



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR

OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

**Királis koronaéterek szintézise és alkalmazása
aszimmetrikus reakciókban**

Tézisfüzet

Szerző: Nemcsok Tamás

Témavezető: Dr. Bakó Péter

Konzulens: Dr. Rapi Zsolt

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2020

1. Bevezetés

Az enantiomertiszta vegyületek szintézise nagy jelentőséggel bír mind a gyógyszeripar, mind a vegyipar más területein. Ennek megfelelően számos kutatás irányul olyan enantioszelektív katalizátorok előállítására, melyek felhasználásával nagy hatékonysággal, gazdaságosan valósíthatunk meg aszimmetrikus szintéziseket. Királis katalizátorok fejlesztésénél fontos szempont, hogy a katalizátort könnyen hozzáférhető, olcsó kiindulási anyagból állítsuk elő. Ilyen alapanyagok a természetben nagy mennyiségben előforduló szénhidrátok. Monoszacharidokból kiindulva már számos, különböző típusú enantioszelektív katalizátort állítottak elő és alkalmaztak sikeresen enantiomertiszta vegyületek előállítására. A különböző királis katalizátorok között egy szűkebb csoportot alkotnak a királis fázistranszfer katalizátorok, melyek előnye, hogy felhasználásukkal enyhe, környezetbarát(abb) reakciókörülmények között lehet értékes királis vegyületeket előállítani.

Az irodalomban már régóta ismertek olyan királis koronaéterek, melyek enantiomerfelismerő-képességgel rendelkeznek. A publikált makrociklusok esetén főleg azok komplexképző tulajdonságait vizsgálták, például királis aminok és aminosavak enantiomerjeinek szelektív felismerésének céljával, optikai szenzorokban, vagy szilárd hordozóhoz rögzítve kromatográfiás töltétként. Azonban a királis koronavegyületek alkalmasak lehetnek arra is, hogy fázistranszfer katalizátorként alkalmazva enantiotóp oldalak között különbséget tegyenek, ezáltal a megfelelő termékeknek ideális esetben csak az egyik antipódja keletkezik. Mindeddig azonban csak néhány kutatócsoport ért el jelentősebb optikai tisztaságot királis koronavegyületek használatával aszimmetrikus szintézisekben.

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén folyó kutatómunka keretében különböző monoszacharidokból kiindulva olyan monoaza-15-korona-5 típusú koronaétereket szintetizáltak melyek jelentős mértékű aszimmetrikus indukciót váltottak ki néhány modellreakcióban. Bár a vegyipar számára fontos termékek és intermedierek szintézisében a cukoralapú lariat éterekkel elért kiváló enantioszelektivitás-értékek már önmagukban is nagy jelentőséggel bírnak, azonban a szélesebb körű gyakorlati alkalmazásnak korlátot szab, hogy a katalizátor egyszerűen nem regenerálható, ami jelentősen megnöveli egy adott technológia költségét.

2. Célkitűzések

A fent említett, szénhidrátalapú koronaéterekkel kapcsolatos kutatómunkába azzal a céllal kapcsolódtam be, hogy új királis koronavegyületeket állítsak elő és vizsgáljam azok tulajdonságait aszimmetrikus szintézisekben. A korábbi cukoralapú származékok esetén bebizonyosodott, hogy a katalizátorok szerkezetében igen kismértékű változás is nagyban befolyásolhatja a kiváltott aszimmetrikus indukció mértékét. Munkám során céлом volt nagyszámú analóg szerkezet előállításával a szénhidrátalapú katalizátorok szerkezetének finomhangolása, illetve szerkezet-hatás összefüggések megállapítása. Szintén célul tűztem ki a monoaza-koronaéterek regenerálását egy ún. sóképzéses módszerrel, melynek lényege, hogy a katalizátorból sót képezve egy egyszerű vizes extrakcióval lehessen azt kinyerni a reakcióelegyből. Mivel az eddig szintetizált monoszacharid-alapú makrociklusok savra érzékenyek, ezért erre a célra kereskedelmi forgalomban kapható (*R,R*)- és (*S,S*)-hidrobenzoinból kiindulva terveztem új koronavegyületeket előállítani.

