

VESZPRÉMI EGYETEM

**SZTERÁNVÁZAS VEGYÜLETEK FUNKCIONALIZÁLÁSA
ÁTMENETIFÉM KOMPLEXEK ÁLTAL KATALIZÁLT
HOMOGÉNKATALITIKUS REAKCIÓKBAN**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Készítette:

Nagy Emese

okleveles vegyészmérnök

Témavezető:

Dr. Tőrös Szilárd

egyetemi docens

Doktori program: Szerves Kémia

Alprogram: SzK1

Alprogramvezető:

Dr. Bakos József

egyetemi tanár

Szerves Kémia Tanszék

Veszprém

2000

**Szteránvázias vegyületek funkcionálizálása átmenetifém komplexek által katalizált
homogénkatalitikus reakciókban**

Értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében

Készült a Veszprémi Egyetem Szerves Kémia Program Homogénkatalitikus szerves kémiai szintézisek (SzK1 jelű) alprogramja keretében.

Írta:

Nagy Emese

Témavezető: Dr. Tőrös Szilárd

Elfogadásra javasolom (igen/nem)

Dr. Tőrös Szilárd sk.

A jelölt a doktori szigorlaton 90 % ért el.

Veszprém, 2001. március 29.

Dr. Rédey Ákos sk.

a Szigorlati Bizottság elnöke

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom (igen/nem)

Első bíráló (Dr.Meskó Eszter) igen/nem

Dr.Meskó Eszter sk.

Második bíráló (Dr.Fogassy Elemér) igen/nem

Dr.Fogassy Elemér sk

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján 86,66 %-ot ért el.

Dr. Rédey Ákos sk

a Bíráló Bizottság elnöke

A fentiek alapján a PhD oklevél minősítése .cum laude.

Veszprém, 2001.május 10.

Dr. Rédey Ákos sk

a Bíráló Bizottság elnöke

KIVONAT

SZTERÁNVÁZAS VEGYÜLETEK FUNKCIONALIZÁLÁSA ÁTMENETIFÉM KOMPLEXEK ÁLTAL KATALIZÁLT HOMOGENKATALITIKUS REAKCIÓKBAN

A doktori disszertáció témája szteránvázis vegyületek funkcionalizálása homogénkatalitikus reakciók útján.

Alkoxikarbonilezési reakcióban Δ^{16} szteroidokból palládium(II) katalizátor prekursor jelenlétében diolok felhasználásával hidroxiszter származékok állíthatók elő. A reakciókat magas kemo- és regioszelektivitás jellemzi. A szintetizált termékek szabad hidroxil csoportjuk révén lehetőséget kínálnak a szteránváz továbbépítésére.

Többlépéses hidro-aminometilezési reakciók során aminoalkoholok alkalmazásával hidroxiaminometil oldalláncot tartalmazó szteroidok szintézise valósítható meg. A reakciót ródium-komplexek katalizálják és a katalizátorrendszerhez használt foszfin ligandum szerkezete hatással van a reakció szelektivitására.

Amido-metilidén származékokat eredményez a szteroidok aminometilezési reakciója, amikor aminoalkoholok helyett savamidok a reakciópartnerek. A termékek gyors redukciója játszódik le bázikus foszfin ligandumok alkalmazásakor.

Kobalt-ródium kétfémes katalizátorrendszer jelenlétében kiváló hozammal, kemoszelektív reakciókban aminosav oldalláncot tartalmazó szteroidok keletkeznek. A reakció során újabb királis szénatommal gazdagodik a szteránváz. Megállapítást nyert, hogy a diasztereoselektivitás módosul a kobalt/ródium arányának függvényében.

Néhány α,β -telítetlen, valamint prokirális keton hidrogén-transzfer útján történt redukciója során megállapítást nyert, hogy az $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ és királis (*R*)- $\text{PhC}^*\text{H}(\text{Me})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PR}_2)_2$ ($\text{R}=\text{Ph}$, Cy), valamint (*R*)- $(\text{Et})\text{C}^*\text{H}(\text{Me})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_2$ aminodifoszfin ligandumokból *in situ* kialakult

katalizátorrendszerek általában jó konverziót, de szerény enantioszelektivitást eredményeznek. α,β -Telítetlen ketonok allil alkoholokká történő redukciója során mind a kemoszelektivitás, mind az enantioszelektivitás függ a ligandum királis szénatomján levő szubsztituens természetétől, valamint a foszfor atomon található szubsztituenstől. Bár a fent említett katalizátorrendszerekkel jó eredményeket sikerült elérni egyszerű molekuláknál, a szteránvázás vegyületek transzferhidrogénezésére alkalmatlanok.

ABSTRACT

FUNCTIONALIZATION OF THE STEROID SKELETON VIA TRANSITION METAL COMPLEXES CATALYZED HOMOGENEOUS REACTIONS

Aim of this work is the functionalization of the steroidal skeleton.

A number of steroidal hydroxy esters have been synthesized by the palladium-catalysed carbonylation of the corresponding 16,17-unsaturated substrates in the presence of diols. The reaction takes place in a highly chemo- and regioselective manner.

Rhodium-catalysed carbonylation of several Δ^{16} steroids has been carried out in the presence of aminoalcohols and new hydroxy-aminomethyl derivatives have been obtained in a multi-step reaction in moderate to good yields.

Androstene and pregnene derivatives have been functionalised by amides with rhodium- or rhodium-cobalt catalysts. While the Rh-PPh₃ catalysed reaction results in the unsaturated amido-methylidene derivatives, in presence of basic PR₃ ligands rapid hydrogenation of this compounds takes place. Using a binary rhodium-cobalt system the corresponding steroidal α -amino acids have been synthesised *via* amidocarbonylation of the steroids

Catalytic reduction of various α,β -unsaturated ketones or unsymmetrical ketones has been carried out by hydrogen transfer from propan-2-ol in the presence of [Ir(cod)(OMe)]₂ and the chiral aminodiphosphine ligands (*R*)-PhC*H(Me)N(CH₂CH₂PR₂)₂ (R=Ph, Cy) and (*R*)-(Et)C*H(Me)N(CH₂CH₂PPh₂)₂. The above systems are not suitable for reduction of steroids by hydrogen transfer.

ZUSAMMENFASSUNG

FUNKTIONALISIERUNG VON STEROIDEN MIT ÜBERGANGSMETALKOMPLEXEN AUSGETRAGENEN HOMOGENKATALYTISCHEN REAKTIONEN

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Funktionalisierung von Steroiden vorgenommen.

Als eine Methode diente die Carbonylierung der entsprechenden, 16,17-ungesättigten Steroiden, die mit Hilfe von Palladium Katalysatoren in Anwesenheit von Diolen in verschiedene Hydroxiester umgeföhrt wurden. Die Reaktion ist von einer hohen Chemo- und Regioselektivität gekennzeichnet.

Gleichzeitig wurde auch die Carbonylierung von verschiedenen Δ^{16} -Steroiden in Gegenwart von Aminoalkoholen mit Rhodiumkatalysatoren durchgeföhrt, und in einer komplexen Reaction Hydroxi-methylamino Derivative mit teilweise hoher Ausbeute hergestellt.

Die Reaktionsprodukte der Funktionalisierung von Androsten- und Pregnen-Derivaten mit Amidien konnten durch die Zusammensetzung des angewandten Katalysators weitgehend beeinflusst werden. Während in Presenz von einem Rh-PPh₃ Katalysatorsystem hauptsächlich Amido-methylen Verbindungen gebildet wurden, konnte in Anwesenheit von PR₃ eine weitere rapide Hydrierung dieser festgestellt werden.

Sobald ein binäres Rhodium-Cobalt Katalysatorsystem benutzt wurde, gingen die Ausgangsverbindungen unter denselben Reaktionsbedingungen hauptsächlich in steroidale α -Aminosäure über.

Im weiteren Verlauf wurde auch die katalytische Transferhydrierung mit Propanol-2 von verschiedenen α,β -ungesättigten — oder unsymmetrischen Ketonen untersucht. Die angewandten Katalysatoren, die aus $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ und chiralen Aminodiphosphinen — $(R)\text{-PhC}^*\text{H}(\text{Me})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PR}_2)_2$ ($R=\text{Ph}, \text{Cy}$) und $(R)\text{-(Et)C}^*\text{H}(\text{Me})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_2$ — als Liganden gebildet wurden, erwiesen sich aber bei der genannten Reaktion als inaktiv.

TARTALOMJEGYZÉK

	Oldalszám
A dolgozatban használt rövidítések jegyzéke	
BEVEZETÉS	7
1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
1.1. Szteroidok homogénkatalitikus reakciói	9
1.1.1. Szteroidok homogénkatalitikus hidrogénezése	9
1.1.1.1. Szteroidok C=C kettőskötésének hidrogénezése	9
1.1.1.2. Szteroidok C=O kettőskötésének hidrogénezése	11
1.1.2. Hidroformilezés	12
1.1.3. Hidro-alkoxikarbonilezés	14
1.1.4. Hidrazino-karbonilezés	14
1.1.5. Szteroidok dimerizációs reakciói	15
1.1.6. Szteroid triflátok reakciói	16
1.1.7. Szteránvázis vinil-foszfónátok előállítása	19
1.1.8. Dehidrogénezés	20
1.1.9. Dehalogénezés, dekarboxilezés	20
1.1.10. Metoxilezés	21
1.2. Irodalmi előzmények a kísérleti munka során alkalmazott homogén- katalitikus reakciótípusokra vonatkozóan	21
1.2.1. Hidro-alkoxikarbonilezés	21
1.2.2. Hidro-aminometilezés	23
1.2.3. Amidokarbonilezés — az N-acil- α -aminosavak szintézise	25
1.2.3.1. Allil-alkoholok izomerizálása – amidokarbonilezése	25
1.2.3.2. Oxiránok izomerizálása – amidokarbonilezése	26
1.2.3.3. Trifluorpropén (TFP) és pentafluorsztirol (PFS) hidro- formilezése – amidokarbonilezése	27
1.2.3.4. Aldehydekek amidokarbonilezése	28
1.2.4. Transzfer hidrogénezés	30

2. KÍSÉRLETI RÉSZ	32
2.1. Sztéránvázás hidroxizsztat szarmazékok szintézise palládium – katalizált karbonilezés útján	33
2.2. Sztteroidok homogénkatalitikus hidro-aminometilezése amino- alkoholokkal	38
2.3. 16-Androsztén- és 16-pregnén vegyületek savamid jelenlétében történő hidroformilezési reakcióinak vizsgálata	44
2.4. Androsztén- és pregnén szarmazékok hidroformilezése – amido- karbonilezése Co-Rh kétfémes katalizátorrendszerrel	48
2.5. Optikailag tiszta aminodifoszfin ligandumokat tartalmazó irídium komplexek által katalizált transzfer-hidrogénezés. Prokirális, valamint α,β - telítetlen ketonok és sztéránvázás vegyületek redukciójának vizsgálata	55
2.6. A szintetizált szarmazékok analitikai adatai	62
2.6.1. A 16-hidroxizsztat sztteroid szarmazékok analitikai jellemzése	62
2.6.2. A 16-hidroxizsztat-aminometil szarmazékok analitikai jellemzése	64
2.6.3. A 16-amido-metilidén-, illetve 16-amido-metil szarmazékok analitikai jellemzése	66
2.6.4. Sztéránvázás N-acil- α -aminosav szarmazékok analitikai jellemzése	68
3. METODIKAI RÉSZ	71
3.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok	71
3.1.1. Katalizátorok, reagensek	71
3.1.2. Oldószerek, gázok	72
3.2. A kísérletek kivitelezése és a szarmazékok kiperarálása	72
3.2.1. Alkoxikarbonilezés diol és CO jelenlétében	73
3.2.2. Hidro-aminometilezés aminoalkoholok jelenlétében	73
3.2.3. Hidroformilezés karbonsavamidok jelenlétében	74
3.2.4. Hidroformilezés-amidokarbonilezés	74
3.2.5. Transzfer-hidrogénezés	74

3.3. Az előállított termékek műszeres analitikai vizsgálata	74
4. ÖSSZEFOGLALÁS	77
IRODALOMJEGYZÉK	80
MELLÉKLET	
A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI	

A dolgozatban használt rövidítések jegyzéke:

THF =	tetrahydrofuran
DMF =	N,N-dimethyl-formamide
TMS =	tetramethyl-silane
py =	pyridine
nbd =	norbornadiene
cod =	1,5-cyclooctadiene
diop =	(4R,5R)-2,2-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)-1,3-dioxolane
dppe =	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppp =	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
chiraphos =	(2S,3S)-2,3-bis(diphenylphosphino)butane

BEVEZETÉS

Az utóbbi néhány évtizedben a homogénkatalitikus szintézisek látványos fejlődésen mentek keresztül, és mindinkább nagyobb teret hódított ezen folyamatok ipari alkalmazása. Érthető ez, ha figyelembe vesszük, hogy az új technológiák kidolgozásakor egyik alapvető igény a folyamatok gazdaságosságán túl az, hogy a lehető legkevesebb melléktermék keletkezésével valósítsák meg a gyakorlati jelentőségű vegyületek szintézisét. Mindez kivitelezhető szelektív reakciók segítségével, melyekhez a legkézenfekvőbb megoldást a homogénkatalitikus reakciók kínálják, hiszen kis mennyiségű, katalitikus aktivitással rendelkező átmenetifém komplexek alkalmazásával lehetőség nyílik a kiindulási anyagok magas hozammal történő átalakítására kemo-, regio- és sztereoszelektív reakciók útján. A hetvenes évektől komoly nemzetközi versengés indult meg a minél nagyobb szelektivitást eredményező katalizátorok szintézise terén, és egyre biztatóbb eredmények születtek az aszimmetrikus reakciókat alkalmazó folyamatok során. Bebizonyosodott, hogy kis mennyiségű optikailag aktív katalizátorok alkalmazásával királis információ vihető át a képződő termék nagy mennyiségére. Újabb kihívást jelentett a kutatók számára a minél hatékonyabb királis ligandumok előállítása, miután kiderült, hogy az optikai hozam jelentősen függ a katalízis során alkalmazott ligandum szerkezetétől. Továbbá az érdeklődés középpontjába kerültek a két- vagy többfémes homogén rendszerek, ezek hatékonyságának vizsgálata főleg olyan folyamatokban, melyek egymást követő, több lépéses reakciókból állnak. A homogén katalízis eszköztárának finomkémiai szintézisekre való alkalmazásával lehetőség nyílt arra is, hogy olyan biológiai aktivitással rendelkező molekulákat szintetizáljanak, melyek klasszikus módszerekkel nem, vagy nagyon körülményesen állíthatók elő.

Munkám során érdeklődésem az önmagukban is biológiai aktivitással rendelkező szteroidok felé fordult, és alapvető célkitűzésem az volt, hogy a szteroid alapvegyületeket új funkciós csoportokkal lássam el. Kísérleteim alapjául a

Veszprémi Egyetem Szerves Kémia Tanszékén eddig elért eredmények, tapasztalatok szolgáltak. Egyszerű molekulák esetében már alkalmazott homogénkatalitikus reakciók útján új szteránvázis vegyületeket szintetizáltam. A termékek egyrészt lehetőséget kínálnak a váz "továbbépítésére", másrészt mint potenciális gyógyszeralapanyagok vehetők figyelembe.

A vizsgált reakciók nagy előnye rendkívüli szelektivitásukban rejlik. Bár a hidroformilezés az egyik legrészletesebben vizsgált reakció, szteroidok homogénkatalitikus hidroformilezésére vonatkozóan kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre, és még kevesebb publikáció jelent meg olyan katalitikus szintézisekről, melyekben szteroidokat funkcionálizáltak több lépésből álló folyamat során. Kísérleteim során a legtöbb szintézis kulcslépése a hidroformilezés, és ez határozza meg a termékek regio- és sztereoizomériáját.

Munkám elsősorban preparatív jellegű, és bár néhány esetben próbálkoztam a több lépésből álló származékképzés lépéseit, mechanizmusát tisztázni, nem kívántam ezeket részletesen vizsgálni.

1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. Szteroidok homogénkatalitikus reakciói

1.1.1. Hidrogénezés

A szteroidok homogénkatalitikus reakciói közül egyik legrészletesebben tanulmányozott reakció a C=C és C=O kötések redukciója.

1.1.1.1. C=C kötés hidrogénezése

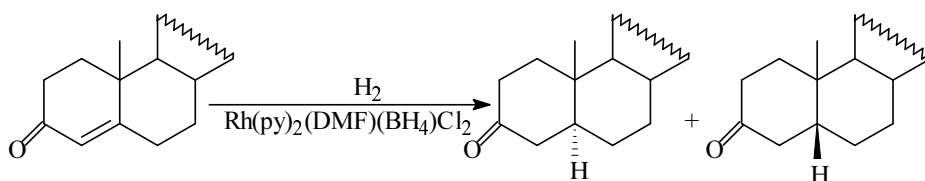
A szteránváz különböző helyein levő C=C kötések hidrogénezését többféle katalizátor jelenlétében vizsgálták. A 60-70-es években palládium heterogén katalizátort alkalmaztak Δ^4 -szteroidok redukciójára [1-3]. A reakciók során 5α - és 5β - szteroidok elegyét nyerték. A sztereoselektivitást jelentősen befolyásolták a reakciókörülmények, valamint a szteránvázon levő szubsztituensek.

Homogénkatalitikus hidrogénezés során különböző Rh-, Ir-, illetve Ru-komplexekeket teszteltek. A telítetlen kötések reakciókészsége változott az alkalmazott katalizátortól, a reakciókörülményektől és a kettőskötés szterikus gátoltságától függően.

Rh(PPh₃)₃Cl katalizátor jelenlétében leggyakrabban Δ^4 , Δ^{14} és $\Delta^{4,6}$, néhány esetben pedig Δ^1 , Δ^2 , Δ^3 , Δ^{11} , $\Delta^{6,14}$ és $\Delta^{5,16}$ kettőskötést tartalmazó szteroidokat hidrogéneztek szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson, különböző oldószerekben, változó szteroid/katalizátor molarány mellett [4-8]. A legkönnyebben a Δ^1 , Δ^2 és Δ^3 kettőskötések telítődtek, míg a Δ^4 , Δ^6 , Δ^{11} , Δ^{16} telítetlen kötések bizonyos mértékű redukciójához több napra is szükség volt. Az alkalmazott körülmények között a Δ^5 kötés néhány napi reakció után sem hidrogéneződött.

Jardin és csoportja a 3-keto- Δ^4 -szteroidokat Rh(py)₃Cl₃-ből és NaBH₄-ből DMF-ben *in situ* előállított Rh(py)(DMF)(BH₄)Cl₂ jelenlétében hidrogénezett [9,10]. A Rh(py)(DMF)(BH₄)Cl₂ komplex aktívabbnak bizonyult, mint a Rh(PPh₃)₃Cl,

de kevésbé szelektívnek, hisz a redukció során 5α - és 5β -szteroidok elegye keletkezett (1. ábra).



1. ábra

Δ^4 , Δ^5 és $\Delta^{5,16}$ telítetlen kötést tartalmazó szteroidok redukcióját tanulmányozták Kollár és munkatársai [11]. Tercier foszfinból és $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ -ből *in situ* előállított Rh-foszfin katalizátort alkalmazva részletesen vizsgálták, hogyan befolyásolja a konverziót és a szelektivitást az oldószer, a hőmérséklet és a foszfin ligandum változtatása, valamint bázis adagolása. Androszt-4-én-3,17-diont hidrogénezve Rh-foszfin katalizátor jelenlétében telített 3-keto- 5α - és 3-keto- 5β -származékok elegye keletkezett, és bizonyos esetekben a keto-csoportok is részben redukálódtak. A katalizátor aktivitása és szelektivitása függött a használt oldószertől, valamint a ligandum bázikusságától. Így pl. a $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ és kevésbé bázikus foszfinból *in situ* kialakult katalizátorok esetében az 5α -származékok keletkeztek többségben. Ha a kevésbé bázikus arilfoszfinokat erősen bázikus PBu_3 -ra cserélték, benzolban a reakciósebesség csökkent, illetve a polárosabb metanol/benzol elegyben végezve a hidrogénezést a Δ^4 kettőskötés mellett a keto-csoportok redukcióját is tapasztalták. A legkedvezőbb izomerarányt ($5\alpha:5\beta=9:1$) Ph_2MeP ligandummal érték el propán-2-ol/benzol oldószerben. Et_3N hozzáadása a reakcióelegyhez nem változtatott a termékösszetételen, míg a bázikusabb NaOCH_3 jelenléte az 5β izomer keletkezését eredményezte. Hasonló termékeloszlást tapasztaltak a 17α -metiltesztoszteron és a 4-kolesztén-3-on redukciója során is. 3β -hidroxi-pregna-5,16-dién-20-on reakciójakor a sztérikusan gátolt Δ^5 telítetlen kötés nem redukálódott, csak a Δ^{16} kettőskötés telítődött.

Skoda-Földes és társai szteránvázas dehidroaminosav észtereket hidrogéneztek a megfelelő α -aminosav észterekké *in situ* kialakított Rh-foszfin katalizátorrendszerrel [12]. Királis és akirális foszfinokat egyaránt alkalmaztak. 3,5-diének esetében a hidrogézés magas kemoszelektivitással ment végbe, a redukció kizárólag az oldalláncban, az akrilát szerkezeti rész C=C kötésének telítődésével játszódott le. A hidrogézés szempontjából általában inert Δ^5 mellett a Δ^3 kötés is változatlan maradt. Ha a szteránváz a 16-os helyzetben tartalmazta a C=C olefin kötését, a redukció során ez utóbbi is telítődött. A diasztereoselektivitást főként a szteránváz szerkezete határozta meg. Az acetamido-akrilát funkciót 17-es helyzetben tartalmazó szteroidoknál az epimerek arányát befolyásolta a terciér foszfin ligandumok szerkezete is.

Suggs és munkatársai 3-keto- Δ^4 szteroidokat hidrogéneztek $[\text{Ir}(\text{cod})\text{L}(\text{py})]\text{PF}_6$ (L = triciklohexilfoszfin) jelenlétében [13]. A reakciókban az Ir-komplex aktívabbnak bizonyult, mint a Rh-tartalmú katalizátorok. Az irídium komplex használatakor azonban figyelembe kell venni, hogy az aktív, koordinatív telítetlen species dimerizálódhat vagy trimerizálódhat, és ezen mellékreakciók következtében inaktív komplexek keletkeznek. Poláros csoport — pl. hidroxil csoport — dezaktiválja a katalizátort, de ez elkerülhető a hidroxilcsoport szililezésével. A nagyon gátolt $\Delta^{9(11)}$ kettőskötést atmoszféricusnál nagyobb nyomáson sem sikerült hidrogézeni. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az $[\text{Ir}(\text{cod})\text{L}(\text{py})]\text{PF}_6$ szelektíven hidrogézezi a 3-keto- Δ^4 -szteroidok C=C kettőskötését; a reakciókban csak az 5α -származékok keletkeznek.

Rh- és Ir-komplexeken kívül japán kutatócsoport a $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ -ot is vizsgálta [14-17] mint hidrogéző katalizátort. Az androszt-1,4-dién-3,17-diont redukálták e komplex jelenlétében. Tanulmányozták, hogyan befolyásolja a termékeloszlást a reakció körülményeinek változtatása, illetve milyen hatással van a redukcióra különböző N-bázisok adagolása. Megfigyelték, hogy a bázisok adagolása növelte a katalizátor aktivitását, mivel ezek a vegyületek elősegítették az aktív katalizátor $\text{RuH}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ kialakulását.

1.1.1.2. C=O kötés hidrogénezése

Henbest és munkatársai 3-keto-5 α (β)-szteroidokat redukáltak Na₂IrCl₆ és P(OMe)₃ jelenlétében [18]; a reakciók során elsősorban axiális alkoholokat kaptak. A Henbest-redukcióval később 2-, 4-, 6-, 7-, 11-, 17- és 20-keto-szteroidok karbonil csoportját is megpróbálták hidrogéneztetni [19,20], de csak a 2-es és 16-os helyzetű karbonilcsoportot sikerült redukálni. NaOH hozzáadása a reakcióelegyhez a reakciósebesség növekedéséhez vezetett anélkül, hogy megváltozott volna a sztereoselektivitás. Ez utóbbi esetben a 17-keto csoportokat is sikeresen hidrogénezték.

A Henbest-redukcióval párhuzamosan Rh(PPh₃)₃Cl katalizátor jelenlétében is elvégezték a fentebb említett szteroidok hidrogénezését [20]. A 3-keto-szteroidok redukációjakor hasonló sebességet értek el, mint a Henbest-redukcióval NaOH nélkül, valamint jobb sztereoselektivitást.

Törös és munkatársai a 3,17-diketo-5 α -androsztánt redukálták [Rh(nbd)Cl]₂-ből és R₃P-ből *in situ* előállított Rh-foszfin komplex jelenlétében [21]. A reakció regioselektívnek bizonyult, csak a 3-as helyzetű karbonil csoport redukálódott axiális és ekvatoriális hidroxil csoportokká, melyek aránya az alkalmazott foszfin ligandumtól függött.

17-keto- és 20-keto-szteroidok karbonil csoportját sikeresen redukálták királis ligandumot tartalmazó Rh-katalizátorok jelenlétében [22, 23]. A [Rh(cod)Cl]₂-ből, (+)-, valamint (-)-diop-ból és hidroszilánból *in situ* előállított katalizátorral 17 α - és 17 β -hidroxi, illetve 20 α - és 20 β -hidroxi izomerek elegyét kapták. Részletesen vizsgálták, hogyan befolyásolja a konverziót és a sztereoselektivitást a reakcióidő, a hőmérséklet, az oldószer, a diop enantiomer és a hidroszilán változtatása.

1.1.2. Hidroformilezés

Nussbaum és munkatársai különböző Δ^5 -pregnéneket hidroformileztek Co₂(CO)₈ katalizátor jelenlétében [24].

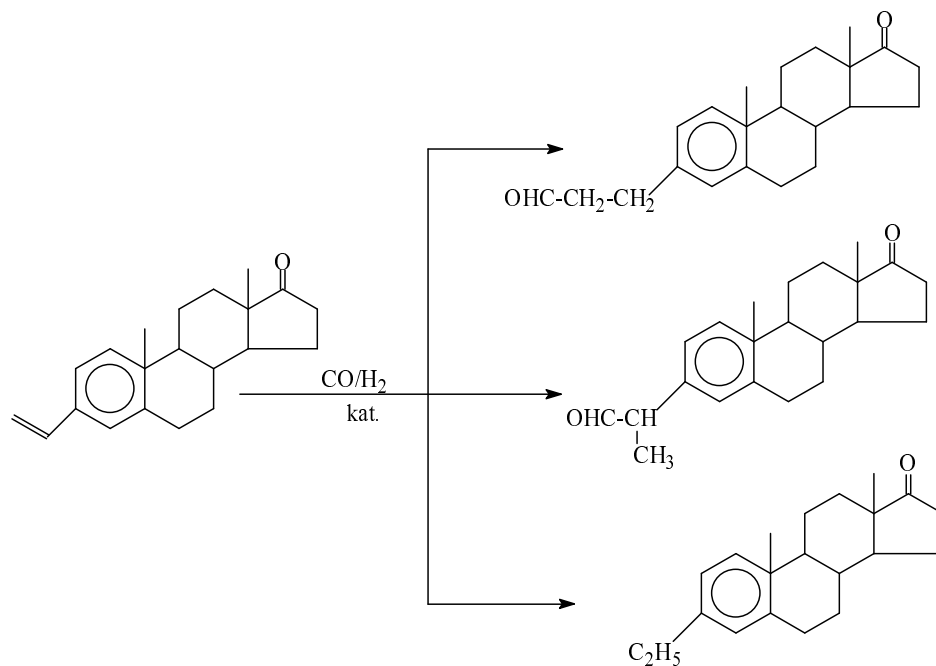
Az oxosztintézis során, 195°C-on a kiindulási vegyület 6 α -hidroximetil-származékká alakult. Alacsonyabb hőfokon (135°C) csökkent a kiindulási szteroid konverziója, és a reakcióelegy a kiindulási vegyületen, valamint a hidroximetil származékon kívül csak nagyon kevés formil-szteroidot tartalmazott, melyet szemikarbazon formájában nyertek ki a reakcióelegyből. A hidroformilezés során minden esetben kevés telített melléktermék is keletkezett.

Beal és csoportja a 20-as helyzetben keto-csoportot tartalmazó Δ^5 -pregnén származék hidroformilezését vizsgálta [25]. 60-65%-os hozammal 6 α -hidroximetil származékot nyertek, és mellékreakcióban a Δ^5 kötés is redukálódott.

Skoda-Földes és munkatársai kapcsolási reakcióval előállított pregna-16,20-diént hidroformileztek Rh-, valamint Pt-komplexek jelenlétében [26]. A legaktívabbnak a $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ -ből és PPh_3 -ból *in situ* előállított katalizátor bizonyult, összehasonlítva a Rh-diop, illetve a $\text{PtCl}(\text{SnCl}_3)(\text{dppe})$ katalizátorokkal.

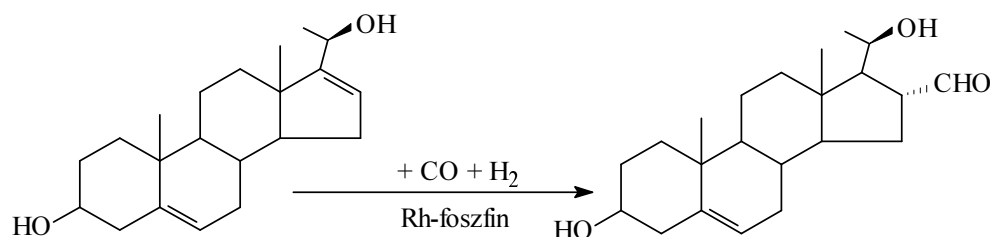
A Rh- PPh_3 és a Pt-rendszerek alkalmazásakor az elágazó, királis formil-szteroid 75%-os regioszelektivitással keletkezett, míg a Rh-diop rendszer jelenlétében az egyenes láncú aldehid volt a főtermék. Mellékreakcióként a Δ^{16} és Δ^{20} kötések redukcióját észlelték.

Kollár és társai sztirol-analóg ösztrogén származékokat hidroformileztek Rh-foszfin és Pt-foszfin- SnCl_2 katalizátorrendszerekkel [27]. Magas kemoszelektivitást tapasztaltak, hidrogénezett melléktermék csupán kis százalékban keletkezett (2. ábra). A legkedvezőbb eredményt kétfogú foszfinligandumot tartalmazó ródiom katalizátor alkalmazása esetén érték el. Mind a $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2 + \text{PPh}_3$, mind pedig a $\text{PtCl}(\text{SnCl}_3)[(\text{R})\text{-prophos}]$ vagy $\text{PtCl}(\text{SnCl}_3)[(\text{S,S})\text{-chiraphos}]$ katalizátorok használatakor az elágazó láncú aldehid volt a kedvezményezett. Rh-prophos katalizátorral 92%-os regioszelektivitást tapasztaltak, míg a Pt-katalizátorok a regioszelektivitás csökkenését eredményezték.



2. ábra

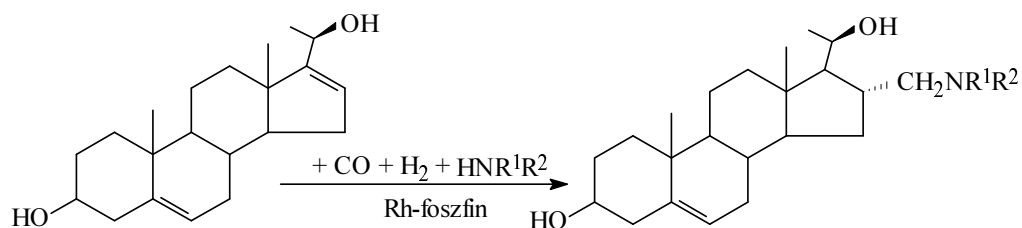
Törös és munkatársai rendkívül szelektíven szintetizálták a (20*R*)-3β,20β-dihidroxi-16α-formil-pregn-5-ént [Rh(nbd)Cl]₂-PBu₃-Et₃N rendszer jelenlétében [28, 29]. A Δ⁵ kötés szterikus gátlás következtében érintetlen maradt, míg a Δ¹⁶ kötés nagy kemo- és regioszelektivitással reagált; a reakcióban 16α-formil-szteroid keletkezett (3. ábra).



