

**Pentaciklusos szteroidok szintézise homogénkatalitikus és
cikloaddíciós reakciókban**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Készítette:

Jeges György

Veszprémi Egyetem
Szerves Kémia Tanszék
Veszprém
2002

I. Előzmények, célkitűzés

A preparatív szerves kémia az utóbbi időben egyre gyakrabban alkalmazza a homogénkatalitikus reakciókat a kívánt termék előállítására. Ez főleg a reakciók nagy szelektivitásának köszönhető. A szintézisek ipari alkalmazásának az szab határt, hogy még csak néhány esetben sikerült a katalizátorok regenerálását megoldani. E reakciók alkalmazása jelenleg olyan esetekben lehet indokolt, ahol drága termékek előállítására van szükség, így például a gyógyszeriparban. Ezért az egyszerűbb vegyületeknél sikeresen alkalmazott homogénkatalitikus szintéziseket napjainkban a bonyolultabb molekulákra is kiterjesztik.

Munkám célja az volt, hogy homogénkatalitikus reakciók felhasználásával új szteránvázis vegyületeket állítsak elő, valamint egyszerűbb molekuláknál sikeresen kivitelezett ún. "egy-edény" reakciók alkalmazhatóságát szteroidok esetében is kipróbáljam. A szintézis lényege, hogy a két reakciólépés egy időben, egy elegyben megy végbe. Az első lépésben keletkező vegyület az elegyben jelenlévő második reakciólépés reagensével továbbreagál. Ez szteroidok és más bonyolultabb szerkezetű vegyületek esetében igen fontos lehet. A szteránvázis vegyületek sok esetben igen nehezen tisztíthatók, ezzel a módszerrel egy tisztítási lépés kiküszöbölhető.

A vizsgált szintézissor egy homogénkatalitikus reakció és Diels-Alder reakció egymást követő alkalmazása, melynek során ötgyűrűs szteroidszármazékok nyerhetők. Céлом az volt, hogy a homogénkatalitikus reakciók segítségével kialakítsak egy olyan szteránvázis diént, amely cikloaddícióra alkalmas. A kiindulási szteroidok jód-alkén szerkezeti egységet tartalmazó vegyületek voltak. Ezekből különböző homogénkatalitikus módszerekkel: Stille- vagy Heck reakcióval, egymást követő Stille-reakció és addíció alkalmazásával nyerhetők diének. A pentaciklusos vegyületek előállítása több úton is történhet. Egyrészt reagáltathatjuk a tiszta állapotban elkülönített diént különböző dienofilekkel, másrészt elvégezhetjük a homogénkatalitikus reakciót a dienofil jelenlétében. Céлом elsősorban az utóbbi módszer részletes vizsgálata és az előbbivel való összehasonlítása volt.

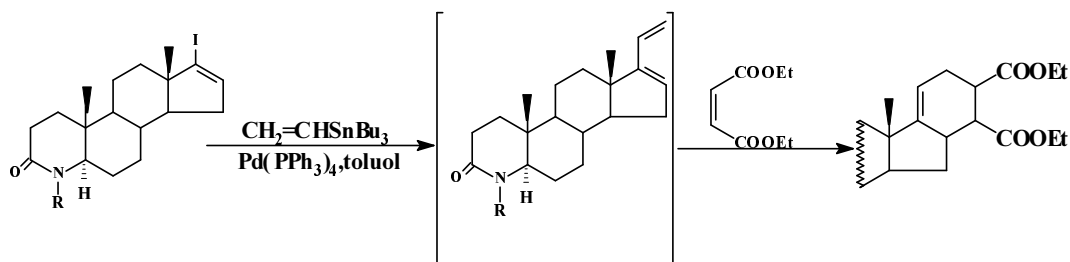
II. Alkalmazott kísérleti módszerek

Munkám során a diének kialakításához szükséges homogénkatalitikus reakciókhoz oxigénérzékeny fémkomplexeket alkalmaztam katalizátorként. Ezért a beméréseket inert körülmények között, Schlenk-technika segítségével végeztem. A termékek tisztítását az oldószer eltávolítása után legtöbb esetben oszlopkromatográfiás úton, néhány esetben kristályosítással végeztem.

