

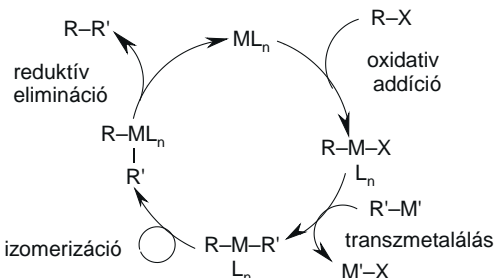
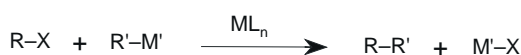
Keresztkapcsolási reakciók gyógyszerkémiai alkalmazásai

TIMÁRI Géza

Chinoi Rt. 1045 Budapest, Tó u. 1-5

Bevezetés

Új szén-szén kötés kialakítása minden időben a szintetikus szerves kémia meghatározó átalakításai közé tartozott. A klasszikus C-C kötést létrehozó módszerek (pl. Grignard-reakció, Wittig-reakció, cikloaddíció stb.) mellett az elmúlt 30 évben az átmenetifémek (Pd, Ni, Cu) által katalizált keresztkapcsolási (cross-coupling) reakciók¹ jelentősen kiterjesztették a szintetikus lehetőségeket. Ezek a kapcsolási reakciók a kezdeti egyetemi és akadémiai kutatóhelyekről kikerülve nagyon hamar ipari alkalmazást nyertek. Az 1. ábrán látható ma már névvel jelölt reakciók többségénél a katalizátorok és reagensek kereskedelmi forgalomban kaphatók. A keresztkapcsolási reakciók aktív katalizátorai alacsony oxidációs állapotú palládium-, és nikkelvegyületek, melyekhez legtöbbször valamilyen ligandum is kapcsolódik ezáltal stabilizálva a komplexet és lehetővé téve, hogy a reakció homogén fázisban játszódjon le. Számos esetben a katalitikusan aktív 0-oxidációs állapotú fémet *in situ* generálják a fém-sóból (pl. Pd(OAc)₂, Ni(acac)₂).



ML_n: Pd(0), Ni(0) X: I, Br, Cl, OTf, OSO₂R, SOR, SR, -N₂⁺,

M': B Suzuki-Miyaura kapcsolás Sn Stille kapcsolás
Mg Kharasch kapcsolás Zn Negishi kapcsolás
Cu Sonogashira kapcsolás Si Hiyama kapcsolás

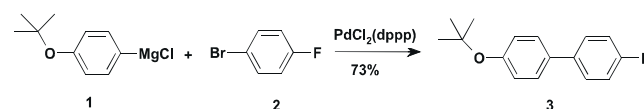
1.Ábra.

A folyamat nyitó lépése ebben az esetben az átmenetifém redukciója valamely jelenlévő redukálószer (foszfán, fémorganikus reagens, trietilamin) hatására. A katalitikus folyamat első lépése egy szerves (halogén) vegyület oxidatív addíciója a 0 oxidációs állapotú átmenetifémre, melynek során fém-szén kötés alakul ki és az átmenetifém oxidációs állapota +2-re nő. A kapcsolni kívánt másik szerves molekularészlet (R'M') transzmetalálással kerül az átmenetifémre ezzel kialakítva a *transz*-diaril-fém komplexet. Ezt követően a *transz*-szerkezetű komplex cisz-származékká izomerizálódik át. Ily módon térbelileg lehetővé válik, hogy a redukív eliminációs reakció végbemenjen, amely a végtermék képződéséhez, illetve az

aktív katalizátor regenerálásához vezet. A következőkben áttekintjük a keresztkapcsolási reakciók legelterjedtebb változatait, amely rendszerezés egyúttal bemutatja a módszer fejlődésének folyamatát is. A megadott példákon keresztül ismertetjük a módszer gyógyszerkémiai (gyógyszeripari) alkalmazásait.

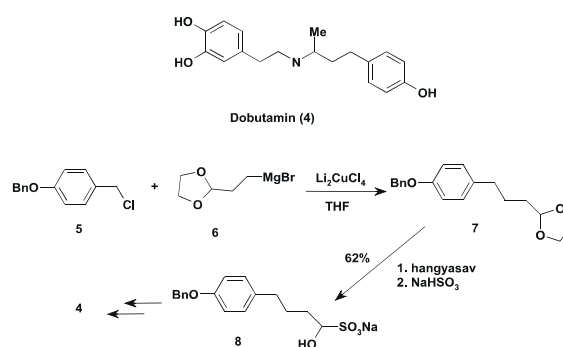
A. Kharash-reakció

Történetileg a Kharash-reakció volt az első eljárás (1941), amely biarilok hatékony szintézisét tette lehetővé. Ebben a reakcióban arilmagnézium-halogenideket reagáltattak arilhalogenidekkel megfelelő katalizátor jelenlétében. A Grignard reakció már komoly nagyüzemi múlttal rendelkezett, így nem véletlen, hogy a Kharash-reakció volt az első kapcsolási reakció, amely ipari alkalmazást nyert. A Hokko Chemical Industry kutatói beszámoltak² (2. ábra) a gyógyszeripari alapanyagok számító 4-fluor-4'-*tert*-butoxi-bifenil (3) 200t/év volumenű szintéziséről.



2. Ábra.

A Grignard reagens nukleofil jellegéből adódóan azonban ez a kapcsolás az alkalmazható szubsztrátok viszonylag szűk körére korlátozódik, mivel aldehid, keton, észter és nitro funkcióscsoportokkal nem rendelkezhetnek a reakciópartnerek.

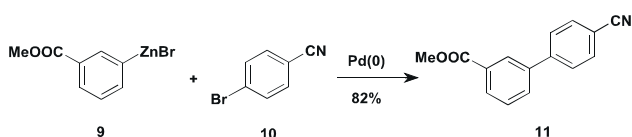


3. Ábra.

Így ezt a reakciót a polifunkciós gyógyszermolekulák szintézisében a kevés funkcióscsoportot tartalmazó intermedierek előállításánál alkalmazzák. Ennek egy példája a dobutamin szintéziséhez használt γ -arilbutanolok ipari szintézise (3. ábra). A reakció során³ a 4-benzyloxi-benzilkloridot (5) rézkatalizátor jelenlétében a C3 egységet tartalmazó 6 Grignard reagenssel kapcsolják és 62%-os hozammal izolálják az aldehidet biszulfid-addukt formában.

