

# Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók alkalmazása biológiailag aktív vegyületek szintézisében

SKODÁNÉ FÖLDES Rita<sup>a</sup>, KOLLÁR László<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup> Veszprémi Egyetem, Szerves Kémia Tanszék, MTA Petrolkémiai Kutatócsoport, 8200 Veszprém, Egyetem u. 8.

<sup>b</sup> Pécsi Tudományegyetem, Szervetlen Kémia Tanszék, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6.

## 1. Bevezetés

Az átmenetifém-organikus kémia az utóbbi fél évszázadban hihetetlenül nagy fejlődésen ment keresztül. Az átmenetifém-szén kötést tartalmazó vegyületek szintézise, a kötés szerkezetének megértése, az átmenetifém koordinációs szférájában lejátszódó reakciók tisztázása – ez utóbbiak egyben a katalitikus reakciók elemi lépései – gyakorlati jelentőségű problémák megoldásához vezetett. A különböző átmenetifémek jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus reakciók igazi áttörést jelentenek a szintetikus szerves kémiában. Egy-egy többlépéses szintézis tervezésénél ma már szinte elképzelhetetlen, hogy valamilyen jó hozamot és kiemelkedő kemo-, regio- (esetleg enantio-) szelektivitást biztosító homogénkatalitikus reakcióval ne számolnánk. A ‘klasszikus’ szintetikus kémiával foglalkozó kutató szinte mindennapi ‘eszközként’ használja a különböző kapcsolási, hidrogénezési, epoxidálási, stb. reakciókat. A számos alapváz szintézisére vagy azok új funkciós csoportjainak kiépítésére (‘funkcionalizálására’) alkalmazott reakciók és reagensek elterjedésében fontos szerepet játszott, hogy a kutatók egyre inkább levetkőzik az átmenetifém-komplexek alkalmazásával kapcsolatos félelmeiket és előítéleteiket.

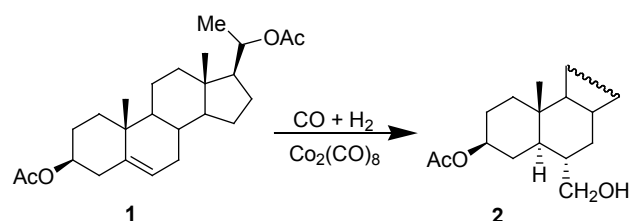
Számos összefoglaló munkában találkozunk a kutató azzal a nézettel, hogy igazán újszerű reakciók jórészt a fémorganikus katalízis területéről várhatók [1,2]. Az utóbbi időben megjelent számos könyv, összefoglaló munka a fémorganikus kémián belül az átmenetifém-organikus kémia (és katalízis) növekvő szerepét mutatja.

Az átmenetifém-katalizátorok alkalmazása a biológiai fontosságú vegyületek szintézisében is egyre nagyobb szerepet kap. Összefoglalónkban a különböző típusú, átmenetifém komplexek által katalizált karbonilezési reakciók alkalmazására mutatunk be néhány jellemző példát, elsősorban az utóbbi évtized (még inkább az utolsó 4-5 év) irodalmából válogatva. Azokat a reakciókat tárgyaljuk, amelyeknél különböző gyakorlati jelentőséggel bíró vegyületek C=O csoportjának kialakítása elsősorban szénmonoxid homogénkatalitikus aktiválásával érhető el. A csoportosítás alapjául a reakció típusa és nem a szubsztátum szerkezete (jellemző alapváza vagy átalakítandó funkciós csoportja) szolgált.

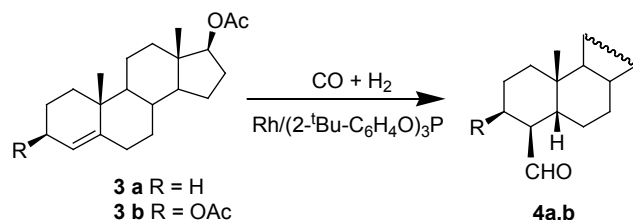
A téma gazdagsága és a terjedelmi korlátok miatt fel sem merült, hogy összeállításunkban a teljességre törekedjünk, a számos konkrét reakció felsorolása helyett csupán egy-egy jellemző példát emelünk ki.

## 2. Hidroformilezés (aldehidek szintézise)

Olefinnek szénmonoxiddal és hidrogénnel való reakciója (formálisan a H és CHO 1,2-addíciója) átmenetifém-katalizátorok jelenlétében aldehideket eredményez. Bár Roelen 1938-as alapvető felfedezése után ezt a reakciót elsősorban egyszerű olefinek átalakítására használták, már az ötvenes években sikeresen hidroformileztek szteránvázas olefineket (így a 3 $\beta$ -acetoxi-pregna-5-én-20-ont és a 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetoxi-pregna-5-ént (**1**)) a megfelelő formil-szteroidokká, illetve azok további hidrogénezésével hidroximetil-szteroidokká (**2**) [3,4]. Az erőteljes reakciókörülmények mellett alkalmazott kobalt-katalizátorok nem tették lehetővé nagyszelektivitású reakciók megvalósítását.



Jó négy évtizeddel később közölték csak hasonlóan gátolt helyzetű szén-szén kettőskötést tartalmazó szteroidok ródium-katalizálta hidroformilezését portugál szerzők [5]. 4-Androszténeket (**3a,b**) hidroformileztek ródium–tris(2-*t*-butilfenil)foszfát katalizátor jelenlétében 4 $\beta$ -formil androsztánokká (**4a,b**). A reakció érdekessége, hogy  $\Delta^4$ -kettőskötések esetében az átmenetifém-komplex  $\beta$ , míg  $\Delta^5$ -kettőskötések esetében  $\alpha$  oldali támadása játszódik le 4-formil, illetve 6-formil-szteroidok keletkezése közben.

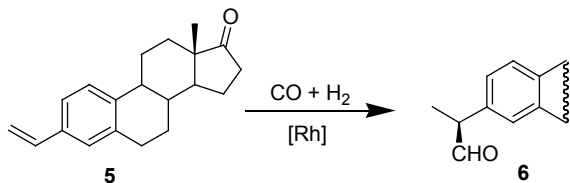


Kevésbé gátolt helyzetű  $\Delta^{16}$  kettőskötést tartalmazó szteroidok ((20*R*)-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -dihidroxi-pregna-5,16-dién, 3 $\beta$ -hidroxi-androszta-16-én) alkalmazása esetén a domináns formil izomer a katalizátor  $\alpha$  oldali támadásával (az olefin  $\alpha$  oldali koordinációjával) magyarázható [6].

