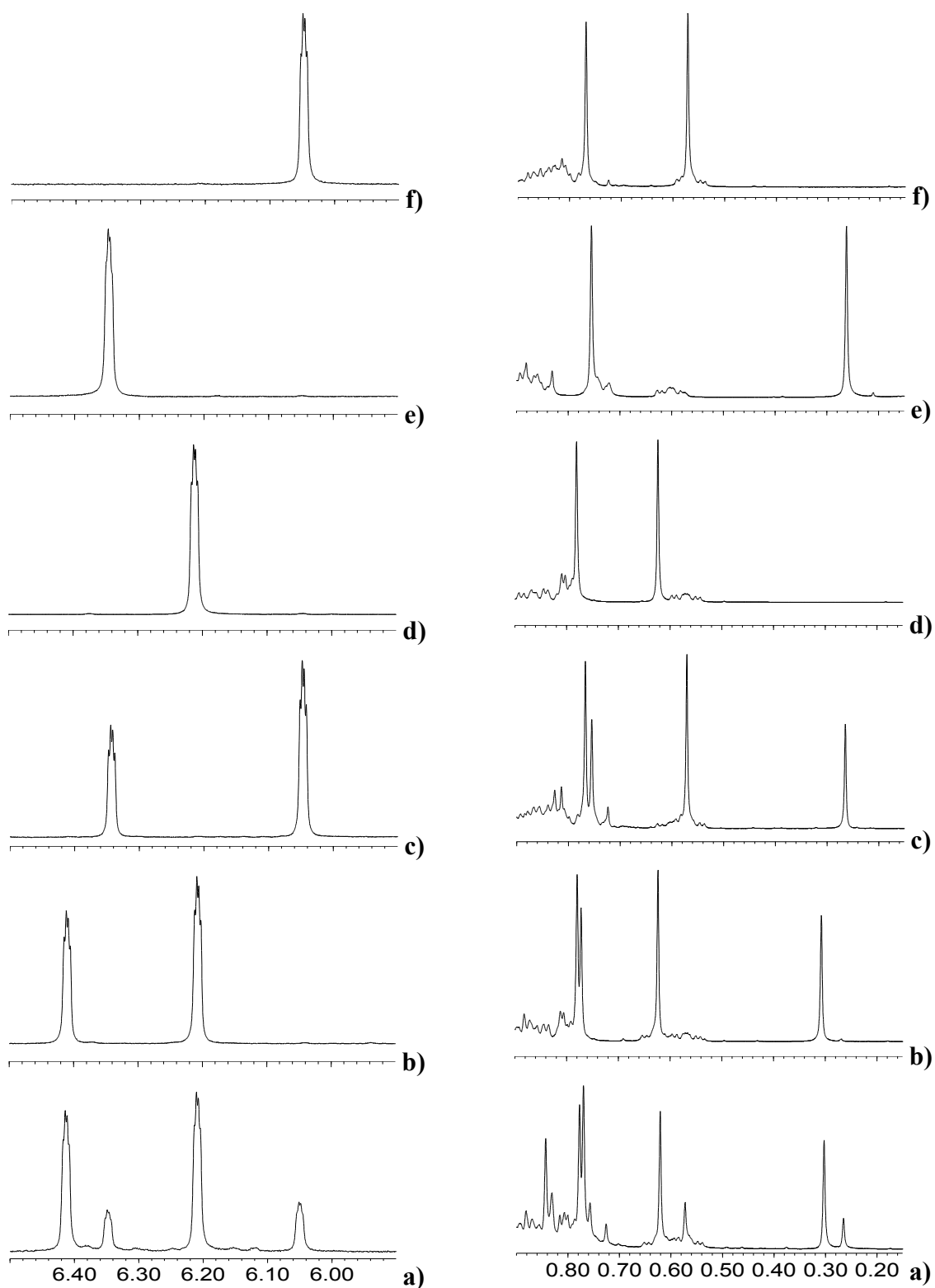
19. ábra. Az aminokarbonilezés során keletkező termékek racém BINAM használatakor

#### 2.4. 17-Jód-androszta-16-én aminokarbonilezése racém 2,2'-diamino-1,1'-binaftil ((R<sub>ax</sub>/S<sub>ax</sub>)-BINAM) nukleofil ágens jelenlétében

A szilárd anyagokat (andjód, racém BINAM, Pd(OAc)<sub>2</sub> és PPh<sub>3</sub>) argon atmoszféra alatt oldottam DMF-ben, hozzáadtam a trietil-amint, majd szén-monoxid atmoszféra cserét hajtottam végre, a kezdeti sárgás oldat a karbonil-komplex kialakulása miatt bevörösödött. A reakcióelegyet folyamatos hűtés mellett kevertettem 50°C-on 4 napig. 4 nap után vörösesbarna heterogén rendszer keletkezett. A reakcióelegy feldolgozása a 2.3. fejezetben leírtak alapján történt.

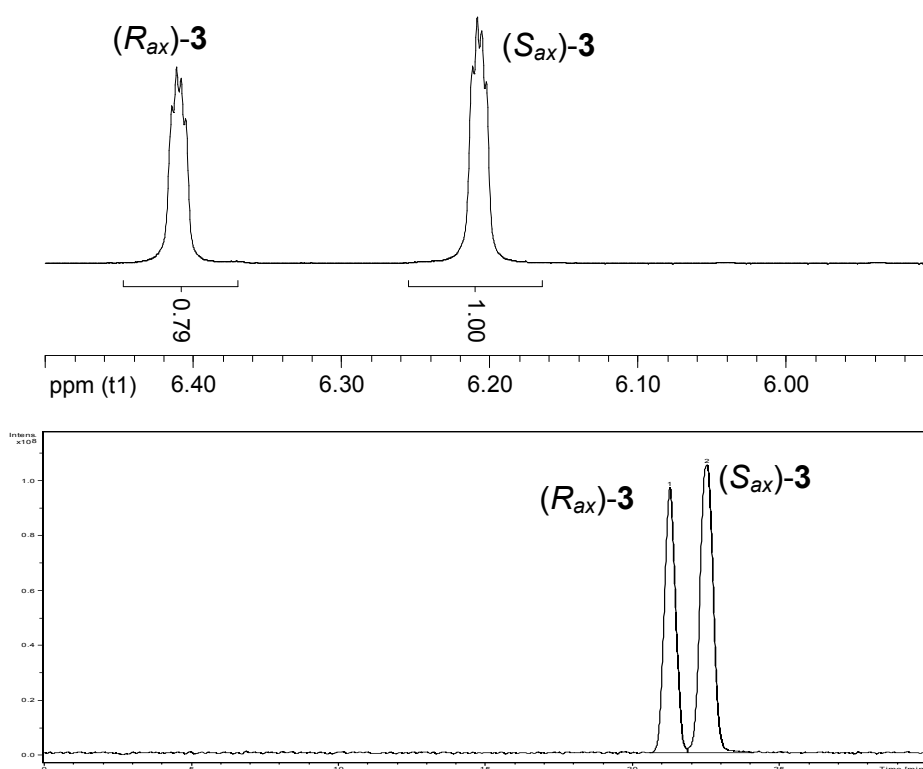
A mosott reakcióelegy <sup>1</sup>H NMR spektrumában látható, hogy a 16-os metil tartományban négy jelet láthatunk, ez megfelel a **3** vegyület két epimerének, valamint a **4** vegyület két epimerének. Vékonyréteg kromatográfia alapján CHCl<sub>3</sub>:EtOAc 9:1 futatóelegy esetén 0,72-es R<sub>f</sub> értéknél (R<sub>ax</sub>)-**3** és 0,68-as R<sub>f</sub> értéknél (S<sub>ax</sub>)-**3** ad egy foltot. A **4**-es vegyületek ebben az elegyben még inkább „összemosódnak” a szennyező anyagokkal, így ezek elválasztására CHCl<sub>3</sub>:hexán 9:1 arányú elegyét alkalmaztam. CHCl<sub>3</sub>:hexán 9:1 arányú elegyében az (R<sub>ax</sub>)-**4** R<sub>f</sub> értéke 0,74 és az (S<sub>ax</sub>)-**4** R<sub>f</sub> értéke 0,69, így ez a két vegyület szilikagéllal töltött oszlopon elválasztható egymástól. A **3**-as vegyületeknek a referencia **2**-es vegyülettel közel azonos retenciót mutat, de ezek már nem választhatók szét e körülmények között. Az eluens elegy nagy hátránya, hogy nagy mennyiségű oldószer szükséges a termékek elválasztására, hiszen a másik elegyben a majdnem fronttal futó komponensek elválasztása történik. A frakciókban megjelenő epimereket kromatográfiásan követtem CHCl<sub>3</sub>:hexán 9:1 elegyben. Az epimereket tiszta állapotban tartalmazó frakciókról az oldószert ledesztilláltam, majd a **4** vegyület két epimeréről <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR és IR spektrumokat, valamint tömegspektrumokat vettem fel.

A négy karbonsavamid <sup>1</sup>H NMR spektrumait a két legjellemzőbb tartományban a 20. ábra mutatja be. A legalsó **a**) spektrumrészleteken egyszerre van jelen mind a négy karbonsavamid sztereoisomer, a **b**) spektrumrészleteken (R<sub>ax</sub>)- és (S<sub>ax</sub>)-**3** vegyületek találhatók meg, a **c**) spektrumrészleteken (R<sub>ax</sub>)- és (S<sub>ax</sub>)-**4** vegyületek lelhetők fel, a **d**) spektrumokon a tiszta (S<sub>ax</sub>)-**3**, az **e**) részleten az (R<sub>ax</sub>)-**4** és végül az **f**) spektrumokon az (S<sub>ax</sub>)-**4** szerepel tiszta állapotban. Megfigyelhető, hogy a 18-as anguláris metil-csoporthoz rendelhető szingulett minden esetben 0,65 ppm alatt található meg.



20. ábra. Az olefines protonok (16-CH=) és az anguláris metil-csoportok (18-CH<sub>3</sub>, 19-CH<sub>3</sub>) megfelelő tartományáról készült  $^1\text{H}$  NMR spektrumok ( **a**)  $(R_{ax})\text{-3}$ ,  $(S_{ax})\text{-3}$ ,  $(R_{ax})\text{-4}$ ,  $(S_{ax})\text{-4}$ ; **b**)  $(R_{ax})\text{-3}$ ,  $(S_{ax})\text{-3}$ , **c**)  $(R_{ax})\text{-4}$ ,  $(S_{ax})\text{-4}$ ; **d**)  $(S_{ax})\text{-3}$ ; **e**)  $(R_{ax})\text{-4}$ ; **f**)  $(S_{ax})\text{-4}$ )

Különösen erőteljes anizotróp hatás figyelhető meg az  $R_{ax}$  kiralitással rendelkező epimerek 18-as metil-csoportja esetén: a binaftil-egység naftil-szerkezeti elemei olyan nagymértékű árnyékolást biztosítanak, hogy 18-CH<sub>3</sub> kémiai eltolódása ( $R_{ax}$ )-**3** esetében 0,3 ppm körül, ( $R_{ax}$ )-**4** esetében 0,26 ppm körüli értéknél jelentkezik. A jó minőségű <sup>1</sup>H NMR spektrumok alapján a reakciótermékek összetételének mennyiségi meghatározását (azaz az epimer-összetétel megállapítását) mindkét tartományban el lehetne végezni, de egyes esetekben a 18-as metil-csoport jele a szteroid egyes vázprotonjaival azonos kémiai eltolódásnál található meg, így annak integrálásakor helytelen eredményt kaphatunk. A legisztább tartomány erre a célra a 16-os olefines protonok által lefedett spektrumrészlet.



