

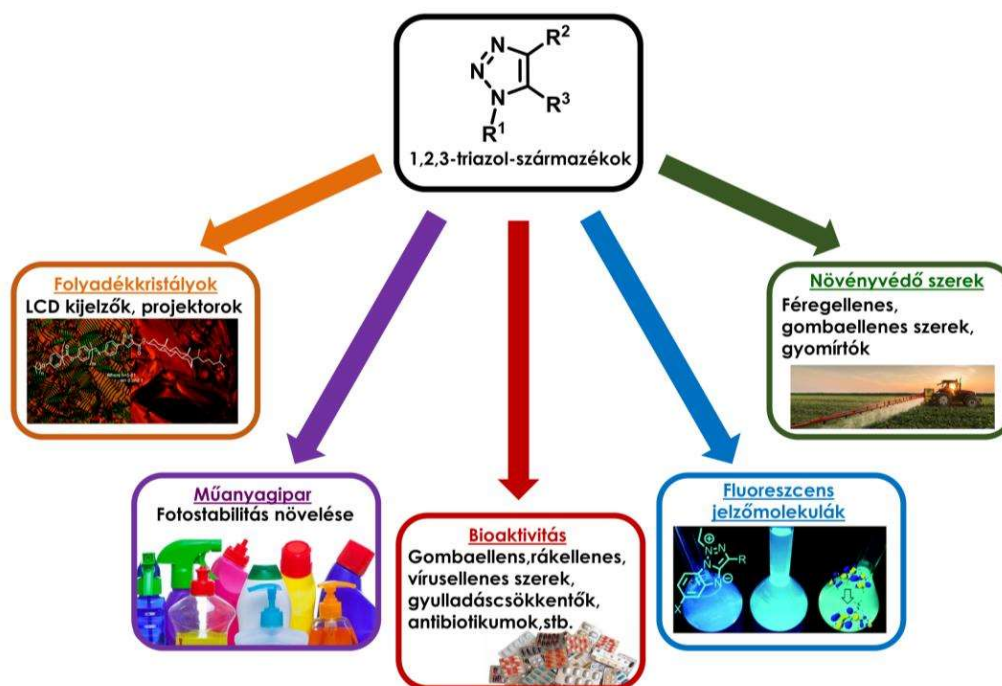
E1

KLICK ÉS DOMINÓ REAKCIÓK TANULMÁNYOZÁSA FOSZFORTARTALMÚ REAGENSEKKEL

Zwillinger-Tripolszky Anna, Tóth Emese, Bálint Erika

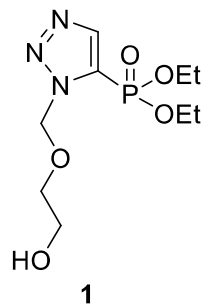
*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.*

Az 1,2,3-triazolok kutatási területe az utóbbi évtizedekben kiemelkedő figyelemnek örvend a vegyületcsalád széleskörű felhasználhatóságának köszönhetően (1. ábra). Egyes triazol-származékokat például a műanyagiparban fotostabilizátorként alkalmazzák, még mások fluoreszcens jelzőmolekulákként vagy LCD kijelzők építőelemeiként hasznosíthatók.[1-3] Több triazol tartalmú növényvédőszer is ismeretes.[4] Mindemellett az 1,2,3-triazolokat – biológiai aktivitásuknak köszönhetően – számos gyógyszeripari indikációban is alkalmazzák, például gombaellenes, rákellenes, vírusellenes vagy gyulladáscsökkentő szerként.[5]



1. ábra: Az 1,2,3-triazolok felhasználása

A vegyületek biológiai hatását nagymértékben befolyásolhatják a triazolgyűrűhöz kapcsolódó funkciós csoportok. A származékok biológiai aktivitása például valamely szerves foszfortartalmú részlet beépítésével tovább növelhető.[6] Az 1,2,3-triazolil-foszfin-oxidok és foszfonátok fontos építőelemek például regiospecifikus antitestek és peptidok előállításánál.[7-8] Bizonyos származékaikról (1) pedig már bebizonyosodott, hogy HIV-ellenes hatással rendelkeznek (2. ábra).[9]