3. ábra

3β,17β-dihidroxi-androszt-5,15-dién hidroformilezése során sem telítődött a Δ⁵ kötés, viszont a Δ¹⁵ kettőskötés vándorlása miatt négy izomer aldehid keletkezett 45:45:5:5 arányban.

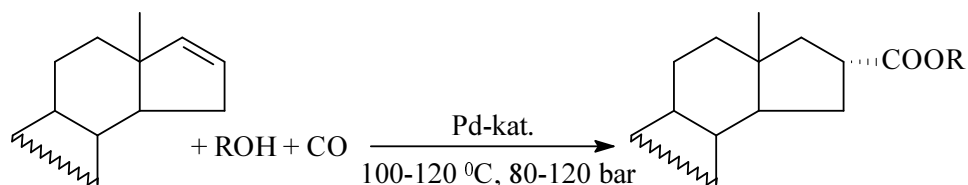
Szekunder aminok jelenlétében végezve a hidroformilezést (4. ábra) a formil szteroid redukív aminálása révén aminometil származékokat állítottak elő [28].



4. ábra

1.1.3. Hidro-alkoxikarbonilezés

Tőrös és munkatársai kiváló sztereoselektivitással hidro-alkoxikarbonileztek néhány androszt-16-én származékot palládium által katalizált reakciókban [30].

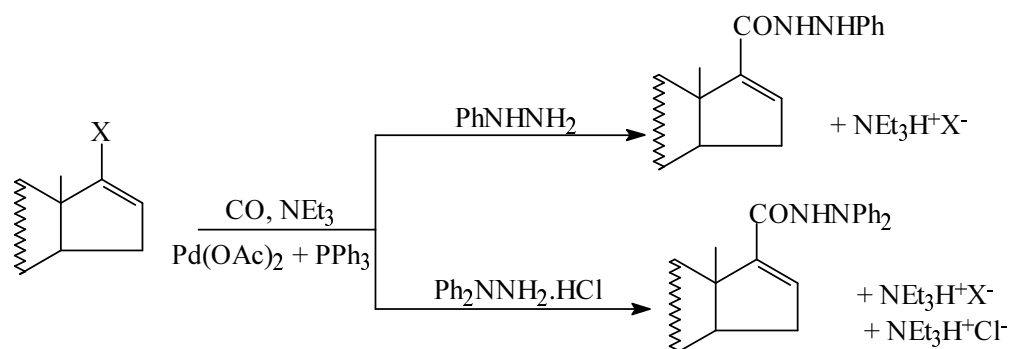


5. ábra

A reakciót tanulmányozták metanollal, etanollal, propán-2-ollal, és terc-butil-alkohollal, és a terc-butil-alkoholt kivéve minden esetben 90% feletti konverziót értek el. A Δ^5 kötés szterikusán gátolt, ezért még erélyes körülmények (120°C, 120 bar) között sem vett részt a reakcióban, míg a Δ^{16} kötés hidro-alkoxikarbonilezése magas kemo- és regioszelektivitással ment végbe (5. ábra). A lehetséges négy izomer (16 α , 16 β , 17 α , 17 β) közül minden esetben a 16 α származék volt a fő komponens (> 80%).

1.1.4. Hidrazino-karbonilezés

Kollár és társai szteroid-hidrazidokat szintetizáltak Pd-katalizált hidrazino-karbonilezéssel [31].

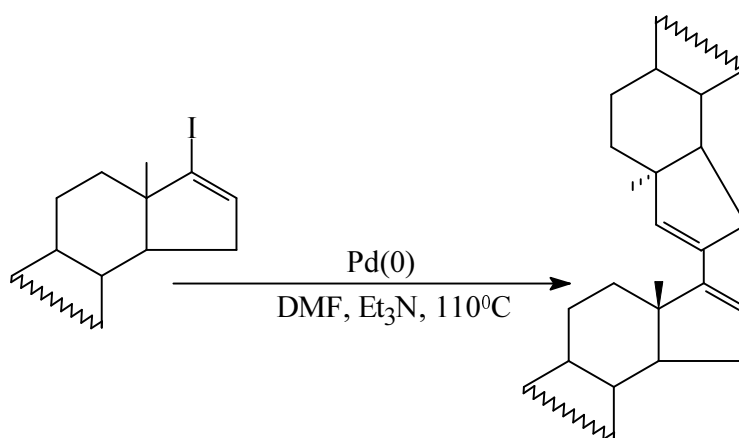


6. ábra

Az acilezés kizárólag a szubsztituátlan nitrogénen történik (6. ábra).

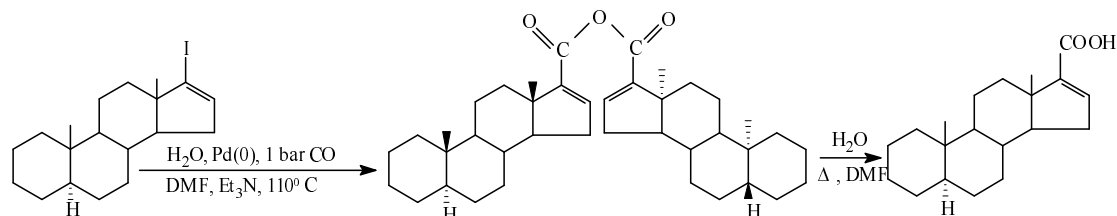
1.1.5. Sztteroidok dimerizációs reakciói

Skoda-Földes és munkatársai 17-jód- Δ^{16} sztteroidokat reagáltatva Pd(0) katalizátor és Et₃N jelenlétében, dimetilformamidban, argon vagy szénmonoxid atmoszféra alatt sztéránvázis dimerek keletkezését figyelték meg [32]. Argon atmoszféra alatt a nem szimmetrikus 16-17 ' kapcsolt termékhez jutottak (7. ábra). A jód-alkenil kötés dehalogénezése 16-én származékhoz vezet, majd az alkén egy Heck-típusú kapcsolási reakció során reagál az alkenil-jodiddal. A 16-17 ' kapcsolt termékek keletkezése sztérikus okokkal magyarázható, hisz a Δ^{16} -os származékok 16-os pozíciója sokkal kedvezőbb, mint a 17-es. Mind a katalizátor, mind az amin jelenléte szükséges a reakcióhoz. Pd(II) alkalmazása a hozam csökkenéséhez vezetett.



7. ábra

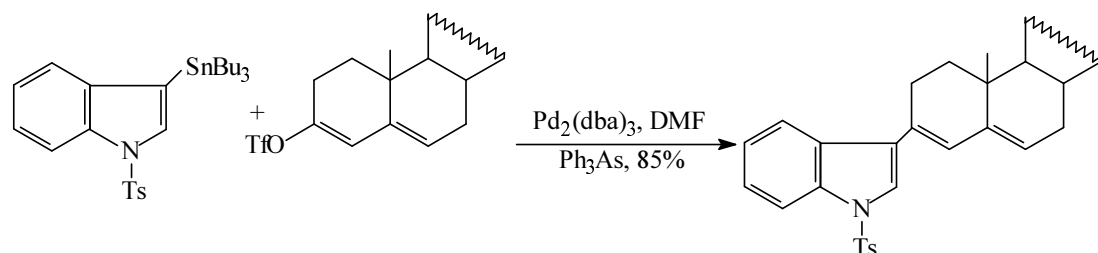
Ha a fent említett reakciót szénmonoxid atmoszféra alatt végezték, a kapott termék karbonsavanhidrid volt (8. ábra).



8. ábra

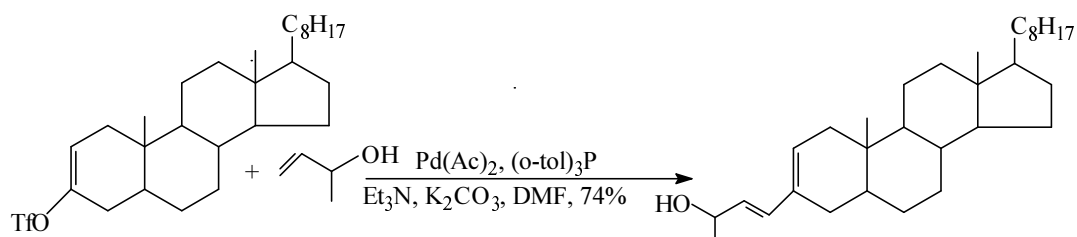
1.1.6. Szteroid - triflátok reakciói

A 3-keto-, illetve 7-keto-szteroidokból képzett enol-triflátok kiindulási vegyületeként szolgálhatnak egyéb származékok előállításához (9. ábra)[33].



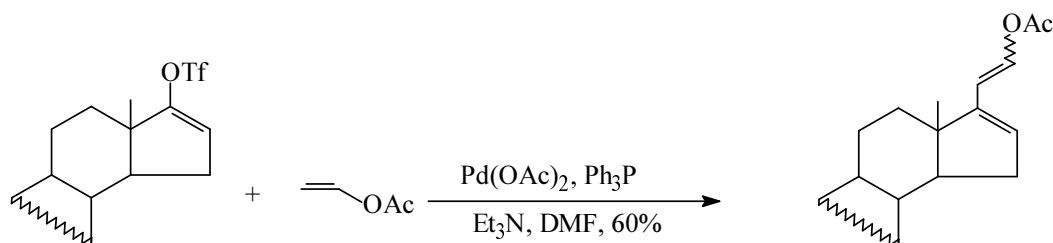
9. ábra

Primer és szekunder allil-alkoholok enol-trifláttal reagálva (10. ábra) nagy szelektivitással konjugált dienolokat eredményeztek [34].



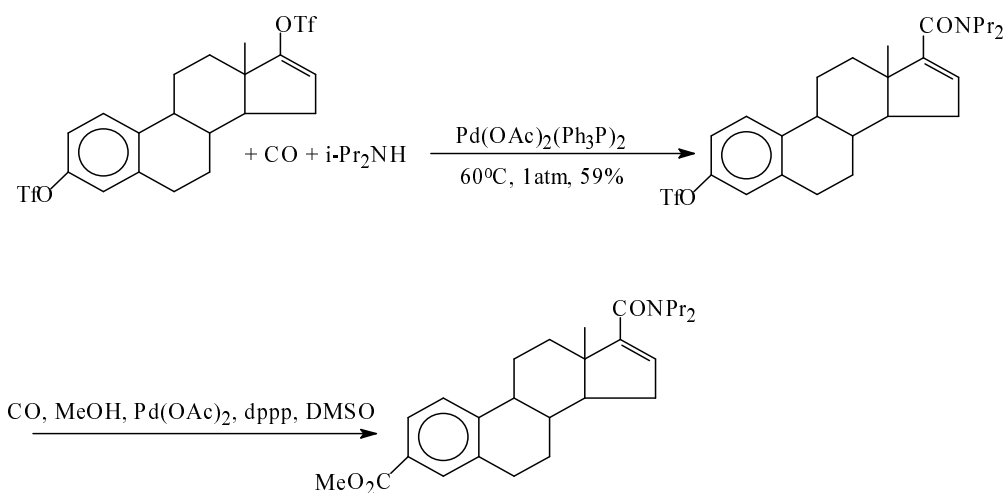
10. ábra

Az androsztán, kolesztán és pregnán enol-triflátok olefin típusú vegyületekkel reagálva diéneket képeztek (11. ábra) [35, 36], míg Pd(PPh₃)₂(OAc)₂/HCO₂H + N(n-Bu₃) rendszer jelenlétében alkénekké redukálódtak [37].



11. ábra

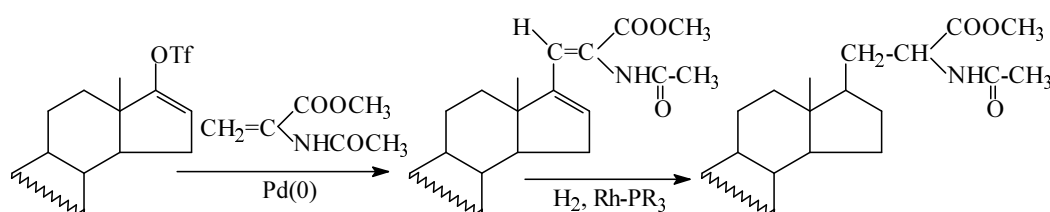
E-allilaminokat szintetizáltak N,N-di-terc-butoxikarbonil-N-allilamin reagenssel enol-triflátokból kiindulva [38], míg alkohol és szénmonoxid, illetve szekunder amin és szénmonoxid jelenlétében karbonilezési reakciókkal (12. ábra) telítetlen karbonsav észtereket és amidokat állítottak elő [39].



12. ábra

Enol-triflátok acetamido-akrilátokkal palládium-komplexek által katalizált kapcsolási reakciókban a megfelelő szteroidális dehidroaminosav észtereket adták [

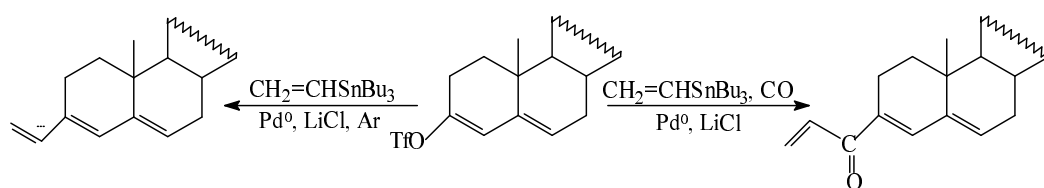
40], nem várt nagymértékű kemoszelektivitással. A D-gyűrűhöz 17-helyzetben kapcsolódó dehidroaminosav szubsztituens esetén a Δ^{16} is redukálódik (13. ábra), a $\Delta^{3,5}$ - diének esetén az A, illetve B gyűrű kettőskötései érintetlenek maradtak.



13. ábra

Az enol-triflátok 1-alkinekkal konjugált eninekké alakultak [41], valamint Reformatszkij reagenssel ($\text{BrZnCHR}_4\text{CO}_2\text{CMe}_3$) β,γ -telítetlen észterek előállítását tették lehetővé [42].

Skoda-Földes vizsgálta néhány szteroid-triflát Pd-katalizált vinilezési reakcióját (14. ábra), melynek során telítetlen ketonokat szintetizált [43].



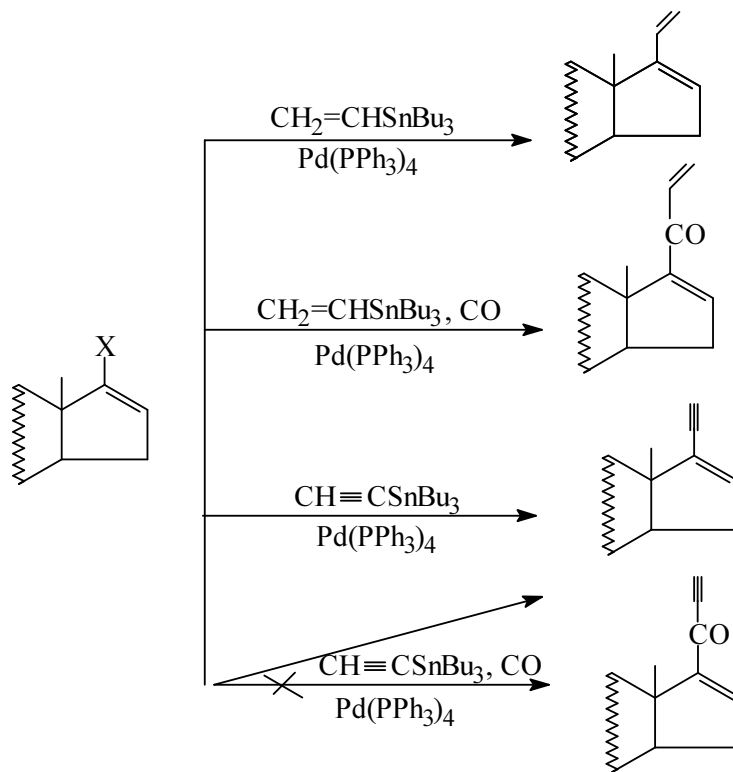
14. ábra

A reakciók kemoszelektívnek bizonyultak minden esetben, a várt terméken kívül más szteroid származék keletkezése nem volt észlelhető.

Liebeskind [44] 3-trifiloxi-koleszta-2,4-dién, valamint Ciattini [45] 3-acetoxi-17-trifiloxi-androszta-5-én szerves ónvegyületekkel lejátszódó kapcsolását

tanulmányozta. Mindkét reakció dimetilformamidban, $(\text{PhCH}_2\text{ClPd}(\text{PPh}_3)_2$ [44], illetve $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{PPh}_3$ [45] katalizátor rendszer jelenlétében megy végbe.

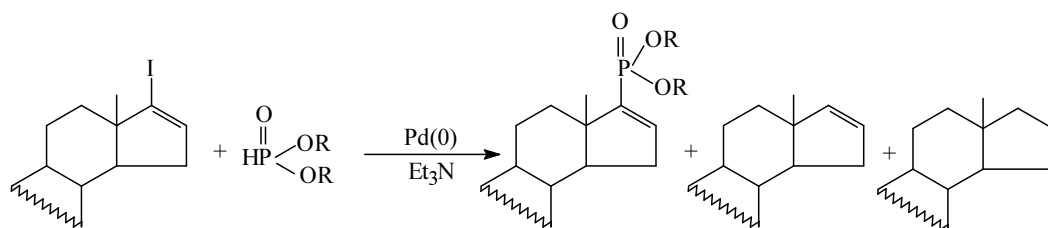
Skoda-Földes -OTf, -Br vagy -I kilépő csoportot tartalmazó szteroidok és vinil-, illetve etinil-tributil-sztannán homogénkatalitikus kapcsolási reakcióját vizsgálta [46]. Megfigyelte, hogy a karbonilatív kapcsolási reakcióban a vinil-, illetve az etinil-tributil-sztannán eltérően viselkedett (15. ábra).



15. ábra

1.1.7. Szteránvázias vinil-foszfónátok előállítása

Skoda-Földes különböző 17-jód- Δ^{16} szteroidok kapcsolását tanulmányozta dialkil-foszfítokkal, palládium-katalizátorok jelenlétében [47].



16. ábra

A szteroidot oldószer nélkül, nagy dialkil-foszfít felesleg jelenlétében reagáltatva jó hozammal szintetizálta a terméket (16. ábra). Mellékreakcióként dehalogénezést figyelt meg.

1.1.8. Dehidrogénezés

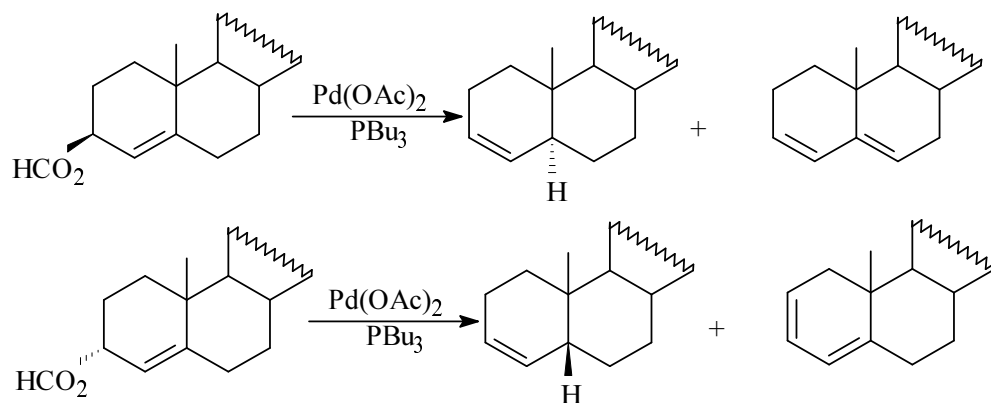
Pd- és Ir-komplexek jelenlétében dehidrogéneztek különböző telített 17 β -hidroxi és 3 α (β)-hidroxi-, illetve telítetlen 3 α (β)-hidroxi- Δ^5 -szteroidokat. Pd(PPh₃)₄ és Pd(PPh₃)₂Cl₂ komplexek jelenlétében a megfelelő telített 3-keto- és 17-keto-, illetve 3-keto- $\Delta^{4,6}$ -származékokat állítottak elő [48]. Pd(PPh₃)₄ -ot alkalmazva katalizátorként sokkal nagyobb hozamokat értek el, mint a Pd(PPh₃)₂Cl₂ jelenlétében, ez utóbbi katalizátor ugyanis — mivel a Ph₃P ligandum nincs feleslegben — agglomerációra hajlamos, és emiatt lecsökken az aktivitása.

IrH₅(i-Pr₃P)₂ jelenlétében telítetlen hidroxi-szteroidokat dehidrogéneztek, és megfigyelték, hogy az allil-szteroid-alkoholok esetében a dehidrogénezéssel párhuzamosan hidrogéntranszfer is lejátszódik, és így több telített keton keletkezik, mint homoallil hidroxi-szteroidok esetében [49].

1.1.9. Dehalogénezés, dekarboxilezés

RhCl₃py₃-NaBH₄ katalizátorrendszerrel dimetilformamidban szteroid halogenidek dehalogénezését végezték el [50]; a 2 α -bróm-2 β -metilkolesztán-3-on-ból 2 α - és 2 β -metilkolesztán-3-on elegyét (2 α :2 β = 1:3) állították elő.

Szteroid karbonsavakat $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n\text{-Bu}_3\text{P}$ jelenlétében dekarboxileztek (17. ábra) [51].



17. ábra

A reakciók során magas regio- és sztereoselektivitást tapasztaltak.

1.1.10. Metoxilezés

Allil-alkohol típusú kolesztánokból $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-SnCl}_2\text{-H}_2\text{O}$ katalizátorrendszer és metanol jelenlétében allil átrendeződésen keresztül metoxi származékokat állítottak elő [52]. α,β -Telítetlen hidroxiszteroidokból a metanolnál nagyobb szénatomszámú alkoholokkal nem sikerült alkoxi származékot képezni. A reakció nagy jelentőségű, mert segítségével olyan telítetlen metilétereket szintetizáltak, amelyeket metil-halogenid segítségével nem sikerült előállítani.

1.2. Irodalmi előzmények a kísérleti munka során alkalmazott homogénkatalitikus reakciótípusokra

1.2.1. Hidro-alkoxikarbonilezés

A szintetikus szerves kémia alapját képezik az új szén-szén kötések kialakításával járó reakciók, így nem csoda, hogy az utóbbi években egyre több figyelmet fordítottak a kutatók a karbonilezési reakciók tanulmányozására [53-57]. A karbonilezés — melyet a 40-es években W. Reppe fedezett fel — az egyik legjelentősebb homogénkatalitikus eljárás, amelynek számos ipari alkalmazása ismert, mert lehetővé teszi telített és telítetlen savak, valamint ezek származékainak az előállítását. A reakció hidrokarbonilezés néven ismert ha karbonsav a végtermék, míg hidroészterezés (hidro-alkoxikarbonilezés) során észterek szintetizálhatók. A reakció során CO és egy mobilis H atommal rendelkező nukleofil inzerciója megy végbe telítetlen szubsztrátumokon, vagy szén - heteroatom kötések, így megfelelő szubsztrátumnak bizonyultak az olefinok, alkének, valamint a reaktív aril-, vinil- és alkil- vegyületek. A kezdeti katalitikus szintéziseknél Ni-, Co-, Fe- vagy Rh-karbonilok szolgáltak katalizátorként. A reakciók erőteljes reakciókörülményeket igényeltek (magas hőmérséklet, illetve nyomás). Szerves bázisok, illetve Cu, Bi, Se, Zn és Ag ko-katalizátorok alkalmazásával próbálkoztak a reakciókörülmények enyhítésén [58]. Az említett Reppe-típusú fémkarbonil katalizátoroknál figyelembe kell venni, hogy jelentős mértékűek a mellékreakciók: a polimerizáció, az izomerizáció, a redukció [59]. Hatékonyabb katalizátornak bizonyultak a Pt-komplexek, mert lehetővé tették a reakciókörülmények enyhítését, így pl. a $\text{H}_2\text{PtCl}_6\text{-SnCl}_2$ rendszer már relatív enyhe körülmények között (90°C , 200 bar CO) elősegíti az α -olefinok karbonsavakká való átalakítását. Megfigyelték, hogy a regioszelektivitás 85% körüli a lineáris észterre vonatkoztatva, valamint azt, hogy a belső kettőskötést tartalmazó alkének inertnek bizonyultak az említett körülmények között [60]. Ligandumstabilizált Pt(II)-4A-fémhalogenid rendszerek karbonilezési tulajdonságait vizsgálva Knifton megállapította, hogy a reakciók regioszelektivitása függ az alkalmazott katalizátortól és az olefin szerkezetétől [59]. 1-alkének platina-katalizált alkoxikarbonilezését vizsgálta Matteoli és csoportja [61,62]. A $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-SnCl}_2$ rendszert mind konverzió, mind szelektivitás tekintetében felülmúlták a hidrido formák; leghatékonyabbnak a $\text{PtHCl}(\text{PPh}_3)_2$ komplex bizonyult.

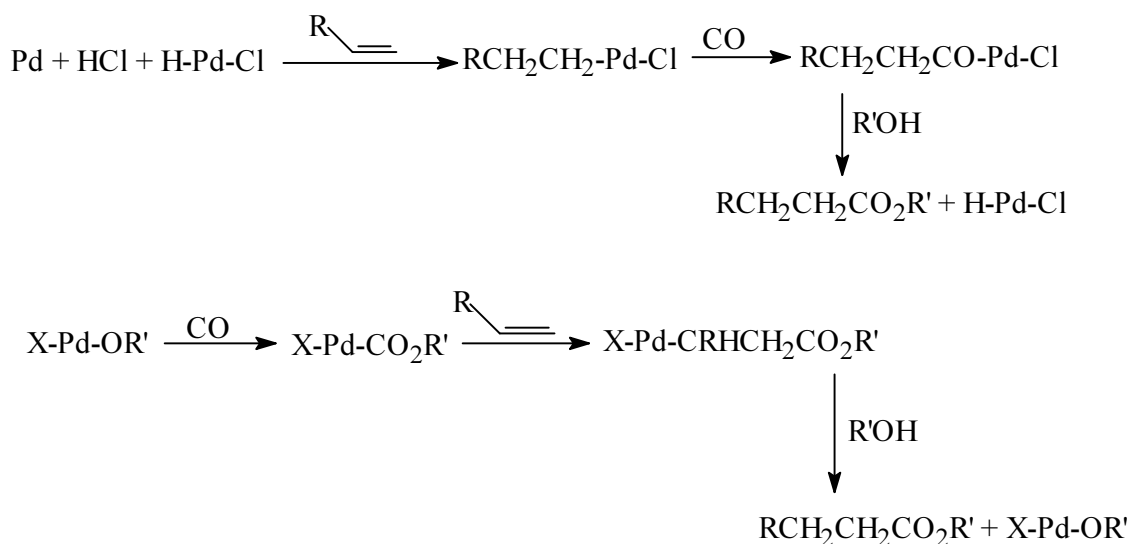
A Pt komplexekhez hasonlóan különböző Pd(0) és Pd(II) komplexek is lehetővé teszik a karbonilezési reakciók enyhe körülmények között történő kivitelezését. A legtöbb Pd(0) katalizált karbonilezés már atmoszférikus nyomáson elvégezhető. Az utóbbi években alapos tanulmányokat folytattak az alkének karbonilezését illetően. Vizsgálták a reakciókörülmények és a különböző típusú palládium katalizátorok hatását a reakció kimenetelére. Arra a következtetésre jutottak, hogy a katalizátorrendszer aktivitását, szelektivitását, stabilitását befolyásolja az oldószer, illetve a központi fématomhoz koordinálódó ligandum tulajdonsága (bázicitás, sztérikus hatás). Megállapították, hogy az α -olefinekhez képest a belső kettőskötést tartalmazó olefinek sokkal lassabban karbonileződnek, és a termékeloszlás is igen különböző. Az eredmények azt bizonyítják, hogy a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ sokkal alkalmasabb katalizátor az alkének karbonilezésére, mint a PdCl_2 [63]. Megfigyelték, hogy a regioszelektivitás bizonyos szubsztátumoknál befolyásolható azzal, hogy az alkalmazott foszfinligandum egy-, vagy kétfogú [64, 65]. Prokirális alkének aszimmetrikus karbonilezésével több kutatócsoport is próbálkozott [66-68].

Figyelembe véve, hogy a palládium-klorid katalizálja az olefinek hidroészterezési, valamint hidrokarboxilezési reakcióit, és regiospecifikus reakciókban lehetővé teszi az elágazó láncú észterek előállítását [69], Alper és munkatársai alkohol helyett diol jelenlétében végezve a karbonilezést monohidroxi-észtereket szintetizáltak [70]. Az olefinek oxidatív karbonilezés során, savas közegben, palládium és réz(II)klorid katalizátor jelenlétében reagáltak a diollal, a várt észtert eredményezve. A reakció regioszelektívnek bizonyult. A diollal történő észterezési folyamat néhány vonatkozásban eltér az egyértékű alkohollal végzett esettől. Így például nem csak a kettőskötés reakciójából származó két észter a termék, de melléktermékként különböző izomerek is keletkeznek. A termékhozamot jelentősen meghatározta az olefin és diol aránya.

A karbonilezés mechanizmusát illetően két változat ismert (18. ábra):

a) Az első lehetséges változat, amikor a reakció első lépése az alkén inzerciója a H-PdX komplexbe, mely során egy alkil-palládium kötés alakul ki, majd ezt követi a CO beékelődése, és így létrejön az acil-palládium komplex. Az így kialakult komplex reagál az alkohollal vagy vízzel mint nukleofillal, észtert vagy savat eredményezve és regenerálódik a H-PdX.

b) A második lehetőség, hogy előbb egy palládium-karboxilát komplex alakul ki a CO inzerciót követően, és ezt követi az alkén inzerciója.



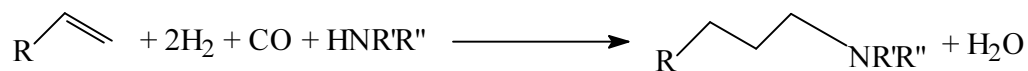
18. ábra

Mindkét mechanizmusra találunk példát a reakciókörülményektől és szubsztrátumoktól függően.

1.2.2. Hidro-aminometilezés

Reppe már 1949-ben felfedezte [71, 72], hogy az aminometilezés újabb lehetőséget biztosít arra, hogy aminokat szintetizáljanak egy lépéses folyamatban

olefineket és primer vagy szekunder aminokat használva kiindulási vegyületeként. Ez az ún. aminometilezési reakció a következő egyenlettel írható le (20. ábra):



20. ábra

A reakció formailag három lépésre bontható: először lejátszódik az alkén hidroformilezése, melyet az első lépésben kialakult aldehid aminnal való kondenzációja követ, és végül eljutunk a végtermékhez az imin vagy az enamid telítődése során. Magas hozam csak nagy nyomáson és hőmérsékleten érhető el; ilyen körülmények között visszaszoríthatók a mellékreakciók.

Az eredetileg vas-pentakarbonil által katalizált reakció erélyes reakciókörülményeket igényelt ($T > 150^\circ\text{C}$, $p = 150 \text{ atm}$), és csak etén, valamint propén esetében volt alkalmazható. Később további katalizátorrendszereket teszteltek ciklikus- és aciklikus olefineket alkalmazva szubsztrátumként [73]. Laine és munkatársai fokozott katalitikus aktivitást észleltek hidroformilezés-aminometilezés során, amikor különböző VIII. csoportbeli átmenetifém-karbonilokat alkalmaztak katalizátor-prekurzorként [74]. Kiemelkedően jó eredményeket értek el vegyes fémkatalizátorokkal, mint pl. a ródium/vas valamint a ruténium/vas rendszerekkel. 1984-ben japán kutatók sikeresen aminometilezték a propént morfolinnal és piperidinnel — mint aminnal — katalitikus mennyiségű $\text{Co}_2(\text{CO})_8(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{-CH}_2\text{PPh}_2)$ jelenlétében [75]. A szintetizált amin-izomerek normál/izo eloszlása hasonló volt ahhoz, mint amit a propén Co-katalizátorral való hidroformilezése során tapasztaltak (66% lineáris izomer). Melléktermékként formamid, butiraldehid (elágazó valamint lineáris) és butil-alkohol keletkezett.

