

Her bringes artikel 1 af to om, hvordan man har effektiviseret reaktionsforløb på DFU. Artiklerne er skrevet på baggrund af foredraget »One Pots and Short Cuts by the Synthesis of Aromatic and Heteroaromatic Compounds«, der blev holdt ved Lind Larsen Symposiet »Synthetic Efficiency«.

Ny effektive syntese-strategier ved fremstilling af aromater og heteroaromater

Syntesekemien udvikler sig frodigt, og nye reaktioner opdages i højt tempo. Mere raffinerede stereoselektive reaktioner udvikles, og der sker også store fremskridt inden for den såkaldt 2-dimensionale kemi, dvs. i fremstillingen af aromatiske forbindelser

Af Mikael Begtrup, Institut for Medicinalkemi, Danmarks Farmaceutiske Universitet

Aromatiske og heteroaromatiske ringe indgår i en betydelig del af alle organiske stoffer. Utallige lægemidler og andre vigtige forbindelser indeholder substituerede aromatiske ringe, hvor substituentens position er afgørende for stoffernes egenskaber.

Det ultimative målmolekyle er **1**, der indeholder alle tænkelige udfordringer til syntesekemikeren. Det indeholder forskellige aromatiske ringe, som er lineært eller angulært annellerede. På ringene sidder forskellige substituent i bestemte positioner. ►

DanMiljø

27. - 29. april 2004

Hent ny viden på Danmarks største miljømesse

- Vand • Affald / genbrug • NO DIG • Luft • Kemi / procesteknologi
- Arbejdsmiljø • Miljøkompetence • Konferencer • Faglige aktiviteter
- Work site besøg

Åbningstider:

Tirsdag 27. april kl. 9.00 - 17.00
Onsdag 28. april kl. 9.00 - 17.00
Torsdag 29. april kl. 9.00 - 16.00

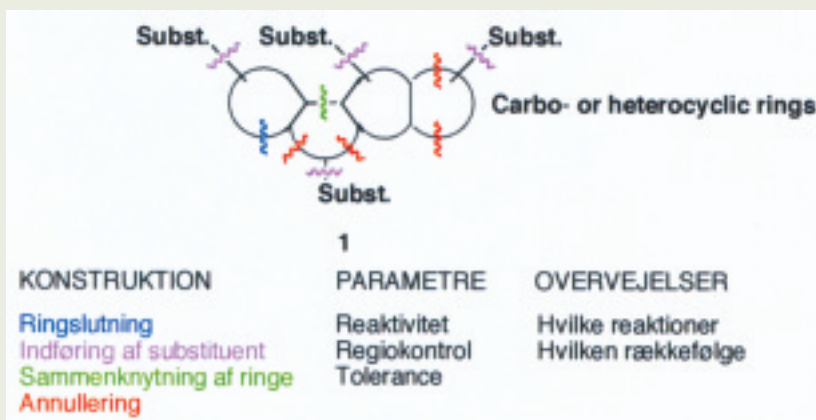
MESSECENTERHERNING

www.danmiljo.dk



Nyhed!

nu en del af DanMiljø



Skema 1.

Løsningsmodeller

Tidligere anvendtes en lineær strategi til syntesen af sådanne målarketyler. Substituentene blev oftest indført før ringslutninger, og arketylet blev opbygget ved cycliseringer en for en af brudstykker, hvor substituentene allerede var bragt i stilling.

Palladiumkatalysatorerne har revolutioneret mulighederne for dannelse af både C-C-, C-N-, C-O- og C-S-bindinger. Reaktionen, der før var umulige, kan i dag gennemføres med palladiumkatalyse under milde betingelser.

Derfor benytter man en konvergent strategi til syntesen af målarketylet, og man indfører i højere grad substituent efter ringslutningen. Desuden benyttes krydskoblingsreaktioner til at knytte ringe direkte sammen. Endelig vil man tænke i milde ringslutningsreaktioner og effektive annulleringsreaktioner.

Ud over at være konvergent skal syntestrategien være fleksibel, modulariseret og økonomisk. Ved en modulariseret syntese anvendes der syntesetrin, der tolererer andre funktionelle grupper end de, der deltager i selve reaktionen.

En modulariseret strategi giver mulighed for nem syntese af analoger, og strategien er velegnet til at blive udviklet til parallelsyntese og kombinatoriske synteseprotokoller. Ved syntese af målarketyler som **1** har vi lagt særlig vægt på, at synteseekvenserne så vidt muligt udføres i en kolbe. Filosofien har været at undgå at isolere mellemprodukter og i stedet gå direkte efter slutproduktet.

