

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
SZERVES KÉMIAI TECHNOLÓGIA TANSZÉK

**Szénhidrát-alapú koronaéterek szintézise és
alkalmazása enantioszelektív reakciókban**

PhD. tézisek

Készítette: Bakó Tibor

Témavezető: Dr. Bakó Péter

egyetemi docens

2004

1. Bevezetés

A kémia, nem kis részben a szupramolekuláris kémiaterület megjelenésének köszönhetően is, az elmúlt évtizedekben hatalmas fejlődést mutatott. A szupramolekuláris kémia tárgya a szupramolekula, amely egy olyan két vagy több stabilis részecskéből álló asszociátum, melyet nem kovalens, hanem ún. szekunder erők tartanak össze. E tématarület jellegzetes képviselői a koronaéterek. Ha ezeket a makrociklusokat monoszacharidok beépítésével királissá tesszük, akkor a keletkezett ligandumok komplexképző tulajdonságukon túl, még két érdekes sajátosságot mutatnak: egyrészt enantiomer felismerőképességgel rendelkeznek, vagyis az enantiotóp oldalak között különbséget tudnak tenni és ezen differenciálóképességük révén alkalmassá válnak racém elegyek szétválasztására, másrészt enantioszelektív reakciókban alkalmazva őket, képesek lehetnek aszimmetrikus indukciót kifejteni, amely révén a reakcióban nem racém elegy keletkezik, hanem valamelyik enantiomert (antipódot) feleslegben tartalmazó termék (ideális esetben tiszta enantiomer).

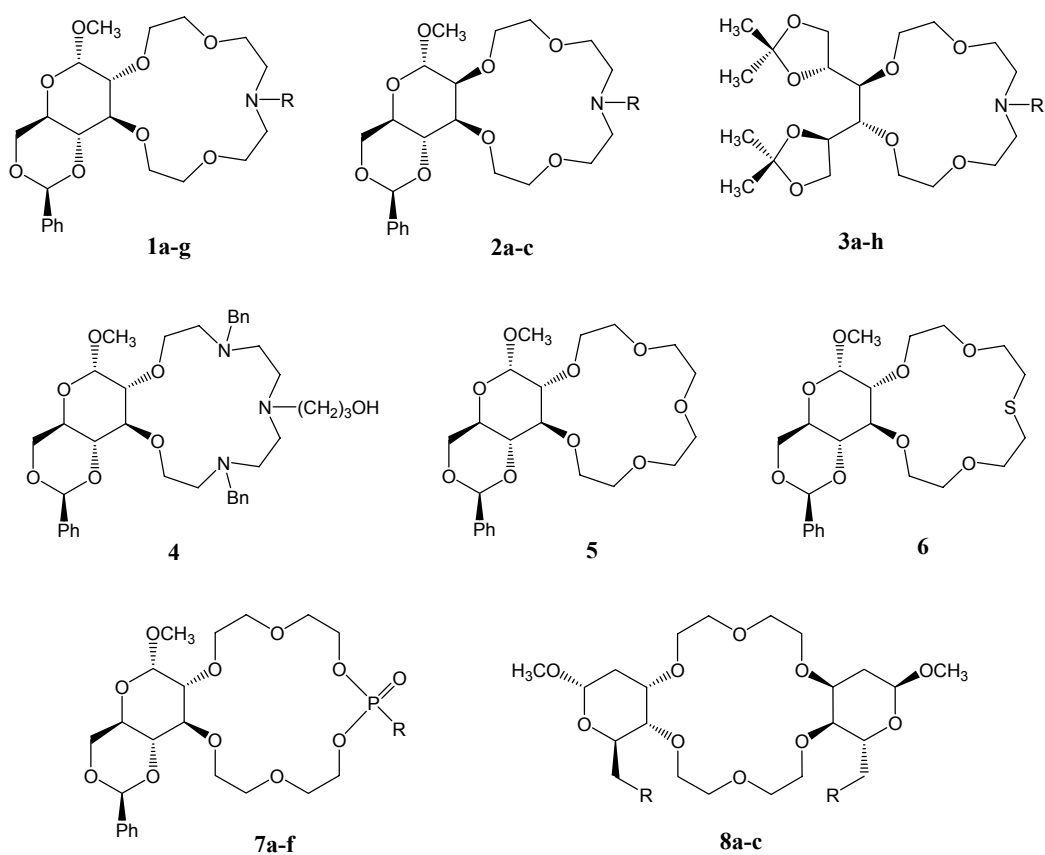
Ez adja a témakör aktualitását, hiszen manapság fontos követelmény, mind a vegyiparral, mind a növényvédőszeriparral szemben, hogy a biológiailag aktív vegyületek enantiomer-tiszta formában kerüljenek felhasználásra. Előállításuk egyik legkorszerűbb (és leggazdaságosabb) módja az enantioszelektív szintézis királis segédanyagok, ill. királis katalizátorok jelenlétében.