A konverzió és a termékösszetétel megállapítása gázkromatográfiás úton történt. A termékek szerkezetét különböző különböző spektroszkópai módszerekkel (IR, GC-MS, MS, NMR technikák) határoztam meg. Ezek közül is kiemelkedő szerepe volt a kétdimenziós NMR technikáknak (^1H - ^1H -COSY) valamint a polarizációtranszferen alapuló módszereknek, mint pl. a DEPT.

III. Új tudományos eredmények

1. Vinil-jodid szerkezeti egységet tartalmazó szteroidokból új pentaciklusos vegyületeket állítottam elő Stille kapcsolási reakció és Diels-Alder reakció egy elelgyben történő alkalmazásával, ún. "egy-edény" reakcióban.

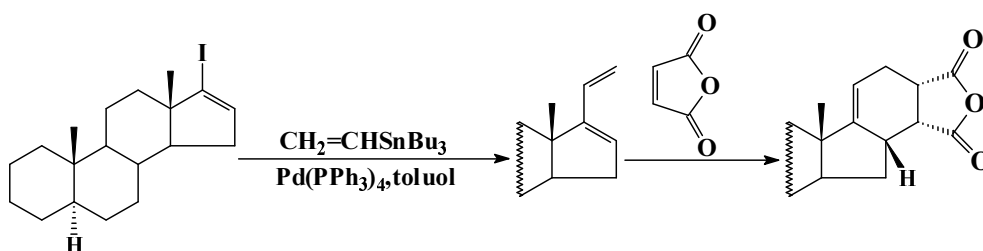


Megállapítottam, hogy a reakció lejátészódását befolyásolja a katalizátor és a hőmérséklet helyes megválasztása, továbbá a reakciósebesség és a szelektivitás függ a szubsztrátum és a dienofil szerkezetétől. Több dienofil partnerrel, három kiindulási ("jód-vinil" szerkezeti egységet tartalmazó) szteroiddal végeztem kísérleteket. Megállapítottam, hogy a $\text{Pd(PPh}_3)_4$ komplex a legaktívabb katalizátor. Mind

reakciókészség, mind szelektivitás szempontjából a fumársav észterei bizonyultak a legalkalmasabb dienofil vegyületeknek. Megfigyeltem, hogy a vinilezés sebességét a dienofilek jelenléte lassította.

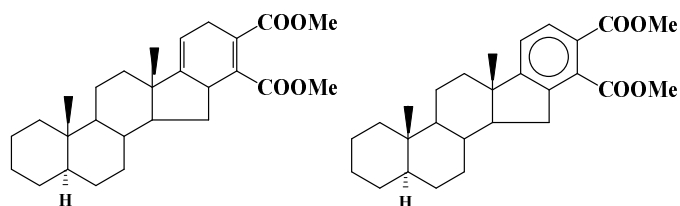
Ezzel a módszerrel 4 új szteroidot állítottam elő a dién izolálása nélkül jó hozammal és nagy szelektivitással. Szerkezetüket spektroszkópai módszerekkel azonosítottam. További pentaciklusos vegyületeket állítottam elő izomerek elegyeként metil-akrilát és dietil-maleát dienofilek felhasználásával.

2. A dién izolálása nélkül, de két lépésben maleinsavanhidriddel mint dienofillel állítottam elő az 1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-ént. Ebben az esetben az egy-edény reakció nem volt sikeres: a dienofil jelenlétében az első lépés nem ment végbe.

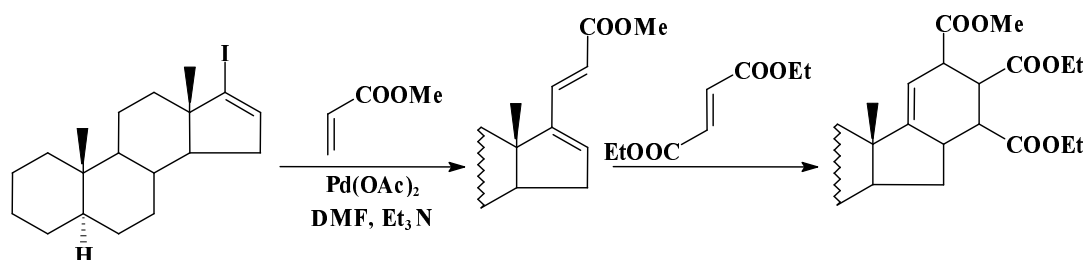


Ennek oka valószínűleg az, hogy a maleinsavanhidrid koordinálódik a fémhez, ezáltal gátolva a kapcsolási reakció lejátszódását.