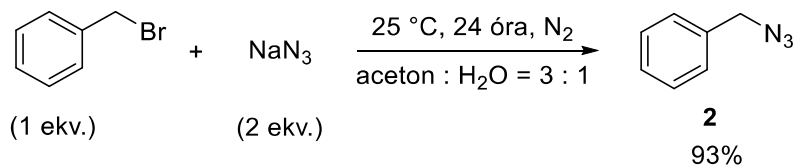


2. ábra: HIV-ellenes hatással rendelkező 1,2,3-triazol-származék

Széleskörű felhasználhatóságukra való tekintettel, kutatómunkánk során célul tűztük potenciális bioaktivitással rendelkező foszfonát-, illetve foszfin-oxid oldalláncot tartalmazó triazol-származékok szintézisét különféle foszforkémiai átalakításokon keresztül. A négyes helyzetben foszfortartalmú oldallánccal szubsztituált triazolokat klikk reakcióval, míg az ötös helyzetben foszfonát oldalláncot tartalmazó heterociklusokat dominó reakcióval kívántuk előállítani.

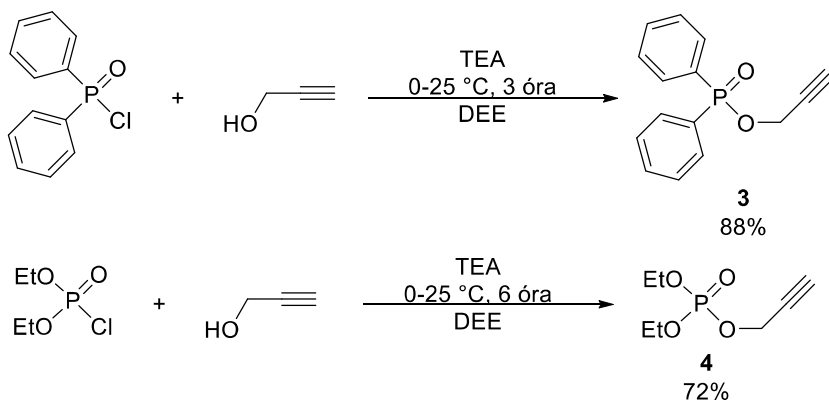
A szobahőmérsékleten lejátszódó réz(I)-katalizált klikk reakció elegáns megoldást jelent az 1,4-diszubsztituált triazolok szelektív előállítására. Sharpless és Meldal egymástól függetlenül közel egy időben publikálták először, hogy az azid-alkin 1,3-dipoláris cikloaddíció réz(I)-ionok jelenlétében már szobahőmérsékleten lejátszódik, és szelektíven az 1,4-diszubsztituált triazol keletkezik.[10-11] A klikk reakció szelektivitását kihasználva a megfelelő foszfortartalmú acetilén megválasztásával a molekula négyes helyzetébe foszfonát, illetve foszfin-oxid oldalláncot építhetünk.[12-14]

Munkánk első lépésként a kiindulási anyagként szolgáló benzil-azid (**2**) szintézisét valósítottuk meg (3. ábra). A kívánt azidot (**2**) szobahőmérsékleten állítottuk elő, oldószerként aceton-víz elegye szolgált. [16] A 24 órás kevertetést követően kiváló termeléssel jutottunk a benzil-azidhoz (**2**).



3. ábra: Benzil-azid (2) előállítás

A klikk reakciók másik kiindulási anyagként szolgáló propargil-észtereket difenil-foszfin-sav-klorid és dietil-klór-foszfonát propargil-alkohollal történő észterezésével szintetizáltuk (4. ábra). A kívánt foszfináthoz (**4**) és foszfonáthoz (**5**) 88, illetve 72%-os termeléssel jutottunk.