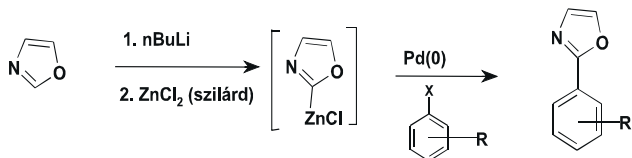
B. Negishi-reakció

A keresztkapcsolási reakciók következő változata a Negishi kapcsolás, amely kiindulási fémorganikus vegyületei leggyakrabban arilcink-származékok. Az arilcink vegyületeket legtöbbször a megfelelő arilhalogenid litiálásával előállított lítiumorganikus vegyület cinkkloriddal történő kezelésével *in situ* állítják elő. A cinkorganikus vegyület csökkent nukleofilitása, összehasonlítva a Grignard reagenssel, lehetővé teszi aldehidek, ketonok és észter funkciós csoportokat tartalmazó reagensek használatát is. Ily módon lehetőség van arra, hogy reaktív csoportokat tartalmazó **11** biarilvegyület a megfelelő **9** cinkorganikus származék és 4-brómbenzonitril kapcsolási reakciójában Pd-katalizátor jelenlétében jó hozammal keletkezzen⁴ (4. ábra).



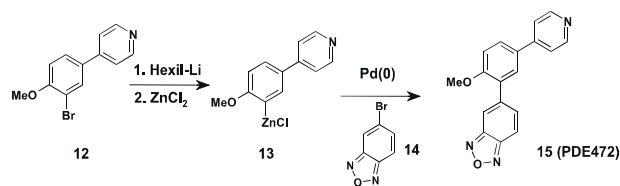
4. Ábra.

A Pfizer kutatói egy iparilag is alkalmazható eljárást közöltek⁵ az oxazol és a tiazol cinkszármazékainak előállításáról és kapcsolási reakcióikról. Eljárásukban nem a korábban alkalmazott 2-haloazoloikat litiálták, hanem az azolok közvetlen litiálásával nyert lítiumorganikus vegyületeket cinkkloriddal kezelve kapták a kapcsoláshoz szükséges reagenst. A kapcsolási reakciót Pd(0)-katalizátor jelenlétében THF-ban 60°C-on elvégezve számos oxazol-, és tiazolgyűrűt tartalmazó intermediert állítottak elő (5. ábra).



5. Ábra.

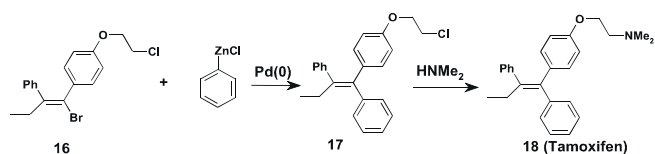
A foszfordiészteráz enzim gátló hatású PDE472 jelzésű Novartisnál fejlesztett vegyület szintézisé⁶ során sikerrel alkalmazták a Negishi kapcsolást (6. ábra).



6. Ábra.

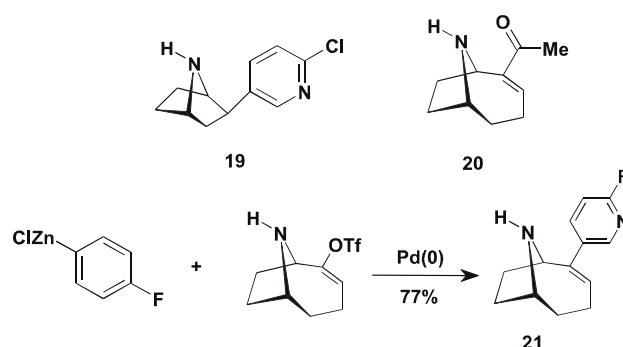
A **12** biarilvegyületet, amit korábban Kharash reakcióban állítottak elő, hexillítiummal litiálták, majd szilárd cinkkloriddal kezelve, az *in situ* képződött **13** cinkorganikus vegyületet 5-brómbenzoxadiazollal reagáltatva nyerték a végterméket. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy ebben az esetben a termék jóval kevesebb palládiumszennyeződést tartalmazott, mint amikor ezt a reakciót a Suzuki-kapcsolás körülményei között hajtották végre. A tumorelles hatású Tamoxifen (**18**) kulcs intermediérének a **17** tetrasubsztituált etilénnek az előállítása (7. ábra) a megfelelő **16** vinilbromid-származékból szintén a Negishi-reakcióval oldható meg.

A többi kapcsolási reakció nem volt regioselektív és az inaktív *cis*-izomer is képződött⁷.



7. Ábra.

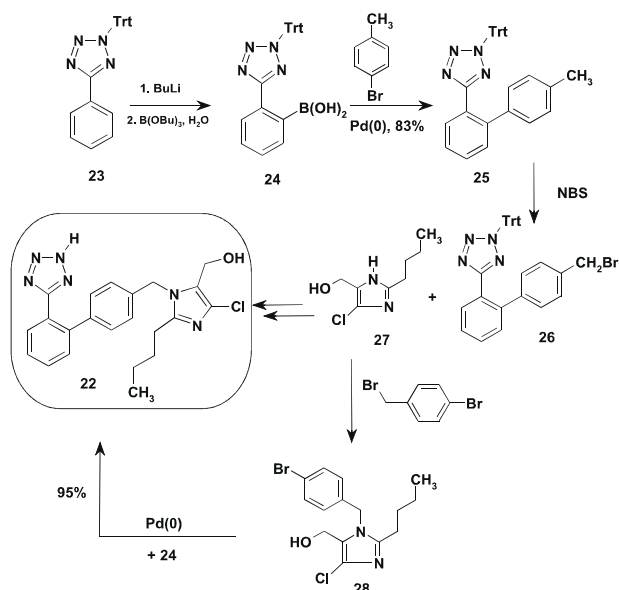
Angol kutatók az (-)epibatidin (**19**) és (+)anatoxin (**20**) alkaloidok szerkezeti elemeit tartalmazó **21** jelzésű vegyület racém szintézisé⁸ alkalmazták a Negishi-kapcsolást. A korábbi reakcióktól eltérően itt példát találhatunk a megfelelő karbonil vegyületekből előállítható trifluormetánszulfonátok (triflátok) használatára is (8. ábra).



8. Ábra.