3. Kísérleti módszerek

A kutatómunka során a szerves preparatív kémiában szokásos eszközöket és módszereket alkalmaztam (kristályosítás, desztilláció, oszlopkromatográfia, preparatív VRK stb.). A vegyületek karakterizálása leggyakrabban ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópia segítségével történt. Több esetben azonban MS mérésekkel is igazoltuk az adott szerkezetet. Az irodalomban már ismert származékok esetén fajlagos forgatóképesség-, illetve olvadáspontmérést is alkalmaztam az azonosításra. Az enantiomerfelesleg-értékek meghatározása a legtöbb esetben királis HPLC segítségével történt, néhány vegyületnél pedig a mért fajlagos forgatóképesség irodalmi értékkel történő összehasonlítása alapján. Egy esetben az abszolút konfiguráció bizonyítását is elvégeztük CD spektroszkópiás méréseket és elméleti számításokat alkalmazva.

4. Eredmények összefoglalása

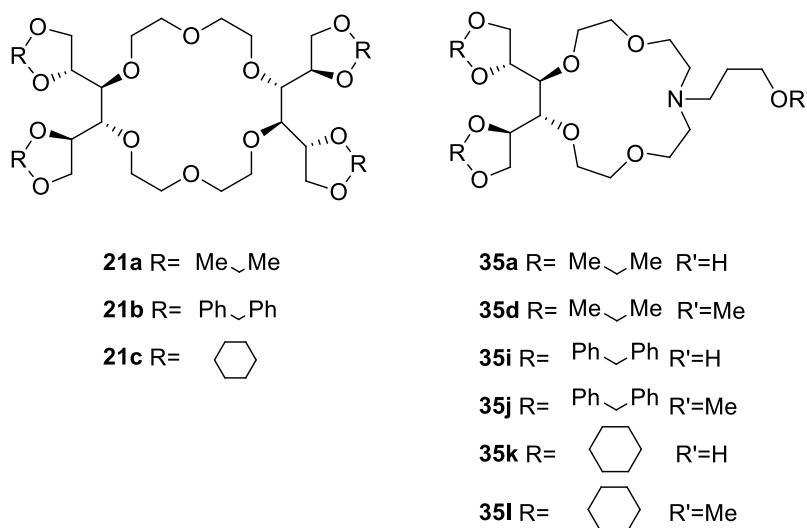
A kutatómunka során először az új királis koronaéterek szintézisét valósítottam meg kereskedelmi forgalomban könnyen és olcsón beszerezhető enantiomertiszta kiindulási anyagokból. A makrociklusok előállítását követően vizsgáltam azok, illetve a csoportban korábban szintetizált koronaéterek katalitikus hatását különböző aszimmetrikus szintézisekben fázistranszfer körülmények között. Az ismert modellreakciók mellett voltak olyan új reakciók is melyek aszimmetrikus megvalósítását eddig még nem vizsgálták.

Változtatva a katalizátorok, illetve a szubsztrátok szerkezetét következtetéseket tudtam levonni a szerkezet-hatás összefüggések vonatkozásában. Egyes esetekben jó, néhány esetben kiváló enantioszelektivitással sikerült királis epoxiketonokat, *Michael*-adduktokat és ciklopropán származékokat előállítani.

4.1. Új koronaéterek szintézise és alkalmazása

Munkám során D-mannitból, L- és D-arabinózból, L- és D-xilózból, D-galaktózból, valamint (*R,R*)- és (*S,S*)-hidrobenzoinból kiindulva irodalmi és saját módszereket követve huszonhét új koronaétert szintetizáltam.

