



Tiolok és származékaik multikomponensű szintézise elemi kénnel

SZABÓ Renáta^{1,2}, NÉMETH András^{1,2}, KESERŰ György Miklós D.Sc^{1,2}, ÁBRÁNYI-BALOGH Péter PhD^{1,2}

¹ Természettudományi Kutatóközpont, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2., szabo.renata@ttk.hu

² Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, 1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3.



Bevezetés és célkitűzés



A multikomponensű reakciók fontos részét képezik a modern szerves szintetikus kémia eszköztárának. Ha alkalmazásukat kombináljuk a természetben is nagy mennyiségben előforduló elemi kénnel akkor számos előnyhöz jutunk:



Környezetbarát



Biztonság



Atomhatékony



Nem toxikus

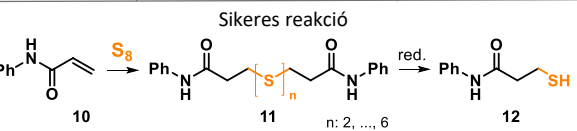
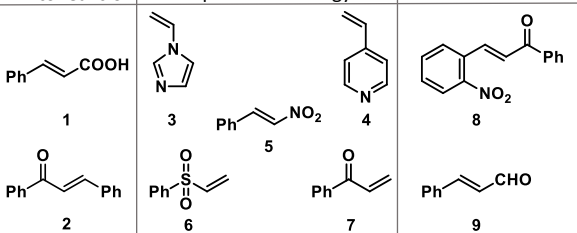
Ezek alapján célul tűztem ki elektronhiányos telítetlenségek reaktivitásának vizsgálatát az elemi kénnel. Az eljárás első lépésében egy új pseudo-multikomponensű reakcióban poliszulfánokat állítottam elő, amelyeket további egy-üst reakcióban alifás tiolokká redukáltam.

Előzetes keresés



A témához kapcsolódó szakirodalmat áttekintve először különböző elektronhiányos kettős kötést tartalmazó vegyületek reakcióját vizsgáltam elemi kénnel.

Nincs reakció | Komplex termékegy | Irodalomban ismert

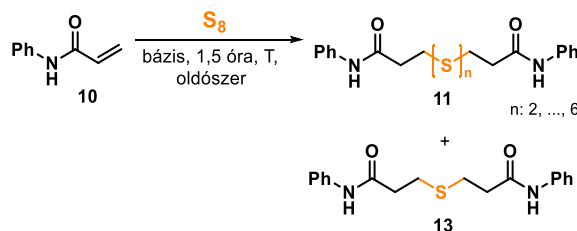


N-Fenil-akrilamiddal (10) elsősorban poliszulfánok elegyéhez (11) jutottam, amelyeket egy-üst reakcióban redukálva alifás tiolok (12) állíthatók elő, így ezen a modellvegyületen végeztem el a reakciókörülmények optimalizálását.

Optimalizálás

HPLC-MS alapján

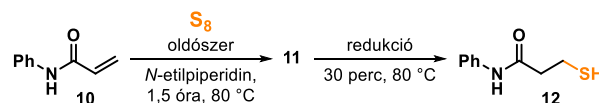
Az optimalizálás során az volt a célom, hogy az N-fenilakrilamid (10) és az elemi kén reakciójában elősegítem a poliszulfánok (11) és visszasoportom a melléktermék szimmetrikus tioéter (13) keletkezését.



| | |
|----------------|-----------------|
| Bázis minősége | N-etilpiperidin |
| Hőmérséklet | 80 °C |
| Kén mennyiség | 3 ekvivalens |

IZOLÁLT TERMELÉSEK alapján

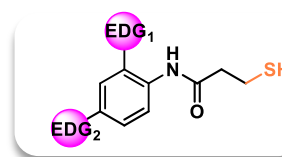
A 12 tiol előállításának optimalizálását az izolált termelések alapján végeztem el.



| | |
|------------------|--------------------------------|
| Redukálószer | tributil-foszfin |
| Bázis mennyisége | 7,5 ekvivalens |
| Oldószer | acetonitril + 5 ekvivalens víz |

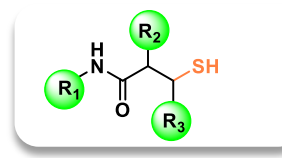
Kiterjesztés

Az általunk kidolgozott eljárást számos változatban szubsztituált akrilamid-származékokra is kiterjesztettem.