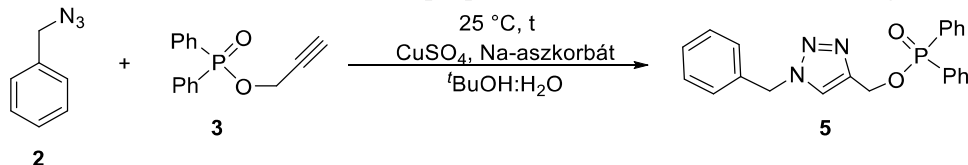


4. ábra: A propinil-difenilfoszfinát (3) és propinil-dietil-foszfát (4) szintézise

A klikk reakció során először benzil-azidot (**2**) propinil-difenilfoszfináttal (**3**) reagáltattunk 5% réz-szulfát és 30% nátrium-aszkorbát jelenlétében, *tert*-butanol:víz elegyében (1. táblázat/1. sor). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, majd 1 óra elteltével 76%-os termeléssel izoláltuk a kívánt négyes helyzetben foszfin-oxid oldalláncot tartalmazó triazol-származékot (**5**). A klikk reakció

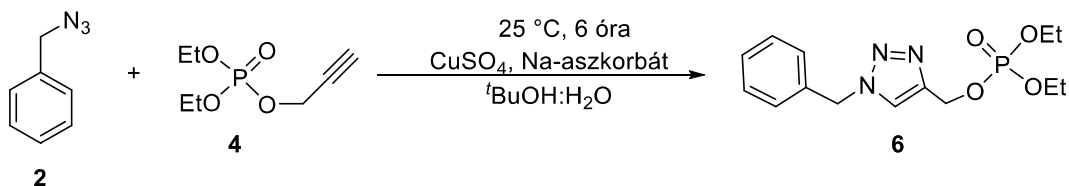
gyors és szelektív lejátszódásához Cu(I) katalízisre van szükség. A nátrium-aszkorbát szerepe a reakcióban, hogy a réz-szulfát formában jelenlévő Cu(II)-t Cu(I)-é redukálja. Alkalmazásának előnye, hogy az olcsóbb és jóval stabilabb Cu(II)-sóból *in situ* állíthatjuk elő a szükséges Cu(I) katalizátort. A reakciót kevesebb redukáló ágens jelenlétében is végrehajtottuk, 30% helyett 10% nátrium-aszkorbátot alkalmazva a reakció valamivel lassabban, 4 óra alatt játszódott le, ugyanakkor jobb, 86%-os termelést értünk el (1. táblázat/2. sor).

1. táblázat: A benzil-azid (2) és propinil-difenilfoszfát (3) klikk reakciója



Kísérlet	Katalizátor [%]		t [óra]	Termelés [%]
	CuSO ₄ × 5 H ₂ O	Na-aszkorbát		
1	5	30	1	76
2	5	10	4	89

A klikk reakciót propinil-dietil-foszfáttal (4) is megvalósítottuk azonos körülmények között (5. ábra). Valamivel hosszabb reakcióidő (6 óra) után, 68%-os termeléssel jutottunk a kívánt triazolil-foszfónáthoz (6).



5. ábra: A benzil-azid (2) és propinil-dietil-foszfát (4) klikk reakciója

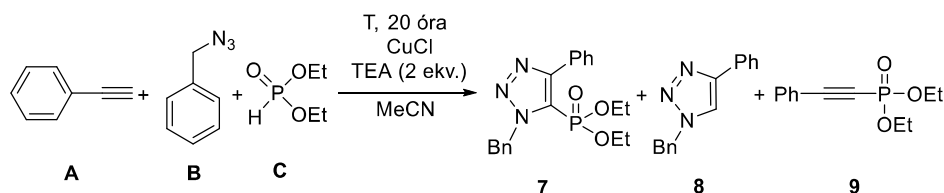
Munkánk folytatásaként célul tűztük ki az ötös helyzetben foszfónát oldalláncot tartalmazó triazolok szintézisét. Ezen vegyületek egyik lehetséges előállítási módja a multikomponensű dominó reakció.