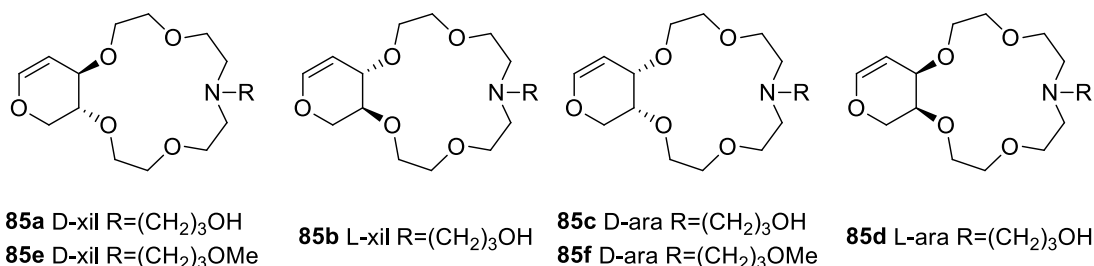
D-Mannitból kiindulva, több lépésben, összesen kilenc királis koronavegyületet állítottam elő, melyből hat az irodalomban még nem volt ismert (1. ábra). A monoaza-15-korona-5 típusú katalizátorok szintézise négy lépésben történt, míg a tizennyolc tagú, két szénhidrát egységet tartalmazó koronaétereké két lépésben. A tizennyolc tagú gyűrűs származékok (**21a-c**) egy modellreakcióban sem bizonyultak hatásosnak. A tizenöt tagú monoaza-koronaéterekkel (**35a-l**) közepes és jó enantioszelektivitásokat értem el különböző *Michael*-addíciókban (65% ee-ig), MIRC-típusú (*Michael*-Initiated **R**ing-**C**losure) ciklopropanálásokban (85% ee-ig) és *Darzens*-kondenzációkban (62% ee-ig). Az acetál funkció minősége és az oldalkar nagyban befolyásolta a katalizátorok hatásosságát. Legtöbb reakcióban a ciklohexilidén csoportot tartalmazó **35k** koronaéter volt hatásos.



1. ábra: Az előállított D-mannitalapú koronaéterek

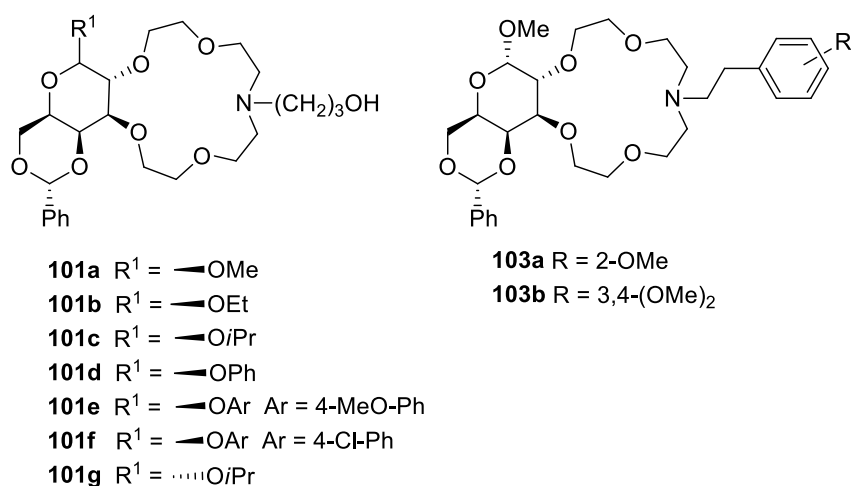
L- és D-Arabinózból, illetve L- és D-xilózból kiindulva hét lépésben összesen hat új, xilál- és arabinálapú monaza-15-korona-5 típusú lariat étert szintetizáltam 3-hidroxi-propil és 3-metoxipropil oldalkarokkal (2. ábra). Hatásos katalizátornak csak a xilálapú, hidroxi-propil

oldalkarral rendelkező **85a** és **85b** katalizátorok bizonyultak, melyek jelentős mértékű aszimmetrikus indukciót (44-96% ee) váltottak ki különböző kalkonszármazékok aszimmetrikus epoxidációjában. Mivel a **85a** és **85b** katalizátorok egymás enantiomerjei, így az aszimmetrikus szintézisek során a megfelelő termékeke mindkét enantiomerjének szelektív előállítása lehetővé vált.