Gyakorlati jelentőségű formil-szteroidok állíthatók elő a szén-szén kettőskötést oldalláncban tartalmazó szteroidok hidroformilezésével is. A prena-16,20-dién esetében

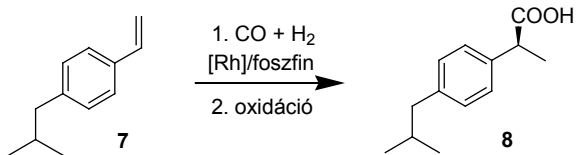
\* Tel.: 72-503600 ; fax: 72-501527 ; e-mail: kollar@tk.pte.hu

— a hidrogénezési melléreakciónak köszönhetően – bonyolult összetételű elegyet kapunk, bár döntően 20-formil-epimereket állíthatunk elő [7]. A 3-vinil-ösztrom (5) hidroformilezése során 92%-os regioszelektivitással nyerhető az elágazó aldehid regioizomer, a 3-(1'-formil-etil)-ösztrom-1,3,5(10)-trién-17-on (6) [8].

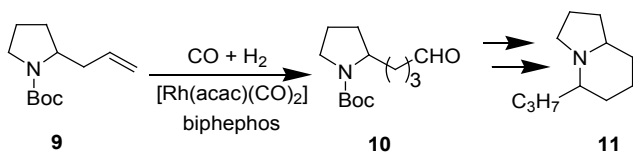


A hidroformilezési reakció számos szintetikus alkalmazása ismert, melyek során enol-éterek, karbonsavak és karbonsav-észterek, halogénezett olefinek alakíthatók át a megfelelő formil-vegyületekké [9].

A farmakológiai jelentőségű *Ibuprofen* (8) és *Naproxen* előállításának egyik ígéretes — és az enantioszelektív karbonilezési reakciók vizsgálatának homlokerében álló — módja a megfelelő vinilaromás származék (4-izobutyl-sztírol (7), 6-metoxi-2-vinil-naftalin) enantioszelektív hidroformilezése [10-12].



A hidroformilezést követő gyűrűzárás reakciók különböző alapvázak nagy szelektivitással történő szintézisét eredményezhetik. Így a 9 2-allyl-piperidin-származék ródiom-*biphephos* (2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-bifenil származék) katalizátorrendszerrel döntően a 10 lineáris formil-regioizomert adja, amely további reakciókban *indolizidin* alkaloiddá (11) alakítható [13].



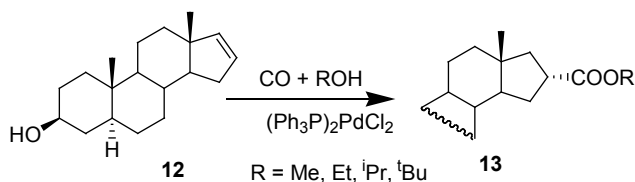
### 3. Alkoxikarbonilezés (karbonsav-észterek szintézise)

Észterek homogénkatalitikus karbonilezési reakciókban történő szintézisére két fő reakció-típus ismert: olefinek vagy acetilének reakciója szén-monoxiddal és alkohollal (hidroalkoxikarbonilezés), valamint aril- vagy alkenil triflátok/halogenidek reakciója szén-monoxiddal és a megfelelő alkohollal (alkoxikarbonilezés).

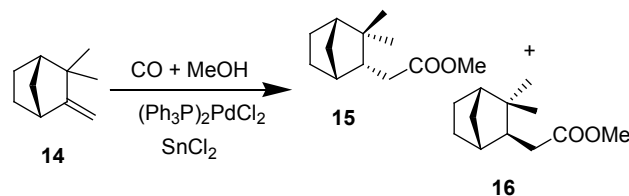
#### 3.1. Olefinek és acetilének hidroalkoxikarbonilezése

Különböző androszta-16-én származékok (pl. 12) nagy kemo- és regioszelektivitással alakíthatók 16 $\alpha$ -alkoxikarbonil vegyületekké (13)  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  katalizátor-prekursor jelenlétében, 120 bar CO nyomáson [16]. Az  $\alpha,\omega$ -

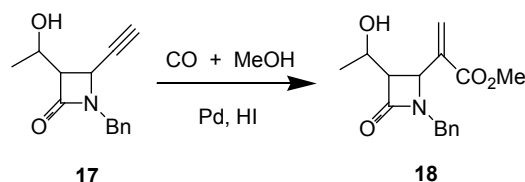
diolokkal végzett hasonló reakcióban nagy szelektivitással 16 $\alpha$ -monoészterek keletkeznek [14].



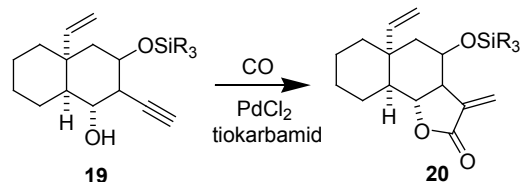
Biciklusos monoterpének (kamfén,  $\beta$ -pinén) palládium-foszfín-ön(II)klorid katalizátor-rendszerekkel történő alkoxikarbonilezését számos melléreakció kíséri. Míg kamfén (14) kiindulási anyag esetében az *exo* (15) és *endo* (16) izomereket közel 1/1 arányban tartalmazó lineáris észter regioizomer a kizárólagos termék,  $\beta$ -pinén esetében az ön(II)klorid mint Lewis sav hatására bekövetkező átrendeződési reakció dominál [15].



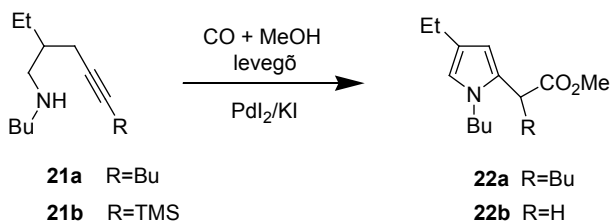
Terminális alkinek palládium-katalizált hidrometoxikarbonilezése alkalmazható *carbapenem* származékok (18) közvetlen szintézisére [16]. 2-Piridil-difenilfoszfín ligandum alkalmazásával 99%-os regioszelektivitás és rendkívül jó aktivitás (TON=40000) érhető el.



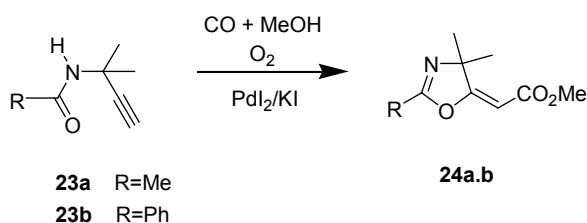
Közel 30 éve ismert, hogy a 3-butin-1-ol intramolekuláris alkoxikarbonilezési reakciójában tiokarbamid jelenlétében  $\alpha$ -metilén- $\gamma$ -butirolakton állítható elő [17]. Ez a szerkezeti részlet sok természetben előforduló vegyületben is megtalálható, így a *vernolepin*ben is. Ez utóbbi alapváza a megfelelő alkinol szerkezeti részletet tartalmazó intermedierből (19) 50 %-os hozammal nyerhető [18].