Nemrég Kalck beszámolt arról, hogy a $[\text{Rh}_2(\mu\text{-S-Bu}^t)_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$ komplex katalizálja a terminális alkének aminometilezését alacsony nyomáson [76, 77]. Jelentősen befolyásolta a reakciót a használt oldószer. Jó eredményeket értek el THF-ben: 1-oktén dietilaminnal való reakciója során nagyobb, mint 98%-os volt a konverzió. Említésre méltó az elért szelektivitás is: 98% a lineáris termék javára.

Primer aminok szintézisére Knifton egy kétlépéses előállítási módszert ismertetett [78], míg egy másik kutatócsoport szintén a közelmúltban számolt be arról, hogy Ru-katalizált aminometilezés során magas kemo- és regioselektivitást sikerült elérniük [79].

Az aminometilezés tercier poliaminok előállítására szintén felhasználható. A polimerek vagy az alkének szekunder poliaminokkal való kondenzációjával vagy polialkének primer, illetve szekunder aminokkal történő reakciójával szintetizálhatók [80].

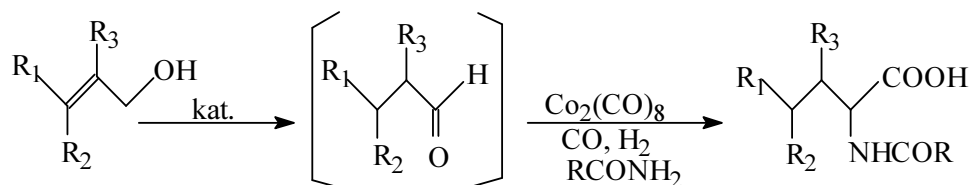
Az aminometilezés fontosságát talán még jobban alátámaszthatjuk azzal, ha megemlítjük, hogy a témával kapcsolatosan több nemzetközi szabadalom is megjelent [81-83].

1.2.3. Amidometilezés — az N-acil- α -aminosavak szintézise

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet fordítottak a kutatók a különböző aminosavszármazékok szintézisére. Kétfémes katalizátorrendszerek alkalmazásával lehetőség nyílt arra, hogy allil-alkoholokból, oxiránokból vagy olefinekből direkt úton N-acil- α -aminosavakat állítsanak elő [84-90]. Ezen szintézisek kulcsreakciója az aldehidek kobalt-katalizált amidokarbonilezése, melyben aldehidből és savamidból, szénmonoxid és hidrogén jelenlétében N-acil- α -aminosav keletkezik. A reakciót 1971-ben Wakamatsu és társai fedezték fel [91], majd később Panaud és csoportja részleteiben vizsgálta a reakció mechanizmusát [92].

1.2.3.1. Allil-alkoholok izomerizálása – amidokarbonilezése

A szintézis alapja, hogy allil-alkoholok átmeneti fémkomplexek jelenlétében a megfelelő aldehidekké izomerizálhatók, majd az *in situ* keletkezett aldehidek a $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ által katalizált amidokarbonilezési reakció útján a kívánt N-acil- α -aminosavszármazékokat adják (21. ábra) [93, 94].



21. ábra

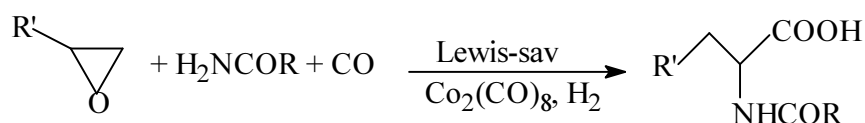
Ojima és társai tanulmányozták Rh-Co, Ru-Co, Fe-Co és Pd-Co kétfémes katalizátorrendszerek aktivitását. A várt aminosavakat minden esetben mérsékelt vagy jó hozammal sikerült előállítaniuk. Bár az izomerizálási-amidokarbonilezési folyamat során mellékreakciókként az allil-alkoholok hidrogénezése és hidroformilezése is végbemehet, az aminosavak hozama optimizálható a megfelelő ko-katalizátor kiválasztásával.

Meglepő, hogy szubsztrátumként nemcsak az allil-, de a homoallil-alkoholok is alkalmazhatók. 3-butén-1-olból és 3-metil-3-butén-1-olból 55, valamint 34%-os hozammal keletkezett N-acetilnorvalin és N-acetilleucin [93]. A hozamok nagyon jónak tekinthetők, ha figyelembe vesszük, hogy a kettőskötés vándorlása szükséges ahhoz, hogy a homoallil-alkoholból kialakuljon az aldehid.

1.2.3.2. Oxiránok izomerizálása – amidokarbonilezése

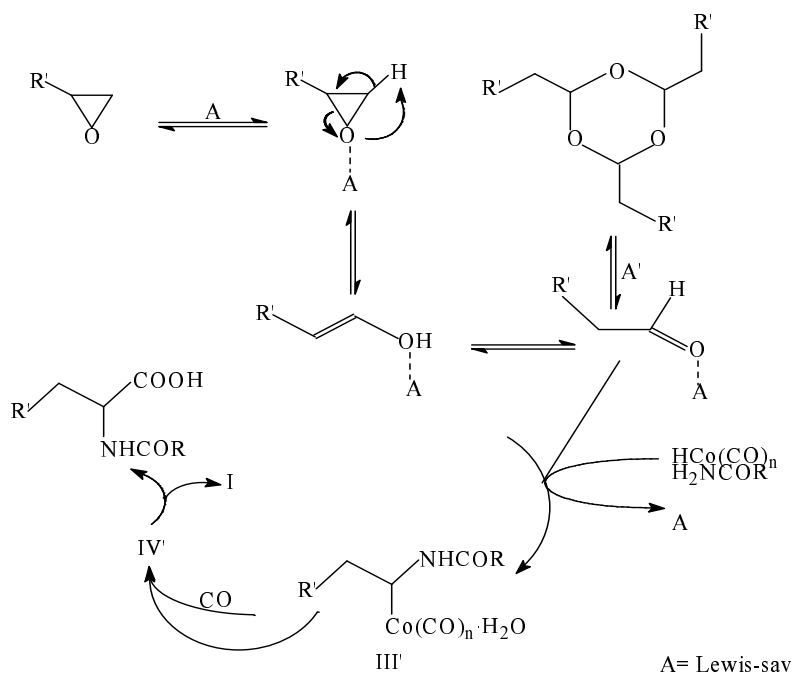
Az izomerizálási-amidokarbonilezési folyamat másik lehetséges kiindulási anyagát az oxiránok képezik [94]. A folyamat során legkevesebb három mellékreakciót kell figyelembe vennünk: a) az oxiránok ketonná való izomerizációját; b) az oxiránok $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ által katalizált hidroformilezését, melynek során β -hidroxialdehid keletkezik és c) az oxiránok oligomerizációját.

Ojima és csoportja bizonyította [94], hogy csak $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -at alkalmazva katalizátorként alacsony hozammal keletkeznek a várt aminosavak (22. ábra).



22. ábra

Bizonyos Lewis savak — mint ko-katalizátorok — elősegítik a reakciót, míg az átmenetifém komplexek hatástalannak bizonyultak. Lewis savak közül a $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ bizonyult a legjobb ko-katalizátornak; $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ és ZnCl_2 alkalmazása szintén jó konverziókhöz vezetett, ellenben az $\text{Al}(\text{acac})_3$ és ZnI_2 visszaszorította a kívánt folyamatot. A reakciót teljesen inhibeálta a $\text{Zn}(\text{acac})_3$ vagy az SnCl_2 hozzáadása. A feltételezett reakciómechanizmust az alábbi ábra szemlélteti (23. ábra).



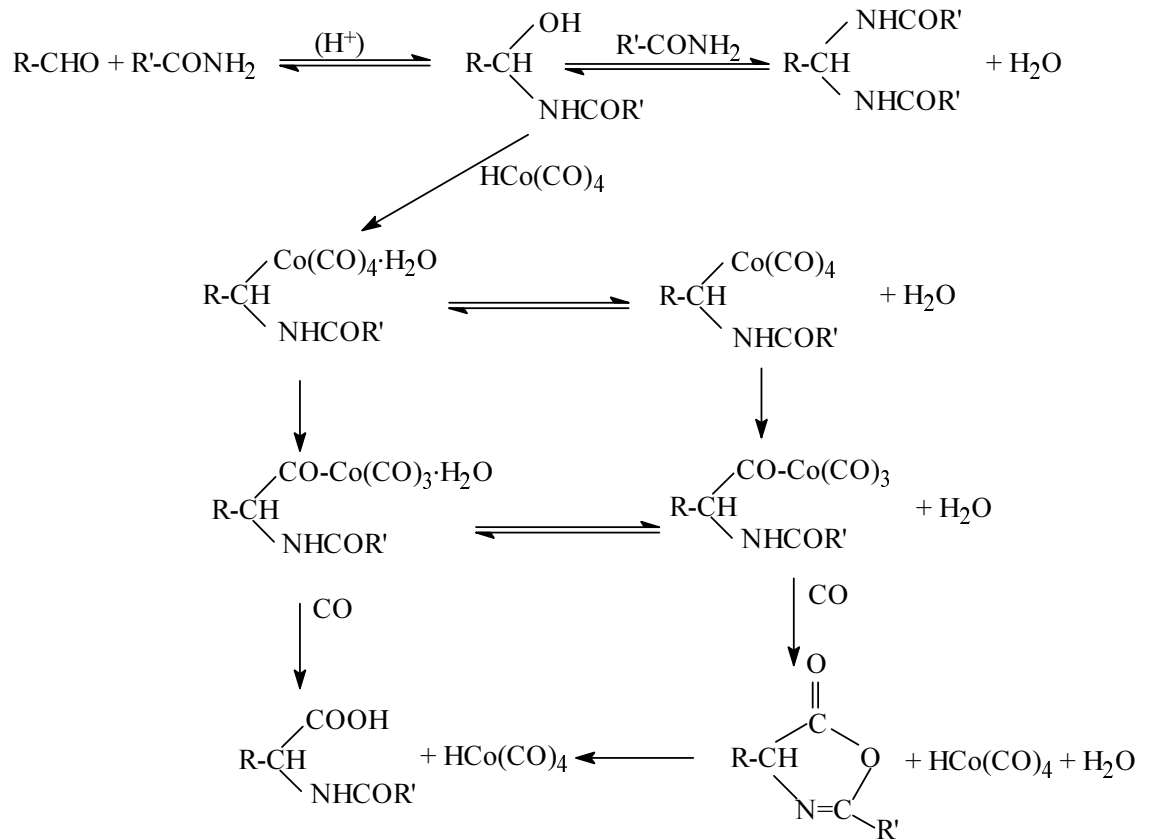
23. ábra

1.2.3.3. Trifluorpropén (TFP) és pentafluorsztirol (PFS) hidroformilezése – amidokarbonilezése

Elsőként Wakamatsu javasolta N-acil- α -aminosavak szintézisét olefinekből [95], majd Stern és társai szabadalmaztatták az eljárást [96]. A szabadalom szerint a hidroformilezési – amidokarbonilezési folyamat C(9)-C(31) egyenes láncú N-acil- α -aminosavak gyártására alkalmas, bár a reakció során egyenes, valamint elágazó láncú izomerek keveréke keletkezik. Megjegyezték, hogy az egyenes láncú izomereket tekintve a szelektivitás magasabb, mint amit az azonos olefinek hidroformilezésénél figyeltek meg.

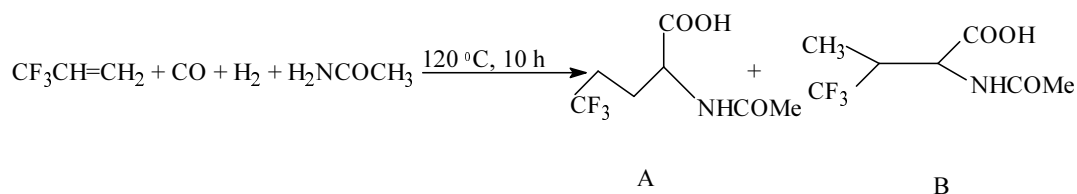
A reakció mechanizmusára Wakamatsu az alább feltüntetett modellt (24. ábra) javasolta [95].

Ojima és csoportja szokatlanul magas regioszelektivitást észlelt a TFP $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ által katalizált, valamint a PFS ródiium-katalizált hidroformilezésénél. Ezeket a hidroformilezési reakciókat próbálták kombinálni az amidokarbonilezéssel.



24. ábra

TFP $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ által katalizált reakciójával N-acetil-trifluornorvalint 96%-os szelektivitással szintetizálták, míg ha a reakcióban $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}\text{-Co}_2(\text{CO})_8$ kétfémes rendszert használtak katalizátorként N-acetil-trifluorovalint sikerült előállítaniuk 94%-os szelektivitással (25. ábra) [94].



25. ábra

Magyarázatot keresve a szokatlanul magas regioszelektivitásra vizsgálták a TFP Co-Rh vegyes katalizátorrendszer által katalizált hidroformilezését, különböző Co/Rh arányt használva.

1. táblázat

A termékeloszlás változása TFP amidokarbonilezése során, kobalt, illetve kobalt-ródium katalizátorokkal

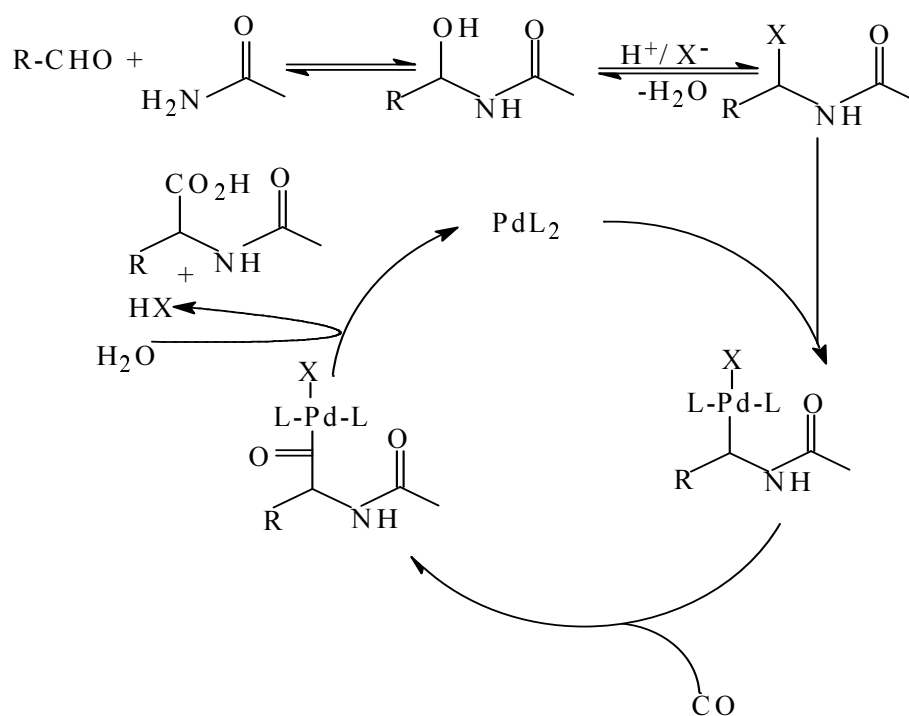
Katalizátor	Hozam (%)	A	B
Co ₂ (CO) ₈	83	96	4
Co ₂ (CO) ₈ -Rh ₆ (CO) ₁₆	87	6	94

Azt várták, hogy ha a Co-, valamint a Rh- katalizátorok külön-külön fejtik ki katalitikus aktivitásukat, akkor a n-aldehid arány növekedik magas Co/Rh aránynál, így a n-aldehid lesz a főtermék. Kísérleteik során egy telítettségi folyamatot figyelhettek meg. A jelenséget egy Co-Rh klaszter kialakulásával magyarázták. Feltételezték, hogy a Rh₆(CO)₁₆ és Co₂(CO)₈ egy vegyes klasztert, CoRh(CO)₇-t képez, — melynek szintézisét, katalitikus aktivitását Horváth, Bor és Pino már közölte [97] — és az így létrejött Co-Rh klaszter a folyamat tényleges katalizátora, és ez határozza meg a reakció regioszelektivitását. Feltételezésüket később nagynyomású IR vizsgálatokkal támasztották alá [98, 99].

1.2.3.4. Aldehidek amidokarbonilezése

Az első irodalmi hivatkozás, melyben nem kobalt komplexek által katalizált amidokarbonilezésről számoltak be, 1990-ben jelent meg [100]. A próbálkozások során bebizonyosodott, hogy bizonyos palládium komplexekkel is sikeresen kivitelezhető az aldehidek amidokarbonilezése, sőt, ezek jelentős előnyöket mutatnak a kobalt rendszerekkel szemben. Palládium (II) halidok trifenilfoszfin jelenlétében aktív katalizátornak mutatkoztak az aldehidek amidokarbonilezési reakciójában [101, 102]. A reakciókörülmények tanulmányozása során megállapítást nyert, hogy a halogenid ionok jelenléte nélkül nem játszódik le az amidokarbonilezés, valamint hogy az aktivitás $I > Br > Cl$ sorrendben csökken. Erős sav (pl. H_2SO_4) alkalmazása ko-katalizátorként a reakciósebesség megduplázódásához vezetett, miközben nem észleltek változást a szelektivitásban. Oldószerként az N-metil-pirrolidon (NMP) bizonyult a legmegfelelőbbnek, de hasonlóan jó eredményeket értek el dimetilformamidban, N,N-dimetilacetamidban vagy dioxánban is. A kobalt-katalizált rendszerekhez képest a palládium-katalizált amidokarbonilezés nagy előnye, hogy egészen enyhe körülmények ($80\text{ }^\circ\text{C}$, 10 bar CO) között is végbemegy a reakció. Katalizátor prekuzorként úgy a Pd(II) (pl. $PdBr_2$, $PdCl_2$), mint a Pd(0) ($[Pd_2(dba)_3]$) komplexek használhatók. Előzetes tanulmányok azt mutatják, hogy a Pd-katalizált amidokarbonilezés mechanizmusa különbözik a Co-katalizált reakciókétól. Benzaldehid származékok amidokarbonilezésénél megfigyelték, hogy az enamid mint köztitermék kialakulása — mely a Co-katalizált reakciókban jelen van — nem feltétlenül szükséges. Beller és társai az alábbi mechanizmust ajánlják (26. ábra):

Különböző egyensúlyi reakciók során kialakul az α -haloamid, majd oxidatív addíció során a Pd^0 species inzerciója következik, mely során az (1-amidoalkil)halo-palládium (II) komplex képződik. CO inzerció következtében az alkil-komplex acil-komplexé alakul, és redukzív eliminációval eljutunk az N-acil- α -aminosavig.



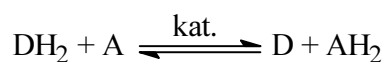
26. ábra

A javasolt mechanizmus szerint a palládium-katalizált amidokarbonilezéshez csak CO atmoszféra szükséges, míg a Co-katalizátoroknál a hidrogén jelenléte nélkülözhetetlen a katalizátor aktiválásához.

1.2.4. Transzfer-hidrogénezés

A többszörös kötések redukciója hidrogén-donor segítségével, katalizátor jelenlétében transzfer-hidrogénezésként ismert.

Általánosan az alábbi egyenlettel írható le:



ahol DH_2 : hidrogén donor

A: hidrogén akceptor

Ezek az átmenetifémek által katalizált reakciók nagyméretű szintéziseknél is alkalmazhatók, hiszen előnyük, hogy az alkoholok mint hidrogén donorok segítségével elkerülhető a nagynyomású hidrogén, valamint a veszélyes redukáló ágensek használata.

Az utóbbi években jelentős eredményeket sikerült elérni a telítetlen szerves vegyületek transzfer-hidrogénezése során. A kutatók különös figyelmet fordítottak azon szubsztrátumok kemoszelektív redukciójára, amelyek egyaránt tartalmaznak karbonil csoportot és szén-szén kettőskötést, hiszen a szerves szintéziseknél kulcsfontosságúak lehetnek azok a katalizátorrendszerek, melyek csak az egyik redukálható csoportra (lehetőleg a karbonilra) vannak hatással [103-107]. Az így kialakult allil alkoholok, különösen ha optikailag tiszták, remek szerves szintonok további biológiaiilag aktív molekulák szintézisének.

Az optikailag tiszta allil-alkoholok előállításánál egy érdekes megoldást a homogén katalízis jelenthet, hiszen kis mennyiségű királis fémkomplexek alkalmazásával nagy mennyiségű királis termékhez juthatunk relatív alacsony áron.

Eltérően a prokirális telített ketonoktól, melyek aszimmetrikusan redukálhatók különböző átmenetifém katalizátorral hidrogénezés, hidroszililezés vagy transzfer-hidrogénezés során [103, 107-110], az α , β - telítetlen ketonok kemo- és/ vagy enantioszelektív átalakítása allil-alkoholokká a reakciókörülmények és a ligandum/fém rendszerek precíz kombinációját igényli [103]. A legsikeresebb katalitikus reakciókat transzfer-hidrogénezési körülmények között végezték, szekunder alkoholokat használva oldószerként, és Fe-, ill. Co- komplexeket katalizátorként [108, 111-114]. A hatékony katalizátorrendszerek közül számos irídiumot és többfogú ligandumot tartalmaz. Ezekben a ligandumokban úgy a "hard" (N, O) mint a "soft" (P) donor atomok megtalálhatók [103, 113].

A koordinációs kémiában kevés figyelmet fordítottak a potenciálisan háromfogú $RN(CH_2CH_2PPh_2)_2$ (R= H, Me, Prⁿ; PNP) aminodifoszfín ligandumokra [114-118]. A legújabb eredmények azonban azt bizonyítják, hogy ezen ligandumok használatával számos új típusú átmenetifém komplex szintetizálható [119, 120], melyeket sikeresen alkalmaztak a homogén katalízis

területén. Bianchini és csoportja beszámolt azon eredményekről, melyet benzilidénaceton redukciója során értek el, hidrogén-transzfer útján, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ és $\text{Pr}^n\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_2$ jelenlétében. A reakció során a karbonil csoport redukációjával keletkezett allil-alkohol volt a főtermék, míg a $\text{C}=\text{C}$ kötés redukciója kedvezőtlennek bizonyult az adott reakciókörülmények között. Várható volt, hogy egy aszimmetrikus szénatomot tartalmazó PNP* ligandum alkalmazásával olyan katalizátorrendszerhez jutnak, amely a már említett Ir/PNP rendszer aktivitásához hasonló aktivitással rendelkezik, és nagy kemo-, regio- és enantioszelektivitást is lehetővé tesz.

2. KÍSÉRLETI RÉSZ

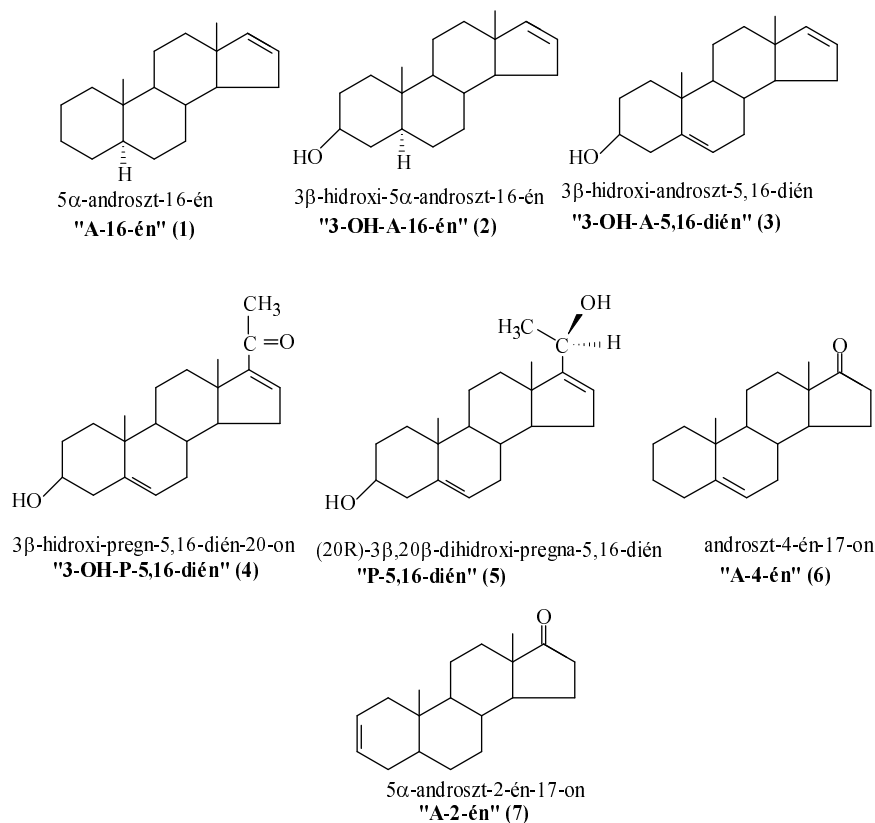
Változatos biológiai tulajdonságaik miatt a szteroidokat egyre gyakrabban alkalmazzák az orvostudományban a legkülönbözőbb terápiás célokra. Bár e vegyületcsalád kémiája széleskörűen vizsgált, az utóbbi évtizedekben felmerült az az igény, hogy a szteránváz újabb funkciós csoportjainak kiépítését egyre szelektívebb reakciók segítségével valósítsák meg. Erre adnak lehetőséget a homogénkatalitikus folyamatok. A klasszikus szerves kémiai módszerekhez képest — melyek többnyire bonyolultak és időigényesek — a homogénkatalitikus szintézisek egyszerűbben kivitelezhetők, és a legkevesebb melléktermék keletkezése mellett állíthatók elő a kívánt termékek.

Kísérleti munkám alapvető célja az volt, hogy az egyszerű vegyületeknél jól bevált módszerekkel a már önmagukban is biológiailag aktív szteroidokat homogénkatalitikus reakciók segítségével továbbépítsem, és így újabb szteránváz vegyületeket szintetizáljak, melyek esetleg potenciális gyógyszeralapanyagként szolgálhatnak, vagy azok prekursorai lehetnek. Céljaim a következő pontokban foglalhatók össze:

- * Hidroxiészter szteroidok előállítása hidro-alkoxikarbonilezéssel
- * Szteroidok hidro-aminometilezésének tanulmányozása
- * Szteránváz N-acil- α -aminosavak szintézise amidokarbonilezéssel
- * Szteroidok redukciója transzfer-hidrogénezés útján

Szubsztrátumként a D gyűrű 16-os pozíciójában C=C kettős kötést tartalmazó 5α -androszt-16-én (**A-16-én**), az előbbtől az A gyűrű szerkezetében különböző 3β -hidroxi- 5α -androszt-16-én (**3-OH-A-16-én**), valamint a B gyűrű 5-ös helyzetében egy sztérikusan gátolt C=C kötéssel rendelkező 3β -hidroxi-androszt-5,16-dién (**3-OH-A-5,16-dién**) szerepelt. Továbbá pregnén származékok közül a 3β -hidroxi-pregn-5,16-dién-20-ont (**3-OH-P-5,16-dién**) és a (20*R*)- $3\beta,20\beta$ -dihidroxi-pregna-5,16-diént (**P-5,16-dién**) használtam. Főképp a transzfer-

hidrogénezési kísérletek kivitelezéséhez találtam érdekes kiindulási vegyületnek az androszt-4-én-17-ont (**A-4-én**) és az 5α -androszt-2-én-17-ont (**A-2-én**) (27. ábra).



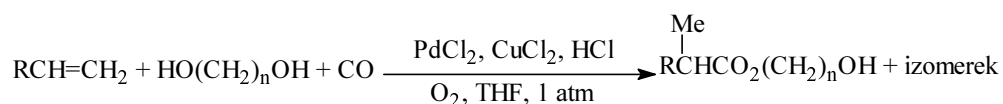
27. ábra

Bár munkám elsősorban preparatív jellegű, az előállított származékok kinyerése, tisztítása és részletes analitikai vizsgálata mellett a felsorolt szteroidok lehetővé tették, hogy a különböző típusú reakcióknál tanulmányozzam a regio-, kemo- és sztereoselektivitásokat. Próbálkoztam a reakciók optimális körülményeinek meghatározásával, valamint némely esetben a katalitikus ciklus lépéseit is elemeztem.

Az általam előállított vegyületek — az újonnan bevitt funkciós csoportok révén — további reakciók szubsztrátumai lehetnek.

2.1. Szteránvázas hidroxi-észter származékok szintézise palládium katalizált karbonilezés útján

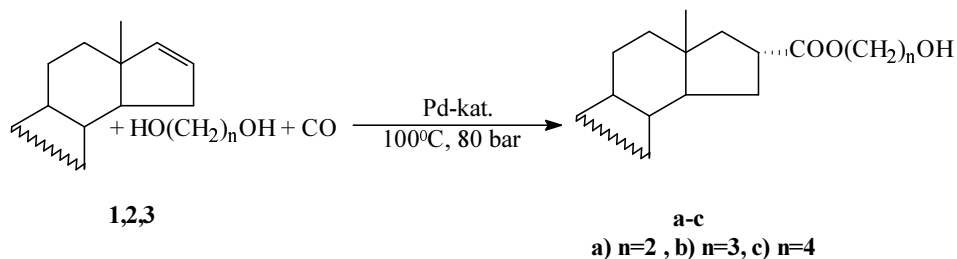
Amint az irodalmi összefoglalóban említettem, szén-szén kötések kialakítása relatív könnyen kivitelezhető homogénkatalitikus karbonilezési reakciók útján, és az utóbbi években az eljárást különböző biológiai hatással rendelkező származékok esetében is sikeresen alkalmazták már. Szteroidokat is alkoxikarbonileztek alkoholok jelenlétében [30], és ezen eredmények késztettek arra, hogy próbálkozzam az észterképzéssel, de alkohol helyett diollal végezve a kísérleteket. Hasonló kísérleteket végeztek Alper és munkatársai, amikor egyszerű olefinekből kiindulva hidroxi-észtereket szintetizáltak [70]. Oxidatív karbonilezési körülmények között, savas közegben reagáltatták diollal az alkéneket, palládium és réz(II)-klorid katalizátor jelenlétében (28. ábra).



28. ábra

Olefinek helyett androsztén származékot alkalmazva hidroxi-észter szteroidok szintézisére nyílnak lehetőségek; ez utóbbiak az oldalláncban levő hidroxilcsoportnak köszönhetően további reakciókban vehetnek részt.

A rendelkezésemre álló telítetlen androsztánokat különböző diollokkal reagáltattam (29. ábra).



29. ábra

A kísérletekhez THF-et használtam mint oldószert. Katalizátorként Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₂(OAc)₂ és Pd(PPh₃)₄ szolgáltak.

Míg az alkohollal történő karbonilezésnél a 0 oxidációs-fokú Pd-komplexek magas konverzió elérését eredményezték [30], addig a diollal történő karbonilezési reakciók nem játszódtak le Pd(PPh₃)₄ vagy Pd(PPh₃)₂(OAc)₂ jelenlétében.

A Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizátorral viszonylag magas konverziókat (>89%) sikerült elérni. A reakciókészség vizsgálatához "A-16-én" (1) szolgált kiindulási szteroidként, melyet etilénlikollal reagáltattam és gázkromatográfiásan követtem a reakciókat. Reakciókat végeztem különböző hőmérsékleten (50-150°C) és CO nyomáson (30-130 bar).

Állandó hőmérsékleten dolgozva a szénmonoxid nyomás változtatása nem okozott jelentős eltérést a konverziókban, amíg ha állandó CO nyomást alkalmaztam az 50°C-on végzett kísérletnél megfigyelt reakciósebességet jelentősen sikerült növelni a hőmérséklet emelésével (2 táblázat).

2. táblázat

Androszt-16-én (1) hidro-alkoxikarbonilezése különböző hőmérsékleten és CO nyomáson ^{a)}

Hőmérséklet, °C	CO nyomás, bar	Konverzió, % ^{b)}
50	80	27
100	80	89
150	80	92
100	30	87
100	80	89
100	100	91
100	130	92

a) Reakciókörülmények: 1,5 mmól szteroid, 20 mmól etilénlikol, 0,075 mmól Pd(PPh₃)₂Cl₂, oldószert: THF. Reakcióidő: 6 h.

b) a konverziót a szubsztrátum mennyiségéhez viszonyítva számoltam

Az "A-16-én"-en (1) kívül további androsztén származékokkal is elvégeztem a kísérleteket, valamint etilén-glikolon kívül a hosszabb szénláncú propándiolt és butándiolt is alkalmaztam mint reakciópartnert (3. táblázat).