2. ábra: Az előállított D- és L-xilálalapú, illetve D- és L-arabinálalapú koronaéterek

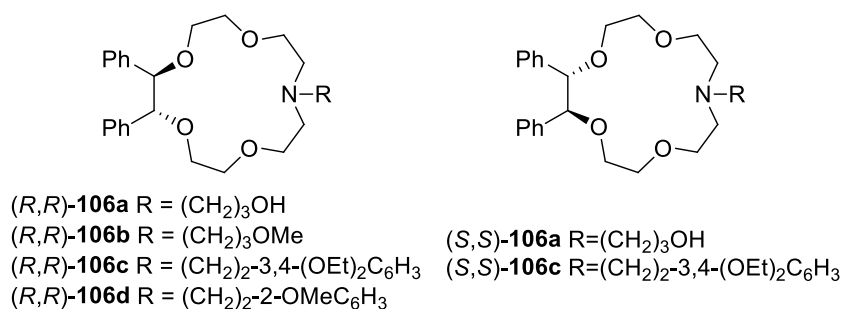
D-Galaktózból kiindulva összesen kilenc új monoaza-koronaétert állítottam elő, melyek a monoszacharid 1-es pozícióban lévő helyettesítő minőségében és annak térállásában (α vagy β), illetve az oldalkar típusában tértek el egymástól (3. ábra). Az aszimmetrikus szintézisek során a β -származékok rendre hatásosabbnak bizonyultak, mint a megfelelő α -analogonok. A β -alkil szubsztituált **101a-c** koronaéterekkel kiemelkedő, 86% és 96%-os enantioszelektivitást értem el benzilidén-malonitril, valamint benzilidén-indándion dietil-brómmalonnáttal lejátszódó MIRC-reakciójában.



3. ábra: Az előállított D-galaktózalapú koronaéterek

Végül (*R,R*)- és (*S,S*)-hidrobenzoinból kiindulva három lépésben hat új koronavegyületet szintetizáltam. A **106a** és **106c** makrociklusok mindkét enantiomerjét előállítottam, így ebben az esetben is lehetőség nyílt az aszimmetrikus szintézisekben a

termék kívánt enantiomerjének előállítására. A hidrobenzoin-alapú koronaéterek jó hatásúnak mutatkoztak kalkonszármazékok epoxidációjában (68-88% ee) és különböző ciklopropanálási reakciókban (51-75% ee). A katalizátorok regenerálására egy új, sóképzésen és extrakción alapuló módszert dolgoztunk ki, mely segítségével a katalizátor nagy része visszanyerhető volt. Az újrafelhasználások során nem csökkent a katalizátornak sem az aktivitása, sem az enantioszelektivitása.