21. ábra. ( $R_{ax}$ )- és ( $S_{ax}$ )-**3** keverék <sup>1</sup>H NMR spektruma (felül) és HPLC kromatogramja (alul)

A 20. ábra **b**) spektrumának 16-os olefin tartományát integrálva a 21. ábra felső spektrumát kapjuk. Látható, hogy az ( $R_{ax}$ )-**3** és az ( $S_{ax}$ )-**3** aránya 0,79. Ugyanennek a mintánk HPLC-s vizsgálata után a 21. ábra második kromatogramját kaptam. Az elválasztás Kinetex C18 (4,6×100 mm, 2,6 μm; Phenomenex, USA) oszlopon történt MeOH:H<sub>2</sub>O 92,5:7,5 + 0,1% HCOOH eluenssel. A kromatográfiás elválasztás során az ( $R_{ax}$ )-**3** vegyület jelentkezett kisebb retenciós idővel; 21,2 perc alatt eluálódott az

oszlopról. Az ( $S_{ax}$ )-**3** retenciós ideje 22,5 perc lett. Miután az elválasztás megtörtént, meghatároztam a két csúcs alatti területet és azt kaptam, hogy az ( $R_{ax}$ )-**3** integráljának és az ( $S_{ax}$ )-**3** integráljának hányadosa  $(R_{ax})\text{-}\mathbf{3} / (S_{ax})\text{-}\mathbf{3} = 0,787$ . Ennek alapján kijelenthető, hogy mindkét analitikai módszer alkalmas mennyiségi értékelésre, tehát az epimerek arányának pontos megállapítására.

## 2.5. A reakciókörülmények hatása az aminokarbonilezési reakció kemo- és regioszelektivitására

Az általam vizsgált reakcióban állandó katalizátor-koncentráció, hőmérséklet és szén-monoxid nyomás mellett változtattam a szubsztrátum-amin arányt, a reakció oldószerét, a reakcióidőt és a katalizátor szerkezetét. A szteroid mennyiségének növelésére azért volt szükség, hogy megvizsgáljuk, lehetséges-e a diamin mindkét amino-csoportjának acilezése, azaz dikarbonsavamid képzése aminokarbonilezési reakcióban. (Az előző fejezetben tárgyalt, optikailag aktív diaminnal végzett, (1. táblázatban is feltüntetett) reakció elsősorban referencia-vegyületek előállítását célozta, tehát azt a célt szolgálja, hogy a két epimer-pár közül könnyen el lehessen dönteni, melyik az ( $R_{ax}$ ), és melyik az ( $S_{ax}$ ) abszolút konfigurációval rendelkező karbonsavamid származék.)

A reakcióidő növelése elméletileg kedvez a **4** keletkezésének, ezért egy nappal meghosszabbítottam azt. A katalizátor szerkezetének változtatása legegyszerűbben a ligandumok cseréjével oldható meg. Az akirális ligandumok ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P}(t\text{Bu})_3$ ) mellett királis, enantiomerikusan tiszta difoszfínokat ((*R*)-BINAP, (*S,S*)-BDPP, (*S,S*)-CHIRAPHOS) is alkalmaztam. A diasztereoselektív katalitikus reakcióban, ezen paramétertől várhatjuk a legjelentősebb hatást.

Az „alap-reakciót” 1 mmol **1**, 1 mmol **2**, 0,025 mmol  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 0,05 mmol foszfin, 10 ml oldószer, 0,5 ml  $\text{Et}_3\text{N}$ , 1 bar CO és 50°C alkalmazásával végeztem el, mely a táblázat első sorában szerepel. A konverziót a kiindulási **1** vegyületre határoztam meg  $^1\text{H}$  NMR mérések alapján. A keletkezett termékek arányát szintén az NMR spektrumból számoltam ki. A kelátképző foszfin-ligandumok mennyisége a  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  anyagmennyiségével egyezik meg.

Az oldószer-hatás vizsgálatát elsősorban az indokolta, hogy korábbi, szteroidokon végzett vizsgálataim során azt tapasztaltam, hogy **1** dioxánban kisebb mértékben bomlik, mint DMF-ben. További reakciókat végeztem MEK és DCM felhasználásával.

A táblázatban jól látható, hogy a legnagyobb mennyiségű **4** vegyület DMF-ben keletkezik. MEK és DCM használata esetén látható, hogy az (*S<sub>ax</sub>*)-**3** nagyobb mennyiségben keletkezett, mint a többi oldószerrel végzett reakció esetén. A táblázatból nem látható adat az, hogy 2.3. fejezetben tárgyalt mellékreakció útján keletkezett karbonsavanhidrid származék az (*S<sub>ax</sub>*)-**3**-mal összemérhető mennyiségben volt jelen a reakcióelegyben, valószínűsíthető, hogy a MEK nyomokban több vizet tartalmazott, mint a többi oldószer. Amiért a további, diasztereoselektív aminokarbonilezési reakciók vizsgálatát célzó kutatásokhoz mégis a DMF mellett döntöttem, azzal magyarázható, hogy a többi oldószerben a **4** jóval kisebb arányban van jelen, mint DMF-ben. Ennek következtében a **4** esetében a két epimer mennyiségének pontos meghatározása nehézségekbe ütközött volna.

1. táblázat. Az aminokarbonilezési reakciósorán keletkezett céltermékek aránya

| <b>1 / 2</b> | <b>2</b>                            | <b>PR<sub>3</sub></b>                        | <b>Oldószer</b> | <b>R idő [h]</b> | <b>Konv. [%]</b> | <b>3 / 4 aránya</b> | <b>Epimer összetétel 3 (<i>R<sub>ax</sub></i>-<b>3</b>/<i>S<sub>ax</sub></i>-<b>3</b>)</b> | <b>Epimer összetétel 4 (<i>R<sub>ax</sub></i>-<b>4</b>/<i>S<sub>ax</sub></i>-<b>4</b>)</b> |
|--------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | racém                               | PPh <sub>3</sub>                             | DMF             | 72               | >95              | 82 / 18             | 46 / 54                                                                                    | 50 / 50                                                                                    |
| 1            | racém                               | PPh <sub>3</sub>                             | dioxán          | 72               | >95              | 91 / 9              | 44 / 56                                                                                    | 49 / 51                                                                                    |
| 1            | racém                               | PPh <sub>3</sub>                             | MEK             | 96               | >95              | 90 / 10             | 33 / 67                                                                                    | 42 / 58                                                                                    |
| 1            | racém                               | PPh <sub>3</sub>                             | DCM             | 96               | 90               | 96 / 4              | 35 / 65                                                                                    | 49 / 51                                                                                    |
| 2            | racém                               | PPh <sub>3</sub>                             | DMF             | 96               | >95              | 67 / 33             | 46 / 54                                                                                    | 49 / 51                                                                                    |
| 0,5          | racém                               | PPh <sub>3</sub>                             | DMF             | 96               | >95              | 91 / 9              | 45 / 55                                                                                    | 47 / 53                                                                                    |
| 1            | ( <i>S<sub>ax</sub></i> )- <b>2</b> | PPh <sub>3</sub>                             | DMF             | 96               | >95              | 85 / 15             | -                                                                                          | -                                                                                          |
| 1            | racém                               | P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub>                 | DMF             | 96               | >95              | 87 / 13             | 44 / 56                                                                                    | 46 / 54                                                                                    |
| 2            | racém                               | P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub>                 | DMF             | 96               | >95              | 72 / 28             | 47 / 53                                                                                    | 49 / 51                                                                                    |
| 1            | racém                               | Pd(P <i>t</i> Bu <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | DMF             | 96               | >95              | 87 / 13             | 44 / 56                                                                                    | 45 / 55                                                                                    |
| 1            | racém                               | ( <i>R</i> )-BINAP                           | DMF             | 96               | >95              | 88 / 12             | 46 / 54                                                                                    | 46 / 54                                                                                    |
| 1            | racém                               | ( <i>S,S</i> )-BDPP                          | DMF             | 96               | >95              | 84 / 16             | 43 / 57                                                                                    | 50 / 50                                                                                    |
| 1            | racém                               | ( <i>S,S</i> )-CHIRAPHOS                     | DMF             | 96               | 48               | 92 / 8              | 46 / 54                                                                                    | 45 / 55                                                                                    |

1 mmol **1**; 1 mmol **2**; 0,025 mmol Pd(OAc)<sub>2</sub>; 0,05 mmol PR<sub>3</sub> (0,025 mmol R<sub>2</sub>P-PR<sub>2</sub>);  
10 ml oldószer; 0,5 ml Et<sub>3</sub>N; 1 atm CO; 50°C.

Megvizsgáltam azt is, hogy a reakció eltérő szubsztrátum/diamin arány mellett hogyan játszódik le. Kétszeres **1** alkalmazása esetén a **4** epimerjei a vártnál kisebb

mennyiségben voltak jelen. Megállapítottam azt is, hogy nagy **2** felesleg esetén is keletkeznek a kinetikailag kevésbé stabilisabb **4** származékok.

A 2.3-as fejezet elején említettem, hogy az aktív katalizátort általában „in situ” állítottam elő. Végeztem azonban olyan kísérletet is, ahol  $P(tBu)_3$  ligandumot tartalmazó „in situ” katalizátort és ugyanazon ligandumot tartalmazó preparált („preformed”)  $Pd(PtBu_3)_2$  katalizátor prekuzort alkalmaztam és hasonlítottam össze. Megállapítottam, hogy mind a monoamid/diamid arány, mind a megfelelő epimerek aránya gyakorlatilag azonos volt a két katalizátorrendszer esetében. Joggal feltételezhető, hogy a két rendszerben képződő aktív katalizátor szerkezete azonos.

A hasonló reakciókörülmények mellett CHIRAPHOS ligandummal észlelt 48%-os konverzió valószínűleg annak köszönhető, hogy a két foszfor donoratomot összekötő hidban csak két szénatomnyi távolság van, így az aktív komplexben „szűk”, ötagú kelátot képez, melynek aktivitása jóval kisebb, mint az egy szén-atommal hosszabb hidat tartalmazó BDPP ligandumot tartalmazó, hattagú kelát kialakítására alkalmas katalizátor. Rendkívül szembetűnő, hogy e kis konverzió mellett is megjelennek a **4** epimerei.

A vizsgálatok alapján a kemoselektivitásra elmondható, hogy az összes esetben számolhatunk a dikarbonsavamid (**4**) epimerjeinek keletkezésével is. A felhasznált foszfinoktól függetlenül minden egyes esetben az ( $S_{ax}$ ) epimerek (( $S_{ax}$ )-**3**, ( $S_{ax}$ )-**4**) keletkeznek nagyobb mennyiségben. Ebből arra lehet következtetni, hogy a reakcióban főként a szteroid „irányító” hatása érvényesül, azaz a diasztereoselektivitást döntően a centrális kiralitáselemeket tartalmazó, enantiomerikusan tiszta szteroid-reaktáns, és nem a katalizátorrendszer (akár az optikailag aktív katalizátor) határozza meg.