A dominó reakciók során két- vagy több kötés alakul ki változatlan reakciókörülmények között anélkül, hogy a reakcióelegyhez időközben további reagenseket vagy katalizátorokat adnánk.[16] Minden egyes részlépés az azt közvetlenül megelőző részlépés következménye. Alkalmazásuk lehetővé teszi, hogy a többlépéses szintéziseket atomhatékonyan és a köztitermékek elkülönítése nélkül hajtsuk végre.[17] A multikomponensű reakciók számos előnye ellenére az irodalomban csupán egy olyan példa található, amikor a dominó reakciót foszfortartalmú reagensekkel, különböző dialkil-foszfítokkal tanulmányozták.[6]

Kutatómunkánk során a dominó reakciót fenil-acetilén, benzil-azid, és dietil-foszfít modellreakcióján keresztül optimalizáltuk, katalizátorként réz(I)-kloridot, bázisként trietil-amint, oldószerként pedig acetonitrilt alkalmaztuk (2. táblázat). Kísérleteink során számos paraméter hatását tanulmányoztunk. Elsőként az alkalmazott atmoszférát változtattuk. Nitrogén atmoszféra alkalmazása esetén csupán 31%-ban jutottunk a kívánt triazolil-foszfónáthoz (7), mellette 68%-ban az ötös helyzetben szubsztituálatlan triazol (8), illetve egy alkinil-foszfónát típusú melléktermék (9) is keletkezett (2. táblázat/1. sor). A dominó reakciót megismételtük levegőre nyitott rendszerben is (2. táblázat/2. sor). Ekkor a di- (8) és trisubsztituált triazolok (7) aránya megfordult. Amennyiben folyamatos levegő beburékolatással valósítottuk meg a reakciót, a célvegyület (7) aránya még tovább nőtt (2. táblázat/3. sor). Folyamatos oxigén beburékolatás mellett is végeztünk kísérletet (2. táblázat/4. sor). Ekkor a kívánt triazolil-foszfónát (7) aránya jelentősen lecsökkent. Ennek oka feltehetően az, hogy a réz(I)-klorid katalizátor gyorsabban oxidálódott, mint ahogy katalizálni tudta volna a reakciót. Eredményeinkből adódóan, a továbbiakban kísérleteinket folyamatos levegő beburékolatása mellett

valósítottuk meg. A következőkben a reagensek sztöchiometriai arányainak változtatásával igyekeztünk a dominó reakciót teljessé tenni. Azt tapasztaltuk, hogy két ekvivalens foszfit alkalmazása tovább növelte a kívánt triazol vegyület (7) arányát (2. táblázat/5. sor). Kísérleteket végeztünk az oldószer mennyiségének optimalizálására is. A háromkomponensű reakciót 10 ml acetonitrilben végrehajtva 84%-ra nőtt a triszubsztituált triazol (7) mennyisége (2. táblázat/6. sor). A katalizátor és a foszfit mennyiségének további növelésével, valamint a hőmérséklet emelésével sem sikerült a várt termék (7) képződését tovább növelni (2. táblázat/7-9. sor). A legjobb eredményt szobahőmérsékleten, két ekvivalens dietil-foszfit, 10% réz(I)-klorid katalizátor, trietil-amin bázis alkalmazásakor, folyamatos levegő bebuborékoltatás mellett, 10 ml acetonitrilben sikerült elérnünk (2. táblázat/6. sor).