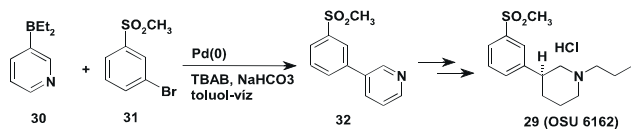
C. Suzuki-kapcsolás

A Suzuki-reakció talán a keresztkapcsolási reakciók legsokoldalúbb fajtája. A felhasznált bórorganikus vegyületek szintén csökkent nukleofil karakterrel rendelkeznek, ezért számos funkciós csoport jelenlétét tolerálják, valamint oxigénnel és nedvességgel szemben stabilak. A módszer további értékes tulajdonsága, hogy a kiindulási boronsavak és származékaik nem toxikusak, a reakció vizes közegben is elvégezhető és a képződő bórsav nem zavarja a tisztítási eljárásokat. Szükséges megemlíteni, hogy a sikeres kapcsolás kivitelezéséhez elengedhetetlenül szükséges valamilyen bázis (pl. NaHCO₃) jelenléte, mivel csak annak hatására lesz elegendően nukleofil karakterű a fémorganikus partner. A Suzuki-reakció első gyógyszeripari megvalósítását a magas vérnyomás kezelésére használt Lozartán-kálium (**22**) szintézisé⁹ során a Merck kutatói végezték el (9. ábra). A korábbi soklépéses eljárás jelentősen rövidült a kapcsolási reakció alkalmazásával, amely során a tetrazolgyűrűt tartalmazó bifenil részt a kereskedelmi forgalomban kapható feniltetrazolból állították elő. A feniltetrazol tritilcsoporttal való védelem után az un. irányított *ortho*-metallálási reakcióban (angol rövidítés szerint, *directed ortho* metallation, DoM) litiálták majd tributilboráttal való kezelést követő vizes feldolgozás után nyerték a boronsavat (**24**). A kapcsolási reakció vizes közegben Pd-katalizátor jelenlétében 4-brómtoluollal kiváló termeléssel adta a **25** biaril terméket, melyből bromozással kapták a **26** benzilbromid származékokat. A trisubsztituált **27** imidazol reakciója a biarilvegyülettel bázis jelenlétében már a védett végterméket szolgáltatta⁹.



9. Ábra.

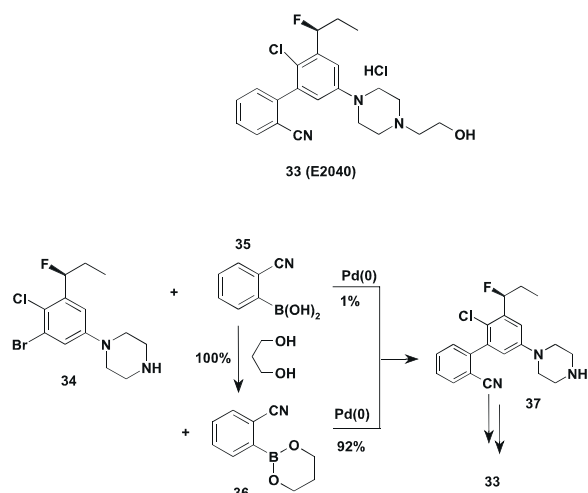
A kapcsolási reakció lehetőséget ad a funkciócsoportok felcserélésére és az optimalizációs folyamat kiterjesztésére. A végterméket abban az esetben is megkapták,¹⁰ ha először a **27** imidazol származékot benzilezték 4-brómbenzilbromiddal, majd ezt követően hajtották végre a kapcsolási reakciót a **24** boronsavval. Az OSU 6162 (**29**) jelzésű központi idegrendszerre ható optikailag aktív 3-aryl-piperidin-származék 200 kg-os szintézisének a Pharmacia kutatói sikeresen alkalmazták a Suzuki reakciót.¹¹ Ebben az eljárásban (10. ábra) a boronsav helyett a dietil-3-piridilboránt (**30**) kapcsolták Pd jelenlétében toluol-víz heterogén rendszerben. A kísérletek azt mutatták, hogy fázistranszfer-katalizátor (tetrabutilammonium bromid, TBAB) alkalmazása nagymértékben (96%) növelte a termelést.



10. Ábra.

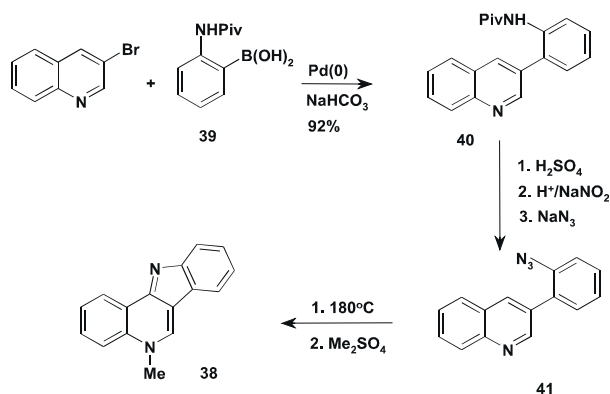
Japán kutatók a $D_2/5HT_2$ receptor antagonistá E 2040 (**33**) jelzésű vegyület kémiai fejlesztése során tapasztalták, hogy a korábban közepes (50-60%) termelés a méretnövelés során¹² a kapcsolási reakcióban 1%-ra csökkent. A jelenséget az *o*-ciano-fenilboronsav (**35**) termikus instabilitásával és a cianocsoport részleges hidrolízisével magyarázták. A boronsavak stabilitása az észterképzéssel nagymértékben növelhető. A boronsavat 1,3-propándiollal vesztesség nélkül észterre alakították, melyből a kapcsolást a szubsztituált **34** fenilpiperazinnal már 92%-os hozammal tudták elvégezni (11. ábra).

A termék tisztaságát vizsgálva megállapították, hogy a palládium tartalom 2000 ppm volt, ami nagyon magas, mivel a végtermékben csupán 10 ppm mennyiség a megengedett. Egy általánosítható eljárást közölnek¹³ a termék Pd tartalmának csökkentésére, amely a többi kapcsolási reakcióban is alkalmazható. Polimerhez kötött etiléndiamin



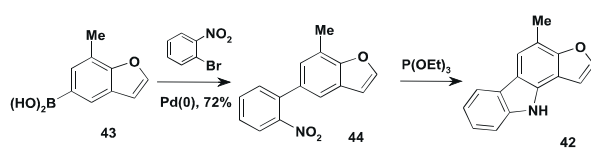
11. Ábra.

nagymértékben megköti a Pd(0)-t és a Pd(II) sókat is, így a minta korábbi 2000-3000 ppm palládium tartalmát 90%-kal tudták csökkenteni. A Suzuki-reakciót nagyon gyakran használják polikondenzált heteroaromás alkaloidok és más természetes anyagok szintézisére is. Nemrégiben számoltunk be¹⁴ a *Criptolepis sanguinolentis* növény egyik minor alkaloidja a cryptosanginolentin (**38**) szintéziséről. A szintézis során 3-brómkínolint kapcsolunk a védett **39** anilino-boronsavval és a kapott **40** biarilvegyületet ismert reakciókkal a megfelelő **41** azidá alakítottuk (12. ábra). Az azid termikus bomlásakor képződő nitrén intermedier gyűrűzárása eredményezte a várt heterociklust, melynek regioselektív metilézésével kaptuk a végterméket.