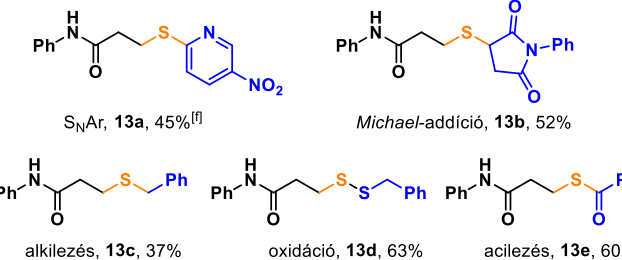
EDG₁ EDG₂:

| | | |
|--------|------|--------------------|
| H, Me, | 12a, | 65% |
| OMe, | 12b, | 54% ^[a] |
| Me, H, | 12c, | 54% |



| | | | |
|----------------|----------------|----------------|----------------------------|
| R ₁ | R ₂ | R ₃ | |
| benzil, | H, | H, | 12d, 55% ^[b] |
| adamantil, | | | 12e, 36% ^{[b][c]} |
| indol-3-etil, | | | 12f, 40% ^{[b][d]} |
| bifenil, | | | 12g, 51% ^[a] |
| H | H, | Me, | 12h, 33% ^{[b][e]} |
| H | Me, H, | | 12i, 45% ^{[b][e]} |

A 12 tiol további egy-üst eljárásban szubsztitúciós, addíciós és oxidációs reakcióban alakítható át változatos szerkezetű kéntartalmú származékokká.



Összefoglalás



Sikeresen kidolgoztam egy új eljárást alifás tiolok és változatosan szubsztituált származékaik előállítására.



Az eljárás újdonsága az irodalomban eddig nem ismert pseudo-multikomponensű reakció poliszulfánok előállítására.



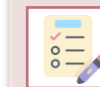
A reakciókörülmények optimalizálása során meghatároztam a reakció kritikus paramétereit.



A kísérleti munkám során 25 új, az irodalomban nem ismert vegyületet állítottam elő, amely mutatja az eljárás funkciócsoport toleranciáját.



A tiolok előállítását további szubsztitúciós, addíciós és oxidációs egy-üst reakciókkal kapcsoltam össze.



Terveink között szerepel egy forgalomban lévő gyógyszerhatóanyag (pl. Captopril) előállítása a kidolgozott eljárással.

Felhasznált irodalom:

- [1] Németh, A. G.; Szabó, R.; Domján, A.; Keserű, G. M.; Ábrányi-Balogh, P. *ChemistryOpen* **2021**, *26*, 303.
- [2] Németh, A. G.; Szabó, R.; Orsy, G.; Mándity, M. I.; Keserű, G. M.; Ábrányi-Balogh, P. *Molecules* **2021**, *10*, 16–27.
- [3] Nguyen, T. B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3448–3484.
- [4] Dömling, A.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135.

Köszönetnyilvánítás:

Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapról finanszírozott szakmai támogatásával készült.



Uj Nemzeti Kivalóság Program



EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA

A kiterjesztés reakciókörülményei:

9 (0,50 mmol); S₈ (1,50 mmol); N-etilpiperidin (3,75 mmol); acetonitril + 5 ekvivalens víz (2 ml); 80 °C, 1,5 óra.. Redukálószer: PBU₃ (1,5 mmol). Elektrofíli: „R” (1,00 mmol).^[a]2 óra. ^[b]100 °C. ^[c] 4,5 óra. ^[d] 2,5 óra. ^[e] 1 nap. ^[f] 60 °C.