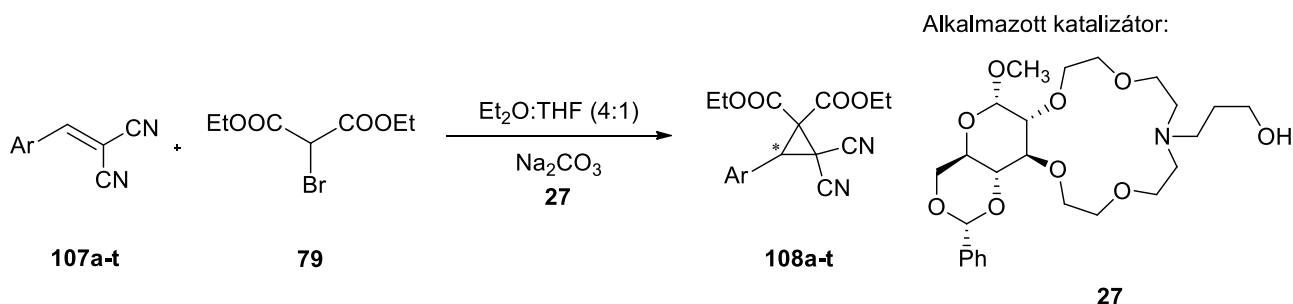


4. ábra: Az előállított hidrobenzoin-alapú koronaéterek

4.2. Enantioszelektív szintézisek

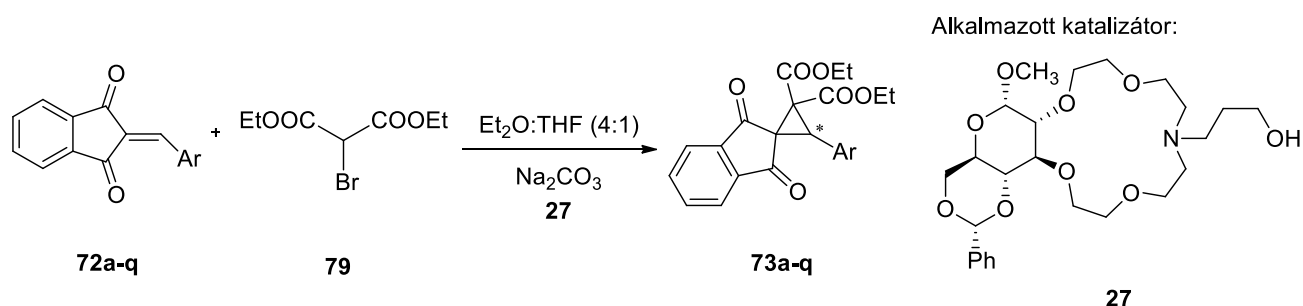
A kutatómunkám során az általam előállított, illetve a csoportban korábban szintetizált királis koronaéterek felhasználásával több olyan aszimmetrikus reakciót valósítottam meg, melyek az irodalomban még nem, vagy csak alig ismertek.

Benzilidén-malonitril-származékok (**107a-t**) és dietil-brómmalonát (**79**) aszimmetrikus MIRC-reakciójában a **27** D-glükóz-alapú koronaéter felhasználásával a megfelelő termékeket közepes és jó termelésekkel (41-86%), illetve változó enantioszelektivitással sikerült izolálnom (0-99% ee). Az előállított összesen húsz ciklopropán-származék enantioszelektív szintézisét korábban még nem írták le.



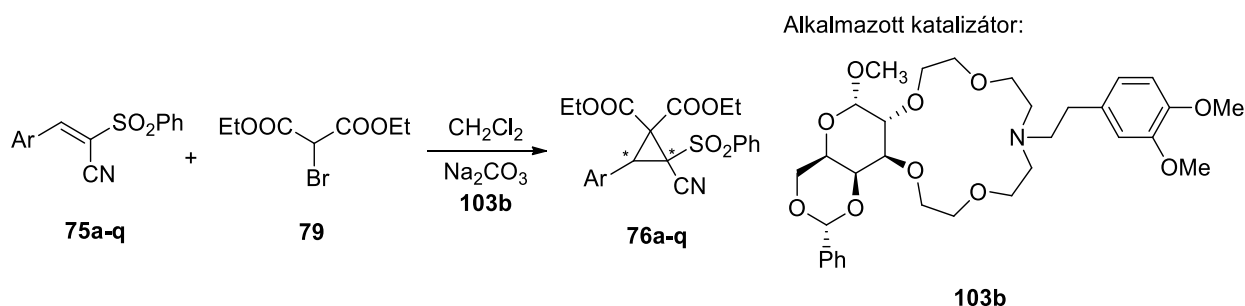
5. ábra: Benzilidén-malonitril-származékok (**107a-t**) és dietil-brómmalonát (**79**) aszimmetrikus MIRC-reakciója

Benzilidén-indándion-származékok (**72a-q**) és dietil-brómmalonát (**79**) reakciójában szintén a **27** D-glükózalapú makrociklust alkalmaztam (6. ábra). A **73a-q** termékeket változó termeléssel (34-96%) és enantioszelektivitással (28-93% ee) kaptam.