12. Ábra.

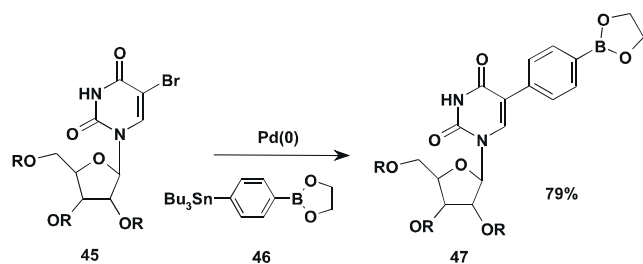
Hasonlóan az előbbiekhöz egy sikeres Suzuki-reakció volt a kulcs lépés a furostifolin (**42**) nevű furo-karbazol alkaloid előállításánál (13. ábra). A **43** benzofuril-boronsav 2-brómnitrobenzollal történő kapcsolása a **44** biaril vegyületet adta, melynek nitrocsoportjából trietilfoszfittal generáltuk a gyűrűzáródáshoz szükséges nitrén intermediert¹⁵.



13. Ábra.

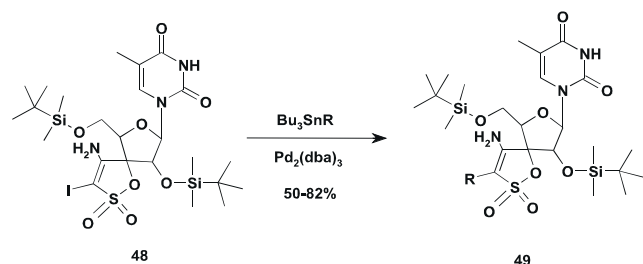
D. Stille-kapcsolás

Széles körben alkalmazható kapcsolási reakció a fémorganikus reagensként szerves ónvegyületeket használó Stille-reakció. A korábban ismertetett fémorganikus reagensekkel összehasonlítva az ónorganikus reagensek előnye a nagyfokú stabilitás, valamint az hogy oxigénre és nedvességre nem érzékenyek. A Stille-kapcsolás hátránya viszont az ónvegyületek közismert toxikus hatása és a reakcióban keletkező trialkilón-halogenidek eltávolításának problémája a terméktől. Japán kutatók a neutron befogásos terápiában (NCT) használatos bóratomot tartalmazó nukleozidok szintézisének érdekében alkalmazták a Stille-reakciót.¹⁶ A **45** 5-bromuridin származékot Pd(0) katalizátor jelenlétében a boronsav és trialkilónt funkciót is tartalmazó **46** reagenssel reagáltatták. Mivel mindkét funkcióscsoport alkalmas a kapcsolási reakcióra, a szelektivitást úgy érték el, hogy bázist nem alkalmaztak, így ekkor csak a Stille-reakció ment végbe, míg a bázissal aktiválható Suzuki-kapcsolás nem (14. ábra).



14. Ábra.

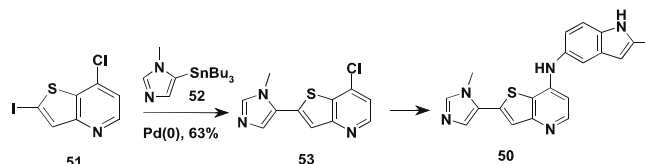
Az anti HIV-1 és HIV-2 hatású **48** jódtimin származék funkcionálizálása során spanyol kutatók azt találták,¹⁷ hogy kizárólag Stille-reakciót alkalmazva sikerült a kívánt **49** származékokat előállítani, míg más (Heck, Sonogashira) körülmények között csak dehalogéneződés történt (15. ábra).



15. Ábra.

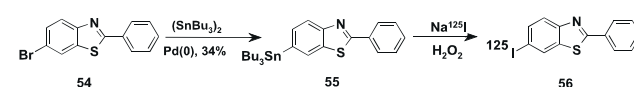
A heteroaromás ónvegyületek nagyfokú stabilitását kihasználva a Pfizer kutatói¹⁸ a VEGFR kináz inhibitor hatással rendelkező **50** tienopiridin-származék szintézisének alkalmazták a Stille-reakciót. Több kapcsolási reakciót is kipróbáltak, végül az 5-tributylsilyl-1-metilimidazol (**52**) Pd(0) által katalizált Stille-kapcsolása **51** jód-tienopiridinnel tette lehetővé a **53** kulcsintermedier nagy mennyiségű előállítását (16. ábra).

A gyógyszerkutatás késői fázisában jelentős szerepet kap az aktív molekula és a receptor vagy enzim közötti kölcsönhatás vizsgálata. Ezeket a vizsgálatokat sok esetben sugárzóizotóppal jelzett vegyületekkel végzik el. A jód 125-ös izotópját gyakran használják ilyen vizsgálatokhoz.



16. Ábra.

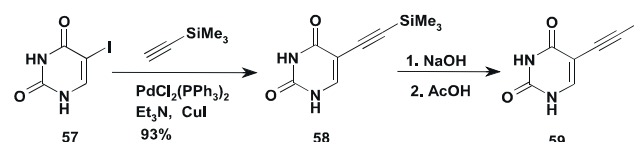
A jelzett molekula kialakítása a nemsugárzó jód- vagy brómvegyületből rendkívül egyszerűen megoldható a Stille reakció körülményei között. Amerikai kutatók a 17. ábrán látható **54** bróm-benzotiazol származék halogénatomját hexabutil-disztannánnal Pd(0) katalizátor jelenlétében tributylsilyl csoportra cserélték ki. Az **55** ónvegyületből radioaktív jódforrásként Na¹²⁵I/H₂O₂ rendszert alkalmazva nyerték az izotóppal jelzett vegyületet. Az enyhe reakciókörülmények lehetővé teszik ennek a módszernek a széleskörű alkalmazhatóságát.



17. Ábra.