Hver gang man isolerer et mellemprodukt, skal det naturligvis renses og karakteriseres tilfredsstillende. Det kan være meget tidskrævende. Så hellere gå direkte videre og først oparbejde, når det ikke længere kan undgå. Denne tankegang har fået os til at definere begreberne »Titringssyntese« og »Timet indfangning af reaktive mellemprodukter«.

Indføring af substituent

Når substituent skal indføres i en ring, skal det være med regiokontrol. Regiokontrollen kan styres af i forvejen anbragte substituent eller af heteroatomer i ringen. De reaktioner, der anvendes, er typisk elektrofil og nukleofil aromatisk substitution samt metalleringsreaktioner.

Aktivering og regiokontrol

Pyrazol **2** er en sød lille heteroaromatisk grundstruktur, der er velegnet til at illustrere

problemstillinger, løsninger og muligheder.

Andre heteroaromater er undersøgt på samme måde, og de opfører sig stort set som pyrazol. I det følgende gives kun nøglereferencer til pyrazolresultater.

Pyrazol er en heteroaromatisk grundstruktur og er kun reaktivt i 4-stillingen. Arketylet er i virkeligheden symmetrisk, fordi protonen bevæger sig hurtigt mellem de to N-atomer. Pyrazol kan aktiveres, og symmetrien brydes ved oxidation [1]. Den opståede N-hydroxypyrazol kan alkyleres selektivt på det hårde O [2] eller det bløde N [3,4]. O-benzylgruppen i **4** aktiverer nabostillingen for metallering med organolithium eller magnesiumforbindelser. Den dirigerer derimod elektrofiler som halogen til næstnabostillingen. Totalt er der således opnået

kontrol over 4- og 5-stillingen. N-paramethoxybenzylgruppen i **5** styrer halogenering til nabostillingen, mens metalleringer sker ved siden af O-atomet. I **5** er der således opnået kontrol over 3- og 5-stillingen. Når substituentene er indført, kan alkylgrupperne og N-oxygen fjernes på forskellig måde som vist i skema 2.

Regiokontrolleret indføring af substituent

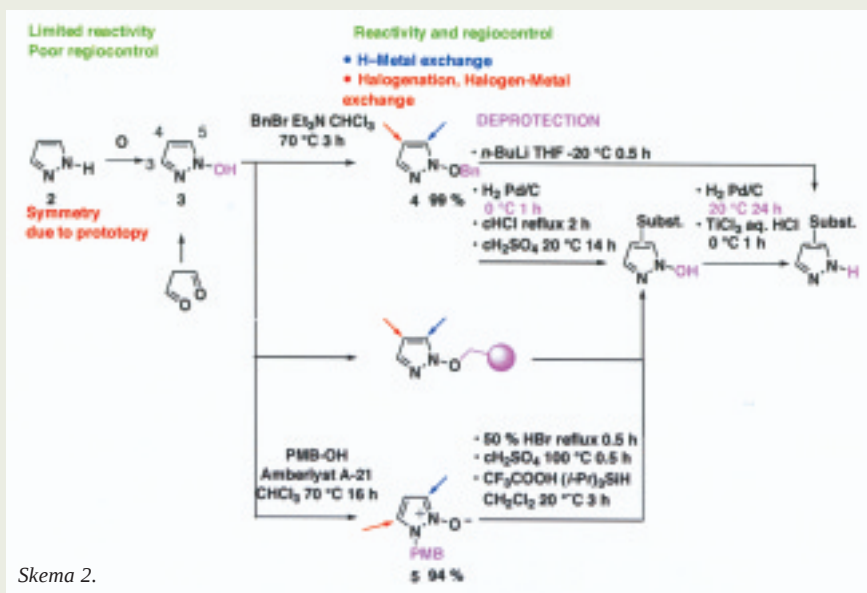
Et stort antal substituent kan indføres ved siden af benzyloxygruppen. Den regiospecifikke metallering med f.eks. butyllithium giver en anion, der villigt reagerer med en række elektrofiler [5,6].

Lithiumionen kan udskiftes med et andet metal, hvorpå der kan udføres en palladiumkatalyseret krydskobling. Herved kan der f.eks. knyttes en ny aromatisk eller heteroaromatisk ring til pyrazolringen.