6. ábra: Benzilidén-indándion-származékok (**72a-q**) és dietil-brómmalonát (**79**) aszimmetrikus MIRC-reakciója

α,β -Telítetlen cianoszulfonok (**75a-q**) és dietil-brómmalonát (**79**) MIRC-reakciójában a **103a** D-galaktózalapú katalizátor bizonyult a leghatásosabbnak (7. ábra). A helyettesített származékok esetén a *m*- és *p*-szubsztituált termékek 75-84%-os enantiomerfelesleggel keletkeztek, míg a megfelelő *o*-analogonok csak közel racém formában (0-12% ee).



7. ábra: α,β -Telítetlen cianoszulfonok (**75a-q**) és dietil-brómmalonát (**79**) aszimmetrikus MIRC-reakciója

5. Tézisek

1. D-Mannitból kiindulva új, tizenöt és tizennyolc tagú koronaétereket szintetizáltunk és alkalmaztunk aszimmetrikus szintézisekben. A tizenöt tagú monoaza-koronaéterekkel közepes és jó enantioszelektivitásokat (85% ee-ig) értünk el a különböző *Michael*-addíciókban, MIRC-típusú ciklopropanálásokban és *Darzens*-kondenzációkban. A tizennyolc tagú gyűrűs származékok viszont nem bizonyultak hatásosnak egy modellreakcióban sem. [B2]

2. D- és L-Xilózból, illetve D- és L-arabinózból kiindulva hat új monoaza-15-korona-5 típusú lariatot állítottunk elő. Hatásos katalizátornak csak a D- és L-xilálalapú, hidroxipropil oldalkarral rendelkező koronaéterek bizonyultak, melyek jó enantioszelektivitást (44-96%) generáltak különböző kalkonszármazékok aszimmetrikus epoxidációjában. Az egymással enantiomer viszonyban álló katalizátorpár felhasználásával a megfelelő termékek mindkét enantiomerjének szelektív előállítására lehetőséget nyújtott. [B5]

3. D-Galaktózból kiindulva új, a cukoregység 1-es helyzetében különböző, α - vagy β -térállású, alkil- vagy arilcsoporttal szubsztituált monoaza-15-korona-5 étereket állítottunk elő. A β -helyettesített származékok minden reakcióban hatásosabbnak bizonyultak, mint a megfelelő α -analogonok. A D-galaktózalapú katalizátorok alkalmazásával kiemelkedő, 86% és 96%-os enantioszelektivitásokkal kaptuk a megfelelő ciklopropán-származékokat benzilidén-malonitril, illetve benzilidén-indándion és dietil-brómmalonát MIRC-reakciójában. [B4]

4. Enantiomertiszta (*R,R*)- és (*S,S*)-hidrobenzoinból kiindulva új monoaza-koronaétereket szintetizáltunk különböző oldalkarokkal. A hidroxipropil oldalkarral ellátott katalizátorok felhasználásával jó enantiomerfelesleg-értékeket (68-88%) értünk el kalkonszármazékok aszimmetrikus epoxidációjában. A hidrobenzoin-alapú koronaéterek regenerálását és újrafelhasználását sikeresen valósítottuk meg egy új, sóképzésen és extrakción alapuló módszerrel. [B6]

