

PANNON EGYETEM



Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola
Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport

IONFOLYADÉK KATALIZÁTOROK ALKALMAZÁSA
SZTEROIDOK SZINTÉZISÉBEN

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISFÜZET

Készítette:
Maksó Lilla
okleveles vegyész

Témavezető:
Skodáné dr. Földes Rita
egyetemi tanár

Veszprém

2024

I. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉS

Az ionfolyadékok közös jellemzője, hogy az őket felépítő ionok nagy mérete és a gyenge elektrosztatikus kölcsönhatások miatt viszonylag alacsony, 100 °C alatti olvadásponttal rendelkeznek. Az első ionfolyadékok között jegyezzük a Paul Walden által 1914-ben felfedezett etil-ammónium-nitrátot. Az ionfolyadékok iránti érdeklődés azonban Thomas Welton 1999-ben megjelent irodalmi összefoglalójának hatására növekedett csak meg. Az ionfolyadékok egyik speciális csoportját alkotják a reverzibilis ionfolyadékok vagy változtatható polaritású oldószerek. Az ilyen oldószerek komponensei egy kezdeti molekuláris állapotból ionos állapotba hozhatók egy külső behatást követően. Ilyen külső behatás lehet például a CO₂ vagy SO₂ gázzal való kölcsönhatás. A külső hatás megszüntetésével a folyamat megfordítható és visszkapjuk a rendszer eredeti, nem ionos állapotát.

Az ionfolyadékok alkalmazásának egyik fontos területe a szerves kémiai reakciókban való felhasználásuk. Az ionfolyadékok oldhatósági tulajdonságai lehetővé teszik a kevésbé illékony termékek és más komponensek szelektív elválasztását az ionfolyadék fázistól. Ezáltal a hagyományos oldószerekkel és katalizátorokkal ellentétben az ionfolyadékok újrafelhasználhatók és alkalmazásukkal csökkenthető a szerves kémiai reakciókban keletkező hulladékok mennyisége. Emellett az ionfolyadékok jelenlétében magas katalitikus hatások érhető el és növelhető a reakciók szelektivitása. Bár az ionfolyadékok alkalmazása szerves kémiai reakciókban elterjedt kutatási terület, viszonylag kevés szteroidkémiai felhasználással találkozhatunk.

Számos nitrogén-, valamint kéntartalmú pregnenolonszármazék rákellenes hatással rendelkezik. A szteránváz C-17-es helyén módosított struktúrák biológiai aktivitását széles körben vizsgálták. Ezzel szemben a C-16-os pozícióban helyettesített vegyületek kevésbé gyakoriak, viszont ezek között is találtak kedvező biológiai hatással rendelkező képviselőket. Ennek megfelelően a kísérleti munkám során a pregnenolon biológiailag aktív nitrogén- és kéntartalmú származékainak, illetve analóg vegyületeknek az előállítását terveztem aza- és tio-Michael-addíció segítségével.

A munkám alapvető célja volt olyan reakciókörülmények kidolgozása, melyek lehetővé teszik a katalizátorok visszaforgatását, így zöldkémiai szempontokat figyelembe véve előnyösnek bizonyulnak. Ennek érdekében olyan ionfolyadékok oldószerként és katalizátorként való alkalmazását terveztem, melyek biztosítják a szteroid termékek és az át

nem alakult reagensek extrakcióval történő elválasztását és a katalizátor/oldószer visszanyerését.

II. ALKALMAZOTT KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A szintetikus kísérletek kivitelezéséhez Schlenk-technikát alkalmaztam.

A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtem nyomon. A szabad szemmel nem látható foltok előhívására UV-lámpát, valamint kénsavas előhívást alkalmaztam. A termékek tisztítását minden esetben oszlopkromatográfiás eljárással valósítottam meg. A termékek szerkezetének igazolása különböző NMR-spektroszkópiai módszerekkel, HRMS és IR mérési módszerekkel történt. További egy esetben röntgendiffrakciós vizsgálattal is alátámasztottam a termék szerkezetét.