## 2.6. Az előállított termékek fontosabb analitikai jellemzői és részletes analitikai jellemzése

( $S_{ax}$ )-**3**: Halvány barnásfehér szilárd anyag;  $R_f$  (5% EtOAc/ $CHCl_3$ ) 0,68.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,94 (1 H, d, 9,0 Hz, H-3'); 8,03 (1 H, d, 9,0 Hz, H-4'); 7,94 (1 H, d, 8,2 Hz, H-6'); 7,87 (1 H, d, 8,5 Hz, H-3''); 7,82 (1 H, d, 7,5 Hz, H-4''); 7,43 (1 H, dt, 6,3 Hz, 1,6 Hz, H-7'); 7,35 (1 H, s, NH); 7,31 (1 H, dt, 8,5 Hz, 0,8 Hz, H-8'); 7,29-7,26 (2 H, m, H-6'', H-7''); 7,23 (1 H, dt, 6,8 Hz, 1,1 Hz, H-8''); 7,16 (1 H, d, 8,7 Hz, H-9'); 6,96 (1 H, d, 8,2 Hz, H-9''); 6,21 (1 H, dd, 2,9 Hz, 1,5 Hz, H-16); 3,69 (2 H, s,  $NH_2$ ); 2,05 (1 H, ddd, 16,7 Hz, 6,5 Hz, 3,4 Hz, CH-15-Ha); 1,78 (1 H, ddd, 16,7 Hz, 11,9 Hz, 1,4 Hz,

H-15b); 1,07-0,54 (23 H, m, vázprotonok); 0,78 (3 H, s, CH<sub>3</sub>-19); 0,62 (3 H, s, CH<sub>3</sub>-18). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 163,6; 150,4; 143,0; 140,0; 135,7; 133,8; 132,5; 131,1; 130,3; 129,3; 128,3; 128,2; 128,1; 127,5; 126,8; 125,3; 124,9; 123,6; 122,8; 120,4; 119,7; 118,1; 110,5; 56,8; 54,7; 47,2; 45,3; 38,4; 36,3; 34,2; 33,7; 31,8; 31,4; 29,0; 28,8; 26,8; 22,2; 20,5; 16,0; 12,1. IR (KBr, ν (cm<sup>-1</sup>)): 3440 (amid NH); 3398 (NH<sub>2</sub>); 2920 (binaftil); 1665 (CON); 1620 (C=C). MS m/z (rel int.): 569,4 (100, (M+H)<sup>+</sup>); 381 (9); MS/MS m/z (rel int.): 551,4 (29); 285,2 (100).

(*S<sub>ax</sub>*)-**4**: Sárgásbarna szilárd anyag; R<sub>f</sub> (10% hexán/CHCl<sub>3</sub>) 0,69. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,94 (2 H, d, 9,2 Hz, H-3'); 8,08 (2 H, d, 9,2 Hz, H-4'); 7,95 (2 H, d, 8,2 Hz, H-6'); 7,46 (2 H, dt, 7,2 Hz, 0,9 Hz, H-7'); 7,35 (2 H, dt, 7,2 Hz, 0,9 Hz, H-8'); 7,1 (2 H, d, 9,3 Hz, H-9'); 7,13 (2 H, s, NH); 6,05 (2 H, dd, 3,1 Hz, 1,5 Hz, H-16); 2,02 (2 H, ddd, 16,8 Hz, 6,4 Hz, 3,1 Hz, CH-15-Ha); 1,88 (2 H, dd, 9,9 Hz, 3,1 Hz CH-14); 1,75 (2 H, ddd, 16,8 Hz, 11,7 Hz, 1,5 Hz, CH-15-Hb); 1,69-0,54 (44 H, m, vázprotonok); 0,77 (6 H, s, CH<sub>3</sub>-19); 0,57 (6 H, s, CH<sub>3</sub>-18). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 163,6; 150,2; 140,0; 136,0; 135,2; 132,4; 131,3; 130,0; 128,2; 127,5; 125,3; 124,9; 120,5; 118,1; 56,6; 54,8; 47,2; 45,4; 38,4; 36,3; 34,2; 33,6; 31,7; 31,4; 29,0; 28,8; 26,8; 22,1; 20,5; 16,1; 12,1. IR (KBr, ν (cm<sup>-1</sup>)): 3408 (amid NH); 2920 (binaftil); 1675 (CON); 1620 (C=C). MS m/z (rel int.): 853,6 ((M+H)<sup>+</sup>); 875,6 ((M+Na)<sup>+</sup>), 891,5 ((M+K)<sup>+</sup>).

(*R<sub>ax</sub>*)-**3**: Halvány barnásfehér szilárd anyag; R<sub>f</sub> (5% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,72. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,95 (1 H, d, 9,0 Hz, H-3'); 8,03 (1 H, d, 9,0 Hz, H-4'); 7,93 (1 H, d, 7,9 Hz, H-6'); 7,87 (1 H, d, 8,9 Hz, H-3''); 7,82 (1 H, d, 7,8 Hz, H-4''); 7,43 (1 H, dt, 6,4 Hz, 1,2 Hz, H-7'); 7,36 (1 H, s, NH); 7,31 (1 H, dt, 8,6 Hz, 0,8 Hz, H-8'); 7,29-7,26 (2 H, m, H-6'', H-7''); 7,23 (1 H, dt, 6,9 Hz, 1,5 Hz, H-8''); 7,16 (1 H, d, 8,5 Hz, H-9'); 6,96 (1 H, d, 8,4 Hz, H-9''); 6,21 (1 H, dd, 3,1 Hz, 1,5 Hz, H-16); 3,69 (2 H, s, NH<sub>2</sub>); 2,05 (1 H, ddd, 16,3 Hz, 6,4 Hz, 3,4 Hz, CH-15-Ha); 1,78 (1 H, ddd, 16,6 Hz, 11,7 Hz, 2,0 Hz, H-15b); 1,07-0,53 (23 H, m, vázprotonok); 0,77 (3 H, s, CH<sub>3</sub>-19); 0,31 (3 H, s, CH<sub>3</sub>-18), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 163,5; 150,4; 143,1; 140,2; 135,7; 133,8; 132,4; 131,1; 130,3; 129,3; 128,4; 128,3; 128,2; 127,5; 126,8; 125,3; 124,9; 123,6; 122,8; 120,4; 119,7; 118,0; 110,6; 56,8; 54,8; 47,2; 45,2; 38,4; 36,3; 34,2; 33,7; 31,7; 31,4; 29,0; 28,8; 26,8; 22,2; 20,5; 15,5; 12,1. IR (KBr, ν (cm<sup>-1</sup>)): 3440 (amid NH); 3398 (NH<sub>2</sub>); 2920 (binaftil); 1665 (CON); 1620 (C=C). MS m/z (rel int.): 569,4 (100, (M+H)<sup>+</sup>); 381 (9); MS/MS m/z (rel int.): 551,4 (29); 285,2 (100).

(*R<sub>ax</sub>*)-4: Sárgásbarna szilárd anyag. *R<sub>f</sub>* (10% hexán/CHCl<sub>3</sub>) 0,74. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,95 (2 H, d, 9,0 Hz, H-3'); 8,08 (2 H, d, 9,0 Hz, H-4'); 7,96 (2 H, d, 7,8 Hz, H-6'); 7,46 (2 H, dt, 7,8 Hz, 0,9 Hz, H-7'); 7,32 (2 H, dt, 7,8 Hz, 0,9 Hz, H-8'); 7,14 (2 H, d, 9,0 Hz, H-9'); 7,13 (2 H, s, NH); 6,35 (2 H, dd, 3,1 Hz, 1,5 Hz, H-16); 2,06 (2 H, ddd, 16,9 Hz, 6,3 Hz, 3,4 Hz, CH-15-Ha); 1,75 (2 H, ddd, 16,9 Hz, 11,9 Hz, 1,3 Hz, CH-15-Hb); 1,70-0,58 (44 H, m, vázprotonok); 0,76 (6 H, s, CH<sub>3</sub>-19); 0,26 (6 H, s, CH<sub>3</sub>-18). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 163,5; 150,0; 140,7; 136,1; 132,4; 131,0; 130,0; 128,2; 127,5; 125,3; 124,9; 120,6; 118,2; 56,6; 54,6; 47,1; 45,2; 38,4; 36,3; 34,3; 33,6; 31,7; 31,4; 29,0; 28,8; 26,8; 22,1; 20,4; 15,5; 12,1. IR (KBr, ν (cm<sup>-1</sup>)): 3408 (amid NH); 2920 (binaftil); 1675 (CON); 1620 (C=C). MS *m/z* (rel int.): 853,6 ((M+H)<sup>+</sup>); 875,6 ((M+Na)<sup>+</sup>), 891,5 ((M+K)<sup>+</sup>).

### 3. Metodikai rész

#### 3.1. Vegyszerek eredete, minősége

A 17-jód-androszt-16-ént a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. Szteroid szintetikus laboratóriumában állítottam elő.

Az aminokarbonilezéshez szükséges anyagokat (BINAM, katalizátor, foszfin ligandumok) Sigma-Aldrich termékek, amelyeket tisztítás nélkül használtam fel.

Az aminokarbonilezéshez használt oldószereket valamint a  $\text{Et}_3\text{N}$ -t a Sigma-Aldrich és a Merck szállította. A HPLC méréshez felhasznált oldószereket (metanol, víz, hangyasav) a Fluka cégtől vásároltuk.

#### 3.2. A műszerek típusa, mérések rövid leírása

Az  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokat Bruker Avance III készülékkel vettük fel, melyben 500/54 Ascend mágnes található. A  $^1\text{H}$  NMR spektrumok felvételéhez kb. 5 mg anyagot oldottam 0,6 cm<sup>3</sup> oldószerben, a  $^{13}\text{C}$  spektrumok felvételéhez kb. 20 mg anyagot oldottam 0,6 cm<sup>3</sup> oldószerben.

Az infravörös spektrofotometriás (IR) felvételeket Nicolet 5700 FT-IR (Thermo) gyártmányú infravörös spektrofotométeren készítettük KCl pasztillákat alkalmazva.

Az LC-MS vizsgálati módszer leírása:

LC-MS készülék felépítése: Agilent 1100-1200, Agilent, USA

- Eluenstartó edények: folyadéküvegek
- Eluens gáztalanító egység: Micro vacuum degasser
- Szivattyú: Binary pumps
- Oszloptermosztát: Thermostated column compartment
- Automata mintaadagoló rendszer: Autosampler
- Agilent ChemStation and Agilent LC/MSD Trap vezérlő és kiértékelő szoftver
- Detektor: Agilent LC-MSD-TRAP-XCT\_plus

Állófázisnak Kinetex C18 (4,6×100 mm, 2,6 μm; Phenomenex, USA) oszlopot alkalmaztunk, mozgófázisként A eluens: 0,1 v/v % hangyasavat tartalmazó víz és B eluens: 0,1 v/v % hangyasavat tartalmazó metanol volt. Az elválasztás során izokratikus elúciót alkalmaztunk (A eluens:B eluens = 7,5:92,5 v/v%), a mozgófázis áramlási sebessége 0,2 cm<sup>3</sup>/perc, az oszloptér hőmérséklete 40°C és az injektált mennyiség 2 μl

volt. Az MS detektálás ionizációs módja: ESI (pozitív), a kapilláris feszültséget -4500 V-ra állítottuk be, N<sub>2</sub> szárítógáz áramlási sebessége: 8 dm<sup>3</sup>/perc és a szárítógáz hőmérséklete 325°C.