5. Benzilidén-malonitril, benzilidén-indándion, *transz*-kalkon, illetve benzilidén-1,3-difenil-1,3-propándion és dietil-brómmalonát aszimmetrikus MIRC-reakcióit jó enantioszelektivitással és termeléssel valósítottunk meg egy metil- α -D-glükózidalapú koronaéter felhasználásával. Egy benzilidén-malonitril-származék esetén a termék abszolút konfigurációját is meghatároztuk. [B1, B3]

6. α,β -Telítetlen cianoszulfonok és dietil-brómmalonát MIRC-reakciójában egy metil- α -D-galaktozidalapú, 2-(3,4-dimetoxifenil)etil oldalkarral ellátott koronaéter jelentős mértékű aszimmetrikus indukciót váltott ki jó termelés (83-95%) mellett. A *m*- és *p*-szubsztituált termékek esetén 75-84%-os enantiomerfelesleggel keletkeztek a megfelelő ciklopropán-származékok, míg az *o*-helyettesített analogonokat közel racém formában kaptuk (0-12% ee). [B7]

6. Alkalmazási lehetőség

Gazdasági és zöldkémiai szempontból is jelentős téma napjainkban az enantiomertiszta termékek katalitikus előállítása aszimmetrikus fázistranszfer reakciókban. Az elvégzett kutatás nagyban hozzájárult a királis koronaéterek enantioszelektív katalizátorként való alkalmazásával kapcsolatos ismeretek bővítéséhez. A nagyszámú előállított makrociklus vizsgálata lehetővé tette a koronaéterek szerkezete és hatása közötti összefüggések jobb megértését, ezáltal a további katalizátorok fejlesztése egyszerűsödhet. A gyakorlati alkalmazás szempontjából külön kiemelném a hidrobenzoin-alapú koronaétereket, melyek regenerálására egy új, sóképzésen és extrakción alapuló módszert dolgoztunk ki, amely segítségével a katalizátort nagy hatékonysággal tudtuk újrafelhasználni. A kidolgozott módszer utat nyithat a monoaza-koronaéterek szélesebb körű alkalmazása felé, mivel kiküszöböli az egyik legnagyobb hátrányukat, hogy viszonylag nagy költségük mellett nehezen regenerálhatók.

Az aszimmetrikus szintézisek során többféle értékes terméket állítottam elő. Példaként említeném a szintetizált királis epoxidokat, melyek különböző biológiailag aktív vegyületekké alakíthatók tovább. Szintén fontos királis intermedierek az α,β -telítetlen cianoszulfonok MIRC-reakciójában keletkező ciklopropán-származékok, melyekből például δ -aminosavak szintetizálhatók.

7. Közlemények és előadások

7.1. A dolgozat alapját képező közlemények:

[B1] Bakó Péter, Rapi Zsolt, Grün Alajos, **Nemcsok Tamás**, Hegedűs László, Keglevich György: Asymmetric *Michael* Addition of Malonates to Enones Catalyzed by an α -D-Glucopyranoside-Based Crown Ether, *Synlett*, **2015**, 26, 1847-1851. [IF(2015): 2.323; idézések: 13]

[B2] **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Keglevich György, Grün Alajos, Bakó Péter: Synthesis of D-mannitol-based crown ethers and their application as catalyst in asymmetric phase transfer reactions, *Chirality*, **2018**, 30, 407-419. [IF(2018/19): 1.927; idézések: 5]

[B3] Rapi Zsolt, **Nemcsok Tamás**, Grün Alajos, Pálvölgyi Ádám, Samu Gyula, Hessz Dóra, Kubinyi Miklós, Kállay Mihály, Keglevich György, Bakó Péter: Asymmetric cyclopropanation reactions catalyzed by carbohydrate-based crown ethers, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 3512-3526. [IF(2018/19): 2.379; idézések: 3]

[B4] Rapi Zsolt, **Nemcsok Tamás**, Bagi Péter, Keglevich György, Bakó Péter: Synthesis of chiral crown ethers derived from D-galactose and their application in enantioselective reactions, *Tetrahedron*, **2019**, 75, 3993-4004. [IF(2018/19): 2.379; idézések: 1]