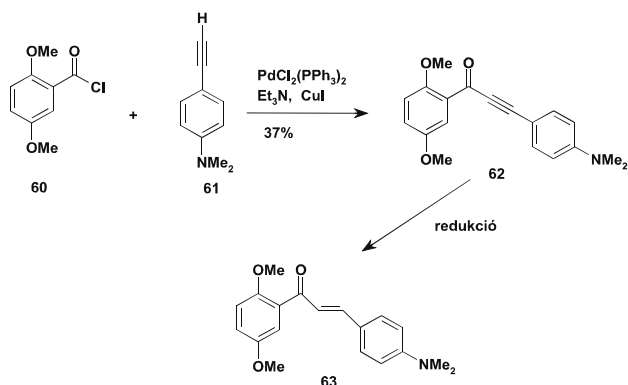
E. Sonogashira-kapcsolás

A rézorganikus reagensek alkalmazása a szerves szintézisekben hosszú múltra tekint vissza. Az első kapcsolási reakciót még preparált, sokszor robbanékony alkinilréz vegyületekkel hajtották végre (Stephens-Castro reakció). Sonogashira nevéhez fűződik az a felismerés, hogy *in situ* előállított alkinilréz reagensek palládium jelenlétében kapcsolhatók aril és alkenil-halogenidekkel. A folyamat rézre (legtöbbször CuI) nézve is katalitikussá tehető ekvivalens mennyiségű bázis (általában dietilamin) alkalmazásával. Az eniluracil (**59**) egy hatásos dihidropirimidin dehidrogenáz enzim gátló, amely az enzim gátlásán keresztül nagymértékben fokozza az ismert tumorelles 5-fluoruracil (5-Fu) hatását. A Pfizer kutatói sikeresen alkalmazták²⁰ a Sonogashira-kapcsolást az eniluracil (**59**) nagy méretű (>60kg) előállítására. A folyamatban 5-jóduracilt (**57**) reagáltattak trimethylsilyl-acetilénnel 1.2 mol% PdCl₂(PPh₃)₂ és 10 mol% CuI valamint trietilamin jelenlétében és a **58** kapcsolt vegyületet 95%-os termeléssel izolálták. Csontszén tisztítást alkalmazva sikerült a fémtartalmat (Pd és Cu) 2 ppm alá csökkenteni. A védőcsoportot vizes NaOH oldattal történő kezeléssel távolították el majd a termék dinátriumsójának vizes oldatát szűrés után ecetsavval semlegesítve kapták 99.9%-os tisztasággal 1 ppm-nél kisebb fémtartalommal az eniluracilt (18. ábra).



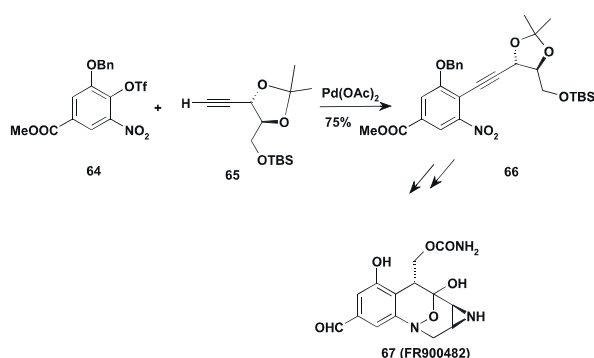
18. Ábra.

A Sonogashira-reakcióban savkloridokat alkalmazva ketonok képződnek. A következő példában²¹ (19. ábra) az antimotikus hatású 63 kalcinon szintézisének használták ezt a reakciót a 62 ketonrészlet kialakítására. A hármaskötés szelektív hidrogénezése után tisztán kapták a transz izomert.



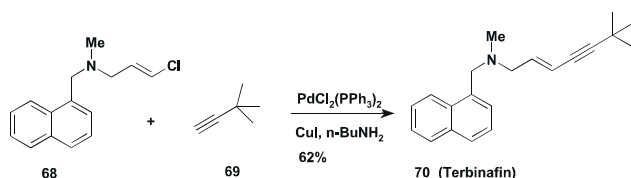
19. Ábra.

A tumorelles FR 900482 jelzésű antibiotikumnak (67) több totálszintézise is ismert. Egy nemrég megjelent eljárás²² első lépése az optikailag aktív 65 acetilén származékkal elvégzett Sonogashira-kapcsolás. A példában (20. ábra) jól látható, hogy a kapcsolási reakció körülményei és a reagensek lehetővé teszik reaktív csoportokat tartalmazó (észter, nitro) reaktánsok (64) alkalmazását is.

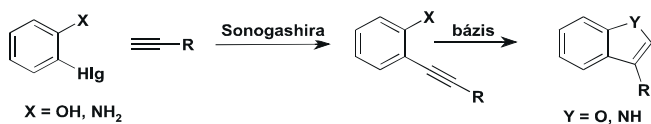


20. Ábra.

A Novartis gombaellenes terméke a Terbinafin (70) egyik nagyipari előállítási módja²³ a 68 klóralil származék Sonogashira-kapcsolása terc-butil-acetilénnel (69). Ez az eljárás (21. ábra) felváltotta a korábbi sok halogénezett reagenst (HBr, PBr₅) alkalmazó szintéziseket. Az *ortho*-halogén-fenolok és anilinszármazékok Sonogashira-reakciójával kapott intermedierek intramolekuláris gyűrűzáródása benzofurán- és indolváz vegyületek képződéséhez vezet (22. ábra). Ezzel az egyszerű eljárással számos benzofurán és indol tartalmú természetes anyag és bioaktív molekula szintézisét oldották meg.

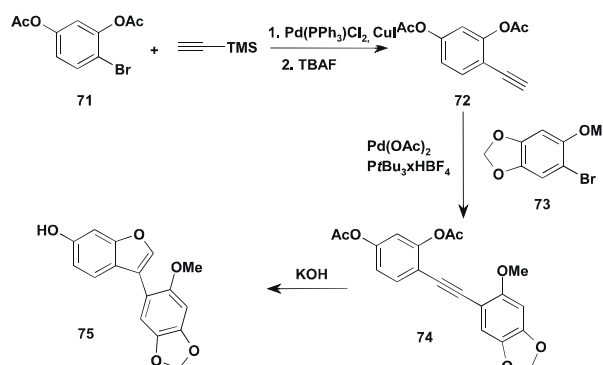


21. Ábra.



22. Ábra.

Nemrégiben leírtuk egy a csicseriborsóból izolált hidroxibenzofurán-származék (75) totálszintézisét²⁴. 71 brómrezorcin származékot első lépésben trimetilszilil-acetilénnel palládium jelenlétében reagáltattuk, majd a védőcsoport eltávolításával nyertük a második Sonogashira-kapcsoláshoz szükséges 72 szubsztituált acetilént. Sesamolból két lépésben előállított 73 brómtartalmú vegyületet sikeresen kapcsoltuk a rezorcin származékkal és a kapott 74 intermediertől a védőcsoport eltávolítását követő gyűrűzárással kaptuk a cicerfurant (75) 62%-os hozammal (23. ábra). Az eljárást sikeresen kiterjesztettük egyéb természetes eredetű benzofurán származékok előállítására is²⁴.