A vizsgálati mintákból  $c=1$  mg/cm<sup>3</sup>-es koncentrációjú törzsoldatot készítettünk. Mintaoldószer a „B eluens” volt. A törzsoldatok további hígításával készültek a vizsgálati mintaoldatok ( $c=2 \times 10^{-3}$  mg/cm<sup>3</sup>, mintaoldószer: „A eluens”), amelyeket a detektor mérési paramétereinek beállításánál használtunk infúziós vizsgálatnál, valamint az LC-MS elválasztási módszer alkalmazása során.

### 3.3. Az aminokarbonilezési reakció végrehajtása

100 cm<sup>3</sup>-es háromnyakú gömblombikba bemérem 5,6 mg (0,025 mmol) palládium-acetátot, 0,05 mmol foszfint (kétfogú ligandumok esetén 0,025 mmol) 284,4 mg (1mmol) 1,1'-binaftil-2,2'-diamint és 384,4 mg (1 mmol) 17-jód-androszt-16-ént. A lombikot visszafolyós hűtővel és labdával láttam el. Argon atmoszféra csere után hozzáadtam 10 ml oldószert és 0,5 ml trietil-amint. Az elegyet addig kevertetem, ameddig a szilárd anyagok fel nem oldódnak, ezután a keverést abbahagyva az elegy feletti atmoszférát szén-monoxidra cseréltem le. Ekkor általában az oldat bevörösödött, jelezve a palládium-karbonil komplex kialakulását. 50°C-os olajfürdőn kevertetem az elegyet 4 napig állandó hűtés mellett. 4 nap után az elegyet szűrtem, majd a tiszta oldatot vákuum segítségével szárazra desztilláltam. A desztilláció során érdemes a lombikot és a desztilláló feltét hűtő előtti részét alufóliával beburkolni, ezzel csökkentve az oldószer kondenzációjának esélyét a lombik falán. A szilárd anyagot oldottam 20 cm<sup>3</sup> kloroformban, és mostam 20 cm<sup>3</sup> desztillált vízzel, 20 cm<sup>3</sup> 5%-os HCl oldattal, 20 cm<sup>3</sup> telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és végül 20 cm<sup>3</sup> telített nátrium-kloriddal. A szerves fázist elválasztás után vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, végül rotációs vákuumbepárló készülékkel eltávolítottam az oldószert.

A keletkezett anyagokat szilikagéllal töltött oszlopon tisztítottam, választottam el egymástól. Az oszlopot megtöltöttem szilikagéllal, majd az eluenssel (monokabonsavamidok elválasztása esetén CHCl<sub>3</sub>:EtOAc 9:1, a dikabonsavamidok elválasztása esetén CHCl<sub>3</sub>:hexán 9:1 arányú elegyét alkalmaztam) többször is átmostam az oszlopot. A megfelelő „tömörítés” után az oszlop tetejére felvittem az eluensben oldott tömény mintát. A frakciók tartalmát vékonyréteg kromatográfiásan határoztam meg az éppen használt futtatóelegy alkalmazásával.

## Összefoglalás

Tudományos diákköri munkám készítése során 1,1'-binaftil-2,2'-diamin és 17-jód-androszt-16-én aminokarbonilezési reakcióját vizsgálva a következő eredményeket értem el:

1. A 17-jód-androszt-16-ént nagy tisztasággal előállítottam aminokarbonilezési reakciókhoz.
2. A 2,2'-diamino-1,1'-binaftillal végzett aminokarbonilezés során első ízben szintetizáltam axiális kiralitáselemet tartalmazó binaftil és centrális kiralitáselemeket tartalmazó szteroid konjugátumát. A keletkezett mono- és diamid mindkét epimerjét nagy tisztaságban előállítottam.
3. Megállapítottam, hogy az általam alkalmazott különböző reakciókörülmények (különböző oldószer, foszfin ligandum, katalizátor prekursor) mellett mindig számolnunk kell dikarbonsavamid keletkezésével.
4. A diasztereoszelektív aminokarbonilezési reakcióban döntően a szteroid irányító hatása érvényesül; minden esetben nagyobb mennyiségben keletkezik az ( $S_{ax}$ ) monoamid (vagy diamid) epimer.
5. A fenti konjugátumok szintézisének és nagyműszeres analitikai vizsgálatának kidolgozása szilárd alapot biztosít egyrészt további, lehetséges  $5\alpha$ -reduktáz inhibitor hatású szteroidok szintéziséhez, másrészt az aminokarbonilezési reakciók mechanizmusának alaposabb feltárásához.

## Irodalomjegyzék

- [1] Ding, K.; Yang, W.; Zhang, L.; Yangjie, W.; Matsuura, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005-1010.
- [2] Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983-7984.
- [3] Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3194-3199.
- [4] Doussot, J.; Guy, A.; Ferroud, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2545-2547.
- [5] Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3212.
- [6] Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405-5432.
- [7] Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180-7181.
- [8] Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3125-3130.
- [9] Reetz, M. T.; Guo, H.; Ma, J.-A.; Goddard, R.; Mynott, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4136-4142.
- [10] Kato, N.; Iguchi, M.; Kato, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 763-766.
- [11] Maruoka, K.; Itoh, T.; Araki, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1988**, *61*, 2975-2976.
- [12] Simonsen, K. B.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536-7538.
- [13] Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Noson, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045-4048.
- [14] Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353.
- [15] Lam, H. W.; Joensuu, P. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225-4228.
- [16] Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757-3760.
- [17] Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128-4129.
- [18] Tanaka, K.; Wada, A.; Noguchi, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4737-4739.
- [19] Shintani, R.; Duan, W.-L.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5628-5629.
- [20] Tschoerner, M.; Pregosin, P. S.; Albinati, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 670-678.
- [21] Cederbaum, F.; Lamberth, C.; Malan, C.; Naud, F.; Spindler, F.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 842-848.
- [22] Guillena, G.; del Carmen Hita, M.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1272-1277.
- [23] Kano, T.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2687-2689.

- [24] Yuan, Z.-L.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1339-1346.
- [25] Liu, X.-G.; Jiang, J.-J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773-2781.
- [26] Trzeciak, A. M.; Ziółkowski, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190–192*, 883-900.
- [27] Uhlemann, M.; Doerfelt, S.; Börner, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2209-2211.
- [28] Rangits, G.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *242*, 156-160.
- [29] Rangits, G.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 59-64.
- [30] Kuniyasu, H.; Yoshizawa, T.; Kambe, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6818-6821.
- [31] Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2601-2602.
- [32] Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595-7598.
- [33] Sävmarker, J.; Lindh, J.; Nilsson, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6886-6889.
- [34] Lindh, J.; Fardost, A.; Almeida, M.; Nilsson, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2470-2472.
- [35] Wang, Q.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2916-2921.
- [36] Gerlach, U.; Wollmann, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5499-5502.
- [37] White, J. D.; Hong, J.; Robarge, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1463-1466.
- [38] Kuik, Á.; Skoda-Földes, R.; Balogh, J.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3237-3242.
- [39] Marosvölgyi-Haskó, D.; Petz, A.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9122-9128.
- [40] Takács, A.; Czompa, A.; Krajsovsky, G.; Mátyus, P.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7855-7860.
- [41] Takács, A.; Abreu, A. R.; Peixoto, A. F.; Pereira, M.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1534-1548.
- [42] Xu, T.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5496-5499.
- [43] Marosvölgyi-Haskó, D.; Takács, A.; Riedl, Z.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1036-1040.
- [44] Takács, A.; Farkas, R.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 61-66.
- [45] Szilágyi, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4484-4489.
- [46] Carrilho, R. M. B.; Pereira, M. M.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 204-207.
- [47] Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4095-4130.

- [48] Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Silva, A. M. S.; Foca, C. M.; Bayón, J. C.; Moreno, M. J. S. M.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Ramos Silva, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *275*, 121-129.
- [49] Törös, S.; Heil, B.; Gálik, G.; Tuba, Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3667-3668.
- [50] Skoda-Földes, R.; Csákai, Z.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Steroids* **1995**, *60*, 812-816.
- [51] Takacs, A.; Acs, P.; Berente, Z.; Wolfling, J.; Schneider, G.; Kollar, L. *Steroids* **2010**, *75*, 1075-1081.
- [52] Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2008**, *73*, 669-675.
- [53] Acs, P.; Takacs, A.; Szilagyi, A.; Wolfling, J.; Schneider, G.; Kollar, L. *Steroids* **2009**, *74*, 419-423.
- [54] Carrilho, R. M. B.; Pereira, M. M.; Moreno, M. J. S. M.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2763-2765.
- [55] Kiss, M.; Palinkas, N.; Takacs, A.; Maho, S.; Kollar, L. *Steroids* **2013**, *78*, 693-699.
- [56] Acs, P.; Takacs, A.; Kiss, M.; Palinkas, N.; Maho, S.; Kollar, L. *Steroids* **2011**, *76*, 280-290.
- [57] Kollár, L.; Szarka, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4467-4468.
- [58] Skoda-Földes, R.; Csákai, Z.; Kollár, L.; Szalontai, G.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Steroids* **1995**, *60*, 786-790.

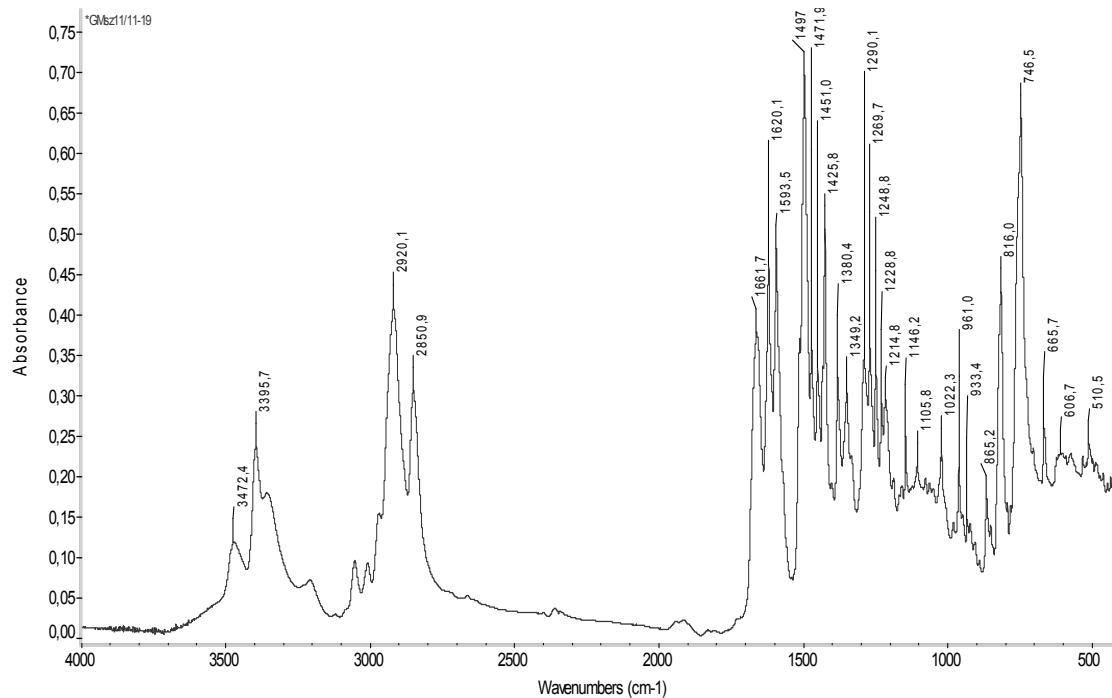
## Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani Dr. Kollár László professzor Úrnak, segítségéért és irányításáért a dolgozatom elkészítésében.