[B5] **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Bagi Péter, Keglevich György, Bakó Péter: Synthesis of xylal- and arabinal-based crown ethers and their application as asymmetric phase transfer catalysts, *Chirality*, **2020**, 1, 107-119. [IF(2018/19): 1.927; idézések: -]

[B6] **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Bagi Péter, Oláh Attila, Keglevich György, Bakó Péter: The synthesis of hydrobenzoin-based monaza crown ethers and their application as recyclable phase transfer catalysts, *Catalysis Letters*, **2019**, online elérhető, <https://doi.org/10.1007/s10562-019-03013-0>. [IF(2018/19): 2.372; idézések: -]

[B7] **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Bagi Péter, Hou Guan Ying, Keglevich György, Bakó Péter: Enantioselective cyclopropanation of conjugated cyanosulfones using carbohydrate-based crown ether catalysts, *Tetrahedron*, **2020**, online elérhető, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.130965>. [IF(2018/19): 1.927; idézések: -]

7.2. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények

[B8] Rapi Zsolt, Ozohanics Olivér, Tóth Gábor, Bakó Péter, Höfler Lajos, **Nemcsok Tamás**, Kánya Nándor, Keglevich György: Syntheses and complexing ability of α -D-gluco- and α -D-xylofuranoside-based lariat ethers, *Journal of Inclusion Phenomena*, **2016**, 85, 19-32. [IF(2016): 1,095; idézések: 2]

[B9] Rapi, Zsolt, Grün Alajos, **Nemcsok Tamás**, Hessz Dóra, Kállay Mihály, Kubinyi Miklós, Keglevich György, Bakó Péter: Crown ether derived from D-glucose as an efficient phase-transfercatalyst for the enantioselective *Michael* addition of malonates to enones, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 960-972. [IF(2016): 2.126 idézések: 3]

[B10] Rapi Zsolt, **Nemcsok Tamás**, Pálvölgyi Ádám, Keglevich György, Grün Alajos, Bakó Péter: Synthesis of L-threitol-based crown ethers and their application as enantioselective phase transfer catalyst in *Michael* additions, *Chirality*, **2017**, 29, 257-272. [IF(2017): 1.833 idézések: 4]

[B11] **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Bagi Péter, Bakó Péter: Synthesis and application of novel carbohydratebased ammonium and triazolium salts, *Synthetic Communications*, **2019**, 49, 2388-2400. [IF(2018/19): 1.439; idézések: -]

7.3. Előadások és poszterek

- 1, **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Bakó Péter: Monoszacharid alapú királis koronaéterek szintézise és alkalmazása enantioszelektív katalizátorként 2014. november 3-5. XXXVII. Kémiai Előadói Napok, Szeged.
- 2, **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Bakó Péter: Királis koronaéterek szintézise és alkalmazása enantioszelektív katalizátorként 2015. október 26-28. XXXVIII. Kémiai Előadói Napok, Szeged.
- 3, **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Bakó Péter: D-Mannit alapú koronaéterek szintézise és alkalmazása. 2016. október 17-19. XXXIX. Kémiai Előadói Napok, Szeged.
- 4, **Nemcsok Tamás**: Szénhidrát alapú lariat koronaéterek szintézise és alkalmazása aszimmetrikus szintézisekben, Oláh György Doktori Iskola XV. Konferencia, 2018. február 1. Budapest.
- 5, **Nemcsok Tamás**, Rapi Zsolt, Bakó Péter: Szénhidrát alapú kvaterner ammóniumsók szintézise és alkalmazása, 2018. október 15–17. XLI. Kémiai Előadói Napok, Szeged.
- 6, **Nemcsok Tamás**: Királis monoaza koronaéterek alkalmazása aszimmetrikus szintézisekben, Oláh György Doktori Iskola XVI. Konferenciája, 2019. január 31. Budapest.