2. táblázat: A domino reakció optimalizálása

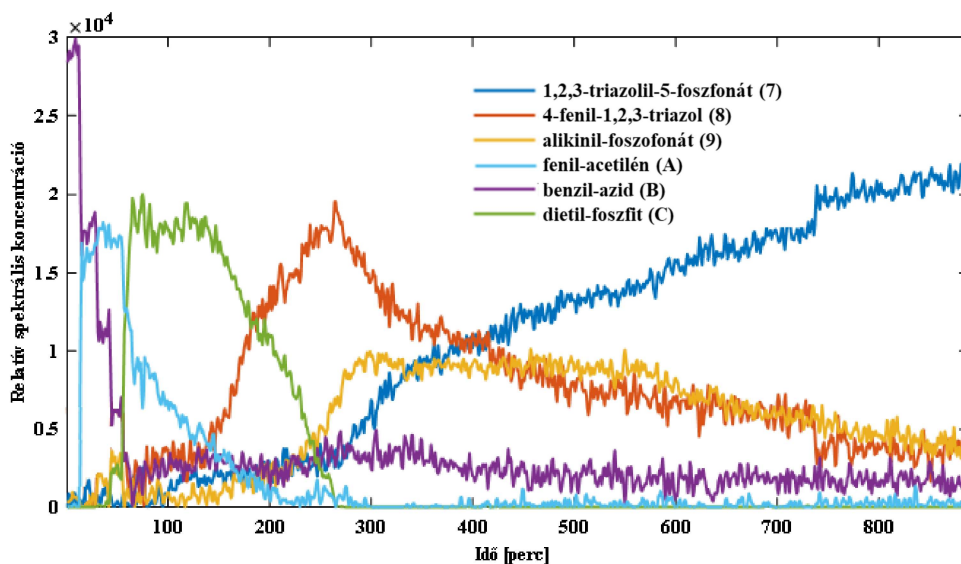
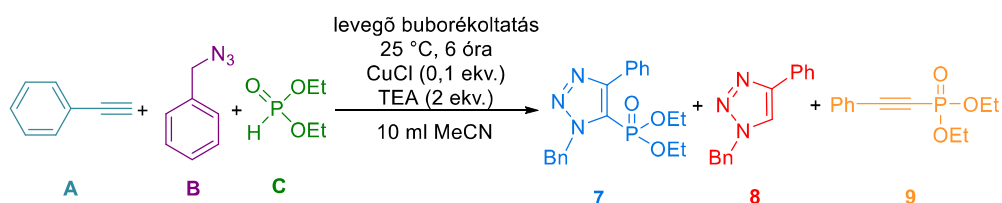


Kísélet	Mólarányok [ekv.]				Atmoszféra	Osz. [ml]	T [°C]	Termékarány [%]*		
	A	B	C	CuCl				7	8	9
1	1	1,1	1,1	0,1	N ₂	3	25	31	68	1
2	1	1,1	1,1	0,1	levegő	3	25	53	39	7
3	1	1,1	1,1	0,1	levegő buborékoltatás	3	25	77	19	4
4	1	1,1	1,1	0,1	O ₂ buborékoltatás	3	25	33	56	11
5	1	1,1	2	0,1	levegő buborékoltatás	3	25	79	17	4
6	1	1,1	2	0,1	levegő buborékoltatás	10	25	84	14	2
7	1	1,1	2	0,15	levegő buborékoltatás	10	25	65	31	4
8	1	1,1	3	0,1	levegő buborékoltatás	10	25	54	43	3
9	1	1,1	3	0,15	levegő buborékoltatás	10	25	68	28	4

*HPLC alapján (222 nm)

A reakció optimalizálása során kapott melléktermékekből arra következtettünk, hogy a reakció két lehetséges úton játszódhat le. Az egyik feltételezett út szerint, az első lépés a fenil-acetilén és a benzil-azid klikk reakciója, melyet a dietil-foszfit oxidatív addíciója követ. A másik lehetséges mechanizmus alapján először a fenil-acetilén reagál a dialkil-foszfittal, majd az így keletkező alkinil-foszfonát lép reakció a benzil-aziddal.

A reakciómechanizmus felderítése érdekében a reakciót az optimálisnak talált körülmények között Raman spektroszkópiás követés mellett is megvalósítottuk (7. ábra). Az *in situ* Raman spektroszkópián alapuló berendezés előnyei, hogy inhomogén közegekben is jól alkalmazható, roncsolásmentes, gyors analízist tesz lehetővé. Az eredmények kiértékelését követően a relatív koncentráció-idő görbéről leolvasható, hogy a célvegyület triazolil-foszfonát (7) jelének intenzív növekedése és 4-fenil-1,2,3-triazol (8) jelének csökkenése egy időben kezdődik, a dietil-foszfit (A) elfogyásakor. Ezt követően a di- (8) és triszubsztituált (7) triazolokhoz tartozó koncentrációk fordítottan arányosan változnak az idő függvényében. A kapott koncentráció görbékből arra következtethetünk, hogy a reakció az 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol köztiterméken (8) keresztül játszódik le.