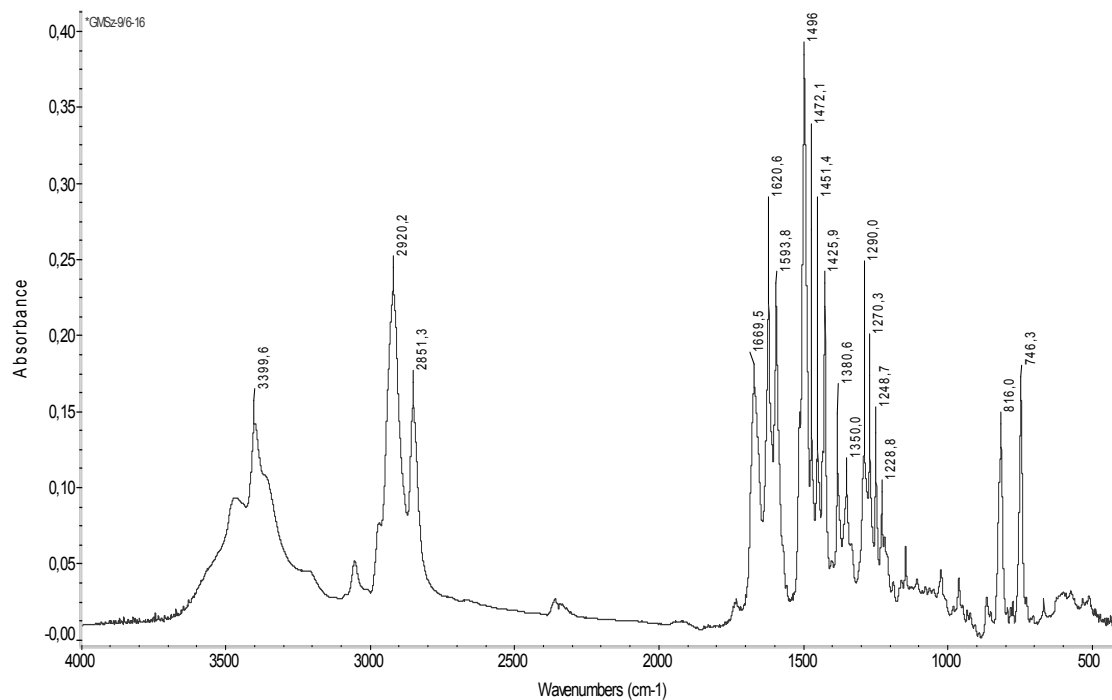
Külön köszönöm Takács Attilának, hogy az aminokarbonilezési reakciók kivitelezésében sok segítséget nyújtott.

Köszönöm Kégl Tímeának, Nagymihály Zoltánnak és Szőke Gyöngyinek az NMR mérésekben nyújtott segítséget; Dr. Petz Andrea tanárnőnek az infravörös spektroszkópiás méréseket; Dr. Boros Borbála és Dr. BacsKay Ivett tanárnőknek az LC-MS mérések kivitelezését.

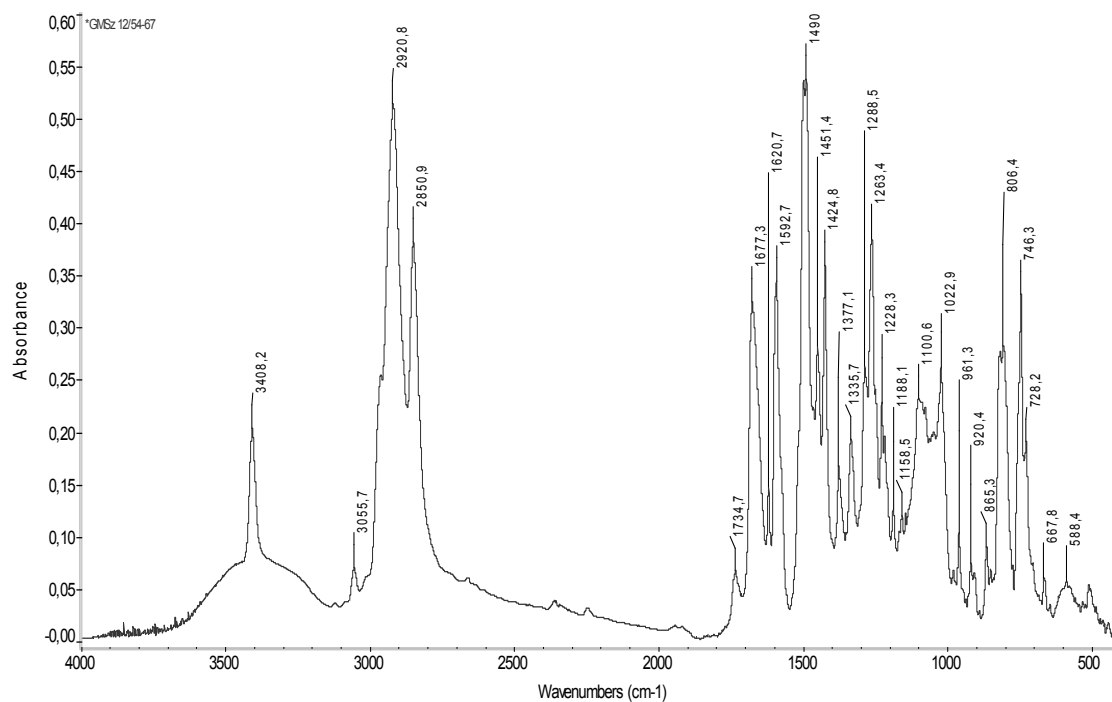
## Függelék



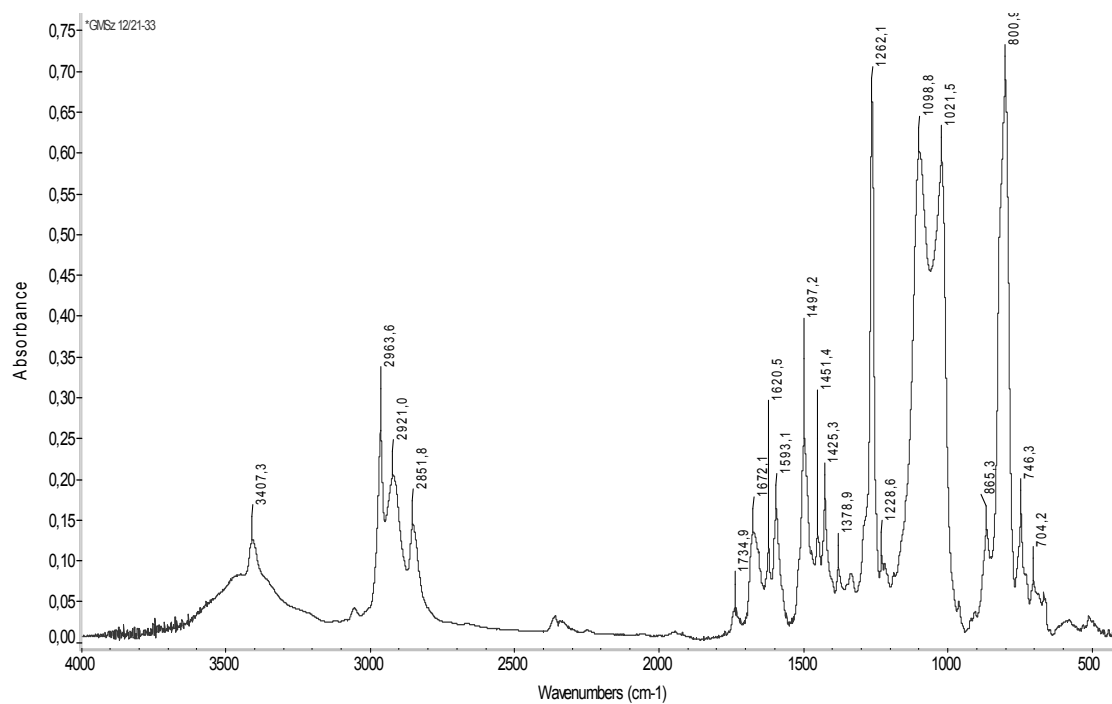
1. melléklet. (*S<sub>ax</sub>*)-monokarbonsavamid (**3**) IR spektruma



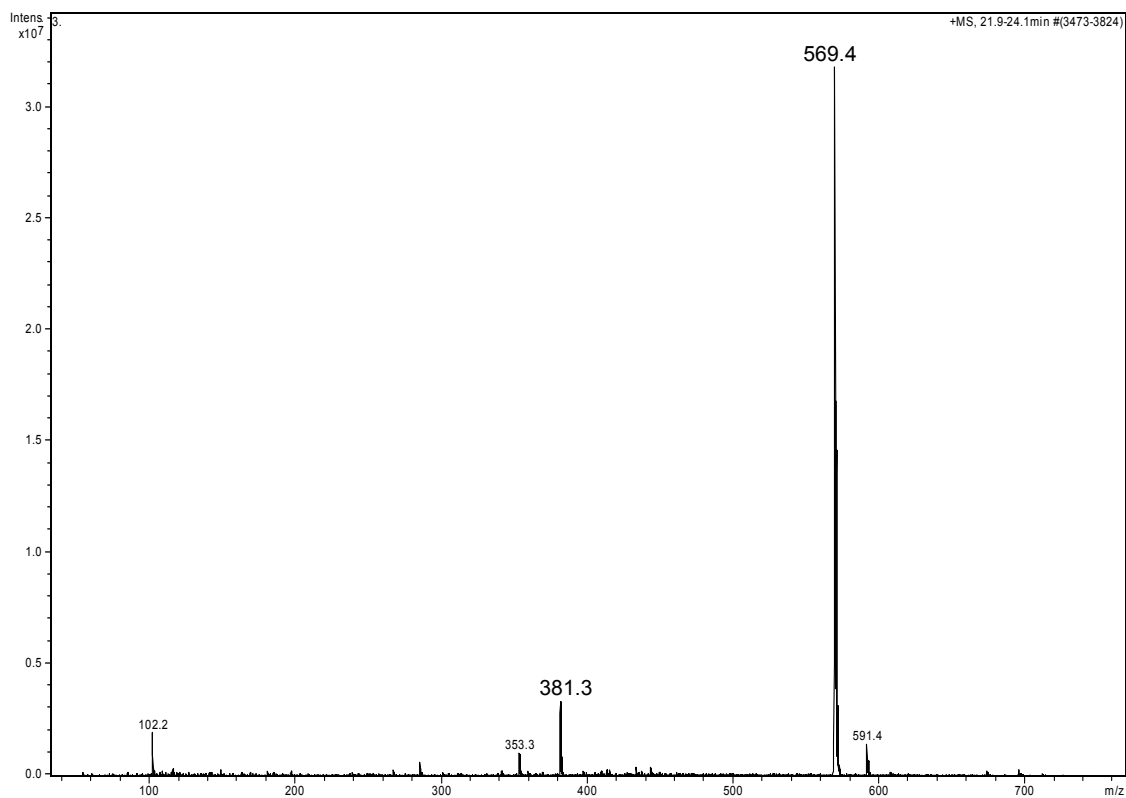
2. melléklet. (*S<sub>ax</sub>*) és (*R<sub>ax</sub>*)-monokarbonsavamid (**3**) IR spektruma