23. Ábra.

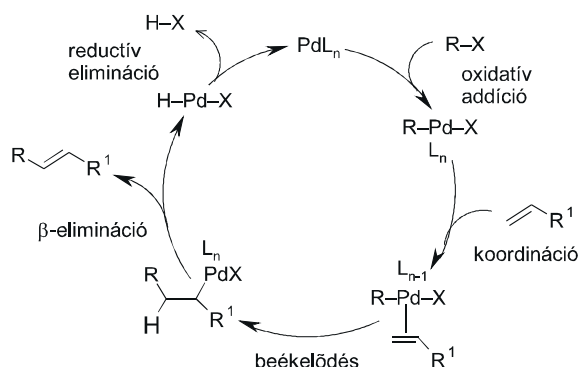
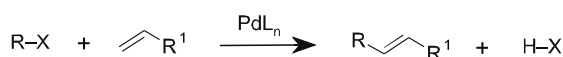
F. Heck-reakció

Az arilhalogenidek és alkének Pd-katalizálta, diszubsztituált-alkéneket eredményező reakciója, amelyet felfedezőjéről Heck-reakciónak neveznek, a keresztkapcsolási reakciók mellett szintén nagy jelentőségre tett szert a C-C kötés kialakítása területén. A 24. ábrán látható katalitikus ciklus első lépése ebben az esetben is a aril-halogenid és a palládium között lejátszódó oxidatív addíció. A kialakult σ -kötésű palládiumorganikus vegyülethez koordinálódik az alkén, majd karbopalladálást (beékelődést) követően olyan alkil-palládium-komplexhez jutunk, melyből rotációt követően kialakul az eliminációhoz szükséges *syn-periplanáris* Pd-C-C-H elrendeződés, így lehetőség nyílik a β -elimináción keresztül megvalósuló stabilizációra, eredményezve az alkén terméket. Az elimináció után keletkező palládium(II)-komplex redukzív eliminációval a katalitikus ciklust kezdő aktív palládium(0) formává alakul. A melléktermékként keletkező sav (HX) megkötéséről a Heck-reakcióban a hozzáadott bázis gondoskodik.

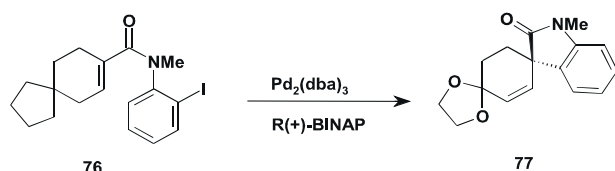
Olyan Heck-reakciókban amikor a β -elimináció során nem a kiindulási alkénkötést kapjuk vissza, a reakcióban általában új kiralitáscentrum alakul ki. Ilyen esetekben királis ligandumokat alkalmazva lehetőség van enantioszelektív átalakításokra. Ennek a megközelítésnek egy alkalmazását használták²⁵ amerikai kutatók a 77 spiro-oxiindol származék enantioszelektív előállítására (25. ábra). Az intramolekuláris Heck-reakcióban királis foszfin ligandum mellett 71%-os enantiomer felesleggel rendelkező spiro-terméket nyertek.

Az antivirális hatású C-nukleozidek nagyobb kémiai és metabolikus stabilitása az N-nukleozidekkel összehasonlítva eredményezte e vegyületsalád iránti

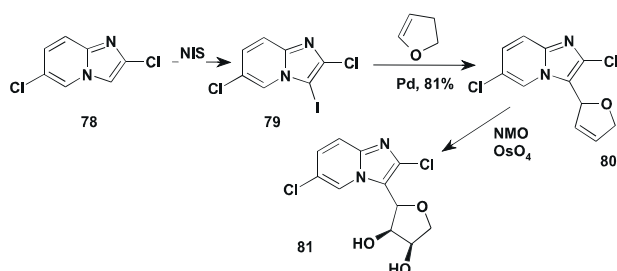
fokozott érdeklődést. Amerikai kutatók nemrégiben alkalmazták²⁶ a Heck-reakciót **81** C-nuklozidok



24. Ábra.



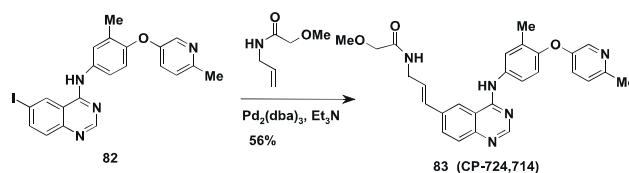
25. Ábra.



26. Ábra.

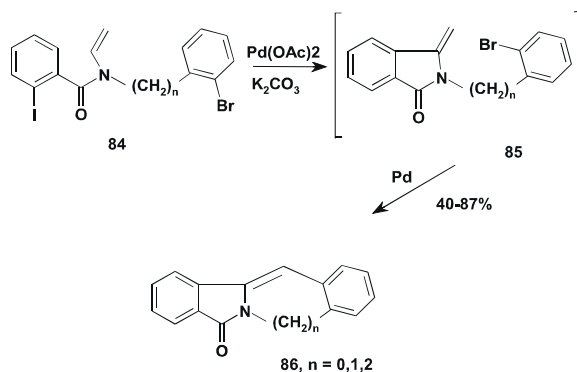
kulcsvegyületének tekinthető **80** dihidrofuran tartalmú vegyület szintézisére. A diklór-imidazopiridinből (**78**) előállított **79** 3-jód származékot Pd jelenlétében dihidrofuránnal reagáltatva a **80** racém terméket nyerték. A kettőskötés cisz-dihidroxilálását katalitikus mennyiségű ozmiumtetroxid jelenlétében N-metilmorfolin-N-oxiddal elvégezve kapták az epimer diolokat, melyeket királis folyadékromatográfiával választottak szét enantiomerjeikre (26. ábra). A Pfizer kutatói a tumorelles hatással rendelkező CP-724,714 (**83**) vegyület üzemi méretű (50 kg) szintézisének a különböző kapcsolási reakciókat ill. a Heck-reakciót összehasonlítva²⁷ az utóbbit találták a legbiztonságosabb, környezetkímélő eljárásnak. A **82** jódkinazolín származékot a végtermékben is megtalálható allilaminnal sikerült kapcsolni és megfelelő hozammal és tisztasággal izolálni a **83** célvegyületet (27. ábra).