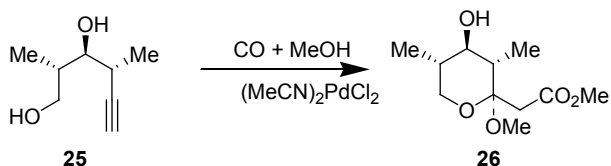
Pentil-aminok (21a,b) palládium-katalizált oxidatív gyűrűzárás, majd azt követő alkoxikarbonilezési reakciója pirrolecetsav-származékok (22a,b) előállítását teszi lehetővé [19]. A reakcióhoz nagynyomású (100bar) szén-monoxid/levegő elegy, valamint palládium(II)-jodid/kálium-jodid katalizátor szükséges.



Szubsztrátumként analóg alkoholokat ((*Z*)-2-en-4-in-1-olokat) alkalmazva furán-2-ecetsav származékok állíthatók elő [20]. Hasonló reakciósor alkalmazható az oldalláncban észter funkciós csoportot tartalmazó oxazolinok (**24a,b**) előállítására: a gyűrűzárás a **23a,b** prop-2-inilamidok palládiumhoz koordinálódott szén-szén hármaskötéséhez kapcsolódó oxigéneen indul, melyet sztereospecifikus alkoxikarbonilezési reakció követ [21].

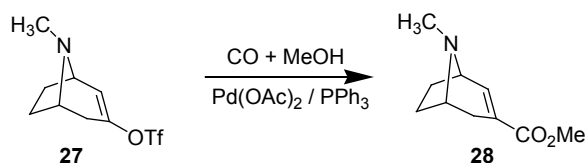


$\delta$ -Hidroxi-alkinek (**25**) intramolekuláris alkoxikarbonilezési reakciójában (alkoxipalladási, szén-monoxid beékelődési és metanolízis részlépéseken keresztül) a megfelelő metil-glikozid (**26**) intermedier előállítása valósítható meg [22]. Utóbbi vegyület hidrolízise természetes vegyületek ketopiranoz egységeinek szintézisét teszi lehetővé.

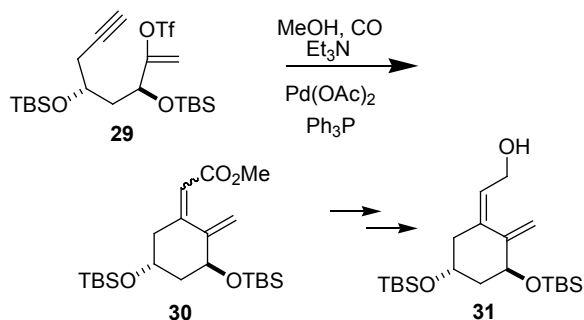


### 3.2. Alkenil/aril-triflátok és -halogenidek alkoxikarbonilezési reakciója

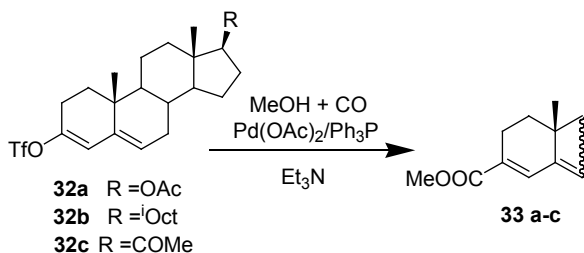
A 3-tropinonból előállított enol-triflát (**27**) palládium-katalizált alkoxikarbonilezése jó hozammal trop-2-én-3-karbonsav észtereket (**28**) szolgáltat, melyek hidrogénezésével 3 $\alpha$ /3 $\beta$  izomerek állíthatók elő [23].



A D<sub>3</sub> vitamin 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-származékának előállításához szükséges A-gyűrű szinten (**31**) Mourino által kidolgozott új, többlépcsős szintézisének kiindulási vegyülete az L-karvonból nyert enol-triflát (**29**). E vegyület karbonilezése a **30** észter *Z*- és *E*-izomerének 2:1 arányú elegyéhez vezet. Az elegy több lépésben történő átalakításával jutnak a további szintézishez megfelelő szubsztituenseket tartalmazó gyűrűs vegyülethez [24].



Szteránvázas enol-triflátok (**32a-c**) gyakorlati jelentőségű alkoxikarbonilezése az észter típusú termék (**33a-c**) hidrolízisét követően  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavakat eredményez [25]. A karbonilezés rendkívül enyhe körülmények (szobahőmérséklet, atmoszférikus szén-monoxid nyomás) között is jó hozammal lejáródik Pd(OAc)<sub>2</sub> + 2 Ph<sub>3</sub>P katalizátor jelenlétében. Aril-triflátok (pl. 3-trifiloxi-özsztra-1,3,5(10)-trién-17-on) esetében jó átalakulást csak *dppf* (1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén) ligandum jelenlétében és magasabb hőmérsékleten (60 °C) kaptak [26].

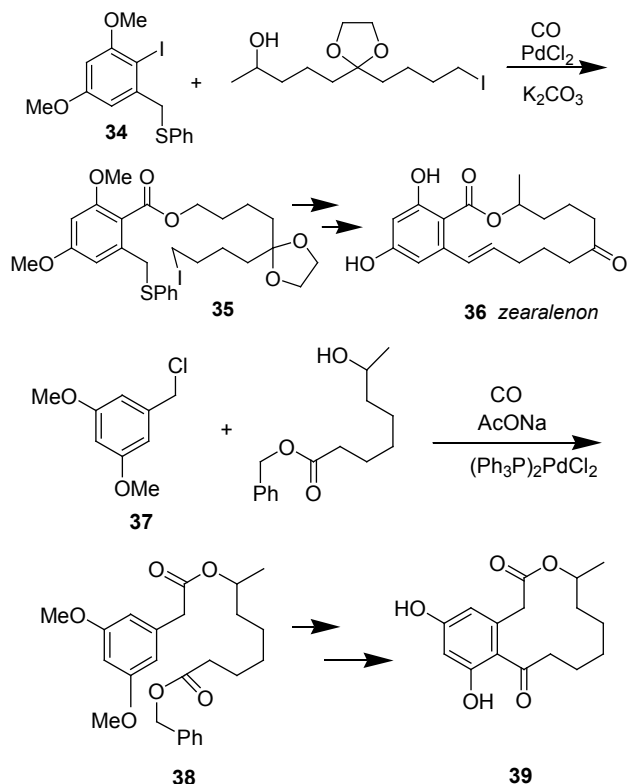


Gyógyszerkémiai lapokban megjelent közlemények [27,28] és szabadalmak [29,30] mutatják a fenti termékekkel analóg vegyületek nagy gyakorlati jelentőségét. A szteránvázas 3-karbonsavak előállítását itt is a vinil-triflát – karbonsavészter – karbonsav úton valósították meg. A reakció kulcslépése a vinil-triflátok homogénkatalitikus metoxikarbonilezése volt.