A reakciók során alkalmazott nyomás- és hőmérséklettartományban a reakcióelegyek a várt észter-származékok mellett 0,6-12 % mennyiségben telített mellékterméket (C) tartalmaztak.

Termékként elvileg 4 észter izomer (16 α , 16 β , 17 α , 17 β) keletkezhet. Az észterezés során a reakcióelegyek összetételét gázkromatográfias úton határoztam meg, a termékkomponenseket pedig GC-MS-sel azonosítottam.

Megfigyeltem, hogy az észterképzés során a lehetséges négy izomer helyett csak kettő (A és B) keletkezett, amelyek egymástól elkülönülten jelentek meg a GC kromatogramon.

3. táblázat

Androsztén származékok hidro-alkoxikarbonilezése PdCl₂(PPh₃)₂ katalizátor jelenlétében^{a)}

Kiind. szteroid	Diol	Konverzió %	Termék összetétel % ^{b)}		
			A	B	C
(2)	HO(CH ₂) ₂ OH	98	92,7	6,7	0,6
(2)	HO(CH ₂) ₃ OH	92	84,9	2,8	12,2
(2)	HO(CH ₂) ₄ OH	95	85,1	2,7	12,2
(3)	HO(CH ₂) ₂ OH	98	92,7	6,2	1,1
(3)	HO(CH ₂) ₃ OH	93	94,9	3,5	1,6
(3)	HO(CH ₂) ₄ OH	91	94,7	2,7	2,5
(1)	HO(CH ₂) ₂ OH	89	91,1	5,2	3,6
(1)	HO(CH ₂) ₃ OH	90	92,5	3,9	3,5
(1)	HO(CH ₂) ₄ OH	89	91,7	4,6	3,7

- a) Reakciókörülmények: 1,5 mmól szteroid, 20 mmól diol, 0,075mmól Pd(PPh₃)₂Cl₂, oldószer: THF, reakcióidő: 6h, p(CO)= 80 bar, T= 100°C
- b) a konverziót a szubsztrátum mennyiségéhez viszonyítva számoltam
- A: 16 α -hidroxiszter származék
- B: 16 β -hidroxiszter származék
- C: telített termék

Az elegyösszetétel meghatározását követően megpróbáltam a termékeket tisztán kinyerni a reakcióelegyből, hogy NMR segítségével meghatározhassam az izomerek térszerkezetét. A hidroxiszter-szteroid származékokat oszlopkromatográfias módszerrel választottam el a kiindulási anyagtól, a mellékterméktől, valamint a katalizátortól. A részletes NMR vizsgálatokhoz a **”3-OH-A-16-én” (2)** és 1,2-etándiol reakciójából származó **(2a)** terméket használtam, melyet kristályos formában sikerült kinyernem.

A **(2a)** vegyület szerkezetét bizonyította a 364 (M⁺) csúcs az MS felvételen, valamint az IR spektrumon 1706 cm⁻¹-nél a C=O kötéshez tartozó intenzív sáv is (6. melléklet). A ¹H-NMR spektrumban a $\delta=2,96$ ppm eltolódásnál található jel a szteránváz 16-os metin csoportjához rendelhető (1. melléklet). Szintén a várt szerkezetet támasztotta alá a ¹³C-NMR spektrumban $\delta=178$ ppm-nél levő jel (C=O) (2. melléklet).

A spektrumban található további jeleket is sikerült hozzárendelni az egyes szénatomokhoz. Ebben segítségemre szolgált a DEPT technikával készült NMR felvétel is (3. melléklet).

A ¹H-NMR segítségével megállapítottam, hogy a lehetséges izomerek közül melyik a keletkezett főkomponens. A kémiai eltolódás (2,96 ppm) és a jel felhasadása alapján arra lehet következtetni, hogy az észtercsoport a 16-os pozícióban van. A 16-os metin proton a 15-ös és a 17-es metilén csoportok 2-2 hidrogénjével csatolva kvartett dublettjét adja, ami arra utal, hogy a négy csatolási állandóból három közel azonos, míg a negyedik lényegesen különbözik. Mint Gémes-Pécsi is kimutatta, hogy a 16-karboxi-5 α ,14 α -androsztán, valamint a 17-karboxi-5 α ,14 α -androsztán izomereknél energetikailag is a 16-os izomerek

keletkezése a kedvezményezett, ugyanis ezeknek kisebb az összenergiája, mint a 17-es izomereké. A fentiek alapján elmondható, hogy a reakció regio szelektívnek bizonyult.

A 16-(2'-hidroxietilkarboxilát)-3 β -hidroxietil-5 α -androsztán térszerkezetét ^1H - ^1H NOESY mérések segítségével határoztam meg (4. melléklet), melyek egyértelműen bizonyítják, hogy az észtercsoport α térállású, vagyis a reakció sztereoszelektív is. A 18-as metil csoport (0,74 ppm) besugárzása a H-16-os protonjel növekedéséhez vezetett, míg ellenkező esetben, a 2,96 ppm-nél található jel besugárzása a 18-as metil csoport jelének intenzitásnövelését eredményezte. Ezek a mérési eredmények egyértelműen alátámasztják, hogy a H-16 β térállású, következésképpen a beépült funkcionális csoport α helyzetű. Az előzőhöz hasonlóan a reakciók kemo-, regio- és sztereoszelektívnek bizonyultak a többi származék esetében is, a főtermék minden esetben a 16 α -hidroxietilészter.

A "3-OH-A-5,16-dién" (3) esetében az 5-ös helyzetű C=C kettős kötés szterikusán gátolt. Feltehetően ezzel magyarázható, hogy a reakciók a 16-os pozícióban levő C=C kötés felhasadásával mennek végbe, és hogy még erősebb reakció körülmények között sem mutatkozott reakcióképesnek a Δ^5 kötés.

A diolok szerkezetét tekintve elméletileg mindkét hidroxilcsoport részt vehet a karbonilezési reakcióban. Ekkor fennáll annak a lehetősége, hogy két szteránvázas kiindulási vegyület diolon keresztül kapcsolódjon egymáshoz, azaz az első lépésben képződött hidroxietilészter hidroxil csoportja egy újabb Pd-acil komplexszel reagáljon.

Azt vártam, hogy a reakcióidő növelése dimerek keletkezéséhez vezet, és a diol mindkét hidroxilcsoportja részt vesz a karbonilezési reakcióban. Egyhetes reakcióidő után is csak a már említett terméket sikerült előállítani. Feltételeztem, hogy a diészter kialakulását nagymértékben befolyásolja a kiindulási vegyület és a reagens molaránya. Ezért a szteroid/etilén-glikol arány változtatásával próbálkoztam. Etilén-glikolra számított nyolcszoros szteroid felesleg alkalmazásakor sem volt kimutatható dimer a reakcióelegyben.

2.2. Szteroidok homogénkatalitikus hidro-aminometilezése aminoalkoholokkal

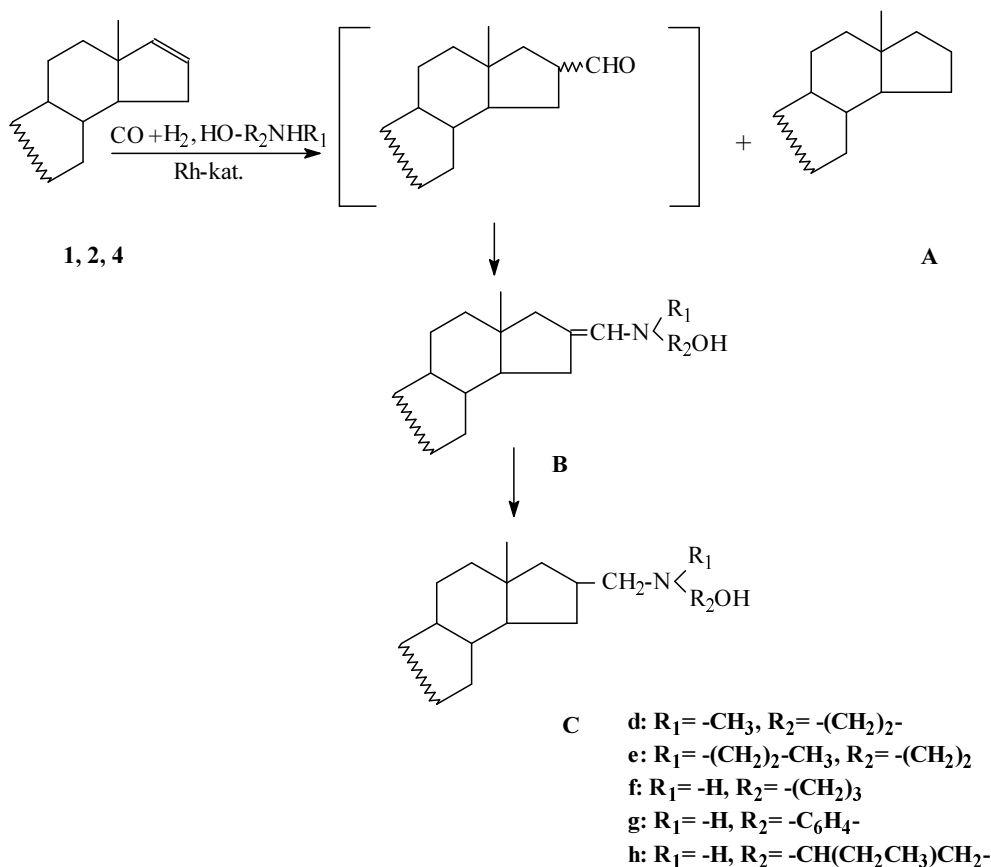
Tanszékünkön hidro-alkoxikarbonilezési reakciókban szteroid-észtereket állítottak elő nagy sztereoselektivitással [30], és mint azt már az irodalmi összefoglalóban is említettem, Gémes-Pécsi bebizonyította [28], hogy a $[\text{Rh}(\text{dién})\text{Cl}]_2$ -ből és tercier foszfinból *in situ* kialakult katalizátorok nemcsak a telítetlen Δ^{16} szteroidok hidroformilezésénél vezetnek jó eredményekhez, hanem ezen vegyületek aminometilezési reakcióiban is sikeresen alkalmazhatók; ily módon olyan szteroid származékokat állítottak elő, amelyeket azelőtt csak többlépcsős klasszikus szerves szintézisek útján szintetizáltak. Ezek az eredmények kíváncsivá tettek, hogy vajon hogyan viselkednek a szteroidok hidroformilezési és alkoxikarbonilezési körülmények között, ha olyan reakciópartnereket alkalmazunk — nevezetesen az aminoalkoholokat — amelyek mind a hidroxil, mind az amino funkcióscsoporttal egyidejűleg rendelkeznek.

A kérdés megválaszolásához először hidroformilezési körülmények között reagáltattam a **”3 β -OH-A-16-ént” (2)** 2-metilamino-etanollal 120°C-on és 80 bar $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$ nyomáson. A reakcióhoz benzolt használtam oldószerként és katalizátorként a $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2 + \text{PBU}_3$ -ból *in situ* keletkezett Rh-komplex szolgált. A reakcióban a 30. ábrán látható termékek keletkezhetnek.

A folyamat első lépése egy hidroformilezési reakció, amelyhez szükséges a CO és H_2 atmoszféra, valamint a katalizátor, majd az aminoalkohol amin csoportja mint reakciópartner reagál a formil-szteroiddal.

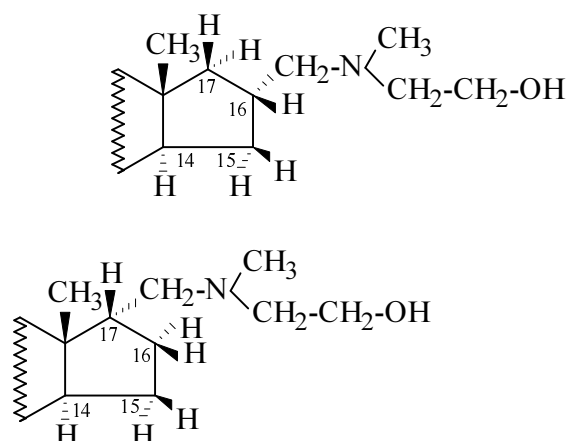
”3 β -OH-A-16-én” (2) aminometilezése 2-metilamino-etanol főtermékként a 3 β -hidroxil-16 α (β)-[(N,N-metil, 2'-hidroxil-etilamino)metil]-5 α -androsztán (**2Cd**) keletkezését eredményezte. Erre utalnak az analitikai vizsgálatok. Már a reakcióelegyről készült tömegspektrometriás mérés is ezt igazolta. A reakcióelegyet oszlopkromatográfiával, szilikagélen tisztítottam. Az acetonos fázisból kinyert fehér színű, kristályos termék $^1\text{H-NMR}$ spektrumában $\delta=2,23$ ppm-nél található szingulett a nitrogénhez kapcsolódó metil csoport protonjaihoz tartozik. A 3,54

ppm eltolódásnál levő triplett az -OH csoporthoz kapcsolódó metilén protonok eredményezik (10. melléklet).



30. ábra

A ^{13}C -NMR spektrumon bizonyos jelek duplázódása volt megfigyelhető (11. melléklet). Előző tapasztalatok alapján feltételezhető volt, hogy α,β epimerek elegye alkotja a terméket, és mint ismert, ezek a D, C és részben a B gyűrű szénatomjaihoz tartozó jelek duplázódásához vezetnek a ^{13}C -NMR-ben. A termékről készült ^{13}C -NMR, DEPT és HETCOR spektrumok segítségével a legtöbb szénatom esetében el tudtam végezni az egyértelmű hozzárendelést. Ismét felvetődött az a kérdés, hogy a lehetséges izomerek ($16\alpha,\beta$; $17\alpha,\beta$) közül melyik kettő keletkezett. Választ a ^1H - ^1H -COSY felvétel alapján kaptam (12. melléklet).



31. ábra

Ha a hidroxi-aminometil csoport a 17-es pozícióban van, akkor a 17-H proton csatol a $\text{-CH}_2\text{-N-}$ protonokkal (2,2-2,4 ppm), valamint a 16-os szénatomon levő ekvatoriális (α) és axiális (β) helyzetű protonokkal (31. ábra), vagyis a COSY spektrumon maximálisan három keresztcsúcs várható. Más a helyzet, ha a 16-os szénatomhoz kapcsolódik a funkcióscsoport. Ebben az esetben a 16-H proton egy keresztcsúcsot adna a $\text{-CH}_2\text{-N-}$ protonokkal való csatolás következtében; továbbá a 16-H proton csatol a 17-es szénatomon levő két protonnal, valamint a 15-ös szénatomhoz tartozó α és β helyzetű protonnal (max.5 keresztcsúcs).

A COSY felvételen 4 keresztcsúcs detektálható: a $\text{-CH}_2\text{-N-}$ protonokkal csatoló proton még további három protonnal (0,72; 1,28; 1,56 ppm) csatol. Ez kizárja annak lehetőségét, hogy a hidroxi-aminometil csoport a 17-es helyzetbe épült volna be, vagyis a keletkezett termék a 3β -hidroxi- $16\alpha(\beta)$ -[(N,N-metil, 2'-hidroxi-etilamino)metil]- 5α -androsztán.

A fenti szerkezetet indirekt úton is bizonyítottam. A reakciót gyakori mintavétellel, GC, GC-MS mérésekkel követtem, és megfigyeltem, hogy előbb kialakul a formil szteroid, majd ez átalakul a várt hidroxi-aminometil származékká. Azt feltételeztem, hogy ha a hidroformilezés a regioszelektivitást meghatározó lépés, akkor a végtermékben ugyanazt az izomereloszlást kapom, mint a formil szteroid esetében. Azt azonban már Gémes-Pécsi kimutatta, hogy Δ^{16} androszt- és pregnén-származék esetében, Rh-foszfin katalizátor jelenlétében végezve a hidroformilezést

a reakció regio szelektív, és 16 α,β származékokhoz vezet [28]. ”3 β -OH-A-16-én” (2) esetében $\alpha/\beta=60/40$ %-os izomereeloszlást tapasztalt.

A kapuzott lecsatolással készült ^{13}C -NMR alapján megállapítottam, hogy az általam szintetizált hidroxil-aminometil szteroidnál szintén 60/40 % az izomerek aránya, így feltehetőleg a 16 α,β izomerek elegyét kaptam a hidro-aminometilezés során. További lépésként azt terveztem, hogy kipreparálom a 16 $\alpha(\beta)$ -formil-3 β -hidroxil-5 α -androsztánt, majd ezt reagáltatom a 2-metilamino-etanollal. ”3 β -OH-A-16-ént” (2) hidroformileztem Rh-PBu₃ *in situ* katalizátorral, benzolban. Oszlopkromatográfiás tisztítás után kristályos formában nyertem ki a terméket, melyről NMR vizsgálatokkal bizonyítottam, hogy 16 α,β -formil-szteroid, és az izomereeloszlás is a már előbb ismertetett volt. Ezt reagáltattam benzolban, 120°C-on és 80 atm CO/H₂ nyomáson. Az így szintetizált hidroxil-aminometil szteroid analitikai adatai megegyeznek az ”3 β -OH-A-16-én”-ből egy lépéssel előállított származék analitikai adataival, ami egy újabb bizonyíték arra, hogy az aminometilezési reakció során a 16-os regioizomerek keletkeztek.

A sztereoszelektivitás növelése volt a célom, amikor (2Cd) szintézisét két további ródium-kompleksszel is elvégeztem. PBu₃ helyett a kevésbé bázikus PPh₃ alkalmazása foszfinligandumként a katalizátorrendszerben a reakció sztereoszelektivitásának csökkenéséhez vezetett, míg az (S,S)-diop-pal való próbálkozás során visszaszorult a hidrogénezési mellékreakció, de a sztereoizomerek aránya csak kismértékben változott (4. táblázat)

4. táblázat

Sztereoizomerek arányának változása a reakcióban használt foszfinligandumtól függően^{a)}

Kiind. szteroid	Foszfin	Konverzió (%)	Termék összetétel %			16 α /16 β (%)
			A	B	C	
	PBu ₃	86	13,7	7,8	78,5	60/40

”3-OH-A-16-én”	PPh ₃	98,5	3,7	17,9	78,4	50/50
	(S,S)-diop	96	9	48	43	55/45

- a) Reakciókörülmények: 1,5 mmól 3-OH-A-16-én, 3 mmól 2-metilamino-etanol, 10 ml benzol, 120°; 80 atm H₂/CO (1:1), Katalizátor: 0,0375 mmól [Rh(nbd)Cl]₂+ 0,15 mmól foszfin. Reakcióidő: 6 h.
- b) a konverziót a szubsztrátum mennyiségéhez viszonyítva számoltam

Jó hozamokat, magas kemo-és regioszelektivitást sikerült elérni ”3β-OH-A-16-én” (2) hidro-aminometilezésénél, amikor további négy aminoalkohol jelenlétében végeztem a szintéziseket (5. táblázat). Hasonlóan jó eredményekhez jutottunk más szteránvázás szubsztrátumokkal is.

3-Amino-1-propanol jelenlétében végezve az aminometilezést ”A-16-én” (1) 80%-os konverzióval alakult át. A hidroxil-aminometil származék mellett jelentős mennyiségben (17%) maradt enamín típusú szteroid a reakcióelegyben. A ¹H-NMR felvételen a (1Cf) termékhez rendelhető legjellemzőbb jelek: a 18-CH₃ protonoké 0,69 ppm-nél, a 19-CH₃ protonok szingulettje 0,76 ppm-nél; az -OH csoport melletti CH₂ protonok tripléttje 3,79 ppm-nél; a propanolaminos rész NH melletti CH₂ protonok tripléttje 2,86 ppm-nél (13. melléklet). Az anyagról készült ¹³C-NMR felvételen a kiindulási szteroidhoz képest az olefin szén jelek hiánya, valamint a D, C és részben a B gyűrűhöz tartozó szén jelek duplázódása (1Cf) keletkezését támasztja alá.

5. táblázat

Szteroidok hidro-aminometilezése aminoalkoholokkal ^{a)}

Kiind. szteroid	Aminoalkohol	Konverzió %	Termék összetétel % ^{b)}		
			A	B	C
(2)	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	86	13,7	7,8	78,5
(2)	(R,S)-CH ₃ CH ₂ CH(NH ₂)CH ₂ OH	100	7,4	0	92,6
(2)	4-H ₂ N-C ₆ H ₄ -OH	82	19	0	81

(2)	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	96	8,2	0	91,8
(2)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	100	6,5	4,4	89,0
(1)	$\text{CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	83	16,6	0	83,3
(1)	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	80,4	19,6	17,4	62,9
(1)	$(R,S)\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$	70,2	29,8	0	70,2
(1)	$4\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	93	7,6	0	92,4
(1)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	86	13,7	5	81,1
(4)	$\text{CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	75	c)	c)	c)

a) Reakciókörülmények: benzol; 120°C; 80 bar $\text{CO}/\text{H}_2=1/1;1,5$ mmól szteroid; aminoalkohol/
szteroid= 2:1; katalizátor: 0,0375 mmól $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2+$ 0,15 mmól PBU_3 Reakcióidő: 6 h.

b) GLC alapján meghatározott

c) GLC-vel nem elemezhető

d) a konverziót a szubsztátum mennyiségéhez viszonyítva számoltam

2-Amino-1-butanol racém elegyét felhasználva szintén elvégeztem (1) aminometilézését. Az analitikai vizsgálatok a főtermék mellett 30% telített szteroid jelenlétét is kimutatták.

4-Aminofenollal végezve a reakciót, a termék kikristályosodását figyeltem meg. Aceton segítségével oldottam ki az autoklávból, majd az így nyert barna színű reakcióelegyet elemezve 93%-os konverziót tapasztaltam.

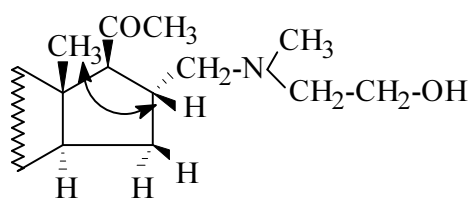
”A-16-én” reakciója 2-propilamino-etanollal 81%-os hozammal eredményezte (1Ce)-t.

Következő szubsztátumként a ”3-OH-P-5,16-diént” (4) választottam, amit reagáltattam 2-amino-1-etanollal. A reakció kemo-, regio-, és sztereoselektívnek bizonyult. A feldolgozott reakcióelegyről készült ^1H - és ^{13}C -NMR felvételek egyetlen izomer keletkezésére utalnak (14. és 15. melléklet). (4) esetében figyelembe kell venni, hogy fontos szerepet játszanak a sztérikus tényezők. Egyrészt a kiindulási szteroid 17-es pozíciójában levő szubsztituens nagy térkitöltése miatt az új funkciós csoport beépülése a 16-os helyzetben kedvezőbb.

Másrészt a 17-es helyzetű szubsztituens β térállása miatt az újonnan bevitt csoport térállásánál az α oldal a kedvezményezett. Így keletkezik az NMR szerkezetvizsgálati módszerekkel bizonyított 16α izomer főtermékként. A ^1H -NMR spektrum legjellemzőbb jelei: 0,68 ppm, illetve 0,98 ppm eltolódásnál a 18-, illetve a 19-es metil csoportok protonjainak szingulettjei; 2,13 ppm-nél a nitrogénhez kapcsolódó CH_3 hidrogének szingulettje; a 2,5 ppm kémiai eltolódásnál levő triplettet az N- CH_2 metilén protonok eredményezik, 2,86 ppm-nél levő multiplettet a 16-H proton adja, míg a 3,53 ppm-nél levő tripllett az -OH csoporthoz kapcsolódó metilén protonokhoz rendelhető. A 3,53 ppm-nél levő multiplettet a 3α -helyzetű hidrogén adja, míg az 5,3 ppm-nél levő dublett az olefines kötéshez tartozó, 6-os pozícióban levő hidrogénnek köszönhető.

A ^{13}C -NMR felvételen 140,7, illetve 121,2 ppm-nél levő jelek a Δ^5 kettőskötésben résztvevő 5-ös és 6-os szénatomok jelei. Sztérikus okokkal magyarázható, hogy a Δ^5 kötés inert, és még erélyes reakciókörülmények között sem reagál.

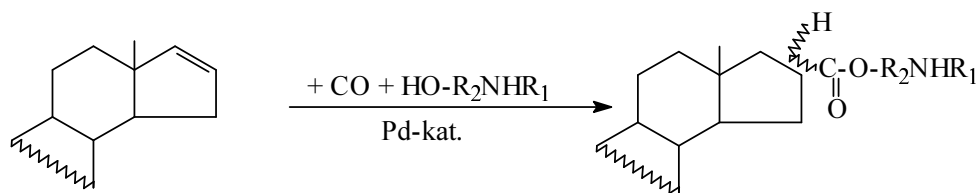
A ^1H - ^1H NOE vizsgálat során, 0,64 ppm-nél levő metil protonok (18- CH_3) besugárzásakor intenzitás növekedést tapasztaltam 2,86 ppm-nél. Ez a NOE effektus bizonyítja, hogy a 16-H az anguláris metil csoporttal azonos, vagyis β térállású (32. ábra). A keletkezett termék tehát a 3β -hidroxi- 16α -[(N,N-metil, 2'-hidroxi-etilamino)metil]-pregna-5-én-20-on (**4Cd**).



↔ NOE-hatás

32. ábra

Következő lépésként megvizsgáltam, sikerül-e észterszármazékot szintetizálnom, ha szteroidokat reagáltatok aminoszteroidokkal alkoxikarbonilezési körülmények között.



33. ábra

Az alkokikarbonilezést modellkísérletként "A-16-én" (1) felhasználásával végeztem. (1)-t reagáltattam 2-metilamino-etanollal benzolban, 80 bar szénmonoxid nyomáson és 100°C hőmérsékleten. Katalizátorként Pd(PPh₃)₂Cl₂+PPh₃ rendszert használtam. 48 h reakcióidő után is csak a kiindulási szteroid volt jelen a reakcióelegyben. Pd(II) komplex helyett Pd(0) katalizátorral is megismételtem a kísérletet. Mivel ez esetben sem sikerült az észter-származék szintézise, feltételeztem, hogy az aminoalkohol amin csoportja "mérgezi" a katalizátort. Ennek bizonyítására "A-16-ént" alkokikarbonileztem etanol jelenlétében, de a reakcióelegyhez 2-metilamino-etanolt is hozzámértem. Míg aminoalkohol nélkül 6h alatt közel 100%-os konverzióval a 16(17) α,β -etoxi-5 α -androsztán keletkezett [30], aminoalkohol jelenlétében több napos reakcióidő után is csak a kiindulási szteroid volt kimutatható a reakcióelegyben. Ugyanerre az eredményre jutottam, mikor megismételtem a fenti reakciót, de 2-metilamino-etanol helyett trietil-aminnal. Ezek a tények azt jelzik, hogy valószínűleg az amino csoport egy katalitikusan inaktív Pd-komplex kialakulásához vezet.

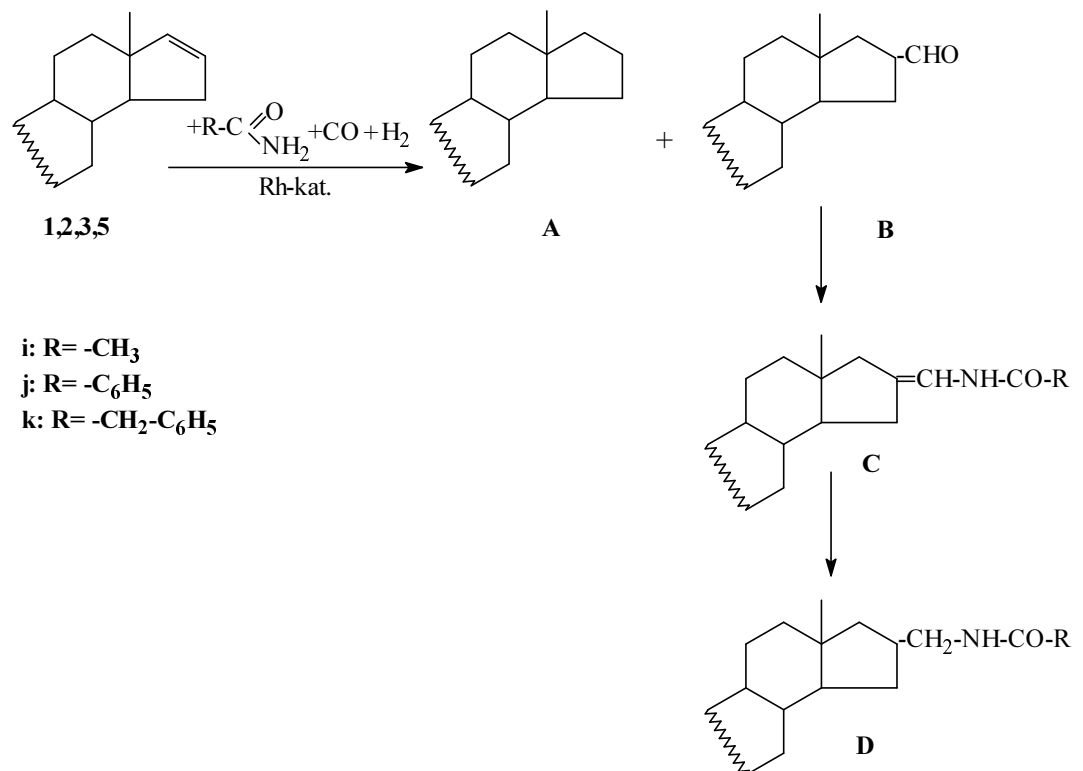
2.3. 16-androsztén és 16-pregnén vegyületek savamid jelenlétében történő hidroformilezési reakcióinak vizsgálata

Felmerült az a kérdés, hogy — az aminokkal, aminoalkoholokkal összehasonlítva sokkal gyengébb bázikus jelleggel rendelkező — karbonsavamidok hogyan reagálnak Δ^{16} szteroidokkal aminometilezési reakcióban. Az első kísérleteket "A-16-én" (1) modellvegyülettel végeztem: hidroformilezési körülmények között reagáltattam a szteroidra számított kétszeres mennyiségű

acetamiddal. A katalizátor $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ + foszfinból *in situ* kialakult ródium-komplex volt, míg oldószerként dioxán szolgált. Ez utóbbi használatát a karbonsavamidok nehéz oldhatósága határozta meg.

Amikor PPh_3 -at használtam ligandumként 48 óra alatt **(1)** 99%-os konverzióval alakult át. A reakcióelegy GC-MS vizsgálata három termék jelenlétét bizonyította: $M^+=260$ -as mólcsúccsal rendelkező termék az **(1)** hidrogéneződésével kialakult 5α -androsztán; $M^+=288$ -as mólcsúcsot az **(1)** hidroformilezése során kialakult formil-szteroid ad, míg az enamid mint főtermék esetében a mólcsúcs $M^+=329$ (17. melléklet). Vékonyréteg kromatográfiával (eluens: hexán/etilacetát=1/1) tisztítva a reakcióelegyet a katalizátortól sikerült a három terméket szétválasztanom, majd a főterméket részletes analitikai vizsgálatoknak vettem alá.

Formil szteroid savamiddal való reakciója során a következő termék kialakulása várható (34. ábra):



34. ábra

Mivel a termék formil-szteroidon keresztül alakul ki, a hidroxi-aminometil származékokhoz hasonlóan az enamid-típusú vegyületekben is a funkcióscsoport a 16-os helyzetbe épül be.

Az IR felvételen 1645 cm^{-1} -nél látható intenzív sáv frekvenciája az amidos C=O kötés vegyértékrezgési frekvenciájának felel meg, míg az 1510 cm^{-1} -nél levő egy C=C kötés vegyértékrezgési frekvenciájához rendelhető (20. melléklet). A ^1H -NMR spektrumban $0,7\text{ ppm}$ -nél levő szingulettet a 18- CH_3 protonok eredményezik (18. melléklet). További jellegzetes csúcsok: $0,8\text{ ppm}$ -nél látható szingulett a 19- CH_3 protonokhoz rendelhető, míg a $2,05\text{ ppm}$ kémiai eltolódásnál található szingulettet a $-\text{COCH}_3$ metilén protonok adják. A $6,66\text{ ppm}$ -nél levő olefin proton a szteránvázhoz kettőskötéssel kapcsolódó $=\text{CH-NH-}$ metin proton.