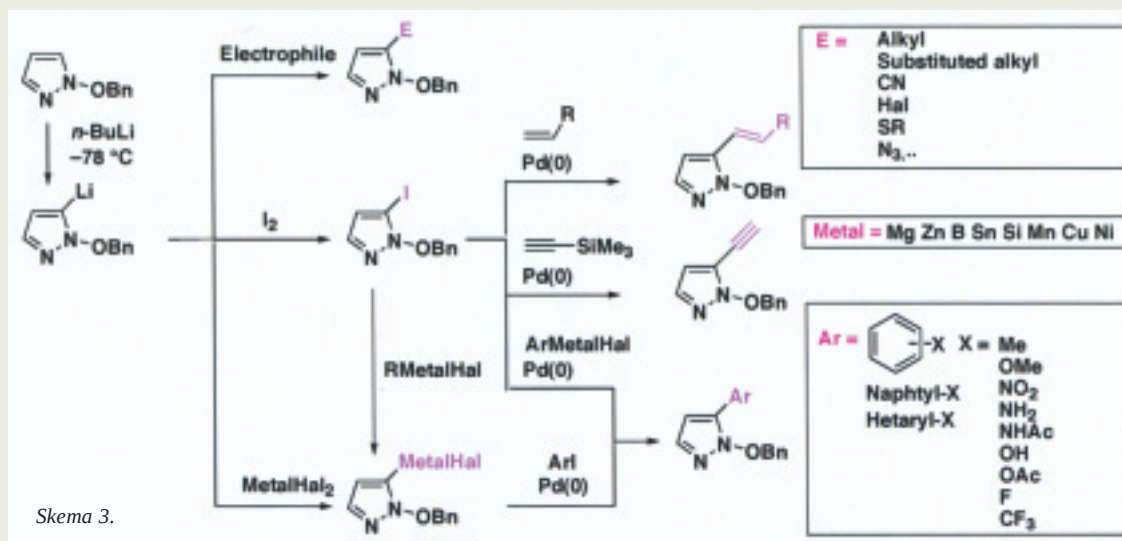
På samme måde kan der indføres substituent i positionen næstnabo til benzyloxygruppen [7]. Der indledes med regiospecifik iodering i næstnabostillingen, hvorpå der foretages en halogen-metaludskiftning. Halogen-metaludskiftningen er meget hurtigere end proton-metaludskiftningen i nabostillingen til benzyloxygruppen. Halogen-metaludskiftningen foretages med Grignard-reagens, da magnesiumpyrazolen i modsætning til den tilsvarende lithio-pyrazol ikke omlejrer til den termodynamisk mere stabile 5-anion.

Titringssyntese

Substituent kan indføres i den sidste stilling i pyrazol-



Skema 2.



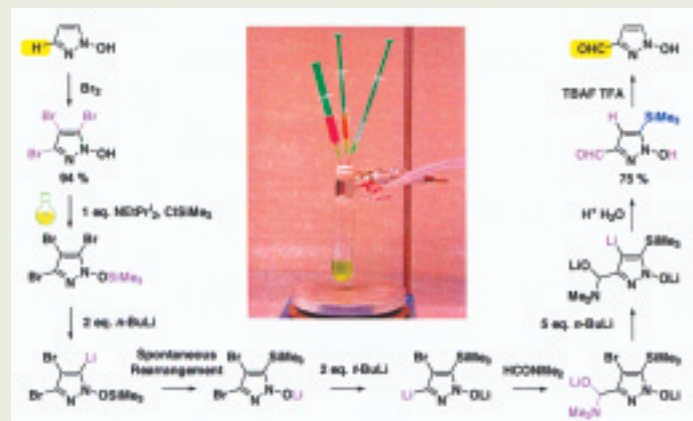
Skema 3.

ringen ved at udføre en serie reaktioner i samme kolbe, idet der tilsættes nøje afmålte mængder af reagenser efter forskellige tidsintervaller [8]. Der arbejdes med titreringsnøjagtighed, da selv små mængdeafvigelser - især i begyndelsen af sekvensen - kan give markant udbyttefald. I skemaerne angiver symbolet for en kolbe, at der foretages et kolbeskift.