A 'triflátos út' – a kiváló hozamok és az enyhe reakciókörülmények ellenére – számos hátránnyal rendelkezik. A legfontosabb: az enol-triflátok szintézise a drága és nedvesség-érzékeny triflil-anhidrid segítségével történik. A triflát távozó csoportot tartalmazó kiindulási vegyületek helyett a fluoroszulfonát észterek [31] vagy az alkenil-halogenidek jó alternatívát jelentenek.

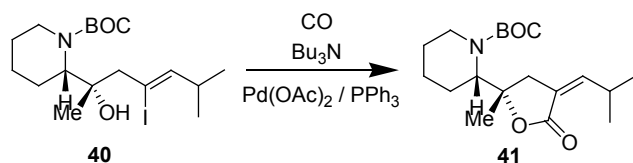
Aril-halogenidek (különösen a jodidok és bromidok) alkoxikarbonilezésének mind a mechanizmusát, mind a szintetikus alkalmazhatóságát részletesen tanulmányozták. Számos gyakorlati jelentőségű származék szintézisét is sikerült elegánsan megoldani ily módon. A *zearalenon* (**36**) előállításának kulcslépése a szterikusán gátolt 2,6-diszubsztituált aril-jodid (**34**) alkoxi-karbonilezése. Figyelemreméltó, hogy az alkohol-komponens alkil-jodid szerkezeti részlete érintetlen marad a reakció során [32].

Benzil-klorid származékok (pl. **37**) *in situ* keletkező palládium(0) katalizátorok jelenlétében ugyancsak könnyen karbonilezhetők fenilacet-sav-származékokká. Ez a reakció a *curvularin* (**39**) szintézisének alapja is [33].



Egy, a tumorok ellen hatásosan alkalmazott vegyület, a *camptothecin* szintézise során a benzil-helyzetben történő karbonilezést a halogenid helyett a megfelelő metánszulfonáttól kiindulva oldották meg [34].

Az intramolekuláris alkoxikarbonilezés jól alkalmazható az oxigénatomot tartalmazó gyűrűk kialakítására. A különleges szerkezetű alkaloid, a (+)-*homopumiliotoxin* 223G szintézisének kulcslépése a Z-alkilidén oldalláncot tartalmazó kinolizidin-váz kialakítása volt. A **40** alkenil-jodid karbonilezésével 99%-os hozammal sikerült előállítani a **41** laktont [35].

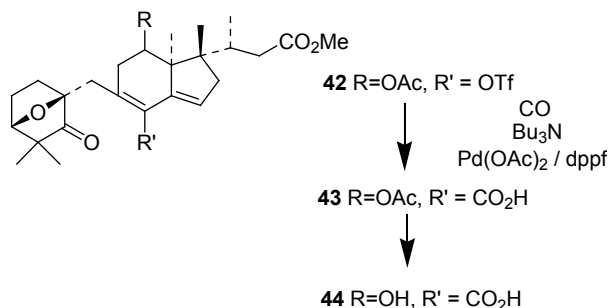


A számos fiziológiai hatással rendelkező ftalid-izokinolin alkaloidokat szintén a karbonilezés során bekövetkező gyűrűzárás segítségével, a megfelelő 2-brom-benzil-alkoholokból állították elő 85-92%-os hozammal. Bár a reakció a szokásos körülmények között rendkívül lassan játszódott le, TMSCl és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> nagy feleslegének hozzáadásával sikerült a reakciósebességet jelentősen megnövelni. A leukémiellenes és tumorelleses hatással rendelkező *protoberberin* alkaloidokat hasonló körülmények között szintetizálták [36].

#### 4. Hidrokarboxilezés (karbonsav-szintézis)

Bár a karbonilezési reakciók között a karbonsavak közvetlen szintézisére nem találunk túl sok példát, néhány vegyületcsalád esetén jelentősége óriási.

*Aglicinoeclepin* szintézise során kulcskérdés az  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsav (**44**) előállítása [37]. Alkalmasan megválasztott enol-triflát (**42**) palládium-*dppf* katalizátorrendszerrel vizes DMF-ben történő karbonilezésével 82%-os hozammal keletkezik a kívánt intermedier.



Egy, az élő szervezetekben nem megtalálható aminosavat, a 4-karboxi-fenilalanint optikailag tiszta formában sikerült kinyerni hidroxikarbonilezési reakcióban. A kiindulási vegyület az N- $\alpha$ -benziloxi-karbonil-L-tirozin (*O*-triflát) benzil észtere volt [38].

$\alpha,\beta$ -Telítetlen szteroid karbonsavak szintézisét gyakran valósítják meg a megfelelő enol-triflátból kiindulva. A termékek 80% körüli hozammal nyerhetők (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizátor, KOAc vagy trietilammónium formát és szén-monoxid jelenlétében, DMF oldószerben. [39, 40].

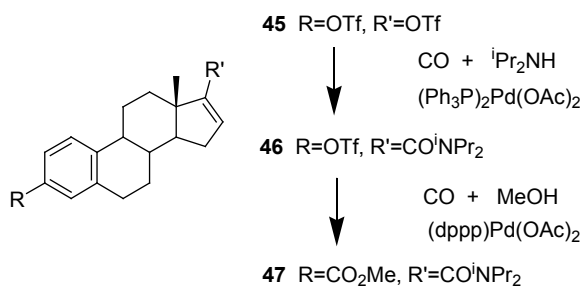
Az enol-triflátokkal analóg módon alkalmazható aril-triflátok átalakítása erélyesebb reakciókörülményeket igényel. A 3-hidroxikarbonil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont a 3-trifliloxi vegyületből csak 18 órás reakcióidőben sikerült 84%-os hozammal előállítani Pd(OAc)<sub>2</sub> + *dppf* katalizátorrendszer jelenlétében. [39].

#### 5. Aminokarbonilezés (karbonsav-amidok szintézise)

Enol/aril-triflátok és enol-éterek karbonilezése nemcsak alkoholok (lásd fent), hanem primer vagy szekunder aminok mint nukleofilek jelenlétében is lejátszódik. Az amidok szintézise hasonló szubsztrátumokkal és hasonló körülmények (50-60°C, 1 bar CO, 2-4 óra reakcióidő) között történik, mint az alkoxikarbonilezés [40].