A ^{13}C -NMR és DEPT spektrum adatai is (**1Ci**) keletkezését támasztják alá. A $=\text{CH-NH-}$ jele $115,3\text{ ppm}$ -nél található, míg a 16-os szénjel $124,1\text{ ppm}$ -nél. A karbonilcsoport szénjele $166,5\text{ ppm}$ -nél látható (19. melléklet).

A következő kísérlet során szintén ”**A-16-ént**” reagáltattam acetamiddal, de foszfinligandumként PBU_3 -at használtam. 3 óra reakcióidő után vett mintában gázkromatográfiás méréssel négy termék volt kimutatható (6. táblázat). A már említett hidrogénezett, formil- és enamid-típusú szteroidok mellett megjelent a 331-es mólcúcsot adó 16-(acetamido-metilén)- 5α -androsztán (**1Di**) (21. melléklet). (**1Ci**) a C=CH kötés telítődésével teljes mértékben átalakult (**1Di**)-be.

6. táblázat

5α -androszt-16-én hidroformilezése acetamid jelenlétében

$[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2 + \text{PBU}_3$ katalizátorral. A termékösszetétel időbeni változása ^{a)}

Reakcióidő (h)	Konv. (%)	Termékösszetétel (%)			
		A	B	C	D
3	99	10,7	24,6	25,8	38,9
6	99	10,7	20,9	20,8	47,8
24	99	10,7	20,9	5,4	63,2

48	99	10,8	20,6	0	68,6
----	----	------	------	---	------

a) Reakciókörülmények: dioxán; 120°C; 120 bar CO/H₂=1/1; 1,5 mmól A-16-én;

3 mmól acetamid; katalizátor: 0,0375 mmól [Rh(nbd)Cl]₂+0,15 mmól PBU₃;

b) a konverziót a szubsztrátum mennyiségéhez viszonyítva számoltam

A: 5 α -androsztán

B: 16-formil-5 α -androsztán

C: 16-(acetamido-metilidén)-5 α -androsztán

D: 16-(acetamido-metil)-5 α -androsztán

A kipreparált (**1Di**) sárga színű olajos anyag, melynek szerkezetét alátámasztják a rendelkezésünkre álló ¹H- és ¹³C-NMR spektrumok is. A Et₃N-al módosított Rh-PPh₃ katalizátorrendszer szintén (**1Ci**) kialakulásához vezetett. A bázis jelenlétében létrejött Rh(I) monohidrido-komplex gátolja a formil-szteroid savamiddel való reakcióját, így 48 óra után a reakcióelegynek csupán 16%-át alkotta a várt termék. Királis, kétfogú foszfinligandumok használata az enamid-típusú származékhoz vezetett (7. táblázat).

További két savamiddel reagáltattam az "A-16-én"-t. Benzamiddel, Rh-PPh₃ komplex jelenlétében 52%-os hozammal keletkezett a 16-(benzilamido-metilidén)-5 α -androsztán (**1Cj**); hasonló hozammal sikerült szintetizálni a 16-(fenilacetamido-metilidén)-5 α -androsztánt (**1Ck**) amikor "A-16-én" α -fenilacetamiddel reagált.

7. táblázat

5 α -androszt-16-én hidroformilezése acetamid jelenlétében különböző ródium-komplexek által katalizált reakciókban ^{a)}

Kiind. szteroid	Savamid	Foszfin	Konv. (%)	Termékösszetétel (%)			
				A	B	C	D
		PPh ₃	99	10,5	34,2	55,3	0

A-16-én	CH ₃ CONH ₂	PBu ₃	99	10,8	20,6	0	68,6
		PPh ₃ +Et ₃ N	97	9,6	74,3	16,1	0
		(S,S)-diop	97	20,7	24,1	55,2	0
		(R,R)-diop	97	13,3	27,1	59,6	0
		chiraphos	98	7,3	61,4	31,3	0

a) Reakciókörülmények: dioxán; 120°C; 120 bar CO/H₂=1/1; 1,5 mmól szteroid; karbonsavamid/ szteroid= 2:1; katalizátor: 0,0375 mmól [Rh(nbd)Cl]₂ + foszfin ligandum ; reakcióidő: 48h;

b) a konverziót a szubsztátum mennyiségéhez viszonyítva számoltam

A: 5 α -androsztán

B: 16-formil-5 α -androsztán

C: 16-(acetamido-metilidén)-5 α -androsztán

D: 16-(acetamido-metil)-5 α -androsztán

A **(2)**, **(3)**, **(5)** szubsztátumokkal végzett kísérletek mérsékelt hozammal adták az enamidokat. **(5)** esetében a gázkromatográfiás elemzés nem volt lehetséges, de a kipreparált szteroid analitikai vizsgálatai (direkt MS, NMR) **(5Ci)** szerkezetét támasztják alá.

8. táblázat

Szteroidok reakciója karbonsavamidokkal hidroformilezési körülmények között ^{a)}

Kiind. szteroid	Savamid	Konv. %	Termékeloszlás (%)			
			A	B	C	D
(1)	CH ₃ CONH ₂	99	10,5	34,2	55,3	0
(1)	C ₆ H ₅ CONH ₂	96	15,1	32,9	52,0	0
(1)	C ₆ H ₅ CH ₂ CONH ₂	96	14,8	33,2	52,0	0
(2)	CH ₃ CONH ₂	100	19,1	42,0	38,9	0
(3)	CH ₃ CONH ₂	99	7,1	63,3	29,6	0
(5)	CH ₃ CONH ₂	b)	b)	b)	b)	b)

a) Reakciókörülmények: dioxán; 120°C; 80 bar CO/H₂=1/1; 1,5 mmól szteroid; karbonsavamid/ szteroid= 2:1; katalizátor: 0,0375 mmól [Rh(nbd)Cl]₂ + 0,24 mmól PPh₃; reakcióidő: 48h

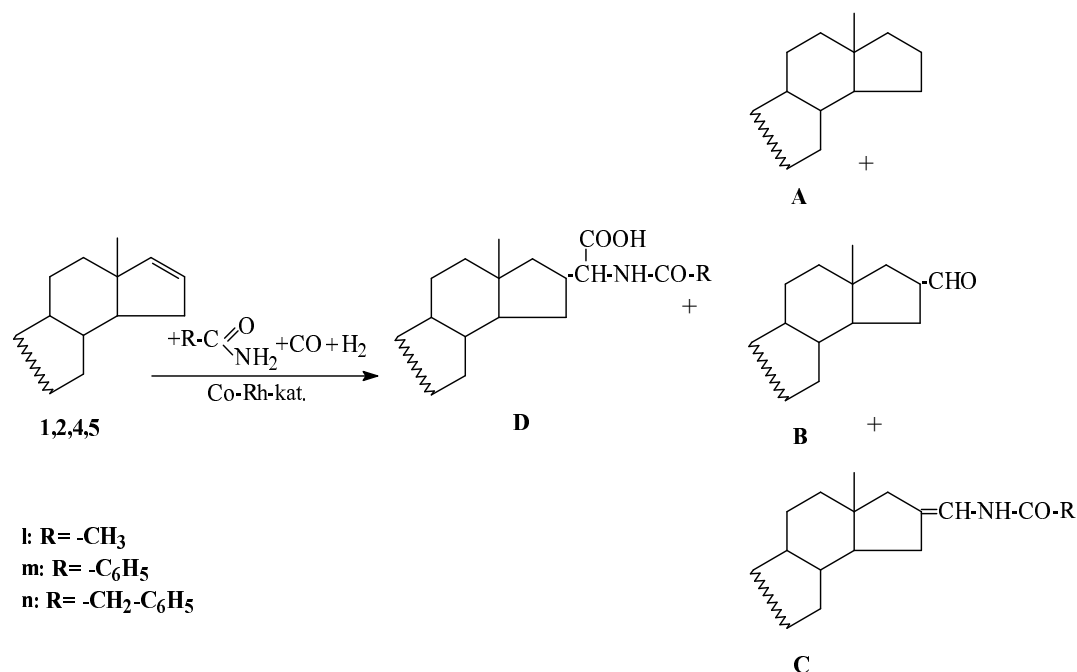
b) gázkromatográfiásan nem elemezhető

c) a konverziót a szubsztrátum mennyiségéhez viszonyítva számoltam

2.4. Androsztén-, és pregnén származékok hidroformilezése- amidokarbonilezése Co-Rh kétfémes katalizátorrendszerrel

Az aminometilezési reakciók után választásom az amidokarbonilezési reakciókra esett. Ily módon lehetőség adódott, hogy kétfémes katalizátorrendszer alkalmazásával egy lépésben szintetizáljak N-acil- α -aminosav szteroid származékokat Δ^{16} szteránvázás vegyületekből kiindulva.

”A-16-én” acetamiddal történő reakcióját 120°C-on és 50 bar H_2 + 80 bar CO nyomáson végeztem, dioxánban mint oldószerben. Katalizátorként $[Rh(nbd)Cl]_2$ + PPh_3 és $Co_2(CO)_8$ szolgált. Gyakori mintavétellel követtem a reakciót. A reakcióelegyből vett mintákat diazometánnal reagáltattam a kialakult savszármazék metil-észterré való átalakítása céljából, majd ezeket gázkromatográfiásan elemeztem.



35. ábra

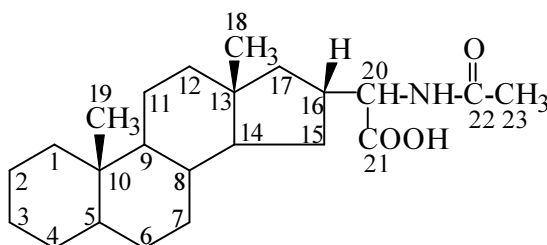
Az adott körülmények között a kiindulási vegyület 30 perc alatt formil-szteroiddá alakult. Számolni kellett azzal, hogy a reakcióelegyben jelen lesz az "A-16-én"-ből hidrogénezési mellékreakcióban keletkezett 5- α -androsztán is. Nyomon követhető volt, ahogy a formil szteroid fokozatosan enamid-típusú származékká alakul, majd ezen vegyület koncentrációjának csökkenésével nőtt az N-acil- α -aminosav szteroid koncentrációja.

A reakcióelegyet a metodikai részben ismertetett módszer szerint dolgoztam fel.

A fehér por formában izolált termék IR spektrumában 3345 cm^{-1} -nél látható intenzív sávot a $\nu(\text{NH})$ rezgésnek tulajdoníthatjuk, míg 1550 cm^{-1} -nél levő széles jel a $\delta(\text{NH})$ rezgésekhez rendelhető (28. melléklet). További jellemző rezgések: 1630 cm^{-1} -nél $\nu(\text{CO})$, valamint 1710 cm^{-1} -nél a $\nu(\text{COOH})$.

A DMF-ben készült $^1\text{H-NMR}$ spektrumot összehasonlítva a kiindulási szteroid spektrumával megfigyelhető az olefines protonok hiánya. 2,6 ppm kémiai eltolódásnál levő multiplettet a 16-CH metilén proton eredményezi. 4,25, valamint 4,4 ppm-nél a 20-CH protonok jelei láthatóak, míg 8,18 ppm-nél az NH protonok által adott dublett (26. melléklet).

Mínd ezt a COSY spektrum is alátámasztja. Annak eldöntésére, hogy a 16 α,β izomerek milyen arányban vannak jelen először $^1\text{H-}^1\text{H}$ NOE méréseket végeztünk, hogy megállapíthassuk, a 4,25 valamint 4,4 ppm-nél levő multiplettek közül melyik rendelhető az egyes epimerekhez. Egyrészt a mért NOE hatások, másrészt a $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY kísérletek alapján sikerült azonosítanunk a jeleket: a 4,25 ppm-nél látható multiplettet a 20H- β proton eredményezi, míg a 4,4 ppm-nél levő multiplettet a 20H- α proton adja. Ezen protonok integráljelei alapján a diasztereoizomerek 1:1 arányban keletkeztek.



36. ábra

A ^{13}C -NMR kapuzott lecsatolással készült spektrum alapján az integráljelek $\alpha/\beta=50/50$ %-os eloszlást mutattak. Nagyobb sztereoselektivitás elérésére további ligandumokkal próbálkoztam (9. táblázat).

9. táblázat

A $16\alpha/16\beta$ izomerek arányának változása a reakcióban használt ligandumok függvényében

Kiind. szteroid	Savamid	Ligandum	$16\alpha/16\beta$
A-16-én	CH_3CONH_2	PPh_3	50/50
		(S,S)-diop	45/55
		2,2'-dipiridil	40/60
		3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin	40/60

a) Reakciókörülmények: dioxán; 120°C ; 50 bar H_2 +80 bar CO ; 1,5 mmól szteroid; 3 mmól savamid; katalizátor: 0,0375 mmól $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ + ligandum + 0,0375 mmól $\text{Co}_2(\text{CO})_8$

Királis (S,S)-diop használatakor kis mértékben sikerült a β izomer felé tolni az arányt; a nitrogén tartalmú ligandumokkal pedig 40/60 %-os eloszlást tapasztaltam. Érdekes jelenség volt megfigyelhető a sztereoselektivitásban, amikor ugyanazzal a foszfinligandummal, de különböző kobalt-ródium aránnyal dolgoztam (10. táblázat).

A fenti táblázatban összegzett eredmények alapján elmondható, hogy a sztereoselektivitást befolyásolja a két fém aránya, hiszen $\text{Co/Rh} = 6$ aránynál 90%-ban a β izomer képződött, ugyanakkor most azt tapasztaltuk, hogy az α - β izomerek aránya jelentősen változott a foszfin ligandumtól függően is. Érdekes lett volna megállapítani, hogy mi is a reakció valódi katalizátora, de a Raman spektroszkópiával való nyomon követés nem hozott eredményeket. Következtetéseket nagynyomású IR, valamint NMR kísérletek alapján lehetett

volna levonni, de mivel munkám elsősorban preparatív jellegű, ezért ilyen irányú próbálkozásokkal nem foglalkoztam.

A 90%-ban β izomert tartalmazó termék $^1\text{H-NMR}$ spektrumában a 20-as metinhez tartozó jelet kinagyítva egy triplettet és egy dublettet látunk, melyekből egyiket a 20(*S*), másikat a 20(*R*) diasztereomer adja.

10. táblázat

A sztereoselektivitás változása a Co/Rh arány függvényében

Szteroid	Foszfin	Rh/P	Co/Rh	16 α /16 β
A-16-én	PPh ₃	1-3,2	1	50/50
	PPh ₃	1-3,2	3	40/60
	PPh ₃	1-3,2	5	30/70
	PPh ₃	1-3,2	10	40/60
	PPh ₃	1-3,2	6	10/90
	-	-	6	47/53
	PBu ₃	1-2,2	6	30/70
	-	-	1	46/54
	(+)-diop	1-3,2	1	45/55
	(+)-diop	1-3,2	6	40/60
	(+)-diop	1-3,2	8	45/55
	(+)-diop	1-3,2	10	45/55
	chiraphos	1-3,2	6	50/50

a) Reakciókörülmények: dioxán; 120°C; 50 bar H₂+80 bar CO; 1,5 mmól szteroid; 3 mmól savamid; katalizátor: 0,0375 mmól [Rh(nbd)Cl]₂ + foszfin+0,0375 mmól Co₂ (CO)₈

A 20(*R*) vagy 20(*S*) csatol a 16H-val valamint az -NH- protonjával (közel azonos a csatolási állandó) egy triplettet eredményezve; a másik diasztereomer csak a 16-os metin csoport protonjával csatol egy dublettet eredményezve (37. ábra).

37. ábra

A ^{13}C -NMR-ben tapasztaltuk a jelek felhasadását, ami szintén a diasztereomerek jelenlétére utal.

”A-16-én”-t további savamidok jelenlétében hidroformileztem-amidokarbonileztem: Megállapítható, hogy a termékek minden esetben jó hozammal állíthatók elő. Hasonlóan pozitív eredményeket értünk el a (2), (4) valamint (5) szteroidok mint szubsztrátumok használatakor is. Minden esetben a kipreparált N-acil- α -aminosav szteroidokat azonosítottam az IR, ^1H -, valamint ^{13}C -NMR spektrumaik alapján.

11. táblázat

Szteroidok amidokarbonilezése Co-Rh kétfémes katalizátorrendszer jelenlétében ^{a)}

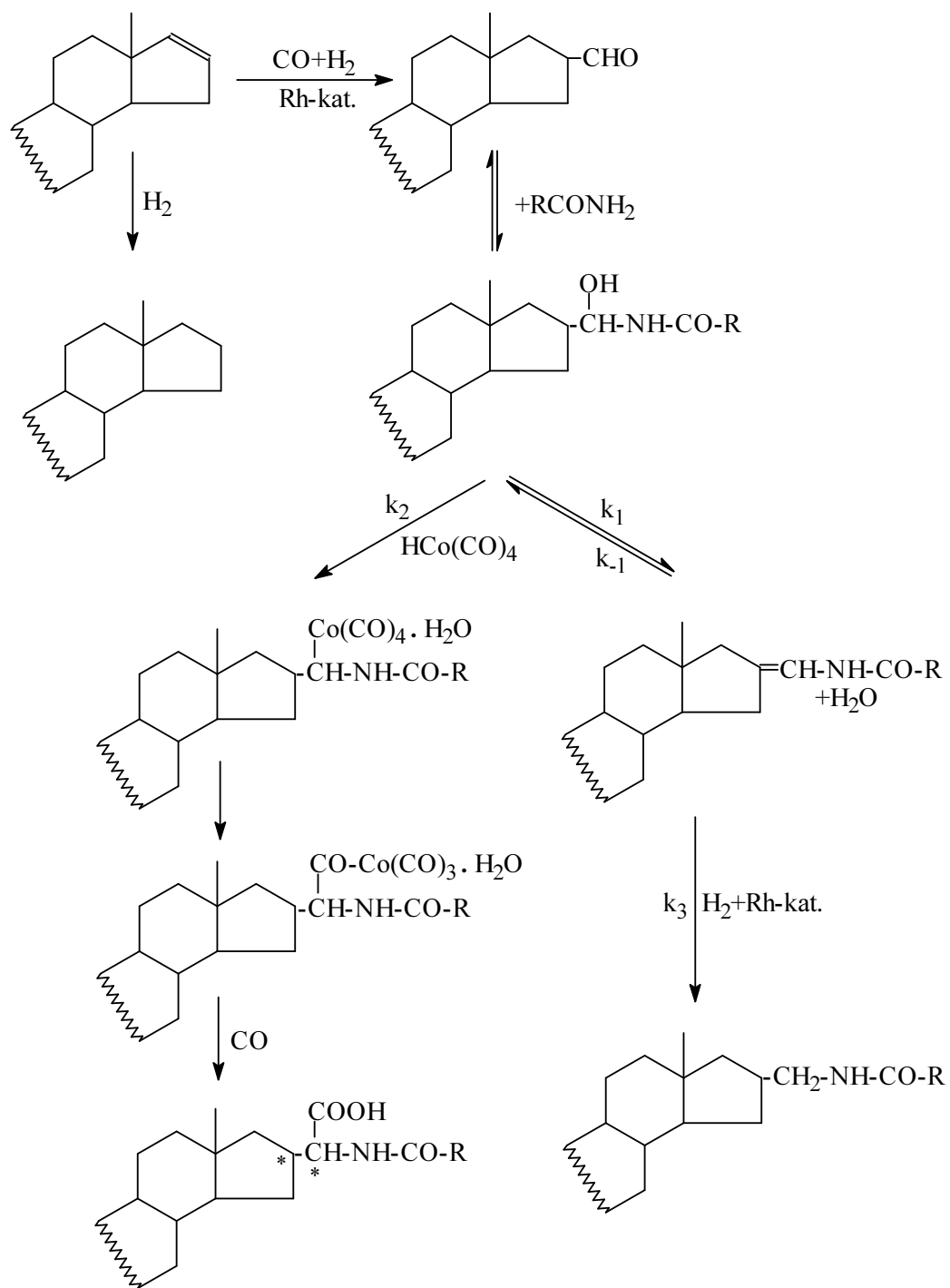
Kiind. szteroid	Savamid	Konverzió %	Hozam %
(1)	CH_3CONH_2	97	87
(1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}_2$	94	63
(1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONH}_2$	96	62
(2)	CH_3CONH_2	94	65
(2)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}_2$	93	61
(4)	CH_3CONH_2	94	66
(5)	CH_3CONH_2	b)	b)

- a) Reakciókörülmények: dioxán; 120°C; 50 bar H₂+80 bar CO; 1,5 mmól szteroid; 3 mmól savamid; katalizátor: 0,0375 mmól [Rh(nbd)Cl]₂ + PPh₃+0,0375 mmól Co₂(CO)₈
- b) Gázkromatográfiásan nem elemezhető

Az eddig ismertett adatok alapján a szteroidok savamidokkal való reakciója során az alábbi egyensúlyi folyamatokat feltételeztük (38. ábra):

Első lépésben a ródium katalizátor által aktivált telítetlen vegyület CO és H₂ jelenlétében aldehiddé alakul át, miközben a szubsztrátum egy része az ugyancsak ródium komplexek által katalizált hidrogénezési folyamat eredményeképpen redukálódik.

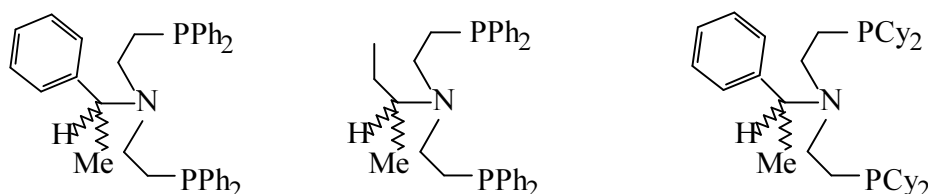
A főreakcióban képződött aldehid savamiddal reagálva egy meglehetősen instabil intermedieren keresztül a Rh katalizátor hatására, egy egyensúlyi reakció során N-acil-enaminná alakul át. Ez utóbbi a reakcióterben jelen levő hidrogénnel reagálva a Rh komplex által aktivált folyamatban telítődik. A második lépésben kialakult intermedier azonban a kobalt-tetrakarbonil-hidriddel is reakcióba léphet, 1-amido-alkil-kobalt-karbonilt és vizet eredményezve. Az alkil-kobalt speciesnek a megfelelő acil komplexbe való átalakulása, majd az ezt követő hidrolízis, melynek következtében eljutunk az aminosavhoz, megfelel a kobalt-katalizált karbonilezési reakciónál általánosan elfogadott sémának. Ezt a feltételezett mechanizmust egyrészt alátámasztják a GC, GC-MS nyomon követés során kimutatott termékek, másrészt ellentmond neki a kétfémes katalizátorrendszer használatkor tapasztalt α,β izomerek arányának változása a két fém arányának függvényében (10. táblázat). Ismerjük azt, hogy feltételezések szerint a trifluor-propén amidokarbonilezése során a Rh₆(CO)₁₆ és Co₂(CO)₈ egy vegyes klasztert képez — a CoRh(CO)₇ -t, melyet nagynyomású IR kísérletek alapján azonosítottak — és ez a klaszter katalizálja a reakciót. Ellenben az általam alkalmazott Rh-katalizátorok esetében figyelembe kell vennünk a foszfin ligandumok jelenlétét, az eltérő komplex-szerkezetet — így érthető, hogy csak egy nagynyomású IR és NMR technikát alkalmazó vizsgálat adhat választ a katalitikus reakció tényleges mechanizmusára.



38. ábra

2.5. Optikailag tiszta aminodifoszfín ligandumokat tartalmazó irídium komplexek által katalizált transzfer-hidrogénezés. Prokirális, valamint α,β -telítetlen ketonok és szteránvázas vegyületek redukciójának vizsgálata

Az irodalmi összefoglaló során említettem a transzfer-hidrogénezési reakciók jelentőségét, valamint az utóbbi években elért legjelentősebb eredményeket. A trieszti egyetem kutatócsoportjával végzett közös munkánk során nem titkolt szándékunk az volt, hogy a Bianchini és csoportja által szintetizált PNP* típusú ligandumokat teszteljük transzfer-hidrogénezési valamint hidrogénezési reakciókban. Elsődleges megközelítésben egyszerű ketonok, majd a későbbiekben keto-csoportot tartalmazó szteroidok redukciójának vizsgálatát terveztük. Már bizonyított volt, hogy az $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ komplexből és az optikailag tiszta $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}^*\text{H}(\text{Me})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_2$ — (R)-(+)- vagy (S)-(-)-PNP*-I — ligandumból kialakítható egy olyan katalizátorrendszer, amely magas aktivitást és kemoszelektivitást mutat C=O csoportok transzfer-hidrogénezése során, valamint a PNP* ligandumban jelenlevő aszimmetria centrumnak köszönhetően enantioszelektív reakciókat is eredményez [114]. Ennél a pontnál kapcsolódtam be a PNP ligandumok kémiai vizsgálatába azzal a feladattal, hogy további Ir/PNP* rendszerek aktivitását teszteljem különböző prokirális szubsztrátumokon. A már fent említett PNP*-I mellett kísérleteim során a PNP*-II és PNP*-III ligandumokkal dolgoztam (39. ábra). Előbbi a királis szénatomon mutat szerkezeti eltérést a PNP*-I-től, míg az utóbbinál a foszforatomokon levő fenil csoportok helyére kevésbé elektrondonor ciklohexil csoportok kerültek.



(*R*)- vagy (*S*)-PNP*-**I** (*R*)- vagy (*S*)-PNP*-**II** (*R*)- vagy (*S*)-PNP*-**III**

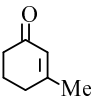
39. ábra

Az első kísérletek elvégzésénél a benzilidénacetona — mint szubsztrátumra — esett a választásom, mert így lehetőségem nyílt a kemo-, valamint az enantioszelektivitás egyidejű vizsgálatára.

Benzilidénacetonnak a megfelelő allil-alkohollá vagy telített ketonná való redukcióját mindhárom vizsgált PNP*/Ir rendszer katalizálja, jóllehet ezek meglehetősen különböző hatékonyságot, kemoszelektivitást és enantioszelektivitást mutatnak. Legaktívabb rendszert az (*R*)-PNP*-**I** adott, amely jó konverziót (83% 45 perc alatt), jó kemoszelektivitást (92% az allil-alkoholt tekintve), de szerény ee-t (33% az *R* enantiomer javára) eredményezett (12. táblázat).

12. táblázat

Ketonok redukciója [Ir(cod)(OMe)]₂ +PNP*-**I** katalizátorrendszerrel ^{a)}

Szubsztrátum	Reakcióidő (h)	Konv. (%)	Szelekt. (%)	ee (%)	Konf.
PhCH=CHCOCH ₃	45 min	83	92	33	[R (+)]
	7	52	100	17	[S (-)]
PhCOCH ₃	3	87	-	4	[R (+)]
PhCOCH ₂ CH ₃	5 (6)	79 (83)	-	5	[S (-)]
PhCH ₂ COCH ₃	2 (3)	88 (96)	-	3	[S (+)]
CyCOPh	5	32	-	6	[R (+)]
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COCH ₃	5 (7)	66 (75)	-	15 (14)	[S (+)]

a) Reakciókörülmények: 1 mmól szubsztrátum; [szub/Ir]=50; hidrogén donor= oldószer= propán-2-ol;

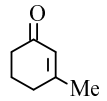
T=60 °C.

A foszfor atomon levő fenil szubsztituens ciklohexil csoportra való cseréje ((R)-PNP*-**III** ligandum) a konverzió, kemoszelektivitás és főleg az enantioszelektivitás drámai csökkenéséhez vezetett, hisz az ee csupán 5% az S enantiomert tekintve (13. táblázat).

Amikor a PNP* ligandumban szerkezeti változás a királis szénatomon történt, mint például az (R)-PNP*-**II** esetében, mind a kemoszelektivitás (92-ről 51%-ra), mind az enantioszelektivitás (33-ről 21%-ra) jelentősen csökkent (14. táblázat).

13. táblázat

Ketonok redukciója [Ir(cod)(OMe)]₂ +PNP*-**III** katalizátorrendszerrel^{a)}

Szubsztrátum	Konv. (%)	Szelekt. (%)	ee (%)	Konf.
PhCH=CHCOCH ₃	63	63	5	[S (-)]
	10	28	4	[R (+)]
PhCOCH ₃	72	-	30	[R (+)]
PhCOCH ₂ CH ₃	55	-	29	[R (+)]
PhCH ₂ COCH ₃	37	-	12	[S (+)]
CyCOPh	11 (49)	-	57 (30)	[R (+)]
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COCH ₃	4 (36)	-	9 (15)	[S (+)]

a) Reakciókörülmények: 1 mmól szubsztrátum; [szub/Ir]=50; hidrogén donor = oldószer= propán-2-ol; T=60 °C; reakció idő 5h.

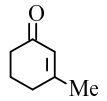
Az összes olyan reakcióban, melyben a benzilidénaceton redukciója alacsony kemoszelektivitással ment végbe, a telített ketonok megfelelő telített alkoholokká való redukciója nagyon kis reakciósebességgel történt. Hasonló tendencia figyelhető meg a 3-metil-2-ciklohexén-1-on redukciója során, amikor ismét az (R)-

PNP*-**I** vezetett a legjobb eredményekhez. Bár megállapítható, hogy ez az α,β -telítetlen ciklikus keton nehezebben redukálható, mint a benzilidénaceton.

Különböző prokirális ketonokat vizsgáltam. A megfelelő alkoholokká való átalakulást nem befolyásolta jelentős mértékben a királis ligandum szerkezete, bár csökkenés észlelhető a PNP*-**I**>PNP*-**II**>PNP*-**III** sorrendben.

14. táblázat

Ketonok redukciója $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ + PNP*-**II** katalizátorrendszerrel ^{a)}

Szubsztrátum	Konv. (%)	Szelekt. (%)	ee (%)	Konf.
$\text{PhCH}=\text{CHCOCH}_3$	84	51	21	[R (+)]
	20	46	0	
PhCOCH_3	66	-	0	
$\text{PhCOCH}_2\text{CH}_3$	69	-	0	
$\text{PhCH}_2\text{COCH}_3$	85	-	0	
CyCOPh	53	-	5	[R (+)]
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COCH}_3$	32	-	5	[S (+)]

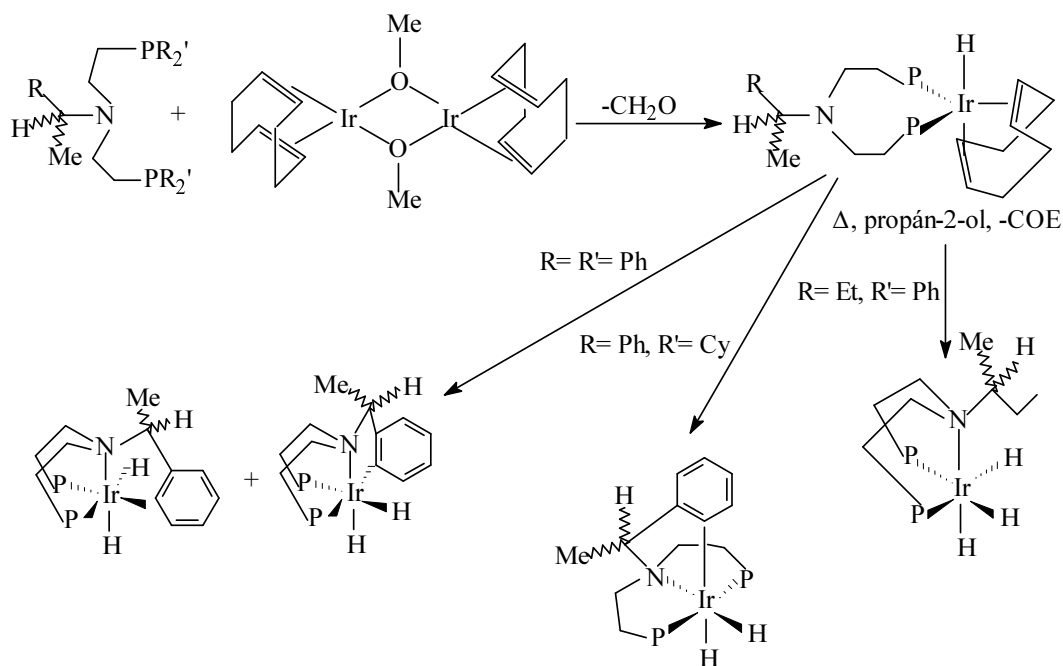
a) Reakciókörülmények: 1 mmól szubsztrátum; [szub/Ir]=50; hidrogén donor= oldószer= propán-2-ol; T=60 °C; reakció idő 5h.