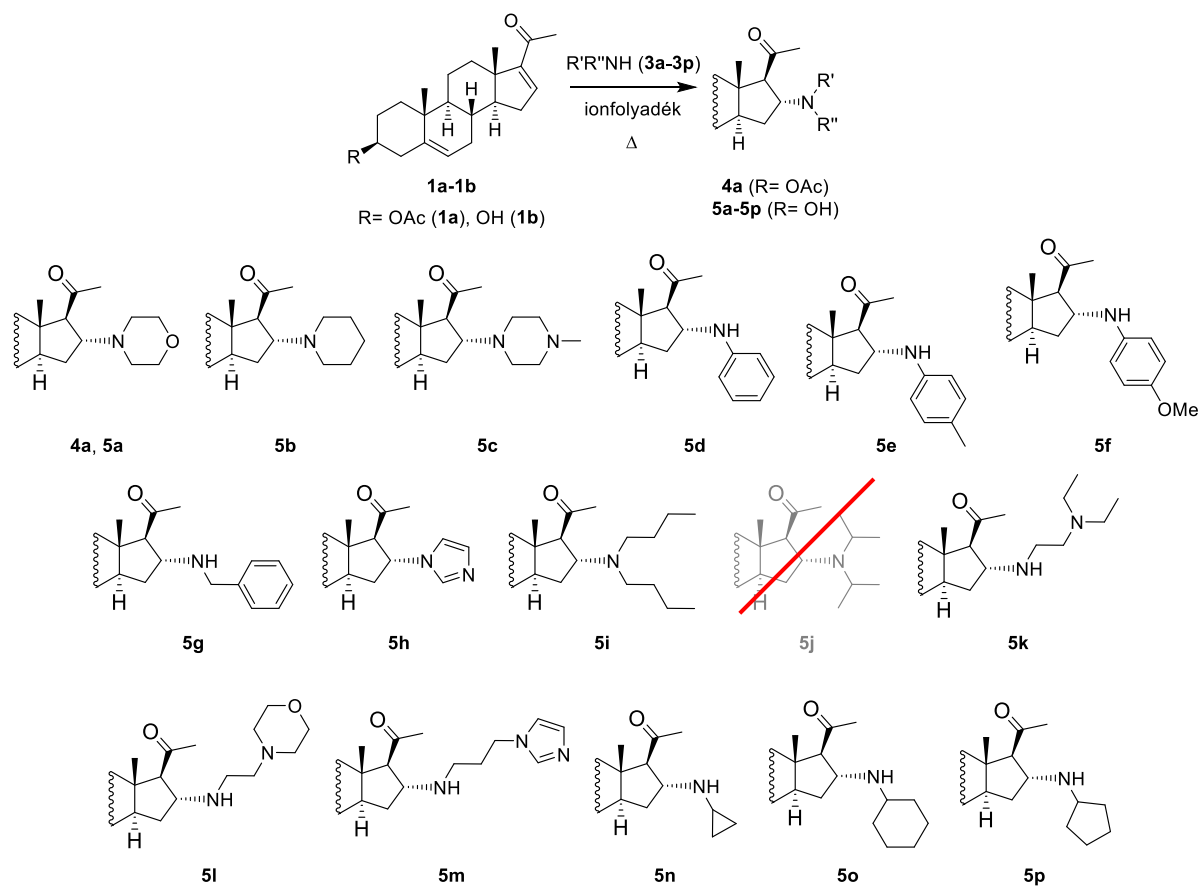
A reverzibilis ionfolyadékok oda-vissza alakításának folyamatát $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumok segítségével igazoltam.

III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Pregnánvázas szteroidok és különböző szerkezetű aminok aza-Michael-addíciós reakciójában bázikus ionfolyadékok jelenlétében 16 16α -amino-pregnenolonszármazékot állítottam elő, melyek közül 14 új vegyület. Az **1b** szteroid reakcióiban melléktermék keletkezését nem tapasztaltam, míg az **1a** kiindulási vegyület acetilcsoportja a reakció körülményei között részben lehasad, ez termékelegy keletkezéséhez vezet.

A termékek szerkezetének igazolása $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS és IR mérési módszerekkel történt. A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását az **5a** vegyület esetében HSQC- és ROESY spektrumok segítségével határoztam meg. Az **5d** vegyület pontos kristályszerkezetét röntgendiffrakciós méréssel is sikerült igazolni.

A biológiai hatásvizsgálatok során a 16-aza szteroidszármazékok mérsékelt $\text{C}_{17,20}$ -liáz enzim aktivitást mutattak.



2. Az aza-Michael-addíció vizsgálata során a következő megállapításokat tettem:

a) A [HDBU][OAc] (**2a**) hozzáadása nélkül elért alacsonyabb hozammal bizonyítottam a báziskatalizátor szükségességét.