A kapcsolási reakciók első lépésében a palládium-komplex kialakulását eredményező oxidatív addíció általában gyorsabb a szén-jód kötést tartalmazó, mint szén-bróm



27. Ábra.

kötésű vegyületeknél. Ezt a különbséget kihasználva több kapcsolható centrumot tartalmazó vegyületeknél lehetőség van az egymást követő (tandem) reakciók elvégzésére. Különböző kondenzált indolokat²⁸ (**86**) két egymást követő Heck-reakcióval sikerült ily módon előállítani (28. ábra). A kiindulási **84** N-vinil-orto-jód-benzamid-származékokból Pd katalizátor jelenlétében először az öttagú heterociklus alakul ki a C-I kötés részvételével. Az *exo*-ciklusos kettőskötést tartalmazó **85** intermedier következő Heck-reakciója a C-Br kötésű résszel eredményezte a végtermékeket jó termeléssel.

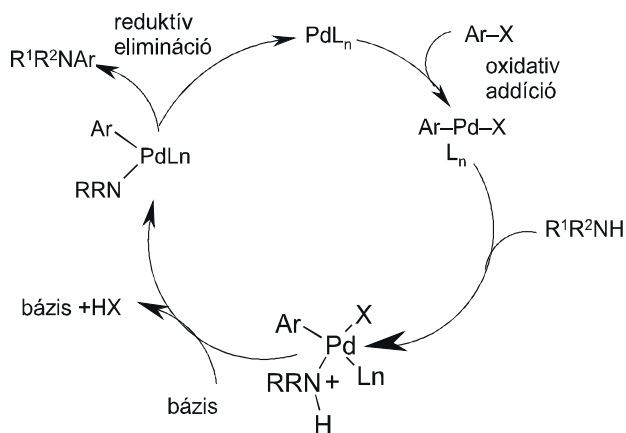
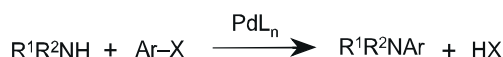


28. Ábra.

E. Buchwald-Hartwig reakció

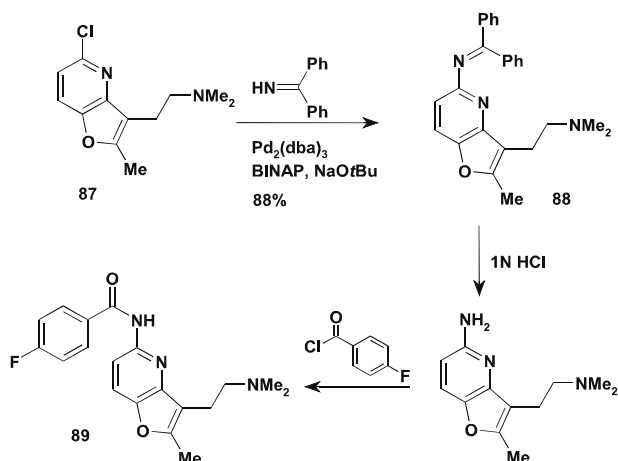
A C-C kötés kialakítására bemutatott reakciók mellett legújabban a szén-heteroatom kötés kialakítására alkalmazható keresztkapcsolási reakciók jelentősen kiterjesztették az aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók alkalmazhatóságát. A Buchwald és Hartwig által kifejlesztett katalitikus folyamat kezdeti lépése ebben az esetben is az oxidatív addíció (29. ábra). Eltérően a korábbi kapcsolási reakcióktól, a transzmetalálási lépés helyett a primer vagy szekunde amin nukleofil szubsztitúciója játszódik le a palládiumon. A folyamatban keletkező komplex bázis hatására bekövetkező dehidrohalogéneződése után nyerjük a két kapcsoló ágenst tartalmazó Pd(II)-komplexet, melyből reaktív eliminációval kapjuk a terméket és a katalizátort eredeti aktív formában. A reakcióban aromás halogenidek mellett triflát és tozilát (!) is használható. A palládium mellett ligandumként általában BINAP-ot, vagy ferrocénvázon alapuló kétfogú ligandumokat (pl. dppf) alkalmaznak. A folyamatban ekvivalens erős bázisként nátrium-terc-butoxidot vagy céziumkarbonátot használnak.

A folyamat ammóniával nem játszódik le, de a benzofenon-imin, készségesen kapcsolható az alkalmazott körülmények között, majd a keletkező triariliminből könnyen eltávolítható a benzofenon rész és nyerjük az



29. Ábra.

anilinvegyületet. Az Eli Lilly kutatói alkalmazták²⁹ ezt a technikát az aminocsoport kialakítására a 5-HT_{1f} receptor agonista hatású **89** furopiridin előállításánál (30. ábra).

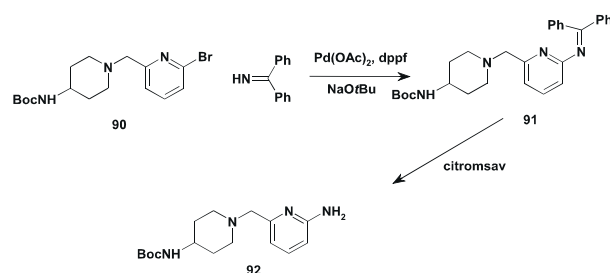


30. Ábra.

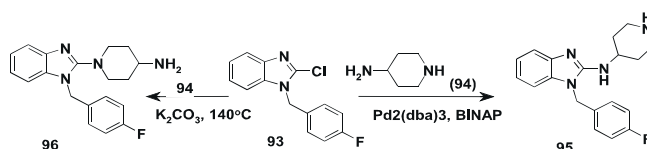
Hasonlóan sikeres³⁰ volt a Banyu és a Merck munkatársainak kg-os méretű szintézise a muszkarin receptor antagonistáknak vegyületek előállításánál, ahol a célmolekula egy aminopiridin származék (**92**) volt. A benzofenonimint toluolos oldatban palládiumacetát, ferrocéntartalmú foszfin és nátrium-terc-butilát jelenlétében kapcsolták a brómpiridinnel (**90**), majd a terméket egyszerű citromsavas vizes extrakcióval nyerték ki a reakcióelegyből (31. ábra).

Az anti-hisztamin hatású Norastemizol (**95**) szintézisének a Septacor kutatói összehasonlították³¹ a termikus és a palládiummal katalizált aminálási folyamat szelektivitását (32. ábra). A szubsztituált 2-klórbenzimidazol (**93**) klóratomja elegendően reaktív ahhoz, hogy magas hőmérsékleten (145°C) lejátszódjon aminokkal az aromás nukleofil szubsztitúció. Nem meglepő módon a 4-aminopiperidin (**94**) nukleofilabb karakterű gyűrűnitrogénjével ment végbe a termikus aminálás, ami nem a célmolekula eredményezte. Ezzel szemben a Buchwald-Hartwig kapcsolás nagyon jó

szelektivitással adta a végtémeket.