Az ee-k általában nagyon alacsonyak PNP*-**I** esetében, nem detektálható PNP*-**II** esetében és mérsékeltek a PNP*-**III** alkalmazásakor. Úgy tűnik, hogy a ciklohexil-

szubsztituens térkitöltése és flexibilitása meghatározó faktor az (*R*)-PNP*-**III**/Ir rendszer katalitikus aktivitásánál, mind a konverzió, mind az enantioszelektivitás tekintetében.

Az optikai hozam időbeni követésével megállapítottam, hogy az adott reakciókörülmények között nem áll fenn az allil-alkoholok racemizációja, bár a reakcióelegyek ee-je lassú csökkenést mutatott a reakcióidő növelésével.

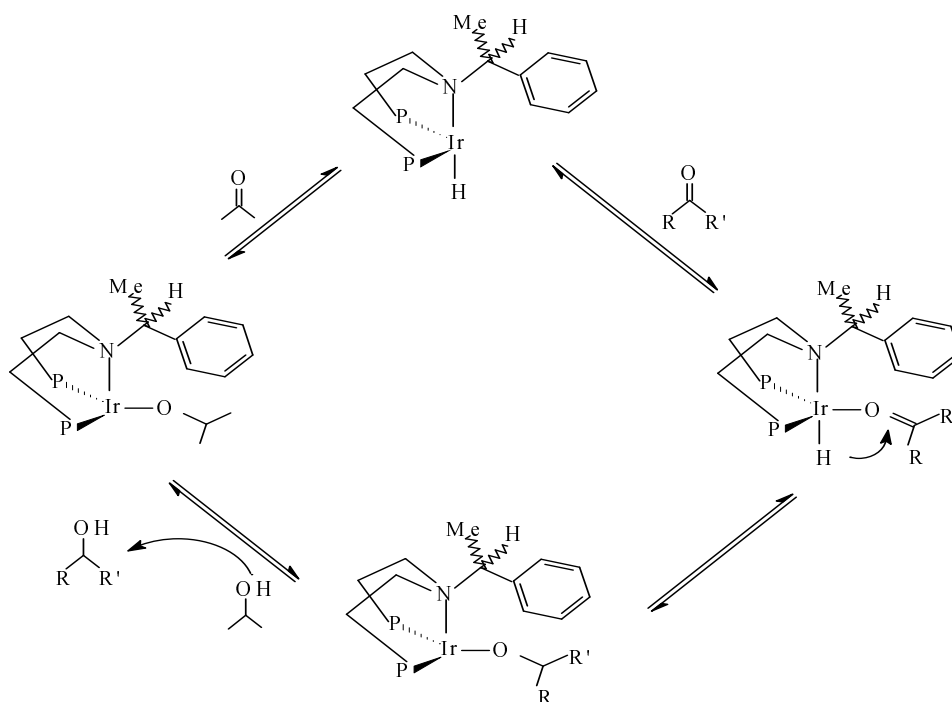
A katalitikus adatok alapján könnyen levonható az a következtetés, hogy a fenil szubsztituens jelenléte akár a királis szénatomon, akár a foszforon pozitívan hat úgy a reakciósebességre, mint az aszimmetrikus indukcióra, különösen az α,β -telítetlen ketonoknál. E pozitív hatás érthetővé válik, ha megfigyeljük a PNP* ligandumok $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ -vel való reakcióját 2-propanolban [115]. Mindhárom ligandum képes mononukleáris Ir(cod)hidrido intermedierek kialakítására a metoxi-híd hasítása útján, ám ezek eltérő reakciókat adnak a propán-2-ollal (40. ábra).



40. ábra

[Ir(cod)(OMe)]₂ reakciója a különböző PNP* ligandumokkal

PNP*-**III** esetében egy trihidrid komplexet nyerünk, mely meglehetősen stabil a H₂ redukív eliminációt — mint utolsó lépést — tekintve. Ezzel ellentétben, a PNP*-**II** és PNP*-**III** dihidrid specierek kialakulásához vezet. A szerkezeti tényezők, valamint a benzilidénacetonnak PNP*-**I**/Ir-val való redukciójának javasolt reakciómechanizmusát figyelembe véve (41. ábra), érthetővé válik, hogy eltérő a katalitikus aktivitás a különböző PNP* ligandumok jelenlétében.

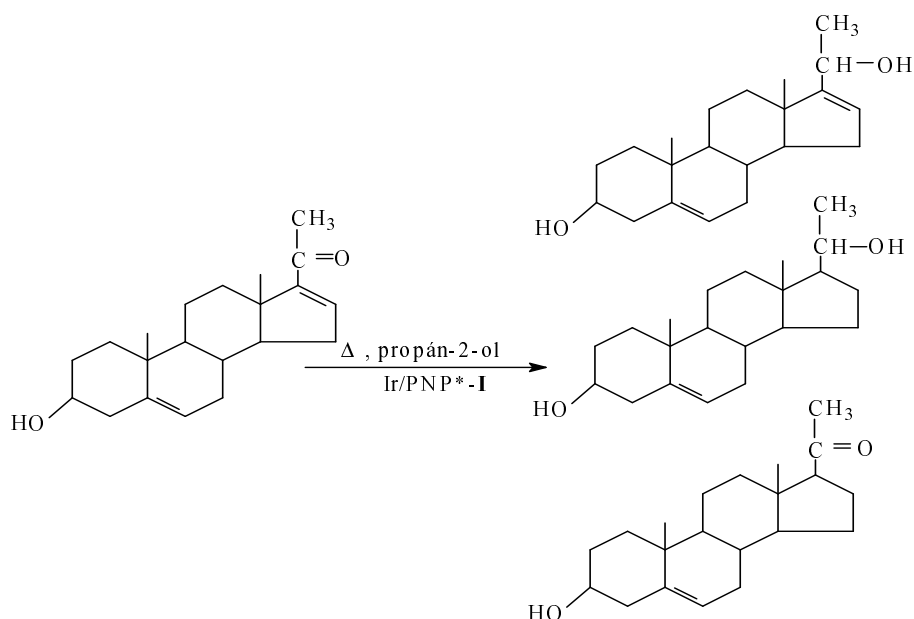


41. ábra

Szteroidok transzfer-hidrogénezéséhez modellszteroidként az **A-4-ént** (6), **A-2-ént** (7), valamint a **3-OH-P-5,16-diént** (4) használtam.

Folyamatos argon áram alatt reagáltattam a **3-OH-P-5,16-diént** izopropanolban, Ir/PNP*-I katalizátorrendszer jelenlétében. A folyamatos Ar áram használatának szükségessége már az előző kísérletek során nyilvánvalóvá vált, ugyanis figyelembe kell vennünk egy jelentős mellékreakciónak a valószínűségét: a hidrogén donorként használt propán-2-ol transzfer-hidrogénezés alatt acetonná alakul, így egy újabb keton kerül a rendszerbe, amely hidrogénezhető, és amely a későbbiekben jelentősen csökkentené a főreakció sebességét. Mindez elkerülhető, ha a keletkezett acetont folyamatosan eltávolítjuk a reakciótérből.

A (4)-es szubsztrátum redukciójának eredményeképp legkevesebb három származékból álló termékelegyre számítottam, hiszen számolnunk kell azzal, hogy a keto-csoport mellett telítődhet a Δ^{16} -os kettőskötés, de ugyanakkor a 3β -hidroxipregn-5-én-20-on is képződhet a hidrogénezés alatt (42. ábra). Nem számítottam arra, hogy esetleg a Δ^5 -ös kötés is telítődik, hiszen eddigi ismereteink arra utalnak, hogy a szterikus okok miatt ez a kötés inert, még nagyon erélyes reakciókörülmények mellett is.



42. ábra

Többszörös reagáltatás után vett minta gázkromatográfiás elemzésekor a várt termékek helyett csak a kiindulási vegyület volt kimutatható; a hőmérséklet növelése (60°C-ról 82°C-ra, ami a propán-2-ol forráspontja) sem változtatott az előbb ismertetett eredményen. Miután a szubsztrátum/irídium arányának csökkentésével (szub/Ir=50-ről 25-re) sem volt pozitív eredménye a katalitikus kísérletnek, egyre valószínűbbnek látszott, hogy az adott katalizátorrendszer nem alkalmas szteroidok hidrogénezésére transzfer-hidrogénezési körülmények között. A következő próbálkozás arra a kérdésre adott választ, hogy mi történik akkor, ha a kísérletet hidrogénezési körülmények között végezzük. Megismételtem az előző kísérletet 40 bar H₂ nyomáson és 100°C hőmérsékleten, izopropanolban, és egy nagyon lassú redukciót figyelhettem meg, melynek során 14 óra reakció után is csupán 20% körüli volt a konverzió, és termékként azonosítható volt mindhárom várt szerkezet. Ily módon megállapítást nyert az, hogy az Ir/PNP*-I rendszer nem alkalmazható a szteroidok szelektív hidrogénezésére.

A (6) és (7)-es szteroidokkal való transzfer-hidrogénezési kísérletek sem vezettek eredményre.

A fenti eredményeket figyelembe véve levonható az a következtetés, hogy bár az egyszerű vegyületek esetében sikeresen alkalmazhatók az Ir/PNP* rendszerek kemo- és enantioszelektív transzfer-hidrogénezési reakciókban, ezek az átmenetifém katalizátorok nem alkalmasak a bonyolult, nagy molekulájú szteroidok hasonló reakcióinak aktiválására.

2.6. A szintetizált származékok analitikai adatai

2.6.1. A 16-hidroxi-észter szteroid származékok analitikai jellemzése

16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-5 α -androsztán (2a) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,74 (s, 3H, 18-CH₃); 0,81 (s, 3H, 19-CH₃); 2,96 (ddd, 1H, 16 β -H); 3,59 (m, 1H, 3 α -H); 3,82 (m, 2H, COOCH₂-); 4,2 (m, 2H, CH₂-CH₂-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 12,3 (19- CH_3); 17,6 (18- CH_3); 21,2 (C-11); 28,5 (C-6); 30,2 (C-15); 31,4 (C-2); 32,1 (C-7); 35,5 (C-10); 35,6 (C-8); 36,9 (C-1); 38,4 (C-4); 38,2 (C-12); 39,8 (C-16); 41,8 (C-13); 44,7 (C-5); 45,15 (C-17); 53,60 (C-14); 54,3 (C-9); 66,0 (COOCH_2 -); 61,3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$); 71,2 (C-3); 178,0 (C=O)

IR (KBr, ν [cm^{-1}]): 1706 (C=O)

MS: 364 (M^+); 349 (M^+-CH_3); 346 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 274; 117; 55

o.p.= 69°C

Kitermelés: 65%

16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-androszt-5-én (3a) analitikai vizsgálatának eredményei

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,77 (s, 3H, 18- CH_3); 1,01 (s, 3H, 19- CH_3); 2,95 (m, 1H, 16 β -H), 3,53 (m, 1H, 3 α -H); 3,82 (m, 2H, COOCH_2 -); 4,2 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$); 5,35 (m, 1H, 6-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 17,4 (18- CH_3); 19,4 (19- CH_3); 20,9 (C-11); 30,3 (C-15); 31,6 (C-2); 31,9 (C-7); 32,0 (C-10); 36,6 (C-8); 37,3 (C-1); 38,0 (C-4); 39,8 (C-12); 41,5 (C-16); 42,2 (C-13); 45,0 (C-17); 50,1 (C-14); 53,9 (C-9); 66,0 (COOCH_2 -); 61,3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$); 71,6 (C-3); 121,4 (C-6); 140,7 (C-5); 178,0 (C=O)

IR (KBr, ν [cm^{-1}]): 1706 (C=O)

MS: 362 (M^+); 347 (M^+-CH_3); 344 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 329; 301; 277; 55

o.p.= 53-55°C

Kitermelés: 40%

16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-5 α -androsztán (1a) analitikai vizsgálatának eredményei

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,71 (s, 3H, 18- CH_3); 0,79 (s, 3H, 19- CH_3); 2,9 (ddd, 1H, 16 β -H), 3,62 (m, 2H, COOCH_2 -); 4,2 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 12,1 (19- CH_3); 17,6 (18- CH_3); 20,5 (C-11); 22,0 (C-6); 26,6 (C-15); 28,8 (C-3); 28,9 (C-2); 30,0 (C-7); 32,0 (C-10); 35,5 (C-8); 36,2 (C-1); 38,2 (C-4); 38,6 (C-12); 39,7 (C-16); 41,6 (C-13); 45,0 (C-5); 46,8 (C-17); 53,6 (C-14); 54,5 (C-9); 60,8 (COOCH_2 -); 65,8 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$); 177,8 ($\text{C}=\text{O}$)

IR (film): 1706 (CO)

sárga olaj; Kitermelés: 74%

16 α -(3'-hidroxi-propil-karboxilát)-5 α -androsztán (1b) analitikai vizsgálatának eredményei

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,71 (s,3H, 18- CH_3); 0,79 (s, 3H, 19- CH_3); 2,9 (ddd, 1H, 16 β -H), 3,68 (t, 2H, COOCH_2 -); 4,2 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 12,2 (19- CH_3); 17,7 (18- CH_3); 20,6 (C-11); 22,1 (C-6); 26,7 (C-15); 28,9 (C-3); 29 (C-2); 30,1 (C-7); 31,8 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 32,2 (C-10); 35,7 (C-8); 36,3 (C-1); 38,3 (C-4); 38,7 (C-12); 39,9 (C-16); 41,7 (C-13); 45,3 (C-5); 46,9 (C-17); 53,7 (C-14); 54,7 (C-9); 59,2 (COOCH_2 -); 61,2 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$); 178,0 ($\text{C}=\text{O}$)

MS: 362 (M^+); 305; 286; 258; 217;

sárga olaj; Kitermelés: 30%

16 α -(4'-hidroxi-butyl-karboxilát)-5 α -androsztán (1c) analitikai vizsgálatának eredményei

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,71 (s,3H, 18- CH_3); 0,79 (s, 3H, 19- CH_3); 2,9 (ddd, 1H, 16 β -H), 3,68 (t, 2H, COOCH_2 -); 4,2 (t, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 12,2 (19- CH_3); 17,7 (18- CH_3); 20,6 (C-11); 22,1 (C-6); 25,1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 26,7 (C-15); 28,9 (C-3); 28,96 (C-2); 29,08 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 30,0 (C-7); 32,2 (C-10); 35,6 (C-8); 36,3 (C-1); 38,3 (C-4); 38,6 (C-12); 39,9 (C-16); 41,7 (C-13); 45,2 (C-5); 47,0 (C-17); 53,7 (C-14); 54,6 (C-9); 62,2 (COOCH_2 -); 64,07 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$); 178,0 ($\text{C}=\text{O}$)

MS: 376(M^+); 304; 286; 243; 217;

olaj, Kitermelés: 30%

2.6.2. A 16-hidroxi-aminometil-származékok analitikai jellemzése

16 α ,(β)-[N-(3'-hidroxi-propilamino)metil]-5 α -androsztán (1Cf) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,69 (s, 3H, 18-CH₃); 0,76 (s, 3H, 19-CH₃), 1,62 (q, 2H, NH-CH₂-CH₂); 2,86 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-); 3,79 (t, 2H, -CH₂-OH)

¹³C-NMR (CDCl₃): 12,2 (C-19); 18,0, 20,0 (C-18); 20,62, 20,75 (C-11); 22,18 (C-2); 26,80 (C-3); 29,04 (C-6); 30,52; 30,73 (C-15); 31,85 (C-4); 32,42, 32,54 (C-7); 35,19, 35,3 (C-16); 35,73 (C-10); 36,36, 36,51 (C-8); 38,71 (C-1); 38,89; 39,49 (C-12); 40,56, 41,42 (C-13); 44,66 (C-5); 46,6, 47,0 (C-17); 50,2, 50,6 (-CH₂-OH); 53,29 (C-14); 54,83, 54,99 (C-9); 56,7, 57,2 (N-CH₂-CH₂-); 64,5 (-CH₂-N);

Számolt elemanalízis adatok C₂₃H₄₁NO (347,31): C 79,47; H 11,90; N 4,03; Mért elemanalízis adatok: C 79,39; H 12,10; N 3,95.

Kitermelés: 50%. o.p.= 134-137°C.

16 α (β)-[(N,N-metil, 2'-hidroxi-etilamino)metil]-5 α -androsztán (1Cd) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,69 (s, 3H, 18-CH₃); 0,76 (s, 3H, 19-CH₃); 2,23 (s, 3H, N-CH₃); 2,50 (m, 2H, N-CH₂); 3,54 (t, 2H, -CH₂-OH)

¹³C-NMR (CDCl₃): 12,2 (C-19); 18,0, 20,0 (C-18); 20,64, 20,75 (C-11); 22,19 (C-2); 26,81 (C-3); 29,05 (C-6); 29,21 (C-4); 30,86, 32,25 (C-15); 32,42, 32,56 (C-7); 32,93, 34,12 (C-16); 35,31 (C-10); 35,77, 36,37 (C-8); 38,73 (C-1); 38,95, 39,52 (C-12); 40,56, 41,36 (C-13); 41,81 (N-CH₃); 44,92 (C-5); 47,07 (C-17); 53,06, 54,86 (C-14); 54,91, 55,03 (C-9); 58,77 (N-CH₂-CH₂-OH); 58,13 (N-CH₂-CH₂-OH); 65,17 (-CH₂-N);

Számolt elemanalízis adatok: C₂₃H₄₁NO (347,31): C 79,47; H 11,90; N 4,03; Mért elemanalízis adatok: C 79,10; H 12,0; N 3,85.

MS (m/z, rel. int.): 316/82; 257/4; 218/4; 88/100; 41/10

Kitermelés: 62%. o.p.= 154-157 °C

3 β -hidroxi-16 α ,(β)-[N-(3'-hidroxi-propilamino)metil]-5 α -androsztán (2Cf)

analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,68 (s, 3H, 18-CH₃); 0,76 (s, 3H, 19-CH₃); 1,84 (q, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2,50 (m, 2H, -NH-CH₂); 2,86 (t, 2H, -CH₂-NH); 3,56 (m, 1H, 3 α -H); 3,8 (t, 2H, -CH₂-OH)

¹³C-NMR (CDCl₃): 12,2 (C-19); 18,0, 20,0 (C-18); 21,07, 21,20 (C-11); 28,68 (C-6); 30,74 (C-2); 31,51, 31,88 (C-15); 32,32, 32,4 (C-7); 35,20, 35,25 (C-16); 35,58, 35,70 (C-8); 36,52 (C-10); 37,05 (C-4); 38,2 (C-1); 38,81, 39,41 (C-12); 40,46, 41,43 (C-13); 44,6 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 44,88 (C-5); 46,6 (C-17); 50,2 (CH₂-OH); 53,18, 54,44 (C-14); 54,59, 54,72 (C-9); 56,7 (NH-CH₂-CH₂-); 64,5 (CH₂-NH); 71,3 (C-3),

Számolt elemanalízis adatok C₂₃H₄₁NO₂ (363,31): C 75,97; H 11,37; N 3,85; Mért elemanalízis adatok: C 75,63; H 11,55; N 3,65.

Kitermelés: 85%. o.p.= 167-169°C

3 β -hidroxi-16 α (β)-[(N,N-metil, 2'-hidroxi-etilamino)metil]-5 α -androsztán

(2Cd) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,68 (s, 3H, 18-CH₃); 0,76 (s, 3H, 19-CH₃); 3,54 (m, 1H, 3 α -H); 2,23 (s, 3H, N-CH₃); 3,54 (t, 2H, -CH₂-OH); 2,52 (t, 2H, N-CH₂);

¹³C-NMR (CDCl₃): 12,2 (C-19); 18,0, 20,0 (C-18); 21,04, 21,15 (C-11); 28,64 (C-6); 30,79 (C-2); 31,47, 32,18 (C-15); 32,28, 32,41 (C-7); 32,90, 34,10 (C-16); 35,23, 35,64 (C-8); 35,71 (C10); 37,00 (C-4); 38,15 (C-1); 38,82, 39,40 (C-12); 40,56, 41,36 (C-13); 41,73, 41,79 (N-CH₃); 44,76 (C-5); 44,83 (N-CH₂-CH₂-OH); 46,91 (C-17); 52,86, 54,39 (C-14); 54,56, 54,70 (C-9); 58,1, 58,66 (N-CH₂-CH₂-OH); 65,09, 65,28 (-CH₂-N); 71,22 (C-3);

Számolt elemanalízis adatok: C₂₃H₄₁NO₂ (363,31): C 75,97; H 11,37; N 3,85; Mért elemanalízis adatok: C 75,55; H 11,45; N 3,40;

MS (m/z, rel. int.): 332/38; 254/10; 176/13; 149/20; 88/100; 43/100; 41/52.

Kitermelés: 75%. o.p.= 119-121°C

3 β -hidroxi-16 α -[N,N-(metil, 2'-hidroxi-etilamino)metil]-pregna-5-én-20-on (4Cd) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,68 (s, 3H, 18-CH₃); 0,98 (s, 3H, 19-CH₃); 2,13 (s, 3H, 21-CH₃); 2,16 (s, 3H, 25-CH₃); 2,50 (t, 2H, N-CH₂); 2,86 (m, 1H, 16-CH); 3,53 (m, 1H, 3 α -H); 3,53 (t, 2H, CH₂-OH); 5,33 (d, 1H, 6-H);

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,17 (C-18); 19,4 (C-19); 20,9 (C-16); 29,8(C-1); 31,5 (C-21); 31,6 (C-2); 31,7 (C-7); 31,9 (C-15); 35,3 (C-8); 36,5 (C-10); 37,2 (C-4); 38,9 (C-11); 41,7 (C-25); 42,2 (C-12); 44,9 (C-24); 49,9 (C-14) 55,3 (C-9); 58,4 (C-23); 59,4 (C-13), 64,8 (C-22); 70,1 (C-3); 71,6 (C-17); 121,2 (C-6); 140,7 (C-5); 208,8 (C-20);

Számolt elemanalízis adatok: C₂₅H₄₁NO₂ (387,31): C 77,46; H 10,67; N 3,62; Mért elemanalízis adatok: C 77,11; H 10,95; N 3,25;

MS (m/z, rel. int.): 372/55; 254/8; 169/7; 88/100; 43/85.

Kitermelés: 32%. o.p.= 197-199 °C

2.6.3. A 16-amido-metilidén-, illetve 16-amido-metil-származékok analitikai jellemzése

16-(acetamido-metilidén)-5 α -androsztán (1Ci) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,74 (s,3H, 18-CH₃); 0,81 (s, 3H, 19-CH₃); 2,05 (s, 3H, COCH₃); 6,66 (m, 1H, =CH-NH)

¹³C-NMR (CDCl₃): 12,2 (19-CH₃); 17,4 (18-CH₃); 20,7 (C-11); 22,1 (C-2); 23,2 (CO-CH₃); 26,7 (C-3); 28,8 (C-6); 28,9 (C-4); 29,0 (C-15); 32,3 (C-7); 35,3 (C-8); 36,3 (C-10); 38,2 (C-12); 38,6 (C-1); 40,5 (C-13); 46,6 (C-17); 46,9 (C-5); 53,8 (C-14); 54,7 (C-9), 115,3 (=CH-NH); 124,1 (C-16); 166,5 (CO)

IR (KBr, ν [cm^{-1}]): 1654 (CO); 1510 (C=C); 3310 (NH); 1450 (δNH)

MS: 329 (M^+); 314 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 270; 255;

o.p. = 255°C

16-(benzilamido-metilidén)-5 α -androsztán (1Cj) analitikai vizsgálatának eredményei

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,75 (s, 3H, 18- CH_3); 0,81 (s, 3H, 19- CH_3); 6,90 (m, 1H, = CH-NH); 7,5 (m, 5H, Ph);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 12,2 (19- CH_3); 17,4 (18- CH_3); 20,7 (C-11); 22,1 (C-2); 26,7 (C-3); 28,9 (C-6); 29,0 (C-4), 31,4 (C-15); 32,3 (C-7); 35,4 (C-8); 36,3 (C-10), 38,2 (C-12); 38,6 (C-1); 40,6 (C-13); 40,7 (C-10); 38,2 (C-12); 38,6 (C-1); 40,6 (C-13); 40,7 (C-10), 46,8 (C-17); 46,9 (C-5); 53,8 (C-14); 54,7 (C-9); 115,9 (=CH-NH); 125,1 (C-16); 128,2 (C-4'); 128,6 (C-3'); 131,6 (C-2'); 134,2 (C-1'); 163,6 (CO);

IR (KBr, ν [cm^{-1}]): 1650 (CO); 1505 (C=C);

MS: 391 (M^+); 376 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 270; 255; 105 (-CO- C_6H_5); 77 (- C_6H_5);

o.p. = 274 °C

16-(fenilacetamido-metilidén)-5 α -androsztán (1Ck) analitikai vizsgálatának eredményei

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,75 (s, 3H, 18- CH_3); 0,81 (s, 3H, 19- CH_3); 3,6 (s, 2H, CO- CH_2); 6,61 (d, 1H, = CH-NH); 6,50 (d, 1H, = CH-NH); 7,4 (m, 5H, Ph);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 12,2 (19- CH_3); 17,4 (18- CH_3); 20,6 (C-11); 22,1 (C-2); 26,7 (C-3); 28,3 (C-6); 28,9 (C-4); 29,0 (C-15); 32,2 (C-7); 35,3 (C-8); 36,3 (C-13); 38,2 (C-12); 38,6 (C-1); 40,5 (C-13); 40,7 (C-10); 43,6 (-CO- CH_2); 46,6 (C-17); 47,0 (C-5); 53,7 (C-14); 54,7 (C-9); 115,0 (=CH-NH); 125,0 (C-16); 127,5 (C-4'); 129,0 (C-3'); 129,4 (C-2'); 134,6 (C-1'); 167,3 (CO);

IR (KBr, ν [cm^{-1}]): 1650 (CO); 1505 (C=C);

MS: 405 (M^+); 287 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CO}$); 270; 255; 207; 91;

o.p. = 135°C

3 β -hidroxi-16-(acetamido-metilidén)-5 α -androsztán (2Ci) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,74 (s,3H, 18-CH₃); 0,81 (s, 3H, 19-CH₃); 2,0 (s, 3H, CO-CH₃); 3,58 (m, 1H, 3-CH); 6,63 (m, 1H, =CH-NH);

¹³C-NMR (CDCl₃): 12,2 (19-CH₃); 18,2 (18-CH₃); 21,2 (C-11); 23,2 (C-22); 28,5 (C-6); 31,2 (C-2); 31,4 (C-7), 32,1 (C-15); 35,3 (C-8); 35,5 (C-10); 36,9 (C-1); 38,0 (C-4); 38,4 (C-12); 40,6 (C-13); 43,8 (C-17); 44,7 (C-5); 53,7 (C-14); 54,3 (C-9); 71,1 (C-3); 115,7 (=CH-NH); 148,2 (C-16); 166,5 (CO);

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1650 (CO); 1505 (C=C); 3310 (NH);

o.p.= 120°C

16-(acetamido-metil)-5 α -androsztán (1Di) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (CDCl₃): 0,74 (s,3H, 18-CH₃); 0,81 (s, 3H, 19-CH₃); 2,0 (s, 3H, COCH₃); 3,15 (m, 2H, -CH₂-NH);

¹³C-NMR (CDCl₃): 170,1, 169,9 (CO); 55,2, 55,1 (9-C); 54,8, 54,7 (CH₂-NH); 53,5, 47,4 (14-C); 47,3 (5-C); 46,6, 46,4 (16-C); 46,2; 44,4 (17-C); 41,5, 40,6 (13-C); 39,7 (1-C); 39,1, 39,0 (12-C); 36,3 (10-C); 35,6, 35,3 (8-C); 32,9, 32,8 (7-C); 30,6 (4-C); 30,3 (6-C); 29,2, 29,3 (15-C); 27,1 (3-C); 23,7, 23,6 (CO-CH₃); 22,5 (2-C); 21,0, 20,9 (11-C); 18,4, 20,2 (18-C); 12,6 (19-C);

MS: 331 (M⁺); 316 (M⁺-CH₃); 281; 257; 217; 207; 74; 60;

16-(benzilamido-metil)-5 α -androsztán (1Dj) analitikai vizsgálatának eredményei

MS: 393 (M⁺); 378; 257; 217; 105; 77; 55;

2.6.4. Szteránvázas N-acil- α -aminosav-származékok analitikai jellemzése

N-acetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (1I) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (DMF): 0,74 (s,3H, 18-CH₃); 0,81 (s, 3H, 19-CH₃); 4,4 (q, 1H, 20 α -CH); 4,25 (m, 1H, 20 β -CH); 2,6 (m, 1H, 16-CH); 1,98 (s, 3H, -CO-CH₃);

¹³C-NMR (DMF): 12,0 (19-CH₃); 17,7, 17,8 (18-CH₃); 20,7 (C-11); 22,1; 22,2 (CO-CH₃); 21,9 (C-2); 26,8 (C-3); 28,9, 29,0 (C-15); 32,3, 32,5 (C-7); 35,7, 35,9 (C-8); 36,4 (C-10); 37,4 (C-4); 37,7 (C-6); 38,3 (C-1); 38,5, 38,8 (C-12); 40,6 (C-13); 41,2, 41,4 (C-16); 44,0, 44,8 (C-17); 47,2 (C-5); 53,5, 53,8 (C-14); 55,0, 55,1 (C-9); 56,2, 56,3 (C-20); 170,0, 170,1 (CO); 173,7, 173,77 (COOH);

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1700 (COOH); 1630 (C=O); 1550 (δ NH); 3345 (NH);

MS: 376; 358; 330; 257; 117; 99; 91; 79; 67;

o.p.= 140-142°C

N-fenilacetyl- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (1n) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (DMF): 0,74 (s,3H, 18-CH₃); 0,81 (s, 3H, 19-CH₃); 4,4 (q, 1H, 20 α -CH); 4,25 (m, 1H, 20 β -CH); 2,6 (m, 1H, 16-CH); 7,35 (m, 5H, Ph);

¹³C-NMR (DMF): 12,0 (19-CH₃); 17,7, 17,8 (18-CH₃); 20,9, 21,0 (C-11); 22,54 (C-2); 27,1 (C-3); 28,7, 29,2 (C-15); 29,41 (C-6); 29,44 (C-4); 32,4, 32,5 (C-7); 35,6, 35,7 (C-8); 36,6 (C-10); 38,2 (C-1); 38,7, 38,8 (C-12); 39,0, 39,1 (C-16); 41,5, 41,6 (C-13); 47,3 (C-5); 47,4, 47,5 (C-17); 53,8, 54,1 (C-14); 55,1, 55,2 (C-9); 56,2, 56,3 (C-20); 128,65, 128,67 (C-1'); 128,7, 128,8 (C-4'); 129,7, 129,8 (C-3'); 137,36, 137,39 (C-2'); 171,2, 171,3 (CO); 173,8, 173,9 (-COOH);

IR (KBr, ν [cm⁻¹]): 1700 (COOH); 1630 (C=O); 1550 (δ NH); 3345 (NH);

MS (metilezett termékre): 465; 406; 330; 257; 207; 91; 5;

o.p.= 105°C

N-acetyl- α -(3 β -hidroxi-5 α -androszta-16-il)-glicin (2l) analitikai vizsgálatának eredményei

¹H-NMR (DMF): 0,74 (s,3H, 18-CH₃); 0,81 (s, 3H, 19-CH₃); 1,96 (s, 3H, -CO-CH₃); 3,48 (m, 1H, 3-CH); 2,6 (m, 1H, 16-CH); 4,25 (m, 1H, 20 β -CH); 4,4 (q, 1H, 20 α -CH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMF): 12,4 (19- CH_3); 18,0, 18,1 (18- CH_3); 21,4, 22,0 (C-11); 22,2, 22,3 (CO- CH_3); 22,9 (C-6); 29,2, 29,3 (C-15); 31,9 (C-2); 32,0, 32,7 (C-7); 36,1, 36,2 (C-8); 37,6 (C-4); 38,7, 38,9 (C-16); 41,5, 41,7 (C-13); 44,2 (C-17); 45,3 (C-5); 54,0, 54,9 (C-14); 55,0, 56,7 (C-9); 70,4 (C-3); 170,1, 170,2 (CO); 173,9, 174,0 (-COOH);

MS: 392; 374; 346; 328; 273; 257; 161; 147; 135; 117; 99;

o.p.=158°C

N-acetil- α -(3 β -hidroxi-pregna-5-én-20-on-16-il)-glicin (4I) analitikai vizsgálatának eredményei

$^1\text{H-NMR}$ (DMF): 0,68 (s,3H, 18- CH_3); 0,98 (s, 3H, 19- CH_3); 1,98 (s, 3H, -NH-CO- CH_3); 2,13 (s, 3H, -CO- CH_3); 3,38 (m, 1H, 3-CH); 2,6 (m, 1H, 16-CH); 4,42 (m, 1H, β -CH(COOH)-); 4,64 (q, 1H, α -CH(COOH)-); 5,33 (d, 1H, 6-CH); 8,2 (d, 1H, NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMF): 14,2, 14,4 (18- CH_3); 19,7 (19- CH_3); 21,6, 21,9 (C-11); 28,01 (C-2); 29,1, 29,4 (C-7); 29,6, 29,8 (C-15); 30,4 (C-1); 31,0, 31,3 (-NH-CO- CH_3); 31,5 (CO- CH_3); 34,4 (C-4); 35,1, 35,4 (C-16); 35,7, 35,9 (C-8); 36,2 (C-10); 38,3, 38,9 (C-12); 39,3, 39,4 (C-9); 45,2, 45,5 (C-13); 55,0, 55,6 (C-14); 56,2, 57,0 (-CH(COOH)-); 70,7 (C-3); 71,4 (C-17); 121,0; 121,2 (C-6); 142,3, 142,4 (C-5); 170,86 (CO); 173,9 (COOH); 208,0, 208,9 (C-20);

o.p.=126°C

N-acetil- α -(20(R)-3 β ,20 β -dihidroxi-pregna-5-én-16-il)-glicin (5I) analitikai vizsgálatának eredményei

$^1\text{H-NMR}$ (DMF): 0,65 (s,3H, 18- CH_3); 0,98 (s, 3H, 19- CH_3); 1,15 (d, 3H, -CH(OH) CH_3); 2,13 (s, 3H, CO- CH_3); 3,36 (m, 1H, 3-CH); 2,6 (m, 1H, 16-CH); 4,45 (m, 1H, β -CH(COOH)-); 4,65 (m, 1H, α -CH(COOH)-); 5,33 (d, 1H, 6-CH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMF): 14,8, 14,9 (18- CH_3); 19,6 (19- CH_3); 21,0, 21,3 (C-11); 22,49, 22,54 (-CH(OH) CH_3); 22,6, 22,9 (-CO- CH_3); 30,6, 31,0 (C-15); 31,5, 31,9 (C-8); 32,2, 32,3 (C-2); 32,5, 32,7 (C-7); 34,6, 34,9 (C-16); 36,02 (C-10); 37,08, 37,9 (C-

1); 38,1, 38,3 (C-12); 42,38, 42,43 (C-4); 43,28, 43,82 (C-13), 50,59, 50,72 (C-9); 54,1 (C-14); 67,32 (C-17); 71,18 (C-3); 56,6, 56,7 (-CH(COOH)NH-); 61,8 (-CH(OH)CH₃); 121,1, 121,2 (C-6); 142,1, 142,2 (C-5); 170,6, 170,7 (CO); 174,3, 174,4 (COOH);

3. METODIKAI RÉSZ

3.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok

3.1.1. Katalizátorok, reagensek

A Pd(PPh₃)Cl₂ katalizátort a következő leirat alapján készítettem el:

5 mmól PdCl₂-hoz 600 ml metanolt és 10 mmól NaCl-ot adtam. Az egy órán át tartó kevertetés után homogénné váló vörösesbarna színű oldatot egy éjszakára állni hagytam. Ezután 10 mmól PPh₃-t adtam hozzá. Szinte azonnal sárga, porszerű csapadék vált ki. Kb. 10 órai kevertetés után 100 ml desztillált vizet adtam a csapadékos oldathoz a kivált NaCl oldatba vitele céljából. Újabb 1 órán át tartó kevertetés után a zagyot szűrtem. A kristályokat vákuumban szárítottam. A kapott anyagot IR spektruma és elemanalízise alapján azonosítottam.