Først bromeres alle tre positioner i pyrazolringen. Derpå beskyttes N-OH-gruppen ved silylering med 1 eq. hindret tertiær amin som base. Basen protoneres, hvorfor der må tilsættes 2 eq. butyllithium i næste trin. Det første eq. deprotonerer ammoniumsaltet, det næste fjerner protonen ved siden af benzyloxygruppen. Ved en momentan omlægning bytter lithium og silicium plads. Derpå tilsættes 2 eq. *tert*-butyllithium. Det første eq. udfører en regiospecifik bromlithiumudskiftning af bromatomet i 3-stilling. Herved frigøres 2-brom-2-methylpropan. Det tager det andet eq. *tert*-butyllithium sig af ved at effektuere en elimination. Herved fås 2-methylpropen og 2-methylpropan, der er inerte i det videre reaktionsforløb. Nu kan elektrofilet, i dette tilfælde dimethylformamid, tilsættes. Derpå udskiftes det sidste brom med lithium vha. overskud af *n*-butyllithium. Reaktionen afsluttes med tilsætning af vand, der protonerer carbanionen. Endelig fjernes silylgruppen, der under det meste af sekvensen har beskyttet stillingen ved siden af N-O-gruppen. Hele sekvensen udføres på en halv time.

Trinvis multifunktionalisering

Trinvis multifunktionalisering med regiokontrol kræver overvejelse af, i hvilken rækkefølge substituerterne skal



Skema 4.

indføres. F.eks. kan tre forskellige arylgrupper indføres i pyrazolringen ved at benytte N-oxidet xx som udgangspunkt [9].

Først foretages en proton-metaludskiftning af den mest reaktive position nabo til N-O-gruppen. Derefter følger en magnesium-zinkudskiftning, som åbner for en palladiumkatalyseret krydskobling. I næste trin bromeres de to tilbageblevne positioner i pyrazolringen. Herefter udføres en halogen-metaludskiftning af det mest reaktive brom. Der

Specialister i aktivt kul

Mød os på **DanMiljø** – Stand G 5620
– og få en snak om:

Vandrensning: f. eks. fjernelse af pesticider, olie, benzin eller klorerede opløsningsmidler.

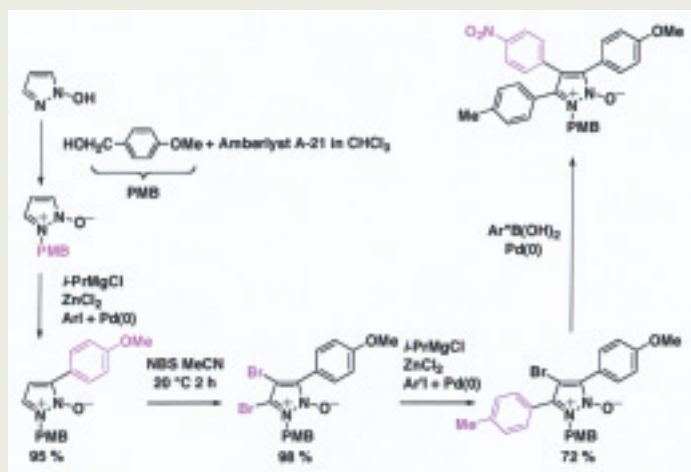
Luftrensning: f. eks. fjernelse af lugt fra rensningsanlæg.

Oprensning af kemiske og pharmaceutiske produkter.

Over **100** forskellige kultyper.

Anlæg til vand- og luftrensning – også til udlejning.

Flemming Zwicky ApS / Handels & Ingeniørfirma
Nørregade 45 · 1165 København K · Tlf. 33 14 30 40 · Fax 33 14 97 75
E-mail: zwicky@zwicky.dk · Homepage: www.zwicky.dk



Skema 5.

følges op med magnesium-zinkudskiftning og palladium-katalyseret krydskobling. Det resterende bromatom benyttes i en palladiumkatalyseret krydskobling med en arylboron-ester. Krydskoblinger tolererer tilstedeværelsen af mange andre funktionelle grupper og er derfor velegnede til modul-baserede strategier. Den basefølsomme nitroaromat indføres sidst og under betingelser, der ikke kræver stærk base.

Fortsættelse følger i Dansk Kemi nr. 6/7. Her kan man bl.a. læse om, hvordan planlægningen af sådanne sekvenser forudsætter viden om de forskellige ringpositioners reaktivitet, konstruktion af ringe, timet indfangning af reaktive mellemprodukter og kaskadereaktioner.