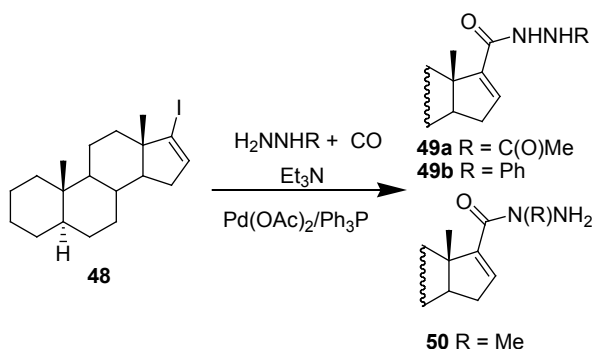
A 17-karboxamido-androsztán és -ösztán származékok – az analóg szerkezetű észter és foszfonát származékokhoz hasonlóan – ugyancsak kiváló 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitorok [27, 28, 30, 41-43].

Az aril- és enol-triflát funkciós csoport jelentősen eltérő reaktivitásán alapul a 3,17-*bisz*-trifliloxi-öszttra-1,3,5(10),16-tetraén (**45**) két lépésben, 3,17-heteroszubsztituált származékká (**47**) történő átalakítása. A szubsztrátumot első lépésben — kihasználva az enol-triflát nagyobb reakciókészségét — palládium-trifenilfoszfin rendszert alkalmazva a **46** 17-karboxamidá, majd az A-gyűrű aril-triflát funkciós csoportját magasabb hőmérsékleten, palládium-*dppp* (1,3-bisz(difenilfoszfino)propán) katalizátor jelenlétében alkoxikarbonilezve a **47** 3-metoxikarbonil-származékká alakították.



Az amidcsoportban koronaéter szerkezeti elemet tartalmazó 17-karboxamido-androsztánok szintetizálhatók 17-jód-androszta-16-ének aminokoronaéterekkel végzett karbonilezési reakcióiban [44].

Szteránvázis hidrazidok [45-47] és hidroxámsavak [48-49] sorát állítottuk elő mono- és diszubsztituált hidrazidok, valamint N- és O-szubsztituált hidroxilaminok mint nukleofilek felhasználásával. A reakciók tekinthetők a fenti nukleofilek acilezésének is, ahol az acilezőszer az az acilpalládium-komplex, amely a kiindulási szteránvázis 'jódivinil'-származék (48) oxidatív addíciója s azt követően a szén-monoxid bekelődésének eredményeképpen jött létre. Ha a reagens két nukleofil centrummal is rendelkezik (pl. monoszubsztituált hidrazinok és N-szubsztituált hidroxilaminok esetén), az acilezés helyét a nukleofil elektronikus és szterikus paraméterei együtt határozzák meg. Míg az acetil- vagy fenilhidrazin acilezése nagy szelektivitással a nem-szubsztituált nitrogénen játszódik le, metilhidrazin esetében a reakció kizárólag a szubsztituált nitrogénen történik.

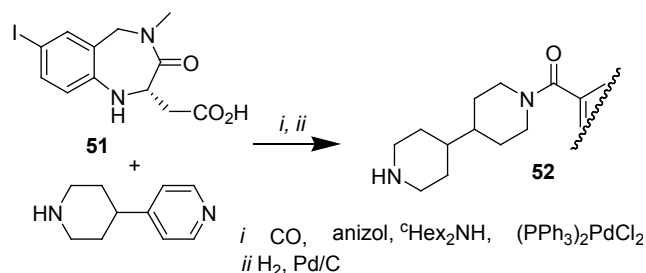


A fentieknek megfelelően N-t-butil-hidroxilamin vagy N-acetil-hidroxilamin alkalmazása 93, illetve 100%-ban O-acilezett termékeket eredményez. N-Metil-hidroxilamin esetén az acilezés helyét a reakciókörülmények (oldószer, hőmérséklet, szubsztrátum szerkezete) jelentősen befolyásolják. A reakciókörülmények szisztematikus változtatásával mind N-, mind O-acilezett termékek előállíthatók.

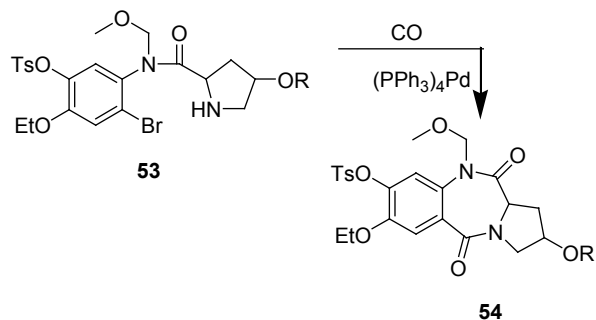
Az alkenil-halogenidek mellett különböző aril-jodidok is eredményesen alakíthatók át a megfelelő amid-származékká a homogénkatalitikus aminokarbonilezés során. Igen hatásos, 'gonadotropin releasing hormon' receptor antagonistaként működő 6-amido-kinolonokat állítottak elő például a megfelelő 6-jód vegyületekből [50].

Az 51 aril-jodid aminokarbonilezése kulcs lépése egy hatásos glikoprotein IIb/IIIa antagonistá (SB-214857-A (lotrafiban))

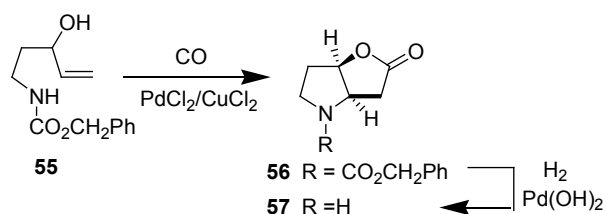
összesen 12 lépéses szintézisének, melynek során több, mint 99,9%-os optikai hozammal, 35 %-os hozammal sikerült a célvegyületet előállítani. A karbonilezési lépést egy redukció követte, mivel az 52 köztitermék közvetlen előállítására 4,4'-bipiperidin nukleofil jelenlétében nem volt sikeres. Ennek oka, hogy ez utóbbi reakcióban a 4,4'-bipiperidin mindkét NH csoportjának acilezésével jelentős mennyiségű melléktermék keletkezett [51].



Az aminokarbonilezés intramolekuláris reakcióban is megvalósítható laktámok keletkezése közben. A héttagú laktám-gyűrűt tartalmazó tomaymycin alapváz (54) szintézise egyszerűen megoldható a szubsztituált aril-bromid és szekunder amin funkciót egyaránt tartalmazó kiindulási anyag (53) karbonilativ gyűrűzárás reakciójában [52].