7. ábra: Raman spektroszkópiával végzett reakciókövetés

Összefoglalásként elmondható, hogy kutatómunkánk során megvalósítottuk a négyes helyzetben foszfin-oxid- és foszfónát-oldalláncot tartalmazó triazolgyűrűs vegyületek (5,6) szintézisét, benzil-azid (2) és foszfortartalmú acetilének [propinil-difenilfoszfinát (3) és propinil-dietil-foszfát (4)] réz(I)-katalizált klick reakciójában. A kiindulási anyagként szolgáló foszfortartalmú acetiléneket észteressítéssel állítottuk elő.

Optimalizáltuk a dominó reakciót fenil-acetilén, benzil-azid (2) és dietil-foszfít modellreakcióján keresztül. Számos paraméter hatását vizsgáltuk úgy mint például a molarány, bázis, oldószer, atmoszféra, hőmérséklet. A legjobb eredményt abban az esetben értük el, amikor a reakciót szobahőmérsékleten, acetonitril oldószerben, folyamatos levegő bebuborékolatás mellett hajtottuk végre. Az optimálisnak talált reakciókörülmények között Raman spektroszkópiás reakciókövetés mellett is végrehajtottuk a reakciót. Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy a dominó reakció első lépése a fenil-acetilén és a benzil-azid klick reakciója, melyet a dietil-foszfít oxidatív addíciója követ.

- [1] G. Q. Ali, G. A. El-Hiti, I. H. R. Tomi 1, R. Haddad, A. J. Al-Qaisi, E. Yousif; *Molecules*, **2016** (21) 1699-1711.
- [2] K. Bouchemella, K. Fauché, B. Anak, L. Jouffret, M. Bencharif, F. Cisnetti; *New Journal of Chemistry*, **2018** (42) 18969-18978.
- [3] D. Srividhya, S. Manjunathan, S. Thirumaran, C. Saravanan, S. Senthil; *Journal of Molecular Structure*, **2009** (927) 7-13.
- [4] A. Williams; *Pesticide Science*, **1996** (46) 3-9.
- [5] D. Dheer, V. Singh, R. Shankar; *Bioorganic Chemistry*, **2017** (71) 30-54.
- [6] L. Li, G. Hao, A. Zhu, X. Fan, G. Zhang, L. Zhang; *Chemistry: A European Journal*, **2013** (19) 14403-14406.
- [7] S. Mukai, G. R. Flematti, L. T. Byrne, P. G. Besant, P. V. Attwood, M. J. Piggott; *Amino Acids*, **2012** (43) 857-874.
- [8] J.-M. Kee, B. Villani, L. R. Carpenter, T. W. Muir; *Journal of the American Chemical Society*, **2010** (132) 14327-14329.

- [9] S. Radia, H. B. Lazrek; *Journal of Chemical Research, Synopses*, **2002** (2002) 264-266.
- [10] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless; *Angewandte Chemie*, **2002** (41) 2596-2600.
- [11] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal; *Journal of Organic Chemistry*, **2002** (67) 3057-3064.
- [12] H. Skarpos, S. N. Osipov, D. V. Vorobyeva, I. L. Odients, E. Lork, G.-V. Rösenthaler; *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2007** (5) 2361-2367.
- [13] X. Zhou, S. V. Hartman, E. J. Born, J. P. Smits, S. A. Holstein, D. F. Wiemer; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2013** (23) 764-766.
- [14] D. V. Vorobyeva, N. M. Karimova, T. P. Vasilyeva, S. N. Osipov, G. T. Shchetnikov, I. L. Odients, G.-V. Rösenthaler; *Journal of Fluorine Chemistry*, **2010** (131) 378-383.
- [15] A. W. Gann, J. W. Amoroso, V. J. Einck, W. P. Rice, J. J. Chambers, N. A. Schnarr; *Organic Letters*, **2014** (16) 2003-2005.
- [16] G. Keglevich (Ed.), *Milestones in Microwave Chemistry*, Springer International Publishing, Switzerland, **2016**.
- [17] R. R. Torres (Ed.), *Stereoselective organocatalysis: bond formation methodologies and activation modes*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey., **2013**.

A kutatás az NKFIH FK123961 részfinanszírozásával, a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00278/17/7), valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3-I-BME-119 és ÚNKP-18-4-BME-131 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.



EMBERI ERŐFORRÁSOK
MINISZTERIUMA