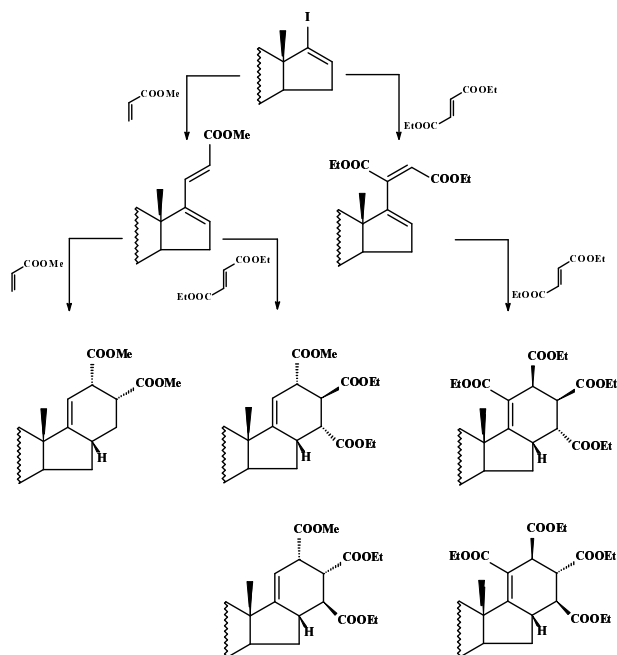
3. A dimetil-acetiléndikarboxilát cikloaddíciós reakciójában két terméket kaptam, amelyek azonban nem izomerek. Különböző spektroszkópai módszerekkel igazoltam, hogy a várt származék mellett egy aromás gyűrűt tartalmazó vegyület is keletkezett. A két termék aránya 64:36 volt. Igazoltam, hogy az aromás vegyület a Pd katalizátor jelenlétében keletkezett a cikloaddíciós termékből. Az izolált diénből szelektíven a ciklohexadién származék állítható elő.



4. Heck reakcióban előállított diének cikloaddíciójának vizsgálatához a legreaktívabbnak talált dienofilt, a dietil-fumarátot alkalmaztam reakciópartnerként. A Heck-kapcsolásnál a metil-akrilátot használtam a diének előállításához.

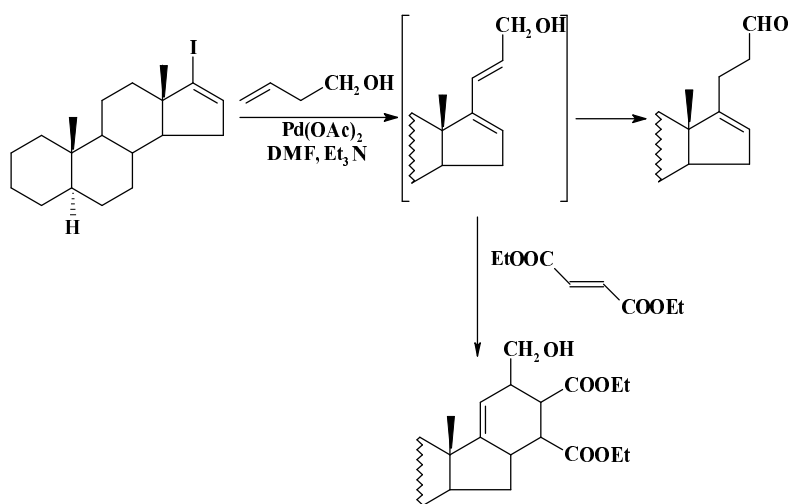


Az elektronszegény olefinek: a dietil-fumarát és metil-akrilát között kompetitív reakció alakult ki mind a homogénkatalitikus lépésben, mind a cikloaddícióban.