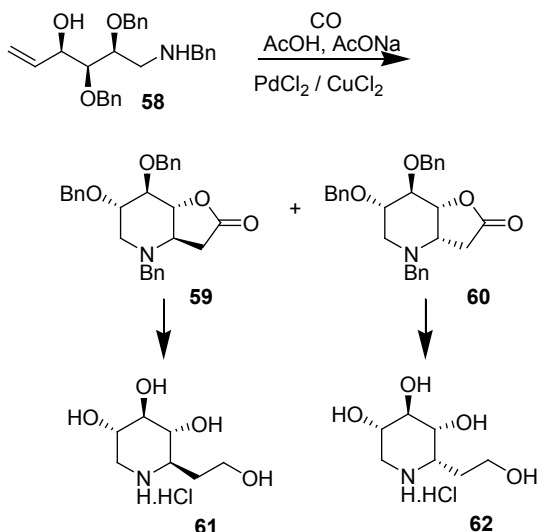


A Geismann-Waiss laktón ((+)-(1R,5R)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oktán-3-on, 57) előállításának kulcs lépése az N-benziloxikarbonil-3-hidroxi-4-pentenilamin (55) intramolekuláris aminokarbonilezése [53].

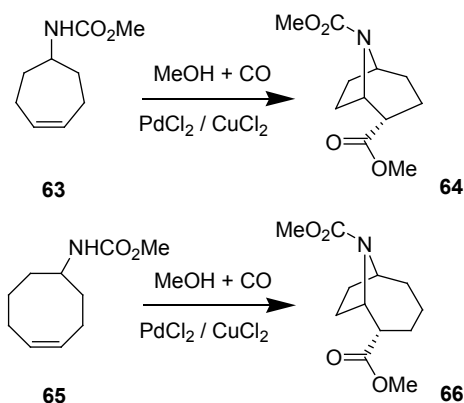


Bróm- és jód-benzodiazepin palládiumkatalizált aminokarbonilezésével bipiperidinil-karbonil szerkezeti egység egyszerű bevitelére nyílik lehetőség [54].

Szubsztituált benzilamino-alkének (58) aminokarbonilezése révén kondenzált piperidin-laktónokat (59, 60) állítottak elő, melyek közvetlenül 1-deoxi-nojirimicin és 1-deoxi-L-ido-nojirimicin C-6 homológjaivá alakíthatók [55, 56].



Ciklohepténamin (**63**), illetve ciklookténamin (**65**) intramolekuláris aminokarbonilezése azabicyclooktán, illetve -nonán regioizomerek előállítását teszi lehetővé. A 8-azabicyclo[3.2.1]oktán alapvázis izomer (**64**) a *ferruginin*, a 9-azabicyclo[4.2.1]nonán alapvázis izomer (**66**) pedig az *anatoxin* intermedierje [57, 58].

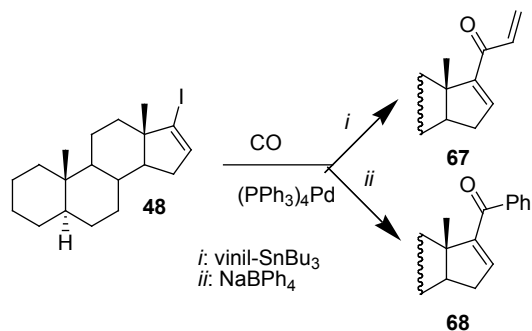


## 6. Karbonilatív kapcsolási reakciók (ketonok szintézise)

Számos kapcsolási reakció végrehajtható szén-monoxid atmoszférában (karbonilezési körülmények között) is. Ennek során a kiindulási enol-triflátok vagy alkenil-halogenidek palládium(0)-ra történő oxidatív addíciójával és szén-monoxid beékelődésével olyan acil-palládium(II) komplexek keletkeznek, amelyek rendkívül reaktív acilezőszerek. Alkinekkal vagy különböző fémorganikus vegyületekkel reagálva szolgáltatják a terméket.

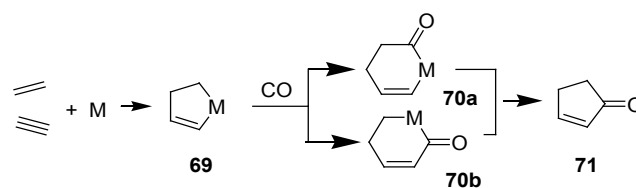
Szteránvázis vinil-ketonok (**67**) előállítását sikerült megvalósítanunk enol-triflátok és vinil-jodidok (pl. **48**) vinil-tributylsztanannál végzett palládium-katalizált karbonilatív reakciójában ('karbonilatív Stille-kapcsolás') [59, 60]. Enol-triflátok esetén a  $\text{LiCl}$  alkalmazására is szükség van.

Hasonló szubsztrátumokból karbonilezési reakcióban szteránvázis fenil-ketonokat (**68**) állítottunk elő [61]. 'Fenil-forrásként'  $\text{NaBPh}_4$ -et alkalmaztunk.

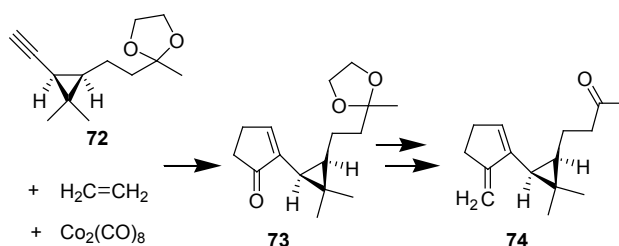


## 7. Pauson-Khand reakció (ciklopentenonok szintézise)

A szén-monoxid beépítésével járó gyűrűzárási reakciók közül külön fejezetbe kívánkozik az alkin, alkén és szén-monoxid  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  jelenlétében lejátszódó [2+2+1] típusú cikloaddíciós reakciója. A reakció intra- és intermolekuláris változata számos ciklopentenon szerkezeti részletet tartalmazó biológiailag aktív származék szintézisét lehetővé teszi. A jól ismert Pauson-Khand reakció – bár katalitikus változata is ismert – sztöchiometrikus mennyiségű  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  alkalmazását igényli. Az alkin komponenssel stabilis  $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ (alkin) komplexet képez, amelyből alkénnel történő reakcióban metalla-ciklopentén, majd a szén-monoxid beékelődése után metalla-ciklohexenon képződik. Ennek redukív eliminációja szolgáltatja a ciklopentenon célterméket.