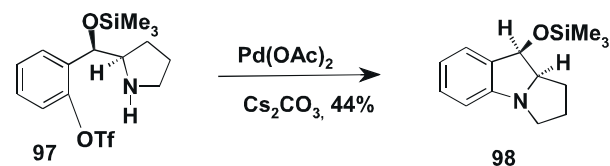


31. Ábra.



32. Ábra.

A kapcsolási reakció intramolekulárisan is lejátszódhat, így lehetőség van gyűrűzárással N-heterociklusok szintézisére. A mitomicin nevű antibiotikum gyűrűvázát alkotó pirroloindol váz (**98**) kialakításánál alkalmazták ezt a technikát³². A reakcióban palládiumacetát és céziumkarbonát jelenlétében alakították ki a C-N kötést a molekulában lévő pirrolidin részlet és triflátcsoport részvételével (33. ábra). Egy nemrégiben megjelent közlemény³³ hívja fel a figyelmet a módszer ipari alkalmazhatóságára.



33. Ábra.

Összefoglalás.

A névvel jelölt keresztkapcsolási reakciók (Kharash, Negishi, Suzuki, Stille, Sonogashira, Heck és Buchwald-Hartwig) jelentősen kibővítették a szén-szén és szén-nitrogén kötés kialakítására alkalmas reakciók körét. Az összefoglaló az egyes reakciótípusok bemutatása mellett kitér ezek gyógyszerkémiai (gyógyszeripari) felhasználásainak bemutatására is.

Hivatkozások

- (a) de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions I-III*. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. (b) Faigl Ferenc, Kollár László, Kotschy András, Szepes László, *Szerves Fémvegyületek Kémiaja*, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, **2001**. (c) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reaction, Topics in Current Chemistry*, vol. 219. Springer, **2002**.
- Banno, T.; Hayakawa, Y.; Umeno, M.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 288-291.
- Monte, W.T.; Lindbeck, A.C. *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, 5, 267-269.
- Zhu, Z.; Wehmeyer, R.M.; Rieke, R.D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445-1450.
- Reeder, M.R.; Gleaves, H.E.; Hoover, S.A.; Imbordino, R.J.; Pangborn, J.J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 696-699.

6. Manley, P.W.; Acemoglu, M.; Marterer, W.; Pachinger, W. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 436-445.
7. Potter, G.A.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6184-6187.
8. Sutherland, A.; Gallagher, T.; Sharples, C.G.V.; Wonnacott, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2475-2478.
9. Smith, G.B.; Dezeny, G.C.; Hughes, D.L.; King, A.O.; Verhoeven, T.R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156.
10. Larsen, R.D.; King, A.O.; Chen, C.Y.; Corley, E.G.; Foster, B.S.; Roberts, F.E.; Lieberma, D.R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394.
11. Lipton, M.F.; Mauragis, M.A.; Maloney, M.T.; Veley, M.F.; VanderBor, D.W.; Newby, J.J.; Appel, R.B.; Daus, E.D. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 385-392.
12. Urawa, Y.; Naka, H.; Miyazawa, M.; Souda, S.; Ogura, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 269-278.
13. Urawa, Y.; Miyazawa, M.; Ozeki, N.; Ogura, K. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 191-195.
14. Timári, G.; Soós, T.; Hajós, Gy. *Synlett*, **1997**, 1067-1068.
15. Soós, T.; Timári, G.; Hajós, Gy. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8607-8609.
16. Yamamoto, Y.; Seko, T.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4734-4736.
17. Lobaton, E.; Barrios, F.B.; Gako, F.; Perz, M.J.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Camarasa, M.J.; Velazquez, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3934-3445.
18. Rgan, J.A.; Raggon, J.W.; Hill, P.D.; Jones, B.J.; McDermott, R.E.; Munchhof, M.J.; Marx, M.A.; Casavant, J.M.; Cooper, B.A.; Doty, J.L.; Lu, Y. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 676-683.
19. Zhuang, Z.P.; Kung, M.P.; Hou, C.; Skovronsky, D.M.; Gur, T.L.; Plossl, K.; Trojanowski, J.Q.; Lee, V.M.L.; Kung, H.F. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1905-1914.
20. Cooke, J.W.B.; Bright, R.; Coleman, M.J.; Jenkins, K.P. *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, *5*, 383-386.
21. Edwards, M.L.; Stemerick, D.M.; Sunkara, P.S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1948-1954.
22. Suzuki, M.; Kambe, M.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4686-4687.
23. Stütz, A.; Petronyi, G. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1539-1543.
24. Novák, Z.; Timári, G.; Kotschy, A. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7509-7513., Csékei, M.; Novák, Z.; Timári, G.; Kotschy, A. *ARKIVOC*, **2004**, *7*, 285-291.
25. Ashimori, A.; Overman, L.E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571-4572.
26. Gudmundsson, K.S.; Williams, J.D.; Drach, J.C.; Townsend, L.B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1449-1455.
27. Ripin, D.H.B.; Bourassa, D.E.; Brandt, T.; Castaldi, M.J.; Frost, H.N.; Hawkins, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 440-450.
28. Garcia, A.; Rodriguez, D.; Castedo, L.; Saa, C.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1903-1905.
29. Mathes, B.M.; Filla, S.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 725-728.
30. Mase, T.; Houpins, I.N.; Akao, A.; Dorziotis, I.; Emerson, K.; Hoang, T.; Iida, T.; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6775-6786.
31. Hong, Y.; Senanayake, C.H.; Xiang, T.; Vandenbossche, C.P.; Tanoury, G.J.; Bakale, R.P.; Wald, S.A. *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 3121-3124.
32. Coleman, R.S.; Chen, W. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1141-1144.
33. Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599-1626.

Cross-coupling reactions in Medicinal Chemistry

The cross-coupling reaction of organometallic reagents with organic electrophiles in the presence of group 8-10 metal catalysts, notably nickel and palladium complexes, is the method of choice for a wide range of C-C and C-N bond forming process. These reactions, now accessible with a variety of organometallic reagents and electrophiles, provide a common class of synthetic transformations, commonly referred to as cross-coupling reactions. These methods have profoundly changed the protocols for the constructions of

natural products, building blocks for supramolecular chemistry and self-assembly, organic materials and polymers, and lead compounds in medicinal chemistry from simpler entities. In this paper we gave an overview of the most commonly used (Kharash, Negishi, Suzuki, Stille, Sonogashira, Heck and Buchwald-Hartwig) cross-coupling reactions. Carefully selected examples and references demonstrate the significant research effort in the last decades in medicinal chemistry laboratories.