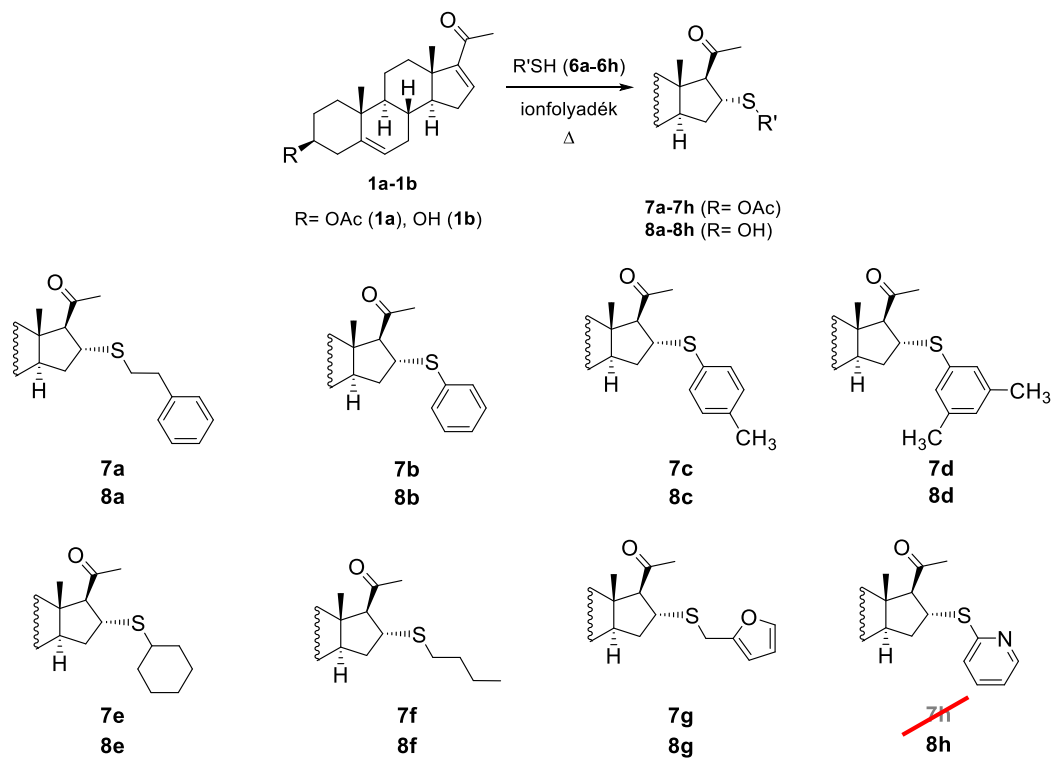
b) A [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék katalizátor és oldószer összesen öt körön keresztül újrafelhasználhatónak bizonyult az **1b** és a **3a** reakciójában.

c) A [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadék közel azonos katalitikus aktivitást mutatott a **2a** ionfolyadékhoz képest. Az **5f**, **5g**, **5h** és **5m** termékek maradéktalan extrakcióját csak a [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadék jelenlétében sikerült megvalósítani.

3. Az **1a** és **1b** kiindulási szteroidok felhasználásával bázikus ionfolyadék jelenlétében tio-Michael-addíciós reakcióban 15 tioéterszármazékot állítottam elő, melyek közül 13 új vegyület.

A termékek szerkezetének igazolása ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS és IR mérési módszerekkel történt. A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását a **7a** adduktum esetén NOESY spektrumok segítségével határoztam meg.

A 16-tio szteroidszármazékok toxicitását MDA-MB-231 és MCF-7 sejtvonalakon tesztelték. A vegyületek általában csak nagy koncentrációban ($\geq 50 \mu\text{M}$) befolyásolták szignifikánsan a sejteket.



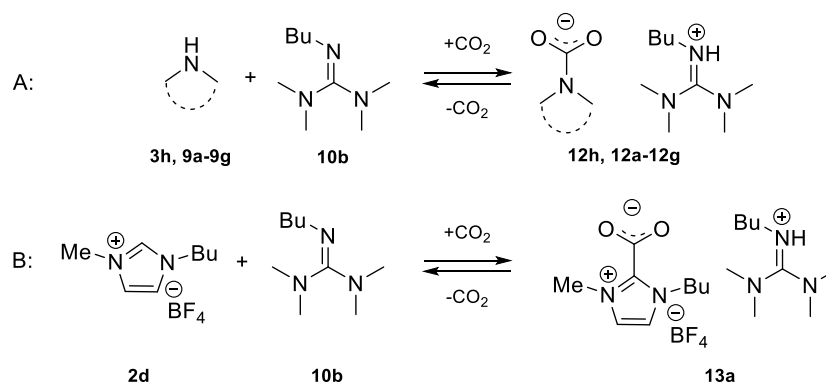
4. A tio-Michael-addíció vizsgálata során a következő megállapításokat tettem:

- a) A [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék katalitikus hatását bizonyítottam.
- b) A [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék oldószer és katalizátor visszaforgathatóságát összesen öt körön keresztül sikerült megvalósítani.
- c) A tio-Michael-addíció körülményei közt az **1a** kiindulási szteroid acetilcsoportjának hasadását nem tapasztaltam. A **8a** termék előállítására két reakcióúton is kísérletet tettem. Az összesített hozamok alapján határoztam meg a kedvezőbb szintézisutat.
- c) A 2-HEAF (**2g**) ionfolyadék jelenlétében nem történt tio-Michael-addíció. A TEAA (**2f**) összetételének bizonytalansága miatt annak alkalmazását elvettem.