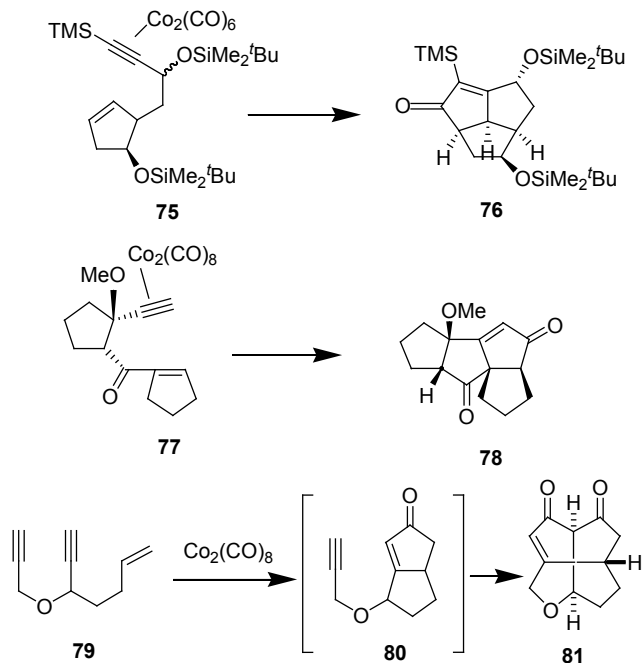


A ciklopropán-vázis terminális alkin (**72**) reakciója etilénnel és szén-monoxiddal az  $\alpha$ -szubsztituált ciklopentenon származékot (**73**) adja, amely kulcsintermedierje a *taylorionnak* (**74**) [62].



Az intramolekuláris Pauson-Khand reakció természetes policiklusos vegyületek szintézisének egyik alapvető módszere. Bonyolult tri- és tetraciklusok (*triquinacén* származék **76** [63], a *crinipellin B* alapvázát tartalmazó vegyület **78** [64] jó hozammal nyerhetők a megfelelő belső és terminális acetilén szerkezeti részletet, valamint ciklopentént egyaránt tartalmazó kiindulási vegyületből. A **79** endiin domino-reakciója az erősen feszített szerkezetű *oxa[5.5.5]feneztréndiont* (**81**) szolgáltatja [65]. Általánosan megállapítható, hogy – mint azt egyszerű modellvegyületek Pauson-Khand reakciójában

bizonyították – belső alkének és terminális alkének kisebb reaktivitást mutatnak. Míg az intermolekuláris reakcióban ezek a komponensek rendkívül gyenge eredményt adnak, az intramolekuláris átalakulásokban (bár hosszabb reakcióidőben) szintetikus szempontból is jelentős hozamok érhetőek el.



## 9. Összefoglalás

A gyakorlati fontosságú vegyületek szintézisében a homogénkatalitikus reakciók, és ennek részeként a karbonilezési reakciók egyre komolyabb szerepet kapnak. Alkalmazásuk rendkívüli előnyös lehet, hiszen lehetővé válhat a szintézisút lerövidítése, alacsony hozamú és/vagy kis szelektivitású reakciók helyettesítésével a hozam jelentős növelése. A figyelem középpontjában álló 'zöldkémiai' szempontok egyik alappillére, a melléktermékek mennyiségének csökkentése ugyancsak a homogénkatalitikus reakciók térhódításának irányába mutat. Egyre több olyan – akár részletes főmórganikus vagy koordinációs kémiai ismeretek nélkül ('eszközként') alkalmazható – átmenetifém-komplexek által katalizált reakció létezik, amely eddigi szintézis-tervezési elképzeléseinket alapjaiban változtatja meg.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik az OTKA (T035047 és T032111) támogatását.

## Hivatkozások

- Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.
- Beller, M., Bolm, C. (Eds.) *Transition Metals for Organic Synthesis (Vol. I-II)*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- Nussbaum, A.; Popper, T. L.; Oliveto, E. P.; Friedman, S.; Wender, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1231.
- Beal, P. F.; Rebensdorf, M. A.; Pike, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1228.

- Freixa, Z.; Pereira, M. M.; Bayón, J. C.; Silva, A. M. S.; Salvador, J. A. R.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Ramos, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1083.
- Törös, S.; Gémes-Pécsi, I.; Heil, B.; Mahó, S.; Tuba, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 858.
- Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Heil, B.; Gálik, G.; Tuba, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 633.
- Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Mahó, S.; Tuba, Z. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *453*, 159.
- Cornils, B.; Herrmann, W. A. (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- Gladiali, S.; Bayón, J.C.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *6*, 1453.
- Agbossou, F.; Carpentier, J-F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485.
- Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.
- Cuny, G.D.; Buchwald, S. L. *Synlett* **1995**, 519.
- Nagy, E.; Heil, B.; Törös, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 229.
- da Rocha, L. L.; Dias, A. O.; dos Santos, E. N.; Augusti, R.; Gusevskaya, E. *J. Mol. Catal.* **1998**, *132*, 213.
- Drent, E.; Arnoldy, P.; Budzelaar, P. H. M. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 247.
- Norton, J.R.; Shenton, K. E.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 51.
- Chavdarian, C.G.; Woo, S. L.; Clark, R. D.; Heathcock, C. H.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1769.
- Bartolo, G.; Salerno, G.; Fazio, A.; Campana, F. B. *Chem. Commun.* **2002**, 1408.
- Bartolo, G.; Salerno, G.; de Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7693.
- Bacchi, A.; Costa, M.; Gabriele, B.; Pelizzi, G.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4450.
- Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4717.
- Cheng, J.; Moore, Z.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5433.
- Mouriño, A.; Torneiro, M.; Vitale, C.; Fernández, S.; Pérez-Sestelo, J.; Anné, S.; Gregorio, C. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4713.
- Cacchi, S.; Morera E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109.
- Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3931.
- Holt, D. A.; Levy, M. A.; Ladd, D. L.; Oh, H.; Erb, J. M.; Heaslip, J. I.; Brandt, M.; Metcalf, B. W. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 937.
- Holt, D. A.; Levy, M. A.; Oh, H.; Erb, J. M.; Heaslip, J. I.; Brandt, M.; Lan-Hargest, H. Y.; Metcalf, B. W. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 943.
- Holt, D. A.; Metcalf, B. W.; Levy, M. A. *E.P. 427434*, 1991 (SmithKline Beecham Co.); *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 208323h.
- Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *E.P. 0 343 954 A2*, 1989 (SmithKline Beecham Co.). *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 198890n.
- McGuire, M. A.; Sorenson, E.; Owings, F. W.; Resnick, T. M.; Fox, M.; Baine, N. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6683.
- Takahashi, T.; Nagashima, T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1980**, 369.
- Takahashi, T.; Ikeda, H.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3885.
- Murata, N.; Sugihara, T.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *Synlett*, **1997**, 298.
- Aoyagi, S.; Hasegawa, Y.; Hirashima, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2149.
- Orito, K.; Miyazawa, M.; Kanbayashi, R.; Tokuda, M.; Suginome, H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6583.
- Murai, A.; Tanimoto, N.; Sakamoto, N.; Masamune, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1985.