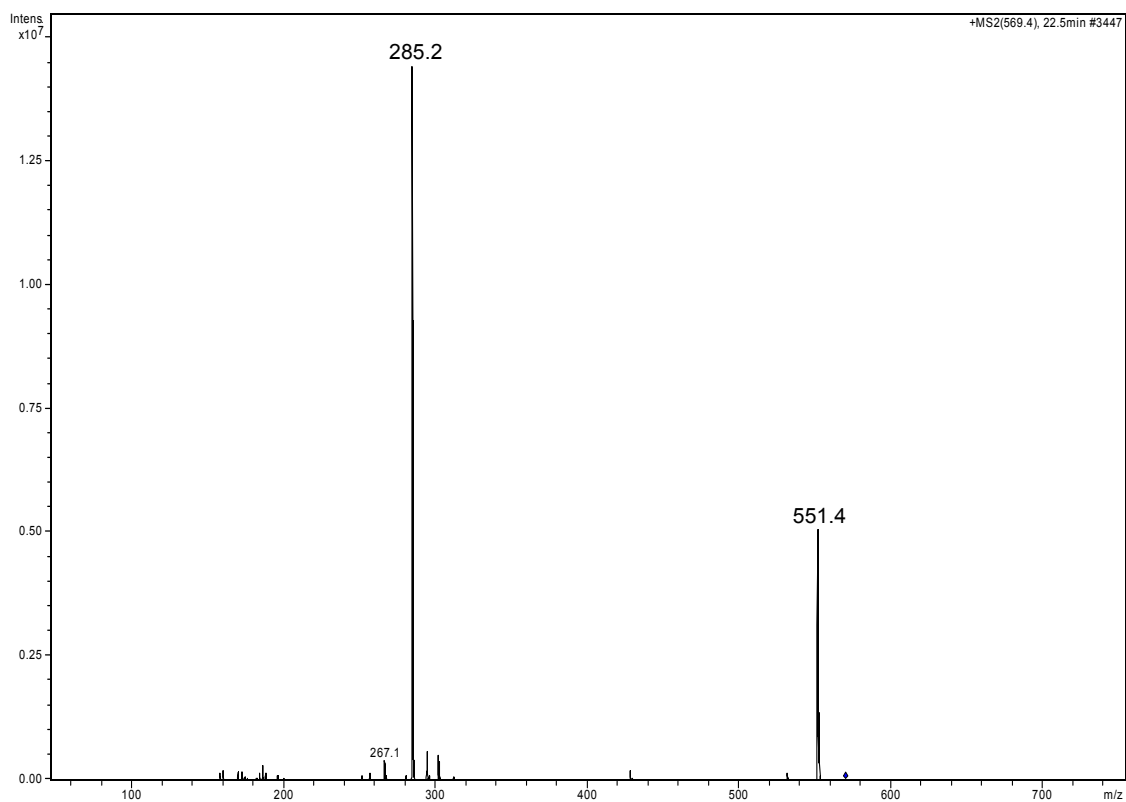
3. melléklet. (*S<sub>ax</sub>*)-dikarbonsavamid (4) IR spektruma



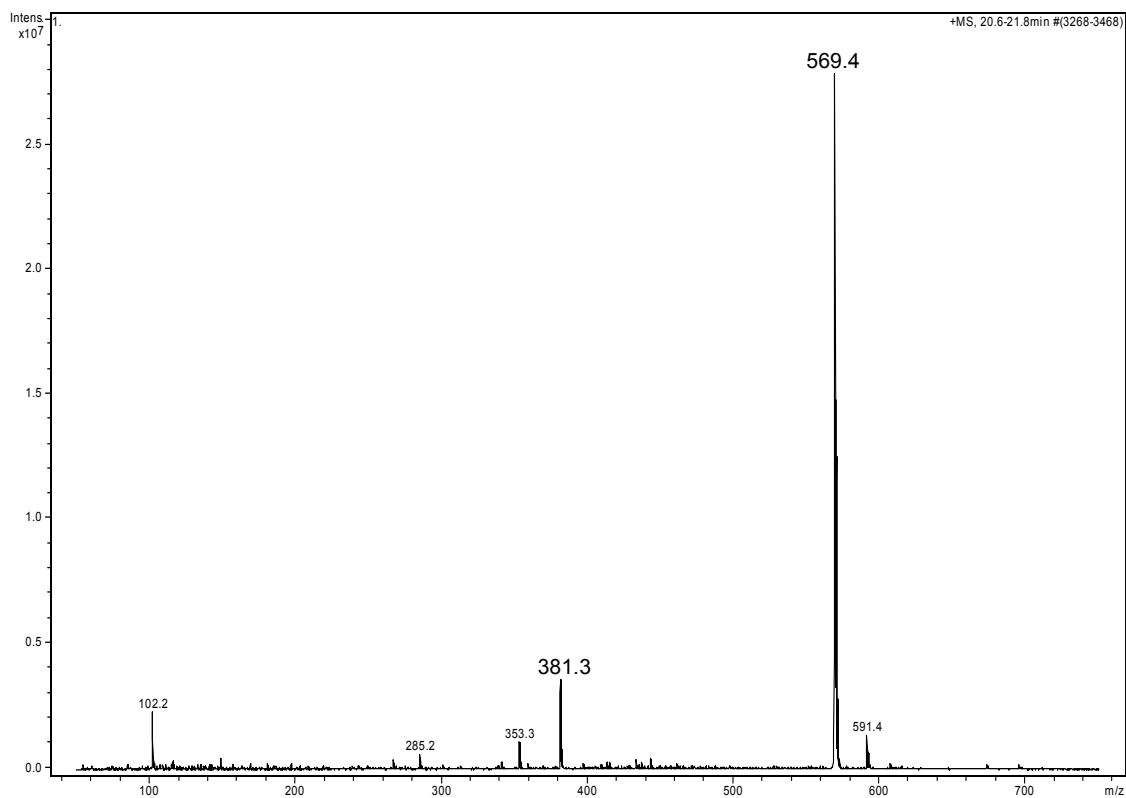
4. melléklet. (*R<sub>ax</sub>*)-dikarbonsavamid (4) IR spektruma



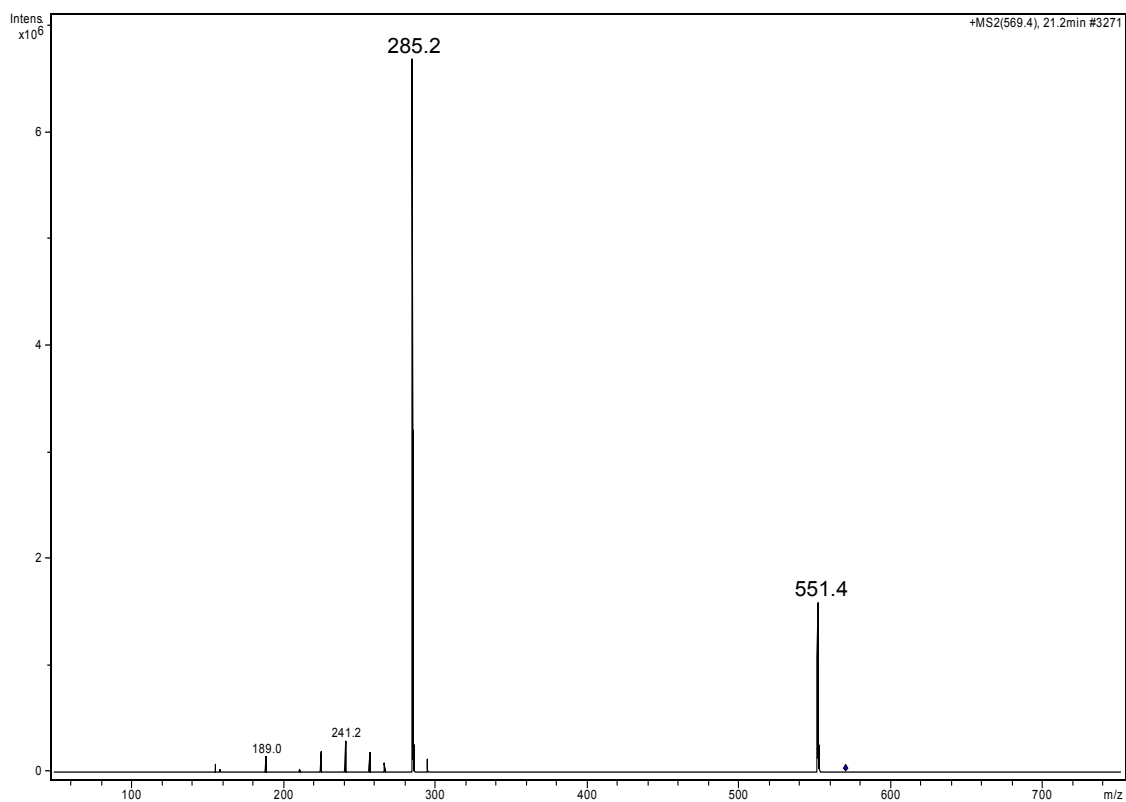
5. melléklet. (S<sub>ax</sub>)-monokarbonsavamid (**3**) MS spektruma



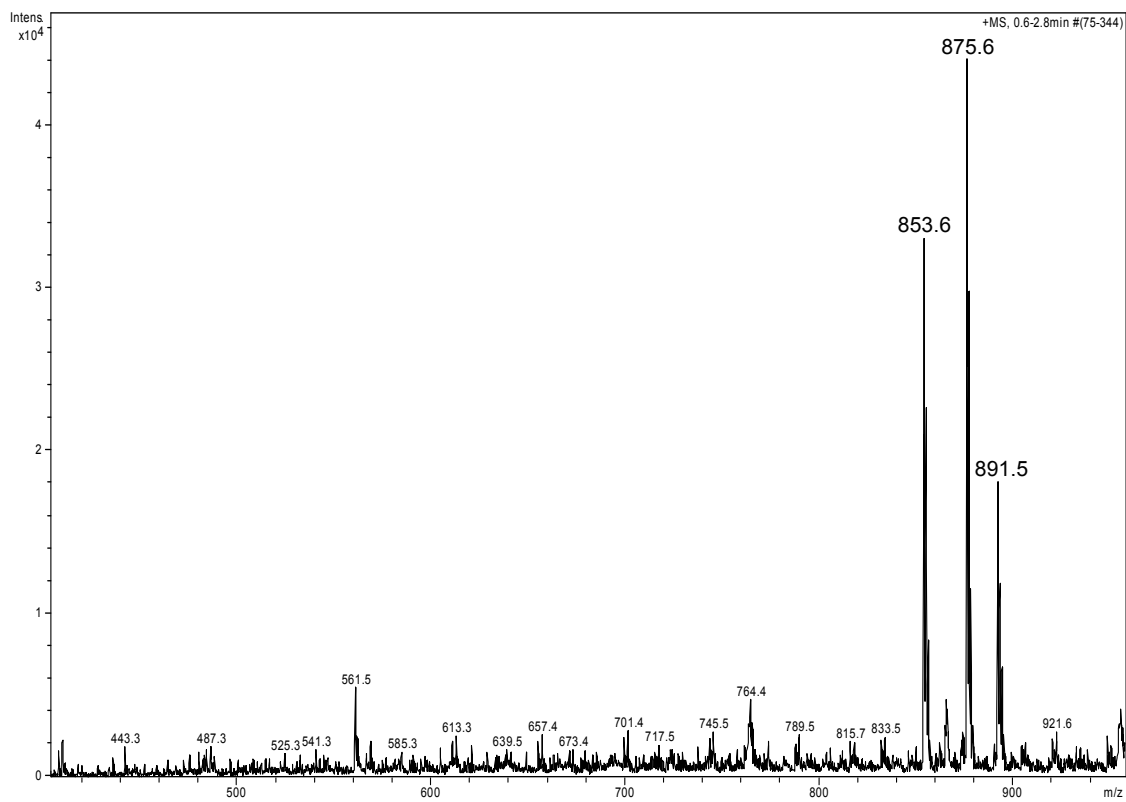
6. melléklet. (S<sub>ax</sub>)-monokarbonsavamid (**3**) MS-MS spektruma