E-mail-adresse
Mikael Begtrup: mb@dfuni.dk

Referencer

- Begtrup, M.; Vedsø, P. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1995**, 243-247.
- Vedsø, P.; Begtrup, M. J. Org. Chem. **1995**, 60, 4995-4998.
- Eskildsen, J.; Vedsø, P.; Begtrup, M. Synthesis **2001**, 1053.
- Kristensen, J. L.; Eskildsen, J.; Vedsø, P.; Begtrup, M. J. Org. Chem. **2001**, 66, 8654.
- Felding, J.; Uhlmann, P.; Kristensen, J.; Vedsø, P.; Begtrup, M. Synthesis **1998**, 1181.
- Kristensen, J.; Begtrup, M.; Vedsø, P. Synthesis **1998**, 1604.
- Bjerregaard, T.; Sander, L.; Felding, J.; Kristensen, J.; Begtrup, M.; Vedsø, P. J. Org. Chem. **1999**, 64, 4196.
- Balle, T.; Begtrup, M.; Vedsø, P. J. Org. Chem. **1999**, 64, 5366.
- Paulson, A. S.; Eskildsen, J.; Vedsø, P.; Begtrup, M. J. Org. Chem. **2002**, 67, 3904.

Nyt om...

trifluormethylkomplekser

Jaqueline Kiplinger og medarbejdere i Los Alamos National Laboratory har fremstillet stoffet $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CF}_3)(\text{F})$ og undersøgt det bl.a. ved hjælp af røntgenkrystallografi. Der synes ikke at være tvivl om, at de har fremstillet den første titanforbindelse med trifluormethyl bundet direkte til metallet titan.

Bos

2003, Chemical & Engineering News, 17. November: 59

Statol-prisen 2004

I marts fik Michael Givskov, Center for Biomedical Microbiology på BioCentrum-DTU, overrakt Statol-prisen 2004 fra Dansk Esso's Hædersgavefond. Prisen blev givet som en anerkendelse for hans internationale forskning inden for bioteknologisk videnskab i almindelighed og den mikrobiologiske videnskab i særdeleshed. Anerkendelsen er desuden givet for Michael Givskovs evne til at gøre forskningsresultater industrielt anvendelige og dermed bidrage til industriel innovation i Danmark og udlandet.

Michael Givskov udviklet en model, der beskriver sammenhæng mellem cellekommunikation og bakteriel sværmning - et godt eksempel på hvordan kommunikation kan spille en vigtig rolle i forbindelse med bakteriers adfærd, bl.a. deres sygdomsfremkaldende egenskaber. Han har også opdaget, at en række nye anti-mikrobielle stoffer isoleret fra alger er anti-kommunikationsstoffer. Denne opdagelse har ført til et banebrydende arbejde med en helt ny tilgang til bakteriebekæmpelse baseret på at interferere med sygdomsfremkaldende bakteriers kommunikation og hermed styre disses sygdomsfremkaldende egenskaber frem for at slå dem ihjel.

Denne mulighed kan vise sig at være en helt ny strategi for behandling af en række infektionsproblemer i hospitalssktoeren, idet den eliminerer resistensudvikling hos mikroorganismerne, som er et stort problem hos de hidtil anvendte antibiotika.

Man kan tale om, at dette markerer indgangen til en helt ny æra i sygdomsbekæmpelsen, »post-antibiotika-æraen«, idet der er stærke tegn på, at mulighederne for at bekæmpe bakterielle infektioner med traditionelle antibiotika vil blive stærkt reducerede i den nærmeste fremtid.

Michael Givskov har været drivkraften bag etableringen i 2003 af den bioteknologisk opstartsvirksomhed, QSI Pharma A/S, til udvikling af antimikrobielle drugs. Firmaet har i øjeblikket fire videnskabelige medarbejdere.

Ole Filtenborg

Nyt om...

svovlforbindelser og dårlig ånde

Dårlig ånde er temaet for mange reklamer for tandpasta og mundskyllemidler. Det er imidlertid ikke noget nyt problem, Mohammed siges at have bortvist en troende fra moskeen, fordi hans ånde lugtede som hvidløg. Det Gamle Testamente nævner, at dårlig ånde kan kureres ved at tygge en harpiks »landanum« fra en pistacieart. Man træffer også problemet behandlet hos græske og romerske forfattere.

Det har været et problem at finde ud af, hvad den »dårlige ånde« bestod af, idet næsen er helt fantastisk til at registrere ildelugtende stoffer, som ingen analytiske metoder kan påvise. Det er imidlertid nu lykkedes ved en kombination af gaschromatografi og massespektrometri (GCMS) at komme ondet nærmere. Man har vist, at lugten bl.a. skyldes methanliol CH_3SH , dimethylsulfid CH_3SCH_3 , dimethyldisulfid CH_3SSCH_3 , de tilsvarende ethylforbindelser og hydrogensulfid H_2S dannet ved nedbrydning af proteiner i munden.

Carl Th.

Determination of volatile sulphur compounds in mouth air
Spectroscopy Europe 14/2, 2002, side 6.