38. Wang, W.; Obeyesekere, N. U.; McMurray, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6661.
39. Cacchi, S.; Lupi, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3939.
40. Cacchi, S.; Morera E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109.
41. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *US 4,882,319*, 1989 (SmithKline Beecham Co.); *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 179604f.
42. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *E.P. 0 375 347 A1*, 1990 (SmithKline Beecham Co.); *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 43309x.
43. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. *US 4,937,237*, 1990 (SmithKline Beecham Co.); *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 62495w.
44. Petz, A.; Gálik, G.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Berente, Z.; Pintér, Z.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 335.
45. Kollár, L.; Szarka, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4467.
46. Skoda-Földes, R.; Szarka, Z.; Kollár, L.; Dinya, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2134.
47. Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *Steroids* **2002**, *67*, 581.
48. Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 1945.
49. Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; L. Kollár, Z. Berente, Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5253.
50. Walsh, T. F.; Toupence, R. B.; Young, J. R.; Huang, S. X.; Ujjainwalla, F.; DeVita, R. J.; Goulet, M. T.; Wyvratt Jr., M. J.; Fisher, M. H.; Lo, J.-L.; Ren, N.; Yudkovitz, J. B.; Yang, Y. T.; Cheng, K.; Smith, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 443.
51. Andrews, I. P.; Atkins, R. J.; Badham, N. F.; Bellingham, R. K.; Breen, G. F.; Carey, J. S.; Etridge, S. K.; Hayes, J. F.; Hussain, N.; Morgan, D. O.; Share, A. C.; Smith, S. A. C.; Walsgrove, T. C.; Wells, A. S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4915.
52. Mori, M.; Uozumi, Y.; Kimura, M.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3793.
53. Takahata, H.; Banba, Y.; Momose, T. *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 445.
54. Etridge, S.T.; Hayes, J. F.; Walsgrove, T. C.; Timothy, C.; Wells, A.S. *Org. Process Res. Development* **1990**, *3*, 60.
55. Szolcsanyi, P.; Gracza, T.; Koman, M.; Pronayova, N.; Liptaj, T. *Chem. Comm.* **2000**, 471.
56. Szolcsanyi, P.; Gracza, T.; Koman, M.; Pronayova, N.; Liptaj, T. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 2579.
57. Ham, W.-H.; Jung, Y. H.; Lee, K.; Oh, C.-Y.; Lee, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3247.
58. Oh, C.-Y.; Kim, K.-S.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2133.
59. Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Marinelli, F.; Arcadi, A. *Steroids* **1994**, *59*, 691.
60. Skoda-Földes, R.; Csákai, Z.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Steroids* **1995**, *60*, 812.
61. Skoda-Földes, R.; Székvölgyi, Z.; Kollár, L.; Berente, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3415.
62. Donkervoot, J. G.; Gordon, A. R.; Johnstone, C.; Kerr, W.J.; Lange, U. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7391.
63. Carcellar, E.; Garcia, M.L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Serratos, F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1831.
64. Gybin, A.S.; Smit, W.A.; Caple, R.; Veretenov, A. L.; Shashkov, A. S.; Vorontsova, L. G.; Kurella, M. G.; Chertkov, V. S.; Carapetyan, A. A.; Kosnikov, A. Y.; Alexanyan, M. S.; Lindeman, S. V.; Panov, V. N.; Maleev, A. V.; Struchkov, Y. T.; Sharpe, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5555.
65. Thommen, M.; Veretenov, A. L.; Guidetti-Gret, R.; Keese, R. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 461.

### The application of homogeneous carbonylation reactions for the synthesis of biologically important compounds

The exploitation of various homogeneous catalytic reactions in organic syntheses can be considered as a real 'break-through' of the chemistry of the past few decades. This review comprises some recent results on the transition metal catalysed homogeneous carbonylation reactions dealing with the synthesis of practically important compounds. Selected examples are given for both the functionalization of various biologically important skeletons and their build-up from appropriate building blocks via carbonylation reactions by using carbon monoxide as a 'carbonyl- source'.

The short review illustrates, that hydroformylation, the industrially most important carbonylation reaction has also gained importance in the functionalization of steroidal compounds providing a formyl functionality for further 'build-up' of the skeleton. Enantioselective hydroformylation reaction provides an efficient way to synthesise intermediates of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAI), like Ibuprofen. Alcohols can also be used as hydrogen donors in carbonylation reactions of unsaturated substrates like olefins and acetylenes. Saturated and unsaturated esters can be obtained in hydroalkoxycarbonylation reaction, respectively.

Using enol triflates or iodo-alkenes as substrates (possessing a trifloxy or iodo leaving group) various conjugated unsaturated esters and amides can be synthesised in excellent yields in the presence of alcohol or amine nucleophiles. The strength of these palladium catalysed homogeneous alkoxycarbonylation and aminocarbonylation reactions has been shown by examples of pharmaceutical importance (tropinone and steroid derived compounds). The intramolecular alkoxycarbonylation and aminocarbonylation reactions became a widely used tool for the synthesis of lactones and lactams, respectively. A range of cyclic compounds of biological importance has been synthesised by using this methodology. The efficiency of the consecutive use of these

two carbonylation reactions has been shown by the synthesis of steroidal compounds functionalized at the A- and D-rings. Similar compounds of potential 5 $\alpha$ -reductase inhibitor properties have been synthesised in hydrazinocarbonylation reaction by using substituted hydrazines as nucleophiles. Hydroxamates can also be easily obtained by the use of hydroxylamine derivatives as nucleophiles by following a similar reaction protocol. Even cross-coupling reactions (e.g. Stille coupling) can be carried out under carbon monoxide atmosphere and unsaturated ketones or aryl ketones are available in this way.

Pauson-Khand reaction plays a peculiar role among carbonylative ring closure reactions both from mechanistic and synthetic point of view. The [2+2+1] type cycloaddition reaction takes place via the activation of an acetylene by dicobalt-octacarbonyl, which reacts with an alkene providing a metallacyclopentene (cobaltacyclopentene). Upon insertion of carbon monoxide into the metal-carbon bond a metallacyclohexanone is formed that undergoes reductive elimination and provides cyclopentenone derivatives. The intramolecular version of Pauson-Khand reaction proved to be a basic synthetic method for the synthesis of natural polycyclic compounds.

The homogeneous catalytic reactions (and carbonylation reactions among them) provide efficient ways for the synthesis of compounds of practical importance. Their applications can be extremely advantageous by shortening multistep synthetic routes and by providing high yields and selectivities. Some of the 'green chemistry requirements' can also be met by the application of various transition metal catalysed reactions.

*Beérkezett: 2003. XI. 16.*