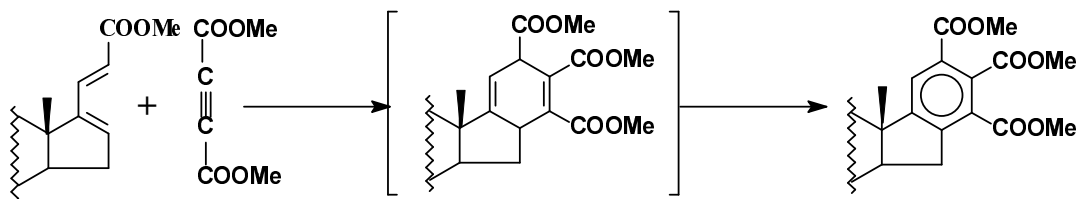


Így a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával több új pentaciklusos észtert állítottam elő. Szerkezetüket NOE és COSY technikákkal azonosítottam.

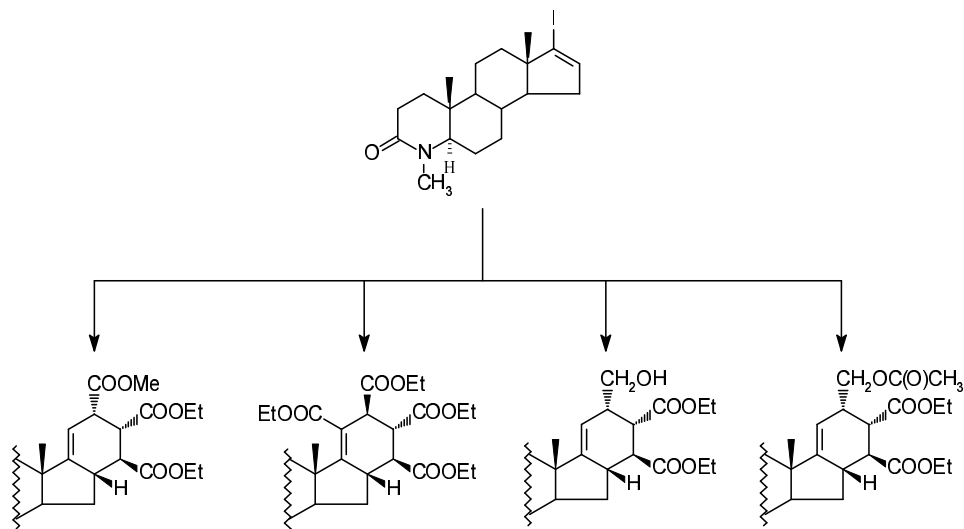
5. A Heck-reakció–cikloaddíció vizsgálata során különböző allil-származékokat (allil-acetátot, allil-alkoholt) is alkalmaztam kapcsolási partnerként dietil-fumarát, mint dienofil jelenlétében. Az egy-edény reakció ekkor jó hozammal és szelektivitással szolgáltatja a megfelelő ötgyűrűs szteroidokat. A 17-jód-5 α -androszt-16-én–allil-alkohol–dietil-fumarát reakcióban a cikloaddíciós termék keletkezése alátámasztotta azt a korábbi feltételezést, hogy a dienofil távollétében lejátszódó Heck reakcióban képződő formil-származék az elsődlegesen kialakuló telítetlen alkohol átrendeződése révén jön létre.



6. Megállapítottam, hogy a Heck-reakcióban előállított izolált dién és az acetilén-dikarboxilát reakciójában keletkező triészter oldatban spontán aromatizálódik még a palládium jelenléte nélkül is.