A Rh-foszfín katalizátor prekursorát a [Rh(nbd)Cl]₂-ot (nbd = 2,5-norbornadién) a következő leirat alapján készítettem el:

700 mg RhCl₃*3H₂O 10 ml vizes-etanolos oldatához 2 ml frissen desztillált norbornadiént adtam. A reakcióelegyet 2 napig kevertettem, majd a képződő sárga kristályokat leszűrtem és kloroform - petroléter elegyből átkristályosítottam.

Az [Ir(cod)(Cl)]₂ komplexet az alábbi módszer szerint állítottam elő:

Argon áram alatt 250 mg IrCl₃*H₂O 3,75 ml vizes - 2-propanolos oldatához 0,5 ml frissen desztillált ciklooktadiént adtam, majd az oldatot pár percig szobahőfokon kevertettem. A reakcióelegyet olajfürdőn két órán át refluxáltattam,

majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át tovább kevertettem, miközben narancs színű kristályok váltak ki az elegyből. Inert szűrés után metanollal mostam a képződött komplexet, majd vákuumban szárítottam.

Az $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ komplexet a következőképpen készítettem:

150 mg $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ komplexet oldottam 150 mg Na_2CO_3 metanolos oldatában, majd az elegyet refluxáltattam két órán keresztül. A keletkezett sárga kristályokat szűrtem, vízzel mostam, majd vákuumban szárítottam.

A katalizátorokhoz felhasznált foszfinok (Bu_3P , Ph_3P , diphos, diop) kereskedelmi termékek (Fluka, Aldrich). A transzfer-hidrogénezésnél alkalmazott foszfinokat prof. C.Bianchini (Firenzei Egyetem) bocsátotta rendelkezésemre.

A kísérletekhez az alap-szteroidokat- az egy vagy több telítetlen kötést tartalmazó androsztán és pregnán származékokat - a Richter Gedeon Rt. munkatársai készítették.

A használt diolokat, aminoalkoholokat, ketonokat argon alatti desztillációval tisztítottam, ill. alt. tisztaságú szilárd aminoalkoholokat és karbonsavamidokat használtam.

3.1.2. Oldószerek, gázok

A kísérletekhez alkalmazott oldószerek általában Reanal-vegyszerek voltak. A dioxánt, tetrahidrofuránt Na_2SO_4 -tal szárítottam, majd fém Na és benzofenon jelenlétében refluxáltattam. A transzfer-hidrogénezéshez használt propán-2-olt, valamint a ciklopentanolt CaO-ról desztilláltam. Vízmentesítés után az oldószert argon alatt desztilláltam.

Az előállított származékok kinyerésére és tisztítására alt. tisztaságú oldószereket (hexán, etilacetát, aceton, metanol stb.) alkalmaztam.

A kísérleti munka folyamán felhasznált anyagok beméréséhez szükséges inert körülmények biztosítását szolgáló argont "DEDUX" töltetű oszlopon

oxigénmentesítettem, majd szilikagéllel és foszforpentoxiddal töltött csöveken keresztülvezetve szárítottam.

A nagynyomású szénmonoxidot a MÁFKI munkatársai állították elő, a nagynyomású hidrogént a Budapesti Vegyiművektől vásároltuk. A nagynyomású $\text{CO:H}_2 = 1:1$ mólarányú gázelegyet munkatársaim segítségével állítottam elő.

3.2. A kísérletek kivitelezése és a származékok kipreparálása

A nyomás alatt végzett kísérleteket 30 ml űrtartalmú, saválló acélból készült, mágneses keverővel ellátott autoklávban végeztem. Az adott hőfokot szabályozórendszerrel összekapcsolt olajfürdővel biztosítottam. Az intenzív gázfolyadék keveredés elősegítése érdekében IKA- COMBIMAG RCT típusú fűthető mágneses keverőt alkalmaztam.

A reakciókhoz felhasznált katalizátorok oldatban oxigénre érzékenyek, ezért a kísérletek reprodukálhatóságának biztosítása céljából inert bemérési módszert alkalmaztam.

3.2.1. Alkoxikarbonilezés diol és CO jelenlétében

Az autoklávba bemértem 1,5 mmól szteroidot és 0,075 mmól $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizátort. Az autoklávot egy hollandi anyás csatlakozó és egy T-furatú csap segítségével szilikongumis mintacsővel ellátott Schlenk csővel kötöttem össze, argonnal átöblítettem, majd vákuum alá helyeztem. A Schlenk csövet argon alá helyeztem és 10 ml THF-et valamint 20 mmól diolt injektáltam az edénybe, majd az elegyet a T-csapon keresztül az autoklávba szívattam. Az autoklávot lezárva acélkapilláris segítségével a nagynyomású szénmonoxidot tartalmazó palackhoz kapcsoltam. A vezeték leöblítése után a nyomást a kívánt értékre állítottam be az autoklávban, majd azt a megfelelő hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztem. A reakcióelegyet adott ideig kevertettem, végül az autoklávot lehűtöttem, nyomás

mentésíttem és az elegyet gázkromatográfiás elemzés után feldolgoztam. A reakcióelegy feldolgozása szilikagél oszlopon kromatográfiás úton történt.

3.2.2. Hidro-aminometilezés aminoalkoholok jelenlétében

Az autoklávba 1,5 mmól szteroidot és 0,0375 mmól $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ -ot mértem be. Az autoklávot egy hollandi anyás csatlakozó és egy T-furatú csap segítségével szilikongumis mintacsővel ellátott Schlenk csővel kötöttem össze, argonnal átöblítettem, majd vákuum alá helyeztem. A Schlenk csövet argon alá helyeztem és 10 ml benzolt, 0,15 mmól Bu_3P -t valamint 3 mmól aminoalkoholt injektáltam az edénybe, majd az elegyet a T-csapon keresztül az autoklávba szívattam. (Szilárd foszfinok, valamint szilárd aminoalkoholok esetében ezeket az autoklávba mértem be). Az autoklávot lezárva acélkapilláris segítségével a nagynyomású $\text{CO}:\text{H}_2$ szintézisgázt tartalmazó palackhoz kapcsoltam. A vezeték leöblítése után a nyomást a kívánt értékre állítottam be az autoklávban, majd azt a megfelelő hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztem. A reakcióelegyet adott ideig kevertettem, végül az autoklávot lehűtöttem, nyomás mentésíttem és az elegyet gázkromatográfiás elemzés után feldolgoztam. A reakcióelegy feldolgozása szilikagél oszlopon kromatográfiás úton történt.

3.2.3. Hidroformilezés karbonsavamidok jelenlétében

Az enamid származékképzés annyiban tér el az aminoalkoholok jelenlétében végzett hidro-aminometilezéstől, hogy az aminoalkohol helyett 3 mmól karbonsavamidot mértem be az autoklávba. A származékok kinyerése szintén szilikagél oszlopon, kromatográfiás úton történt.

3.2.4. Hidroformilezés-amidokarbonilezés

Az amidokarbonilezési reakciókban kétfémes katalizátorrendszert használtam; a karbonsavamidok jelenlétében végzett hidroformilezéstől annyiban tér el, hogy a Rh- katalizátor mellett $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ is jelen van a reakcióban.

A termékek kipreparálásánál a következőképpen jártam el: a reakcióelegyhez 10 ml 5%-os nátrium-karbonát oldatot és 30 ml etilacetátot adtam, majd a vizes fázist elválasztottam és a szerves fázist 20 ml desztillált vízzel átmostam. A két vizes fázist 20 ml foszforsavval savanyítottam és 4x40 ml kloroformmal extraháltam. A kloroformos fázist magnézium-szulfáton szárítottam, szűrtem és vákuumban bepároltam, majd a terméket kristályosítással nyertem ki.

3.2.5. Transzfer-hidrogénezés

A transzfer- hidrogénezési kísérleteket termosztált, 50 ml-es, három nyakú üvegreaktorban végeztem, folyamatos argon áram alatt. A visszacsöpögő hűtővel, argon bemenettel, gumiszepetummal és mágneskeverővel ellátott reaktorba argon áram alatt propán-2-olt (35 ml) mértem be. Az $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ (0,01 mmól) bemérését a PNP* ligandum (0,02 mmól) hozzáadása követte. A keletkezett világos-sárga oldatot 60°C -ra melegítettem, 10 percig kevertettem az adott hőfokon, majd hozzámértem a szubsztrátumot (1 mmól).

3.3. Az előállított termékek műszeres analitikai vizsgálata

A katalitikus kísérletekben a reakciók konverzióit és a termékeloszlást gázkromatográfiás úton határoztam meg. A GC felvételek Hewlett-Packard (Palo Alto, CA) 5830 és Shimadzu GC-14A típusú készülékekkel készültek.

Shimadzu GC-14A készülék adatai:

- kolonna: HP-17, 10m x 0,2 mm, 0,2 μm filmvastagság
- fűtési program: 150°C -tól 280°C -ig, $10^\circ \text{C}/\text{perc}$ fűtési sebesség
- detektor: lángionizációs

-vivógáz: argon, térfogata 2 cm³/perc

Hewlett Packard 5830 készülék adatai:

-kolonna: Ov-1,5 m x 0,5 mm, 0,5 µm filmvastagság

-fűtési program: 150 °C-tól 300 °C-ig, 10 °C/perc fűtési sebesség

-detektor: FID, hőmérséklete 250 °C

-vivógáz: argon, térfogata 2 cm³/perc

Transzfer-hidrogénezési kísérletek esetében a konverziót valamint az ee-t szintén gázkromatográfia segítségével mértem, ez esetben a készülék Hewlett Packard 5890 II volt, melynek adatai:

-kolonna: MEGADEX DMP β (DIMETIL PENTIL BETA CDX), 25 m x 0,25 mm, 0,25 µm filmvastagság

-fűtési program: szubsztrátumtól függően

-detektor: FID

-vivógáz: hélium

A termékek azonosítása GC-MS, MS, IR, Op, ¹H- és ¹³C-NMR vizsgálatokkal történt. A GC-MS spektrumok Hewlett-Packard 5971 A tömegszelektív detektoros gázkromatográfyon, a szilárd minták tömegspektrumai VG 16F tömegspektrométeren készültek.

Az infravörös spektrumok Carl Zeiss gyártmányú SPECORD IR-75 típusú, kétfényutas spektrofotométerrel készültek. A kristályos anyagok elemzése KBr pasztillában történt.

Az ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokat TMS belső standarddal CDCl₃ valamint DMF oldószerben VARIAN UNITY 300 spektrométeren, 300, illetve 75,4 MHz-en készítették kollégáim.

A szerkezet egyértelmű meghatározása kétdimenziós NMR technikák (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HETCOR), valamint a polarizáció-transzferen alapuló módszerek (DEPT) segítségével történt.

4. ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi évtizedekben a katalitikus kémia egyik kihívó, reagálásra készítő problémáját a szelektív szintézisek megvalósítása jelentette. Ily módon került mindinkább előtérbe a homogénkatalitikus reakciók tanulmányozása, mivel ezen reakciók segítségével jónéhány területen kedvezőbb eredményeket sikerült elérni, mint a heterogén rendszerekkel.

A homogénkatalitikus folyamatok ipari alkalmazásakor az előnyök mellett - a reakciók nagy kemo-, regio- és sztereoselektivitása, illetve magas konverzió - azonban figyelembe kell venni a katalizátorok drágaságát és nehéz regenerálhatóságát, így érthetővé válik, hogy a gyakorlati alkalmazás nem növekedett a kutatással egyenlő mértékben. Gazdaságos alkalmazásra talált ellenben a gyógyszeriparban, a különböző biológiailag aktív molekulák szintézise során, például a szteroid típusú gyógyszerek gyártásakor.

Doktori munkám alapvető célkitűzése az volt, hogy néhány szteroid vegyületet új funkciós csoportokkal lássak el homogénkatalitikus reakciók segítségével. Dolgozatom első részében a szteroidokkal ezidáig végzett homogénkatalitikus reakciókat rendszereztem, valamint röviden ismertettem az általam alkalmazott reakciótípusokat.

Kísérleti munkám során Δ^{16} androsztán és pregnán származékok hidroalkoxikarbonilezését, hidro-aminometilezését, amidokarbonilezését, valamint transzfer-hidrogénezését vizsgáltam. Elért eredményeim a következő pontokban foglalhatók össze:

1. Előállítottam 5 új hidroxizsír származékot palládium-katalizált karbonilezési reakcióval, diolok jelenlétében. Bár a többi esetben nem sikerült a termékeket tiszta állapotban elkülöníteni, az analitikai vizsgálatok igazolták az új funkciós csoportok beépülését.

Megállapítottam, hogy Pd(0) komplexek nem katalizálják a reakciót, míg Pd(II) jelenlétében jó hozammal keletkeznek a termékek. Magas kemo- és regioszelektivitást figyeltem meg, főtermék minden esetben a 16 α -izomer, melyet NMR mérések segítségével bizonyítottam.

Vizsgáltam a hőmérséklet és CO nyomás változásának reakciósebességre gyakorolt hatását. Azt tapasztaltam, hogy az utóbbi nincs jelentős hatással a reakciósebességre, míg a reakciósebesség jelentősen nőtt a hőmérséklet emelésével.

Diészter keletkezése még több napos reakcióidő, valamint diolra számított nyolcszoros szteroid felesleg alkalmazásakor sem volt megfigyelhető.

2. Több lépésből álló ródiium-katalizált hidrido-aminometilezési reakciók útján új hidroxil-aminometil származékokat szintetizáltam aminoalkoholok jelenlétében. Megállapítottam, hogy ily módon szabad funkciós csoporttal rendelkező szteroidok előállítására nyílik lehetőség.

Minden esetben magas kemo- és regioszelektivitást tapasztaltam; a négy lehetséges izomerből csak a 16-hidroxil-aminometil szteroidok keletkeztek.

Vizsgáltam, hogy a ródiiumhoz kapcsolódó foszfin ligandum jellege hogyan befolyásolja a reakció sztereokémiáját. Megállapítottam, hogy a bázikusabb foszfin ligandum esetében nőtt a sztereoselektivitás.

Megállapítást nyert az a tény, hogy 3 β -hidroxil-pregna-5,16-dién-20-on - mint szubsztrátum - esetében a 17-es pozícióban levő szubsztituens nagy térkitöltése miatt közvetlen hatással van a sztereoselektivitásra, így gyakorlatilag csak a 16 α izomer a reakciótermék. Mindezt NMR mérésekkel bizonyítottam.

Megállapítottam, hogy Pd-komplex által katalizált alkoxikarbonilezési reakcióban nem lehet észter származékokat szintetizálni aminoalkoholok jelenlétében. Ezt annak tulajdonítottam, hogy az aminoalkohol amino csoportja "mérgezi" a katalizátort, és egy katalitikusan inaktív Pd-komplex kialakulásához vezet.

3. Amido-metilidén származékokat állítottam elő ródiium-katalizált aminometilezési reakciók útján, amidok jelenlétében. Megfigyeltem, hogy bázikus foszfin-ligandumok alkalmazásakor a telítetlen termékek gyors redukciója megy végbe.

4. Co-Rh kétfémes katalizátorrendszer alkalmazásával lehetőségem nyílt kiváló hozammal, kemoszelektív reakciókban új, aminosav oldalláncot tartalmazó szteroidok szintézisére. A képződött származékok az oldalláncban új királis szénatomot tartalmaznak.

Megállapítottam, hogy az aminosav részlet a 16-os helyzetbe épül be, tehát a reakciók regioszelektívek.

Vizsgáltam a reakció diasztereoselektivitását az alkalmazott foszfin ligandum függvényében, és megállapítottam, hogy az epimer elegy összetétele nem függ a ligandumtól azonos Co/Rh arány mellett.

Megállapítást nyert, hogy a sztereoselektivitást befolyásolja a két fém aránya.

5. $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ komplexből és három különböző, optikailag tiszta királis aminodifoszfin ligandumból kialakult katalizátorrendszereket használtam különböző prokirális, illetve α,β -telítetlen ketonok transzferhidrogénezéséhez, propán-2-olt alkalmazva hidrogén donorként. Megállapítást nyert, hogy mind a királis szénatomon levő szubsztituens, mind

az aminodifoszfín ligandum foszfor atomján levő szubsztituens befolyásolja a konverziót, a reakció kemo- és enantioszelektivitását.

Megállapítottam, hogy bár az egyszerű vegyületek esetében sikeresen alkalmazhatók az Ir/PNP* rendszerek kemo-és enantioszelektív transzferhidrogénezési reakciókban, ezek az átmenetifém katalizátorok nem alkalmasak a már bonyolult, nagy molekulájú szteroidok hasonló reakcióinak aktiválására.

IRODALOMJEGYZÉK:

- [1] H.J.E. Loewenthal: *Tetrahedron*, 6 (1959) 269.
- [2] R. L. Augustin: *Organic Reaction in Steroid Chemistry*, Vol. 1, J. Fried and J.A. Edwards, Eds., Van Nostrand Reinhold Company, New York, (1972) 111.
- [3] R. L. Augustin, *Adv. Catal.*, 25 (1976) 56.
- [4] C. Djessari, J. Gutzwiller: *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 4537.
- [5] W. Voelter, C. Djessari: *Chem. Ber.*, 101 (1968) 58.
- [6] A.J. Birch, K.A.M. Walker: *J. Chem. Soc. C*, (1966) 1894.
- [7] Y.J. Abul-Hajj: *Steroids*, 18 (1971) 281.
- [8] N.M. Goncharova, G.S. Grinenko: *Khim.-Farm. Zh.*, 14 (1980) 61.
- [9] I. Jardine, F.J. McQuillin: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1969) 503.
- [10] P. Abley, I. Jardine, F.J. McQuillin: *J. Chem. Soc. C* 5 (1971) 840.
- [11] L. Kollár, S. Törös, B. Heil, Z. Tuba: *J. Mol. Catal.*, 47 (1988) 33.
- [12] R. Skoda-Földes, L. Kollár, A. Arcadi: *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 101 (1995) 37.
- [13] J.W. Suggs, S.D. Cox, R.H. Crabtree, J.M. Quirk: *Tetrahedron Lett.*, 23 (1981) 303.
- [14] S. Nishimura, K. Tsuneda: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 42 (1969) 852.
- [15] S. Nishimura, T. Ichino, A. Akimoto, K. Tsuneda: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 46 (1973) 279.
- [16] S. Nishimura, O. Yumoto, K. Tsuneda, H. Mori: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 48 (1975) 2603.
- [17] S. Nishimura, T. Ichino, A. Akimoto, K. Tsuneda, H. Mori: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 48 (1975) 2852.
- [18] Y.M.Y. Haddad, H.B. Henbest, J. Husbands, T.R.B. Mitchell: *Proc. Chem. Soc.*, (1964) 361.
- [19] P.A. Browne, D.N. Kirk: *J. Chem. Soc. C*, (1969) 1653.
- [20] J.C. Orr, M. Mersereau, A. Sanford: *J. Chem. Soc. D* 3 (1970) 162.

- [21] S. Tőrös, L. Kollár, B. Heil, L. Markó: *J. Org. Chem.*, 255 (1983) 377.
- [22] Gy. Göndös, J.C. Orr: *J. Chem. Soc. D*, (1982) 1238.
- [23] Gy. Göndös, L. Gera, M. Bartók, J.C. Orr: *J. Organomet. Chem.*, 373 (1989) 365.
- [24] A.L. Nussbaum, T.L. Popper, E.P. Oliveto, S. Friedman, I. Wender: *J. Am.Chem. Soc.*, 81 (1959) 1228.
- [25] P.F. Beal, M.A. Rebenstorf, J.E. Pike: *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959) 1231.
- [26] R. Skoda-Földes, L. Kollár, B. Heil, Gy. Gálik, Z. Tuba, A. Arcadi: *Tetrahedron: Asymm.*, 2 (1991) 633.
- [27] L. Kollár, R. Skoda-Földes, S. Mahó, Z. Tuba: *J. Organomet. Chem.*, 453 (1993) 159.
- [28] S. Tőrös, I. Gémes-Pécsi, B. Heil, S. Mahó, Z. Tuba: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1992) 858.
- [29] S. Tőrös, L. Kollár, B. Heil, Z. Tuba: *XIIIth International Conference on Organometallic Chemistry*, Torino, 1988 szept.
- [30] S. Tőrös, B. Heil, Gy. Gálik, Z. Tuba: *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 3667.
- [31] L. Kollár, Z. Szarka, J. Horváth, Z. Tuba: *Tetrahedron Lett.*, 38 (1997) 4467.
- [32] R. Skoda-Földes, Z. Csákai, L. Kollár, G. Szalontai, J. Horváth, Z. Tuba: *Steroids* 60 (1995) 786.
- [33] P.G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar: *Tetrahedron Lett.*, 35 (1994) 2405.
- [34] E. Bernocchi, S. Cacchi, P.G. Ciattini, E. Morera, G.Ortar: *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 3073.
- [35] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar: *Tetrahedon Lett.*, 25 (1984) 2271.
- [36] P.G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar: *Tetrahedron Lett.*, 32 (1991) 1579.
- [37] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar: *Tetrahedon Lett.*, 25 (1984) 4821.
- [38] A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, L. Caglioti, F. Marinelli: *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 2463.
- [39] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar: *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 1109.

- [40] R. Skoda, L. Kollár, A. Arcadi: *9th International Symposium on Homogeneous Catalysis*, Jerusalem, 21-26.08.1994.Proc.A-79.
- [41] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar: *Synthesis*, 4 (1986) 320.
- [42] F. Orsini, F. Pelizzoni: *Synth. Commun.*, 17 (1987) 1389.
- [43] R. Skoda-Földes, L. Kollár, F. Marinelli, A. Arcadi: *Steroids*, 59 (1994) 691.
- [44] L.S. Liebeskind, R.W. Fengl: *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 5359.
- [45] P.G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar: *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 1889.
- [46] R. Skoda-Földes, Z. Csákai, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba: *Steroids*, 60 (1995) 812.
- [47] R. Skoda-Földes, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba: *Steroids*, 60 (1995) 791.
- [48] B.M. Choudary, M.L. Kantam: *J. Mol. Catal.*, 36 (1986) 343.
- [49] Y. Lin, D. Ma, X. Lu: *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987) 3115.
- [50] C.J. Love, F.J. McQuillin: *J.Chem.Soc., Perkin Trans.*, 21 (1973) 2509.
- [51] M. Mandai, T. Matsumoto, M. Kawada, J. Tsuji: *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 1326.
- [52] Y. Ichinohe, H. Sakamaki, N. Kameda: *Chem. Lett.*, 8 (1978) 835.
- [53] H.M. Colquhoun, D.J. Thompson, M.V. Twigg: *Carbonylation, Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Plenum Press, New York, 1991.
- [54] G.W. Parshall, S.D. Ittel: *Homogeneous Catalysis*, Wiley, New York, 1992.
- [55] A. Mortreux, F. Petit: *Industrial Applications of Homogeneous Catalysis*, Reidel, Dordrecht, 1988.
- [56] R.F. Heck: *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, 1985.
- [57] J. Tsuji: *Palladium Reagents and Catalysis*, Wiley, 1995.
- [58] J. Falbe: *J. Organomet. Chem.*, 94 (1975) 213.
- [59] J. F. Knifton: *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 793.
- [60] L.J. Kehoe, R.A. Shell: *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 2846.

- [61] A. Scrivanti, R. Chinellato, U. Matteoli: *J. Mol. Cat.*, 84 (1993) L141.
- [62] A. Scrivanti, G. Menchi, U. Matteoli: *J. Mol. Cat. A Chem.*, 96 (1995) 223.
- [63] K. Bittler: *Angew. Chem.*, 82, (1968) 352.
- [64] Y. Sugi: *Chem. Ind.*, (1975) 397.
- [65] T. Hiyama, N. Wakasa, T. Kusumoto: *Synlett*, (1991) 569.
- [66] G. Consiglio, P. Pino: *Chimia*, 30 (1976) 3; *Chimia*, 27 (1973) 9.
- [67] G. Consiglio: *Helvetica Chimica Acta*, 59 (1976) 10.
- [68] G. Consiglio, C. Botteghi, C. Salomon, P. Pino: *Angew. Chem.*, 85 (1973) 663.
- [69] R.F. Heck, D.S. Breslow: *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 4023.
- [70] S.B. Fergusson, H. Alper: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 1349.
- [71] W. Reppe: *Experientia*, 5 (1949) 93.
- [72] W. Reppe, H. Kindler: *Liebigs Ann. Chem.*, 582 (1953) 148.
- [73] A.F. Iqbal: *Helv. Chim. Acta*, 45 (1971) 1440.
- [74] R.M. Laine: *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 3370.
- [75] K. Murata, A. Matsuda, T. Matsuda: *J. Mol. Catal.*, 23 (1984) 121.
- [76] T. Baig, P. Kalck: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1992) 1373.
- [77] T. Baig, J. Molinier, P. Kalck: *J. Organomet. Chem.*, 455 (1993) 219
- [78] J.F. Knifton: *Catal. Today*, 36 (1997) 305.
- [79] H. Schaffrath, W. Keim: *J. Mol. Catal. A Chem.*, 140 (1999) 107.
- [80] A. L. Lapidus, A. P. Rodin, L. Y. Brezhnev, I. G. Pruidze, B. I. Ugrak: *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.*, (1990) 1448; *Chem. Abstr.*, 113 (1990) 171.812.
- [81] Eur. Patent No. EP 457 386 (1991).
- [82] UK Patent No. UK 2 113 210 A (1983).
- [83] Eur. Patent No. EP 240 193 (1987).
- [84] I. Ojima, Z. Zhang: *Organometallics*, 9 (1990) 3122.
- [85] D.L. Boger, R.M. Borzilleri, S. Nukui: *J. Org. Chem.*, 61 (1996) 3561.

- [86] K. Burgess, D. Lim, C.I. Martinez: *Angew. Chem.*, 108 (1996) 1162; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 35 (1996) 1077.
- [87] K. Izawa: *J. Synth. Org. Chem.*, 46 (1998) 218.
- [88] M. Beller, H. Fischer, P. Gross, T. Gerdau, H. Geissler, S. Bogdanovic (Hoechst AG), DE-4415712 (1995); E. Drent, E. Kragtwijk (Shell), GB-2252770 (1991).
- [89] I. Ojima: *Chem. Rev.*, 88 (1988) 1011.
- [90] J.F. Knifton: *Amidocarbonylation in Applied Homogeneous Catalysis with Metal Complexes* (Eds.:B. Cornils, W.A. Hermann), VCH, Weinheim (1996)
- [91] H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1971) 1540.
- [92] J.J. Parnaud, G. Campari, P. Pino: *J. Mol. Catal.*, 6 (1979) 341.
- [93] K. Hirai, Y. Takahashi, I. Ojima: *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 2491.
- [94] I. Ojima, K. Hirai, M. Fujita, T. Fuchikami: *J. Organomet. Chem.*, 279 (1985) 203.
- [95] H. Wakamatsu: *Sekiyu Gakkai Shi*, 17 (1974) 105.
- [96] R. Stern, A. Hirschauer, D. Commerenc, Y. Chauvin: U.S.Pat. 4264515 (1981).
- [97] I.T. Horváth, G. Bor, M. Garland, P. Pino: *Organometallics*, 55 (1986); I.T. Horváth, G. Bor, P. Pino: *XIIIth Int. Conf. Organometallic Chem.*, Vienna, Sept. 9-13, 1983, Abstract 336.
- [98] G. Bor: *Pure & Appl. Chem.*, 58, 4, (1986) 543.
- [99] F. Spindler, G. Bor, U. Dietler, P. Pino: *J. Organomet. Chem.*, 213 (1981) 303.
- [100] E. Jagers, H.-P. Koll (Hoechst AG), EP-338330 1989 [Chem. Abstr. 1990, 112, 77951 z]
- [101] M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler: *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 36 13/14 (1997) 1494.