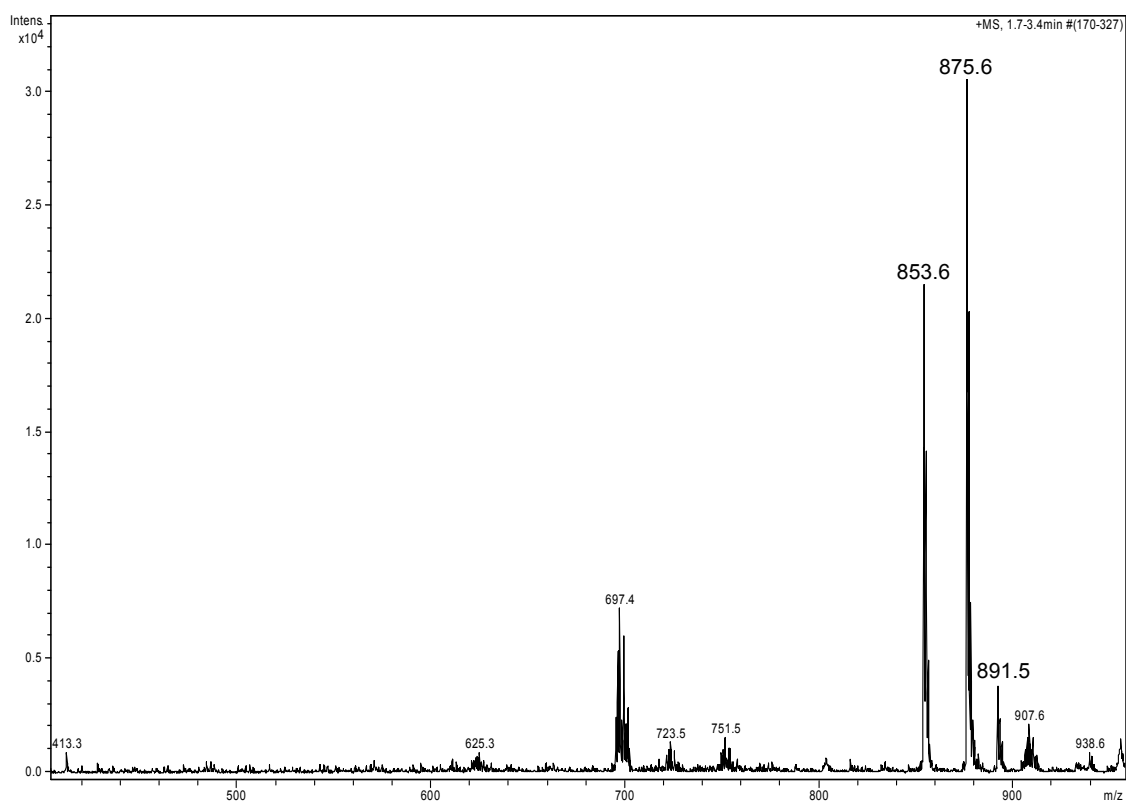
7. melléklet. (*R<sub>ax</sub>*)-monokarbonsavamid (**3**) MS spektruma



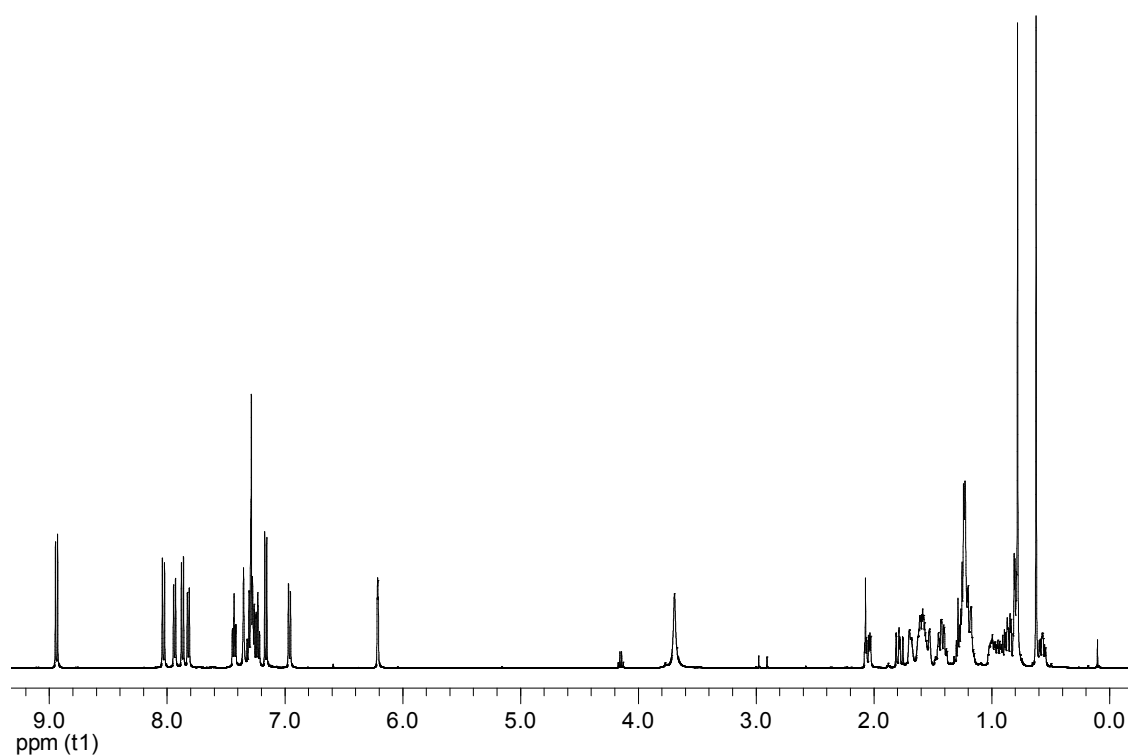
8. melléklet. (*R<sub>ax</sub>*)-monokarbonsavamid (**3**) MS-MS spektruma



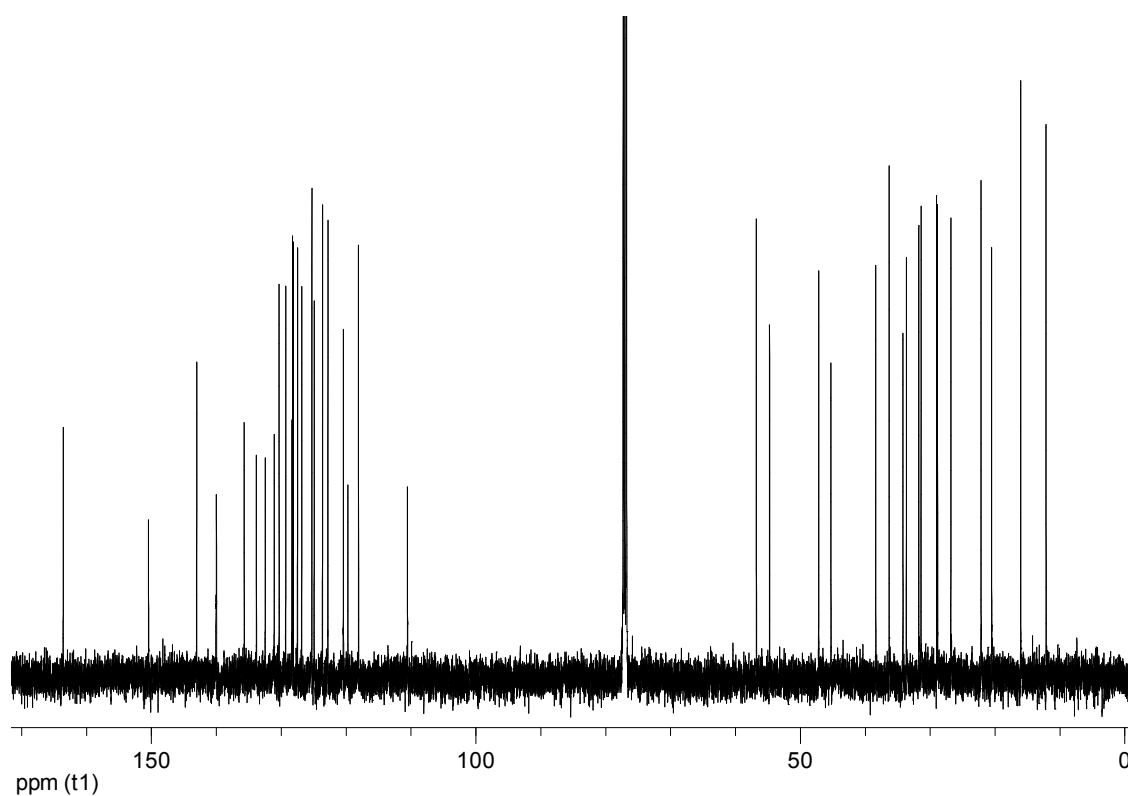
9. melléklet. (S<sub>ax</sub>)-dikarbonsavamid (4) MS spektruma



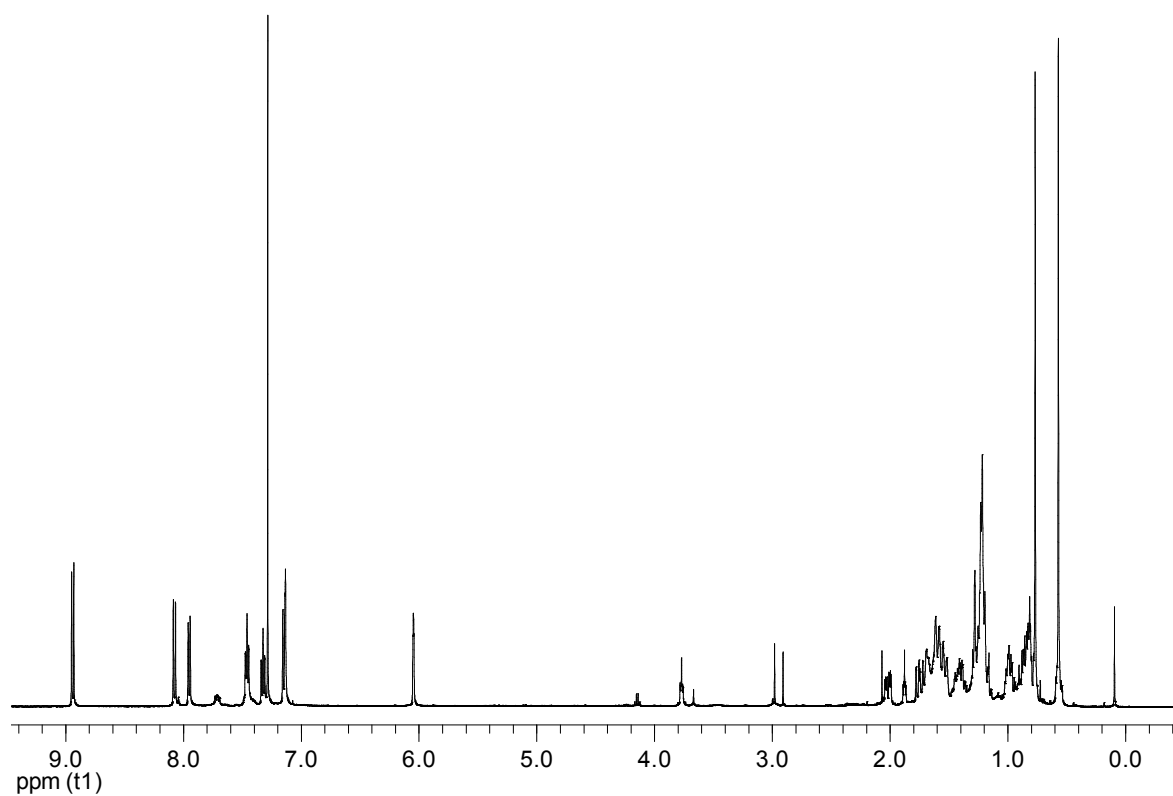
10. melléklet. (R<sub>ax</sub>)-dikarbonsavamid (4) MS spektruma