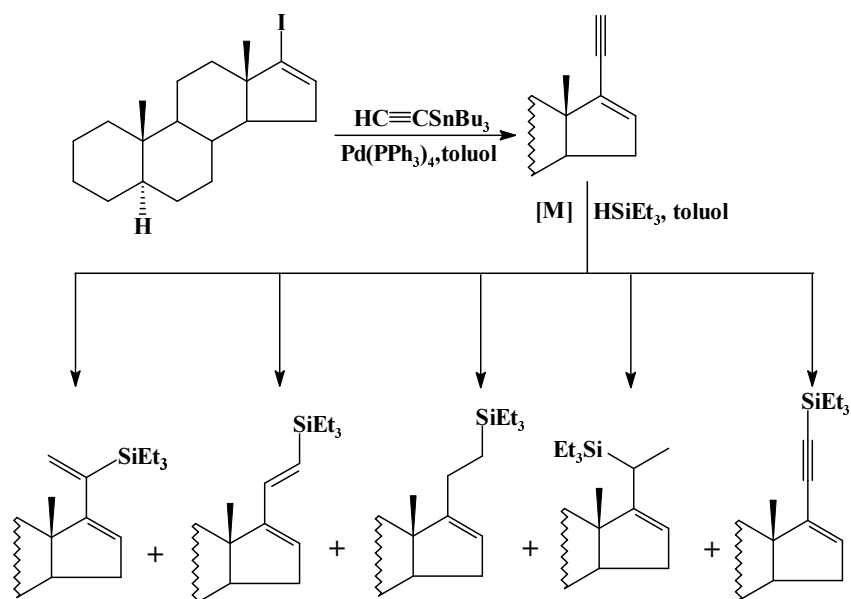


7. Laktámstruktúrával rendelkező szteroidok esetében hosszabb reakcióidő alkalmazásával, de szintén jó hozammal sikerült előállítani az ötgyűrűs származékokat.



8. Stille kapcsolási reakcióval szteránvázis eninekét állítottam elő, melyekből hidroszililezéssel szteránvázis-diéneket alakítottam ki. A diének mellett azonban hidrogénezett és dehidrogénezett származékok is keletkeztek. Többféle katalizátorrendszert vizsgáltam a hidroszililezés során: különböző Rh-, Pt-, és Pd-tartalmú rendszereket. A H_2PtCl_6 és a kationos ródium komplexek mutatták a legnagyobb aktivitást. Pd^0 és Rh^0 komplexek használatakor hosszabb reakcióidő volt szükséges a teljes konverzió eléréséig.

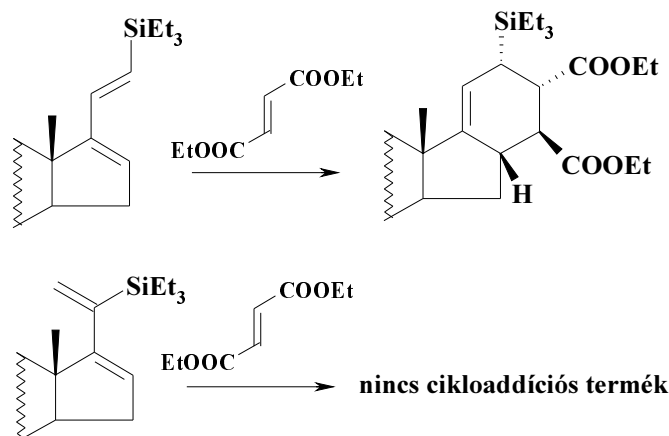
A legszelektívebb katalizátornak a hexakloro-platinasav bizonyult. A főtermék a 20-trietil-szilil-5 α -pregna-16,20-dién volt. A $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2 + \text{PPh}_3$ rendszer hasonló szelektivitást mutatott. Kationos ródium komplexek jelenlétében szintén ugyanaz a dién volt a főtermék, ugyanakkor ezek a katalizátorok a dehidrogénezéssel együtt járó szililezést és a hidrogénezést is elősegítették.



9. 17-Jód-5 α -androszt-16-énből kiindulva sikeresen valósítottam meg a kapcsolási reakció és a hidroszililezés egy elegyben történő alkalmazását. Ez csak akkor oldható meg, ha a két lépés katalizátora azonos. A hidroszililezésre alkalmas katalizátorok között a $\text{Pd(PPh}_3)_4$ komplex az, amelyik a Stille-kapcsolásban is aktívnak bizonyult. A kapcsolási reakció sebessége nagyobb, ezért először az megy végbe, majd a képződő szteránvázas enin reagál az elegyben jelenlévő trietil-szilánnal. Tudomásom szerint nincs a szakirodalomban példa e két reakciótípus egy-edény reakciójára.

10. A 21-trietil-szilil-5 α -pregna-16,20-diént sikeresen alakítottam tovább pentaciklusos szteroiddá a legreakcióképesebbnek talált dienofillel, a dietil-fumaráttal. A 20-trietil-szilil-5 α -pregna-16,20-diénből nem keletkezik cikloaddíciós termék, valószínűleg a dién *transzoid* konformációja miatt.