- [102] M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller: *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 135 (1998) 23.
- [103] G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali: *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1051.
- [104] H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori, I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, New York, 1993.
- [105] R. Noyori: *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley, New York, 1994.
- [106] R. Noyori, S. Hashiguchi: *Acc. Chem. Res.*, 30 (1997) 97.
- [107] H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh: *Organometallics*, 10 (1991) 500.
- [108] K. Mashima, T. Akutagawa, X. Zhang, H. Takaya, T. Taketomi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa: *J. Organomet. Chem.*, 428 (1992) 213.
- [109] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori: *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 7562.
- [110] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori: *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 2675.
- [111] C. Bianchini, E. Farnetti, M. Graziani, M. Peruzzini, A. Polo: *Organometallics*, 12 (1993) 3753.
- [112] C. Bianchini, E. Farnetti, M. Graziani, G. Nardin, A. Vacca, F. Zanobini: *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 9190.
- [113] C. Bianchini, M. Peruzzini, E. Farnetti, J. Kaspar, M. Graziani: *J. Organomet. Chem.*, 488 (1995) 91.
- [114] C. Bianchini, E. Farnetti, L. Glendenning, M. Graziani, G. Nardin, M. Peruzzini, E. Rocchini, F. Zanobini: *Organometallics*, 14 (1995) 1489.
- [115] C. Bianchini, L. Glendenning, M. Peruzzini, G. Purches, E. Farnetti, M. Graziani, G. Nardin: *Organometallics*, 16 (1997) 4403.
- [116] L. Sacconi, R. Morassi: *J. Chem. Soc. A*, (1969) 2904.
- [117] L. Sacconi, R. Morassi: *J. Chem. Soc. A*, (1971) 492.
- [118] M. Di Vaira, S. Midollini, L. Sacconi: *Inorg. Chem.*, 17 (1978) 816.

- [119] A. Bianchi, P. Dapporto, G. Fallani, C.A. Ghilardi, L. Sacconi: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1973) 1973.
- [120] I. Bertini, L. Sacconi, R. Morassi: *Coord. Chem. Rev.*, 11 (1973) 343.
- [121] C. Bianchini, P. Innocenti, D. Masi, M. Peruzzini, F. Zanobini: *Gazz. Chim. Ital.*, 122 (1992) 461.
- [122] A. Marchi, L. Marvelli, R. Rossi, L. Magon, L. Uccelli, V. Bertolasi, V. Ferretti, F. Zanobini: *J. Chem. Soc. , Dalton Trans.*, (1993) 1281.

Mellékletek:

- 1. melléklet** 16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-5 α -androsztán (**2a**) ¹H-NMR spektruma
- 2. melléklet** 16 α - (2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-5 α -androsztán (**2a**) ¹³C-NMR spektruma
- 3. melléklet** 16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-5 α -androsztán (**2a**) DEPT spektruma
- 4. melléklet** 16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-5 α -androsztán (**2a**) ¹H-¹H NOESY spektruma
- 5. melléklet** 16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-5 α -androsztán (**2a**) HETCOR spektruma
- 6. melléklet** 16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-5 α -androsztán (**2a**) IR spektruma
- 7. melléklet** 16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-androszt-5-én (**3a**) ¹H-NMR spektruma
- 8. melléklet** 16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-androszt-5-én (**3a**) ¹³C-NMR spektruma
- 9. melléklet** 16 α -(2'-hidroxi-etil-karboxilát)-3 β -hidroxi-androszt-5-én (**3a**) IR spektruma
- 10. melléklet** 3 β -hidroxi-16 α (β)-[N,N-metil,2'-hidroxi-etilamino)metil]-5 α -androsztán (**2Cd**) ¹H-NMR spektruma
- 11. melléklet** 3 β -hidroxi-16 α (β)-[N,N-(metil,2'-hidroxi-etilamino)metil]-5 α -androsztán (**2Cd**) ¹³C-NMR spektruma
- 12. melléklet** 3 β -hidroxi-16 α (β)-[N,N-(metil,2'-hidroxi-etilamino)metil]-5 α -androsztán (**2Cd**) ¹H-¹H COSY spektruma
- 13. melléklet** 16 α ,(β)-[N-(3'-hidroxi-propilamino)metil]-5 α -androsztán (**1Cf**) ¹H-NMR spektruma
- 14. melléklet** 3 β -hidroxi-16 α -[N,N-(metil,2'-hidroxi-etilamino)metil]-pregna-5-én-20-on (**4Cd**) ¹H-NMR spektruma

- 15. melléklet** 3 β -hidroxi-16 α -[N,N-(metil,2'-hidroxi-etilamino)metil]-pregna-5-én-20-on (**4Cd**) ¹³C-NMR spektruma
- 16. melléklet** 3 β -hidroxi-16 α -[N,N-(metil,2'-hidroxi-etilamino)metil]-pregna-5-én-20-on (**4Cd**) DEPT spektruma
- 17. melléklet** 16-(acetamido-metilidén)-5 α -androsztán (**1Ci**) GC-MS spektruma
- 18. melléklet** 16-(acetamido-metilidén)-5 α -androsztán (**1Ci**) ¹H-NMR spektruma
- 19. melléklet** 16-(acetamido-metilidén)-5 α -androsztán (**1Ci**) ¹³C-NMR spektruma
- 20. melléklet** 16-(acetamido-metilidén)-5 α -androsztán (**1Ci**) IR spektruma
- 21. melléklet** 16-(acetamido-metil)-5 α -androsztán (**1Di**) GC-MS spektruma
- 22. melléklet** 16-(fenilacetamido-metilidén)-5 α -androsztán (**1Ck**) ¹H-NMR spektruma
- 23. melléklet** 16-(fenilacetamido-metilidén)-5 α -androsztán (**1Ck**) ¹³C-NMR spektruma
- 24. melléklet** 16-(fenilacetamido-metilidén)-5 α -androsztán (**1Ck**) IR spektruma
- 25. melléklet** N-acetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (**1I**) MS spektruma
- 26. melléklet** N-acetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (**1I**) ¹H-NMR spektruma
- 27. melléklet** N-acetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (**1I**) ¹³C-NMR spektruma
- 28. melléklet** N-acetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (**1I**) IR spektruma
- 29. melléklet** N-fenilacetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (**1n**) GC-MS spektruma
- 30. melléklet** N-fenilacetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (**1n**) ¹H-NMR spektruma
- 31. melléklet** N-fenilacetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (**1n**) ¹³C-NMR spektruma
- 32. melléklet** N-fenilacetil- α -(5 α -androszta-16-il)-glicin (**1n**) IR spektruma
- 33. melléklet** N-acetil- α -(3 β -hidroxi-5 α -androszta-16-il)-glicin (**2I**) MS spektruma
- 34. melléklet** N-acetil- α -(3 β -hidroxi-5 α -androszta-16-il)-glicin (**2I**) IR spektruma
- 35. melléklet** N-acetil- α -(20(*R*)-3 β ,20 β -dihidroxi-pregna-5-én-16-il)-glicin (**5I**) ¹H-NMR spektruma

36. melléklet N-acetil- α -(20(*R*)-3 β ,20 β -dihidroxi-pregna-5-én-16-il)-glicin (**5I**)

¹³C-NMR spektruma

37. melléklet N-acetil- α -(20(*R*)-3 β ,20 β -dihidroxi-pregna-5-én-16-il)-glicin (**5I**) IR

spektruma

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

I. Előzmények és célkitűzés

Az utóbbi néhány évtizedben a homogénkatalitikus szintézisek látványos fejlődésen mentek keresztül és mindinkább nagyobb teret hódított ezen folyamatok ipari alkalmazása. Érthető ez, ha figyelembe vesszük, hogy az új technológiák kidolgozásakor egyik alapvető igény a folyamatok gazdaságosságán túl az, hogy a lehető legkevesebb melléktermék keletkezésével valósítsák meg a gyakorlati jelentőségű vegyületek szintézisét. Mindez kivitelezhető szelektív reakciók segítségével, melyekhez a legkézenfekvőbb megoldást a homogénkatalitikus reakciók szolgálják, hiszen kis mennyiségű, katalitikus aktivitással rendelkező átmenetifém komplexek alkalmazásával lehetőség nyílik a kiindulási anyagok magas hozammal történő átalakítására kemo-, regio- és sztereoszelektív reakciók útján. A hetvenes évektől komoly nemzetközi versengés indult meg a minél nagyobb szelektivitást eredményező katalizátorok szintézise terén, és egyre biztatóbb eredmények születtek az aszimmetrikus reakciókat alkalmazó folyamatok során. Bebizonyosodott, hogy kis mennyiségű optikailag aktív katalizátorok alkalmazásával királis információ vihető át a képződő termék nagy mennyiségére. Újabb kihívást jelentett a kutatók számára a minél hatékonyabb királis ligandumok előállításának, miután kiderült, hogy az optikai hozam jelentősen függ a katalízis során alkalmazott ligandum szerkezetétől. Továbbá az érdeklődés középpontjába kerültek a két- vagy többfémes homogén rendszerek, ezek hatékonyságának vizsgálata főleg olyan folyamatokban, melyek egymást követő, több lépéses reakciókból állnak. A homogén katalízis eszköztárának finomkémiai szintézisekre való alkalmazásával lehetőség nyílt arra is, hogy olyan biológiai aktivitással rendelkező molekulákat szintetizáljanak, melyek klasszikus módszerekkel nem, vagy nagyon körülményesen állíthatók elő.

Munkám során érdeklődésem az önmagukban is biológiai aktivitással rendelkező szteroidok felé fordult, és alapvető célkitűzésem az volt, hogy a szteroid

alapvegyületeket új funkciós csoportokkal lássam el. Kísérleteim alapjául a Veszprémi Egyetem Szerves Kémia Tanszékén eddig elért eredmények, tapasztalatok szolgáltak. Egyszerű molekulák esetében már alkalmazott homogénkatalitikus reakciók útján új szteránvázas vegyületeket szintetizáltam.

A vizsgált reakciók nagy előnye rendkívüli szelektivitásukban rejlik. Bár a hidroformilezés az egyik legrészletesebben vizsgált reakció, szteroidok homogénkatalitikus hidroformilezésére vonatkozóan kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre, és még kevesebb publikáció jelent meg olyan katalitikus szintézisekről, melyekben szteroidokat funkcionáltak több lépésből álló folyamat során.

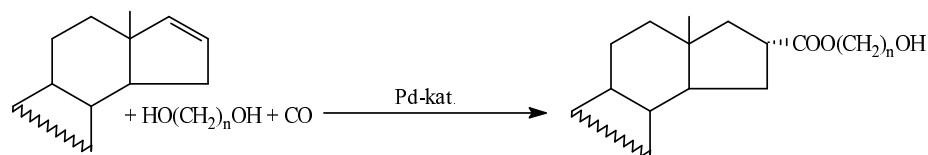
Munkám elsősorban preparatív jellegű és bár néhány esetben próbálkoztam a több lépésből álló származékképzés lépéseit, mechanizmusát tisztázni, nem kívántam ezeket részletesen vizsgálni.

II. Alkalmazott kísérleti módszerek

A katalizátorként használt fémkomplexek oxigén-érzékenysége miatt kísérleti munkám során a beméréseket inert technika alkalmazásával végeztem, majd a nagy nyomáson végzett reakciók esetében a katalitikus elegyet Schlenk-technika segítségével saválló autoklávba juttattam. A konverzió, illetve a reakcióelegyek összetételének meghatározására gázkromatográfiás analízist használtam, valamint ugyanezen módszer segítségével állapítottam meg a termékek optikai tisztaságát a transzfer-hidrogénezési kísérleteknél. A termékek reakcióelegyből történő kinyerése oszlopkromatográfiás módszerrel, azonosításuk MS; GC-MS; IR; ^1H -; ^{13}C -NMR vizsgálatok segítségével történt. Szerkezeti vizsgálatok esetében a kétdimenziós NMR technikákat (^1H - ^1H COSY; ^1H - ^{13}C HETCOR, NOESY) illetve a polarizáció transzferen alapuló módszereket (DEPT) vettem igénybe.

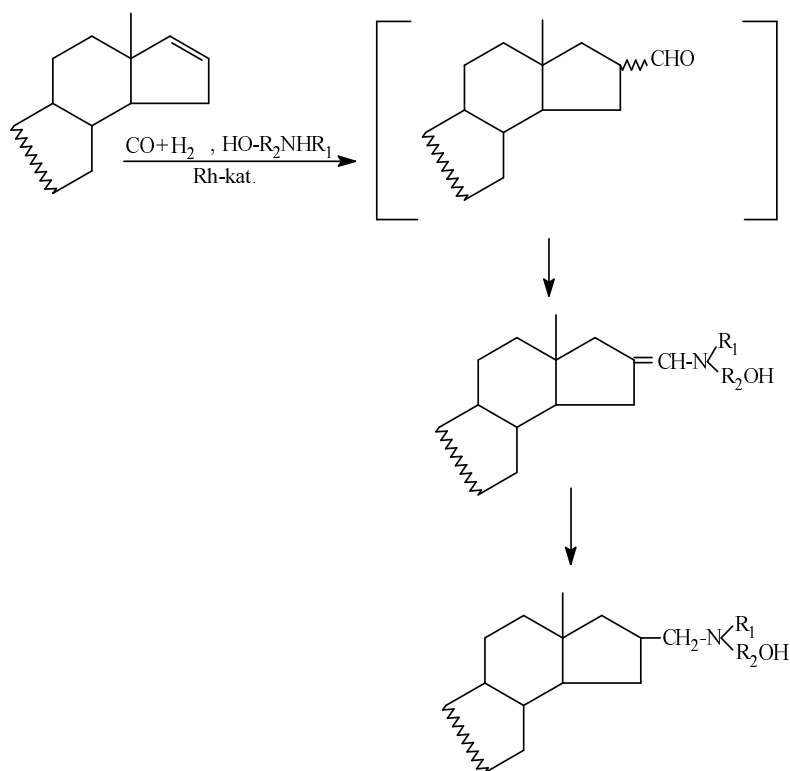
III. Új tudományos eredmények

1. Hidroxi-észter oldalláncot tartalmazó szteroid-származékokat állítottam elő Δ^{16} androsztán kiindulási vegyületek palládium-katalizált karbonilezési reakciójával, diolok jelenlétében.



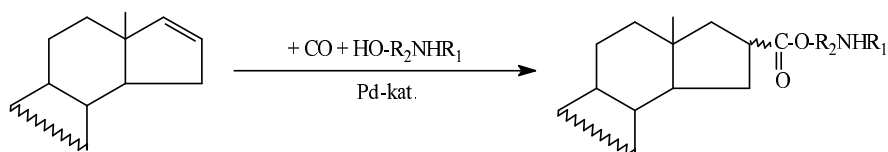
Megállapítottam, hogy a Pd(0) komplexek nem katalizálják a reakciót, míg Pd(II) jelenlétében jó hozammal keletkeztek a termékek. A hőmérséklet és CO nyomás változásának reakciósebességre gyakorolt hatását vizsgálva azt tapasztaltam, hogy az előbbi nincs jelentős hatással a reakciósebességre, míg a hőmérséklet emelésével jelentősen növelhető a reakciósebesség. Figyelemre méltó a reakciók kemo-, regio és sztereoselektivitása, hiszen a főtermék minden esetben a 16α -izomer. A diolok szerkezete lehetővé tenné, hogy két szteránváz kiindulási vegyület diolon keresztül kapcsolódjon egymáshoz, azaz az első lépésben képződött hidroxi-észter hidroxil-csoportja egy újabb Pd-acil komplexszel reagáljon. Dimerek keletkezése azonban még több napos reakcióidő, valamint diolra számított nyolcszoros szteroid felesleg alkalmazásakor sem volt megfigyelhető.

2. Szabad funkciós csoporttal rendelkező szteroidok előállítására nyílt lehetőség a több lépésből álló ródium-katalizált hidro-aminometilezési reakciók során. Δ^{16} Androsztén és pregnén kiindulási vegyületekből jó hozammal és kemoszelektivitással szintetizáltam a hidroxi-aminometil származékokat *in situ* előállított ródium-komplexek jelenlétében, aminoalkoholokat alkalmazva reakciópartnerként.



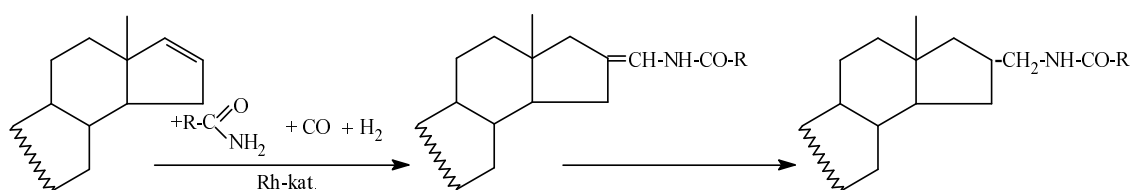
Nagymértékű regio szelektivitást tapasztaltam, a négy lehetséges izomerből (16α , 16β , 17α , 17β) csak a 16-os regio izomerek keletkeztek. Megfigyeltem, hogy a ródiumhoz kapcsolódó foszfin ligandum jellege befolyásolja a reakció sztereokémiáját — a bázikusabb foszfin ligandum a sztereoselektivitás növekedését eredményezte. A 3β -hidroxi-pregna-5,16-dién-20-on — mint szubsztrátum — esetében a 17-es pozícióban levő szubsztituens nagy térkitöltésének tulajdonítottam az észlelt kiváló sztereoselektivitást, hiszen az NMR vizsgálatok azt bizonyították, hogy csupán egyetlen izomer, a 16α származék a reakciótermék.

3. Vizsgáltam észter-származékok szintézisének lehetőségét aminoalkoholok jelenlétében, palládium-komplex által katalizált alkoxikarbonilezési reakcióban.



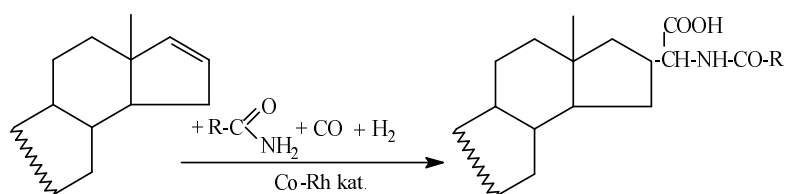
Azt tapasztaltam, hogy sem a Pd(0), sem a Pd(II) komplexek nem alkalmasak az észterezés megvalósításához. Az elvégzett kísérletek azt jelzik, hogy valószínűleg az amino csoport egy katalitikusan inaktív Pd-komplex kialakulásához vezet.

4. Karbonsavamidokkal — mint reakciópartnerekkel — reagáltatva a Δ^{16} szteroidokat aminometilezési reakciókban enamid-típusú vegyületeket állítottam elő. Katalizátorként $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ + foszfinból *in situ* kialakult ródium-komplexek szolgáltak.



5. Megfigyeltem, hogy bázikus foszfin ligandum alkalmazásakor az amidometilidén vegyületek gyors redukciója megy végbe.

6. Szteránvázis N-acil- α -aminosavak előállítására Co-Rh kétfémes rendszer által katalizált homogénkatalitikus hidroformilezési és amidokarbonilezési reakciók kombinációját alkalmaztam.



A kiváló hozammal, kemo- és regioszelektív reakciók útján szintetizált aminosav szerkezeti egységet tartalmazó szteroidok az oldalláncban új királis szénatomot tartalmaznak.

7. A ligandumok szerkezetének diasztereoselektivitásra gyakorolt hatását vizsgálva megállapítottam, hogy az epimer elegy összetétele nem függ a ligandumtól azonos Co/Rh arány mellett.

Megállapítást nyert, hogy a sztereoselektivitást befolyásolja a két fém aránya.

8. Prokirális, illetve α,β -telítetlen ketonok transzfer-hidrogénezéséhez $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ komplexből és három, optikailag tiszta aminodifoszfín ligandumból kialakult katalizátorrendszereket használtam. Hidrogén donorként a reakciókban oldószerként használt propán-2-ol szolgált. A katalitikus adatok alapján arra a következtetésre jutottam, hogy mind a ligandumok királis szénatomján levő szubsztituens, mind az aminodifoszfín ligandum foszfor atomján levő szubsztituens befolyásolja a konverziót, a reakció kemo- és enantioszelektivitását.

9. Megállapítottam, hogy bár az egyszerű vegyületek esetében sikeresen alkalmazhatók az Ir/PNP* rendszerek kemo-és enantioszelektív transzfer-hidrogénezési reakciókban, ezek az átmenetifém katalizátorok nem alkalmasak a bonyolult, nagy molekulájú szteroidok hasonló reakcióinak aktiválására.

IV. A tudományos eredmények jelentősége és hasznosítása

Munkám elsősorban alapkutatás jellegű, de a disszertációban ismertetett új termékek egyrészt lehetőséget kínálnak a váz "továbbépítésére", másrészt mint potenciális gyógyszeralapanyagok vehetők figyelembe.

V. A doktori értekezés alapját képező közlemények és előadások

Közlemények:

1. C. Bianchini, L. Glendenning, F. Zanobini, E. Farnetti, M. Graziani, E. Nagy:
Asymmetric hydrogen-transfer reduction of prochiral and α,β -unsaturated ketones by iridium complexes containing optically pure aminodiphosphine ligands.

J. Mol. Catal. A: Chemical, **132** (1998) 13-19

2. E. Nagy, B. Heil, S. Tőrös:

Synthesis of steroidal hydroxy esters via palladium-catalysed carbonylation.

J. Mol. Catal. A: Chemical, **143** (1999) 229-232

3. E. Nagy, B. Heil, S. Tőrös:

Homogeneous catalytic hydro-aminomethylation of steroids with aminoalcohols.

J. Organomet. Chem., **586** (1999) 101-105

4. E. Nagy, B. Heil, S. Tőrös:

Hydroformylation - amidocarbonylation of androstene and pregnene derivatives

J. Organomet. Chem. (beküldve)

Előadások:

1. Nagy E., Tőrös Sz., Heil B.:

Hidroxiészter-szteroidok előállítása homogénkatalitikus addíció útján.

XXIX. Komplexkémiai Kollokvium, Tata, 1994. máj. 25-27.

2. Nagy E. :

Androsztán származékok előállítása homogén katalitikus szintézissel.

XVII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 1994. nov. 7-9.

3. S. Tőrös, E. Nagy, Z. Tuba, B. Heil:

Functionalization of steroids and terpenes via homogeneous catalytic hydroalkoxycarbonylation.

9th ISHC, Jerusalem, 1994. aug. 21-26, Proc. A-81, p. 246.

4. E. Nagy, B. Heil, S. Tőrös:

Reaction of androstene and pregnene derivatives with amides under oxo-conditions.

11th FEICHEM Conference on Organometallic Chemistry, Parma, 1995. szept. 11-15, Proc 200 (248)

5. Nagy E., Tőrös Sz.:

Szteroidok reakciói karbonsavamidokkal hidroformilezési körülmények között.

XXX. Komplexkémiai Kollokvium, Mátraháza, 1995. jún. 6-8.

6. Nagy E., Tőrös Sz.:

Szteroidok reakciói karbonsavamidokkal hidroformilezési körülmények között.

Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 1995. nov. 11, Proc.12.

7. Nagy E., Tőrös Sz.:

Szteránvázis vegyületek homogénkatalitikus reakciói aminoalkoholok jelenlétében.

Vegyészkonferencia, Siófok, 1997. szept. 1-3, Proc. P6 52

8. S. Tőrös, E. Nagy, B. Heil:

Homogeneous catalytic transformation of steroid derivatives in presence of aminoalcohols.

12th FEICHEM Conference on Organometallic Chemistry, Prague, 1997. aug. 31-szept. 5, Proc.PB3.

9. E. Nagy, B. Heil, S. Tőrös:

Synthesis of new steroid derivatives with bifunctional reagents via carbonylation.

18th International Conference on Organometallic Chemistry, Munich, 1998. aug. 16-21, Proc. B174.

The main points of the thesis

I. Antecedents and aim of the work

In the last decades spectacular progresses have been made in the field of homogeneous catalysis, and a growing importance of these syntheses in industrial processes could be noticed. Understandable this, if we are taking into consideration that during the elaboration of the new technologies one of the main points beyond profitability is to realise the synthesis with minimum quantity of by-products. Convenient routes are the selective reactions, and the most obvious solution for these is furnished by homogeneous reactions. Homogeneous catalysis using chiral metal complexes it may provide large amounts of chiral products at low cost and also allow the obtainment of specifically tailored products through the fine tuning of either the metal complex or substrate. Challenging problem for researchers is to obtain powerful chiral ligands, since the optical yield could be influenced by the ligand structure. Increasing research efforts have been directed to design and develop efficient binary or multi-catalyst systems.

Aim of this work was the functionalization of the steroidal skeleton. In the literature only a few articles have been published concerning the functionalization of the steroids. By using reactions which have already been applied for simple molecules new steroidal derivatives have been obtained. Importance of the studied reaction is given by their remarkable selectivity.

II. Experimental procedure

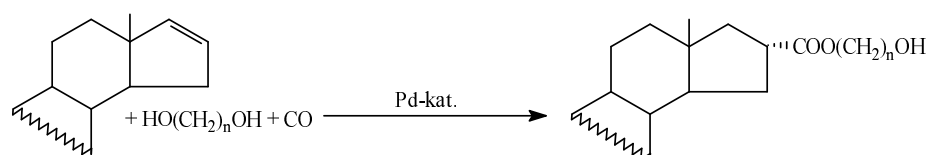
Because of the air sensitivity of the transition-metal complexes used as catalyst all manipulations were performed under argon by using standard inert techniques.

GLC analysis were carried out in order to find out the conversion of the reactions as well as the product distribution. The ee's of the products resulted in hydrogen-

transfer reactions were determined similarly with the help of GC. Separation and isolation of the products was made by column chromatography on silica gel with different eluents; for characterization of them MS, GC-MS, IR and various NMR techniques, including 2D NMR experiments were applied.

III. New scientific achievements

1. A number of steroidal hydroxy esters have been synthesized by the palladium-catalysed carbonylation of the corresponding Δ^{16} androstanes in the presence of diols.

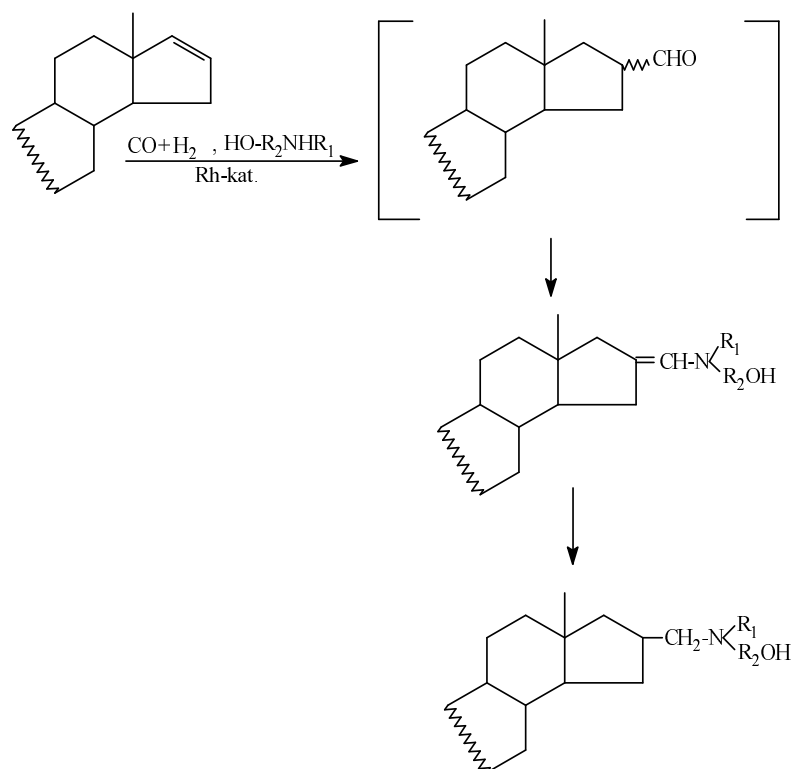


Applying $\text{Pd}(0)$ catalysts no reaction took place, while working with $\text{Pd}(\text{II})$ complex the products could be synthesized in good yields. The influence of temperature and CO pressure has been investigated. No significant difference was noticed in the reaction rate using various CO pressures at constant temperature, while the rather slow reaction is significantly accelerated enhancing the reaction temperature and working at constant CO pressure.

It's worthy to be mentioned that the reactions took place in a highly chemo- and regioselective manner; the main product proved to be the 16α -isomer.

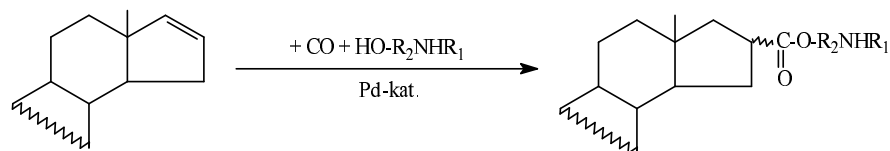
The structure of diols would allow the formation of dimeric steroidal product: by reaction of the hydroxy function of the steroidal hydroxy ester formed in the first step with a new Pd -acyl complex a coupled product could be obtained. But formation of diesters in THF was not detected even if an 8:1 ratio of steroid:diol was used.

2. New steroid derivatives containing free function group have been produced in a multi-step, rhodium-catalysed hydroaminomethylation reaction. Using *in situ* rhodium complexes the hydroxy-aminomethyl derivatives have been obtained in moderate to good yield by carbonylation of several Δ^{16} androstane and pregnane in the presence of aminoalcohols.



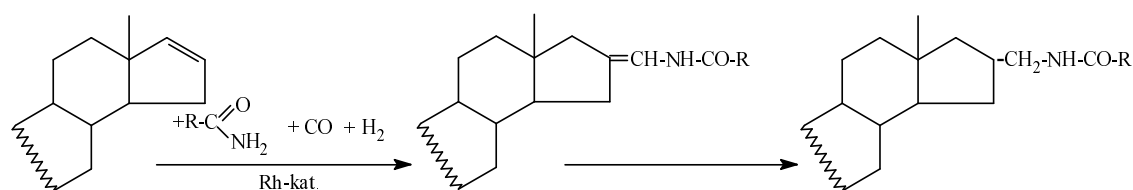
From the four possible isomers (16 and 17 α,β) only the 16 hydroxy-aminomethyl derivatives were formed proving the high regioselectivity of the reaction. Varying the phosphine ligand of the catalytic system from the highly basic PBu_3 to the less basic PPh_3 the stereoselectivity of the reaction could be enhanced. Using 3 β -hydroxy-pregna-5,16-diene-20-one the isolated product turned out to be predominantly 16 α according to the NMR measurements. This was put it down to the fact that the presence of the substituent at C-17 in the mentioned pregnadiene has a direct influence on stereoselectivity.

3. Efforts have been made to synthesize ester derivatives by palladium catalysed carbonylation reaction in presence of aminoalcohols.



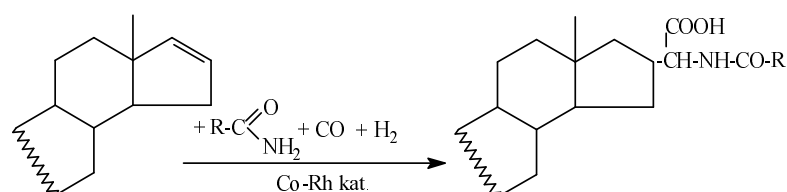
Neither Pd(0), nor Pd(II) complexes were suitable to obtain the desired compounds. According to the experiments it seems likely that the amino function lead to the formation of a catalytically inactive Pd complex.

4. Δ^{16} steroids have been functionalized by amides in aminomethylation reactions resulting enamide-type compounds. as catalyst in situ prepared rhodium complexes have been used.



5. While the Rh-PPh₃ catalyzed reaction results in the unsaturated amido-methylidene derivatives, in presence of basic PR₃ ligands rapid hydrogenation of this compounds takes place.

6. Using a binary rhodium-cobalt system the corresponding steroidal α -amino-acids have been synthesized via amidocarbonylation of the steroids.



Obtained in a highly chemo- and regioselective reactions, with excellent yields, the steroids containing the amino acid moiety have a new chiral carbon atom in the side chain.

7. Diastereoselectivity of the reaction proved to not be influenced by the nature of the phosphine ligand at constant Co/Rh ratio.

It has been found that the stereoselectivity is influenced by the ratio of the two metals.

8. Iridium in association with three different chiral aminodiphosphine ligands has been used to reduce various unsymmetrical or α,β -unsaturated ketones via hydrogen transfer from propan-2-ol. It has been found that the substituent at either the carbon stereocentre or the phosphorus donors in the aminodiphosphine ligands determine both the efficiency and the chemo-, enantioselectivity of the catalysts generated *in situ* by reaction with $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$.

9. It has been pointed out that the Ir/PNP* systems are not suitable for reduction of steroids via hydrogen transfer reduction.

IV. Importance and utilization of the scientific achievements

The newly synthesized compounds described in the thesis can serve as starting materials for further functionalization of the steroidal skeleton, and on the other hand can be taken into consideration as possible elementary substance for drugs.