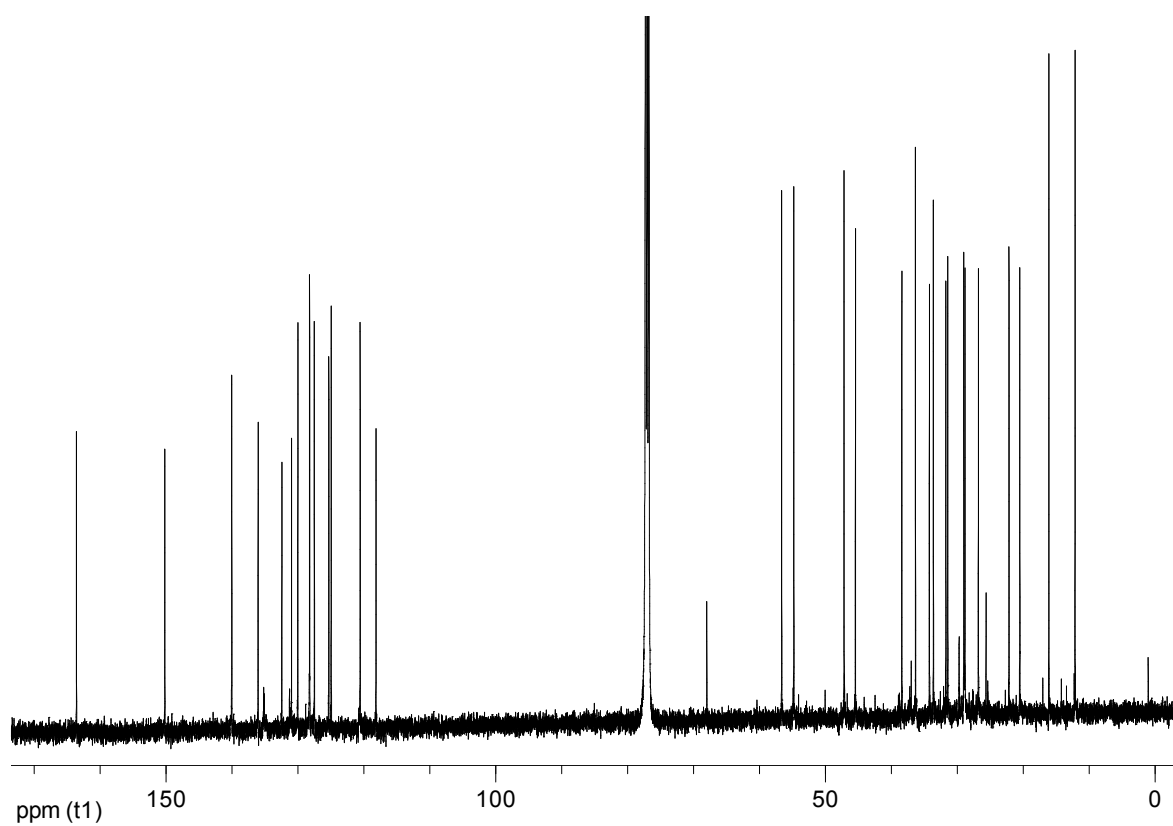
11. melléklet. ( $S_{ax}$ )-monokarbonsavamid (**3**)  $^1\text{H}$  NMR spektruma



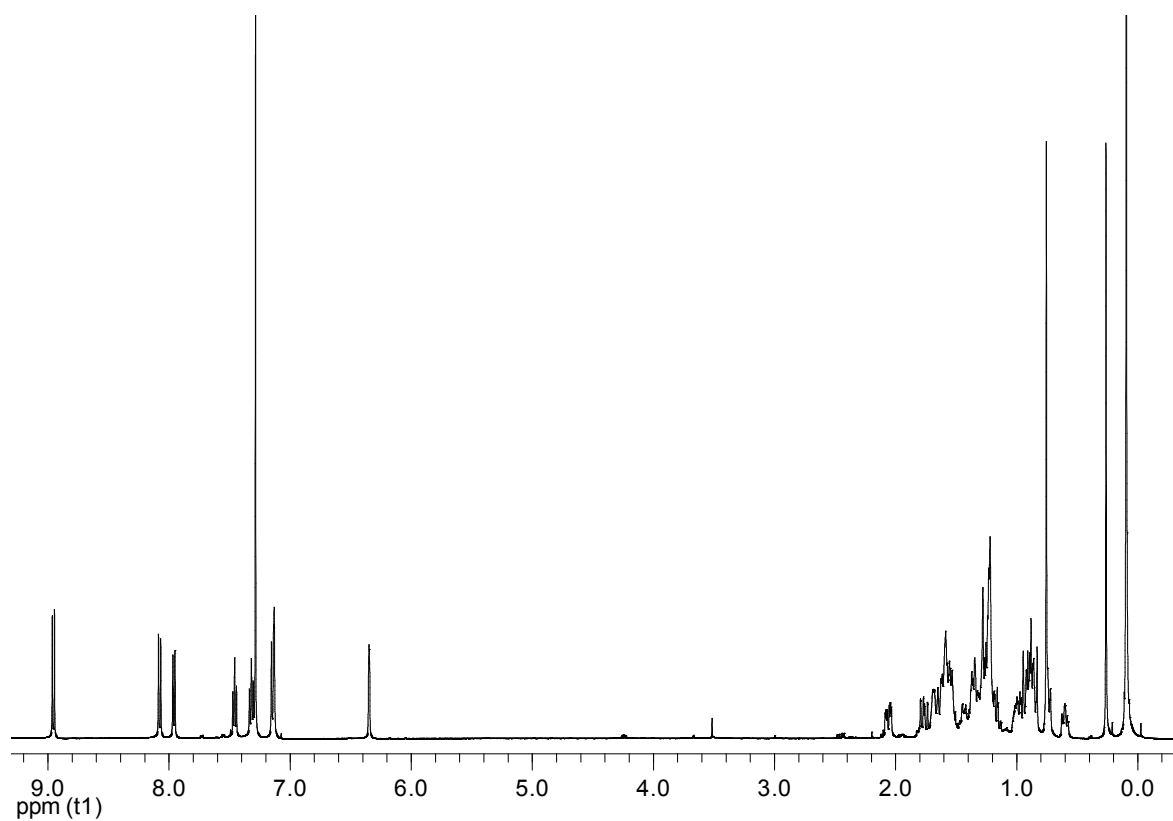
12. melléklet. ( $S_{ax}$ )-monokarbonsavamid (**3**)  $^{13}\text{C}$  NMR spektruma



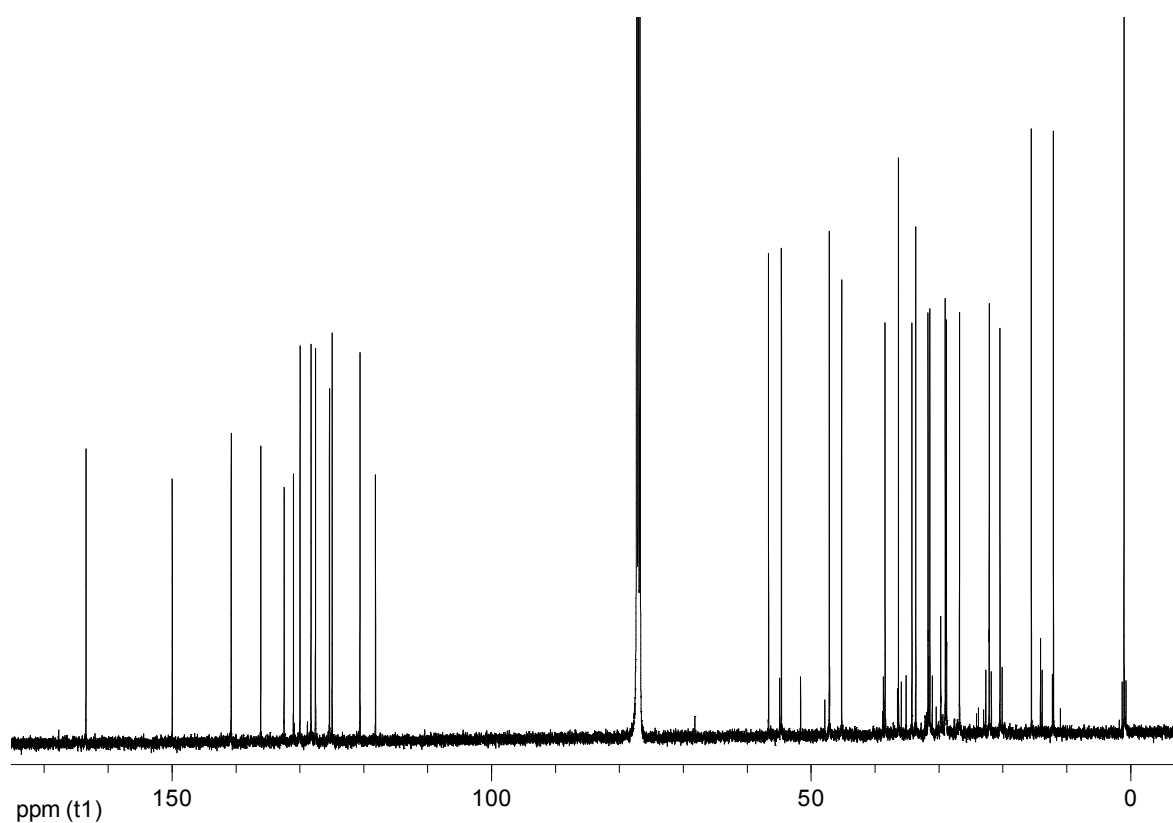
13. melléklet. ( $S_{ax}$ )-dikarbonsavamid (**4**)  $^1\text{H}$  NMR spektruma



14. melléklet. ( $S_{ax}$ )-dikarbonsavamid (**4**)  $^{13}\text{C}$  NMR spektruma



15. melléklet. ( $R_{ax}$ )-dikarbonsavamid (**4**)  $^1\text{H}$  NMR spektruma



16. melléklet. ( $R_{ax}$ )-dikarbonsavamid (**4**)  $^{13}\text{C}$  NMR spektruma