Megállapítottam, hogy a 20-trietil-szilil-5 α -pregna-16,20-dién dién reakciója trietil-szilánnal és dietil-fumaráttal katalizátor jelenlétében szintén az előbbi pentaciklusos származékhoz vezet. Ez valószínűleg a dién katalizátor jelenlétében lejátszódó izomerizációjával magyarázható.



IV. A tudományos eredmények jelentősége

Munkám során 31 pentaciklusos szteránvázás vegyületet állítottam elő. Mint biológiailag aktív anyagok, vagy azok prekursorai a későbbiekben jelentőséget kaphatnak, munkám azonban elsősorban alapkutatás jellegű volt. Egyes laktámstruktúrával rendelkező szteroidoknak bizonyítottan kedvező biológiai hatásuk van. Az új gyűrű kialakításával ez a hatás is változhat. Az E gyűrűn kialakított új funkciós csoportok egyrészt kitűnő lehetőséget biztosítanak további biológiailag aktív származékok kialakítására, másrészt jelentősen módosíthatják az alapvegyület polaritását (a karboxil-csoportok számának növelésével pl. jelentősen növelhető a vízben való oldhatóság).

V. A doktori értekezés témaköréhez kapcsolódó tudományos közlemények(R) és előadások(P)

Közlemények:

R1. Skoda-Földes, R.; Jeges, Gy.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z.,

Facile, High-yielding Synthesis of Novel Pentacyclic Steroids.

Tetrahedron Lett., **37** (1996) 2085

R2. Skoda-Földes, R.; Jeges, Gy.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z.,

Synthesis of Pentacyclic Steroids via Tandem Stille-Coupling and Diels-Alder Reaction.

J. Org. Chem., **62** (1997) 1326-1332

R3. Jeges, Gy.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z.,
The Synthesis of Pentacyclic Steroidal Polyesters in Consecutive Heck- and Diels-Alder Reactions.

Tetrahedron, **54** (1998) 6767

R4. Jeges, Gy.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Pintér, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z.,
Consecutive Stille-coupling-hydrosilylation-Diels-Alder Reactions of 17-iodo-5 α -androst-16-ene.

J.Mol.Cat., **165**/1-2 (2001) 89-96

Előadások:

P1. Jeges Gy. Skodáné Földes R.

Szteránvázak E-gyűrűjének kialakítása (p.9.)

Kémiai Előadói Napok, Szeged

1996.10.28-30.

P2. Skoda-Földes, R.; Jeges, Gy.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z.,

Synthesis of Novel Pentacyclic Steroids via Tandem Stille- and Diels-Alder Reactions

11th International Conference on Organic Synthesis, Amsterdam 30.06-04.07. 1996

P3. Jeges Gy.; Skodáné Földes R.

Szteroidok átalakítása kapcsolási és Diels-Alder reakcióban (VE6, p. 79.)

Országos Tudományos Diákkonferencia, Pécs,

1997.04.02-04.

P4. Jeges Gy.; Skodáné Földes R. ; Kollár L.; Horváth J.; Tuba Z.,

Pentaciklusos szteroidok kialakítása homogénkatalitikus kapcsolási és azt követő Diels-Alder reakcióban

Vegyészkonferencia, Siófok,

1997.09.01-03.

P5. Skoda-Földes, R.; Jeges, Gy.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z.,

Synthesis of Pentacyclic Steroids via Tandem Homogeneous Catalytic Coupling and Diels-Alder reaction (p.68.)

International School of Organometallic Chemistry, Camerino, Italy

09.09.-13.09. 1997.

P6. Skoda-Földes, R.; Jeges, Gy.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z.,

Synthesis of Novel Steroids via one-pot Homogeneous Catalytic Coupling and Hydrosilylation Reaction (B238)

XVIIIth. International Conference on Organometallic Chemistry, Munich, Germany

16. 08.-21. 08. 1998.

VI. A doktori értekezés témaköréhez szorosan nem kapcsolódó tudományos közlemények

Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Mereiter, K.; Kégl, T.; Jeges, Gy.; Petőcz, Gy.; Kollár, L.;

Platinum complexes of heteroannular bridged heterobidentate ferrocenyl diphosphine ligands: their molecular structure and their use in catalytic carbonylation reactions.

J. Organomet. Chem., 595,1 93-101, (2000)