5. Az aza-Michael-addícióban képződő 16α -azolil szteroidok könnyebb elkülönítése és a katalizátor visszaforgatásának megoldása érdekében egy olyan változtatható polaritású rendszert dolgoztam ki, mely egyben a reagens-felesleg újrafelhasználását is megoldja.

Meghatároztam az *N*-heterociklus + guanidin bázis és bázis + ionfolyadék reverzibilis rendszerek oda-vissza alakításának körülményeit. Oldhatósági vizsgálatokkal kiválasztottam a

megfelelő extrahálószer. A TMG (**10a**) katalizátor alkalmazását a CO₂ hatására lejátszódó mellékreakció következtében elvettem. A CO₂ reverzibilis kemiszorpcióját az A és B reakciókban ¹H- és ¹³C-NMR spektrumok segítségével igazoltam.



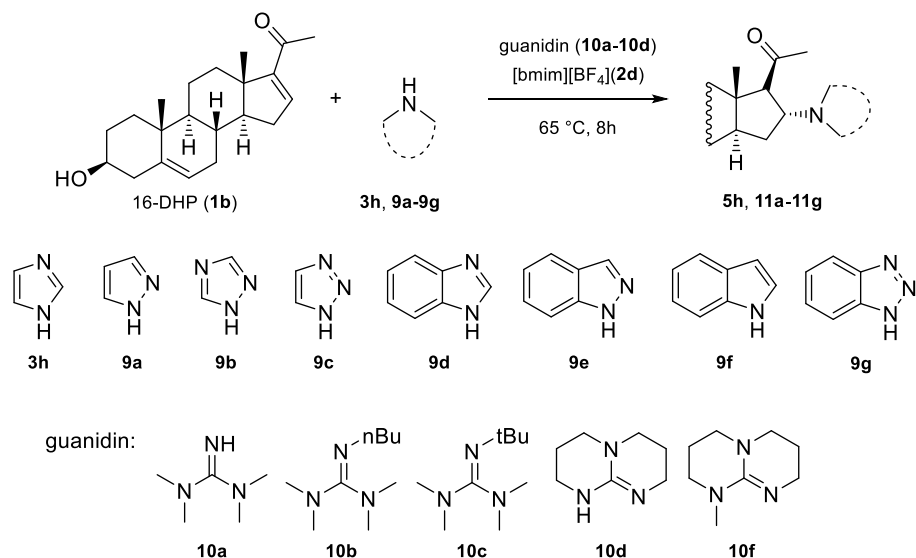
6. Az **1b** kiindulási szteroid és különböző *N*-heterociklusos vegyületek (**3h**, **9a-9g**) aza-Michael-addíciójában guanidín bázis (**10b**, **10d**) katalizátorok és [bmim][BF₄] (**2d**) ionfolyadék jelenlétében 7 16 α -azolyl-pregnenonolonszármazékot állítottam elő. A **9g** reagens jelenlétében az **1b** átalakulását nem tapasztaltam.

A termékek szerkezetének igazolása ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS és IR mérési módszerekkel történt. A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását a **11a** adduktum esetén NOESY spektrumok segítségével határoztam meg.

7. Az aza-Michael-addícióban bizonyítottam az *n*Bu-TMG (**10b**) és a [bmim][BF₄] (**2d**) szinergikus hatását. További báziskatalizátorok alacsonyabb aktivitást mutattak azonos reakciókörülmények között.

Az addíció lejátszódása után a CO₂ kemiszorpcióját követően az **5h**, **11a-11f** termékeket extrakcióval elválasztottam, majd a **12h**, **12a-12f** ionfolyadékokat melegítéssel, vákuum segítségével hoztam újra molekuláris állapotba. A reverzibilis ionfolyadékok újrafelhasználását a visszaalakítást követően összesen 2-5 körön keresztül sikerült megvalósítanom a komponensek kimosódása nélkül a **3h**, **9a-9d** reagensek esetében.

Az indazol (**9e**) és indol (**9f**) vegyületek addíciós termékeinek (**11e**, **11f**) extrakciója során jelentős reagens és katalizátor kimosódást tapasztaltam. A **10b** bázist MTBD (**10f**) vegyületre cserélve sikerült a reverzibilis rendszer újrafelhasználását megvalósítani.



IV. A TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK JELENTŐSÉGE

A doktori munkám során bázikus ionfolyadékok és változtatható polaritású oldószerek alkalmazhatóságát vizsgáltam szteroidok aza- és tio-Michael-addíciós reakcióiban. Az ideális reakciókörülmények kidolgozását követően jó hozammal sikerült előállítani a kívánt szteroidszarmazékokat.

A katalizátorként és oldószerként használt bázikus ionfolyadékok többször újrafelhasználhatók voltak a hozamok jelentős csökkenése nélkül. Ezen felül a reverzibilis ionfolyadékok alkalmazása mellett a reagensfelesleg visszaforgatását is sikerült megvalósítanom. Munkám során összesen 37 szteroidszarmazékot állítottam elő, amelyből 33 új, irodalomban eddig nem ismert vegyület. A bázikus, valamint a reverzibilis ionfolyadékok alkalmazása szteroidok szintézisében kevésbé vizsgált kutatási terület. Bizonyítottam, hogy ezek a katalitikus módszerek nem csupán egyszerű modellvegyületek, hanem kedvező biológiai hatással rendelkező szarmazékok előállításánál is alkalmazhatók.

A biológiai hatásvizsgálatok során a 16-aza szteroidszarmazékok mérsékelt C_{17,20}-liáz enzim aktivitást mutattak. A 16-tio szteroidszarmazékok toxicitását MDA-MB-231 és MCF-7 sejtvonalakon tesztelték. A vegyületek általában csak magas koncentrációban ($\geq 50 \mu\text{M}$) befolyásolták szignifikánsan a sejteket. Az eredmények alapját képezhetik további, nagyobb aktivitású szarmazékok előállításának.

A disszertáció alapját képező tudományos közlemények és előadások/poszterek

Közlemények:

1. Eszter Szánti-Pintér, **Lilla Maksó**, Ágnes Gömöry, Johan Wouters, Bianka Edina Herman, Mihály Szécsi, Gábor Mikle, László Kollár, Rita Skoda-Földes, *Steroids*, **2017**, *123*, 61-66.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.05.006> IF: 2,58 (2017)
2. **Lilla Maksó**, Krisztina Kovács, Kitti Andreidesz, Ágnes Gömöry, Sándor Mahó, Rita Skoda-Földes; *ChemistrySelect*, **2022**, *7*, e202200967.
<https://doi.org/10.1002/slct.202200967> IF: 2,23 (2022)
3. **Lilla Maksó**, Boglárka Szele, Dávid Ispán, Ágnes Gömöry, Sándor Mahó, Rita Skoda-Földes, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2024**, *22*, 2465-2473.
<https://doi.org/10.1039/D3OB02073H> IF: 3,2 (2024)

Előadások/poszterek:

Lilla Maksó, Rita Skoda-Földes, Synthesis of pregnenolone derivatives via ionic liquid-catalyzed aza-Michael and thio-Michael addition, 6th International Conference on New Trends in Chemistry, Kyrenia (Ciprus), 2020 október 16-18. (poszter, online)

Lilla Maksó, Rita Skoda-Földes, Synthesis of 16 α -substituted pregnenolone derivatives via ionic liquid-catalyzed aza-Michael and thio-Michael addition, Symposium on Synthesis and Catalysis, Évora (Portugália), 2021.aug.31-szept.3. (poszter, online)

Lilla Maksó, Rita Skoda-Földes, Synthesis of pregnenolone derivatives via ionic liquid-catalyzed aza-Michael and thio-Michael addition, XXXVIII. Biennial Meeting - Spanish Royal Society of Chemistry (RSEQ), Granada (Spanyolország), 2022. június 27-30. (poszter)

A disszertáció témájához nem kapcsolódó további közlemények:

1. Anita Horváth, Kristóf Bolla, Alexandra Wachtler, **Lilla Maksó**, Máté Papp, Sándor Mahó Zsófia Dubrovay, János Kóti, Rita Skoda-Földes, *ACS Omega*, **2021**, 6, 26846–26856. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02470>
2. Nagy Enikő, **Maksó Lilla**, Ispán Dávid, Hancsók Jenő, Skoda-Földes Rita, *MKF-Kémiai Közlemények (1997-)*, **2021**, 127(3-4), 103-109. <http://doi.org/10.24100/MKF.2021.03-4.103>