Elvileg tehát nagy lehetőséget rejtenek magukban a szénhidrátokból felépülő királis koronaéterek. Gyakorlatilag azonban az eddig szintetizált nagyszámú vegyület közül alig néhány molekula volt hatásos. Ezért célul tűztük ki, olyan új királis cukoralapú makrociklusok szintézisét, amelyek hatásos fázistranszfer katalizátorok enantioszelektív reakciókban, másrészt bővíteni kívántuk az alkalmazás területét és új modellreakciókat kerestünk katalizátoraink számára..

2. Az eredmények összefoglalása

A dolgozat két fő részre tagolódik. Az első részben új szénhidrát-alapú koronaéterek szintézisét ismertetem, valamint komplexképző képességüket vizsgálatát mutatom be. A második részben pedig a fenti vegyületek alkalmazását mutatom be néhány enantioszelektív fázistranszfer reakcióban.

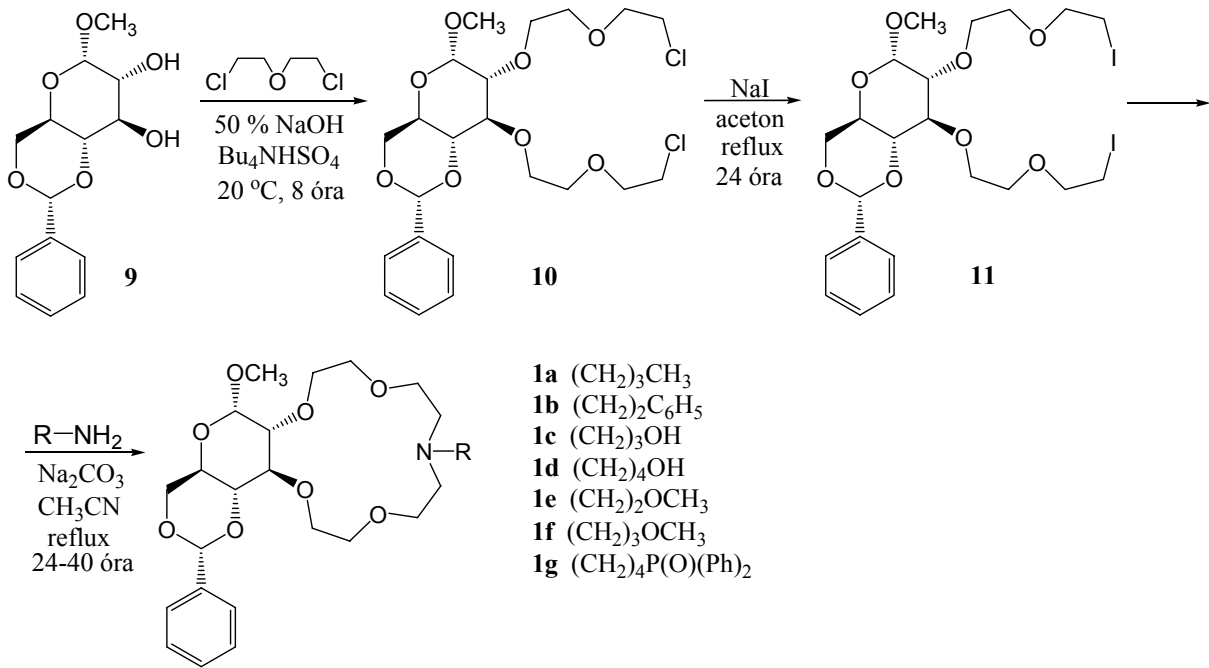
2.1. Szintézisek és komplexképzés



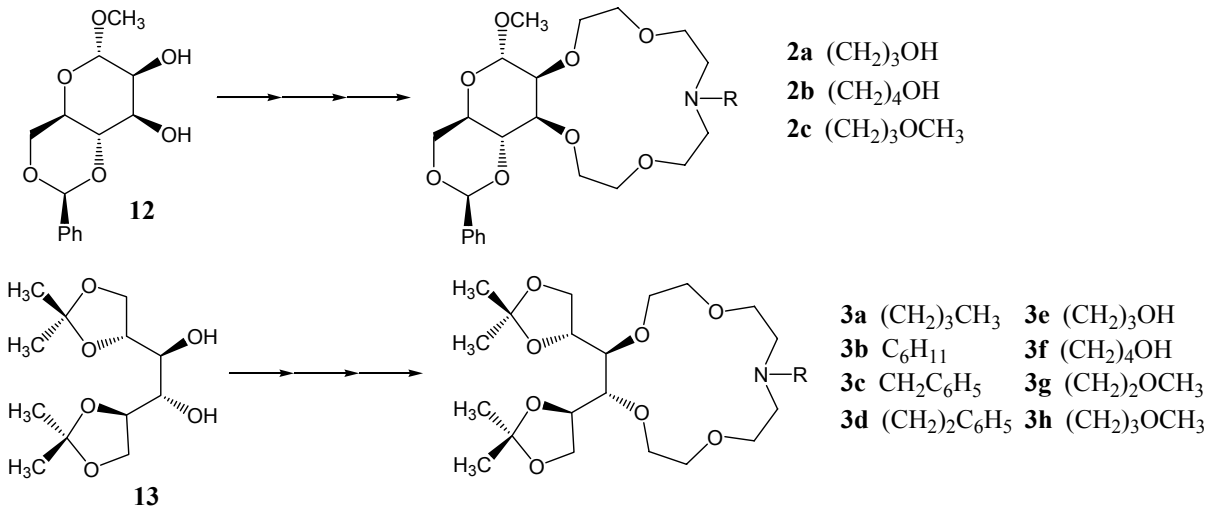
1. ábra

Az 1. ábrán látható **1-3** monoaza-15-korona-5 vegyületeket a megfelelően védett monoszacharidból a tanszéken kidolgozott három lépéses szintézissel állítottuk elő, amit a 2. ábrán a glükóz-alapú koronaéterek példáján szemléltetünk. Ezek a vegyületek a gyűrű nitrogénatomján különböző lánchosszúságú szubsztituenseket tartalmaznak.

A mannózt, illetve mannitot tartalmazó korona-vegyületeket a 2. ábrán látható szintézisnek megfelelően állítottuk elő a megfelelően védett monoszacharidból (**13-14**) (3. ábra).

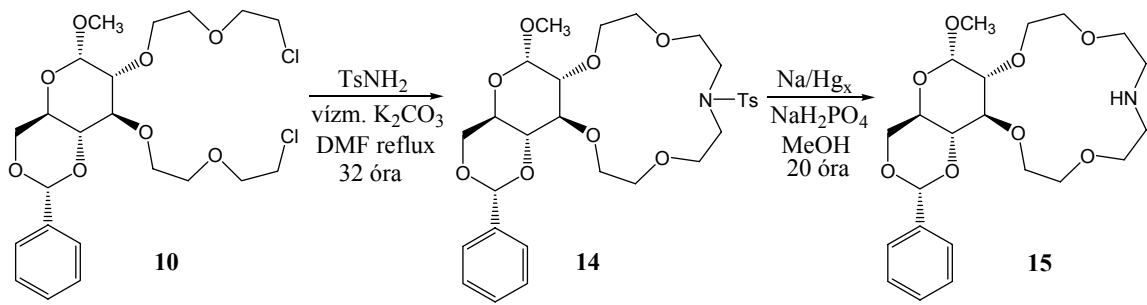


2. ábra



3. ábra

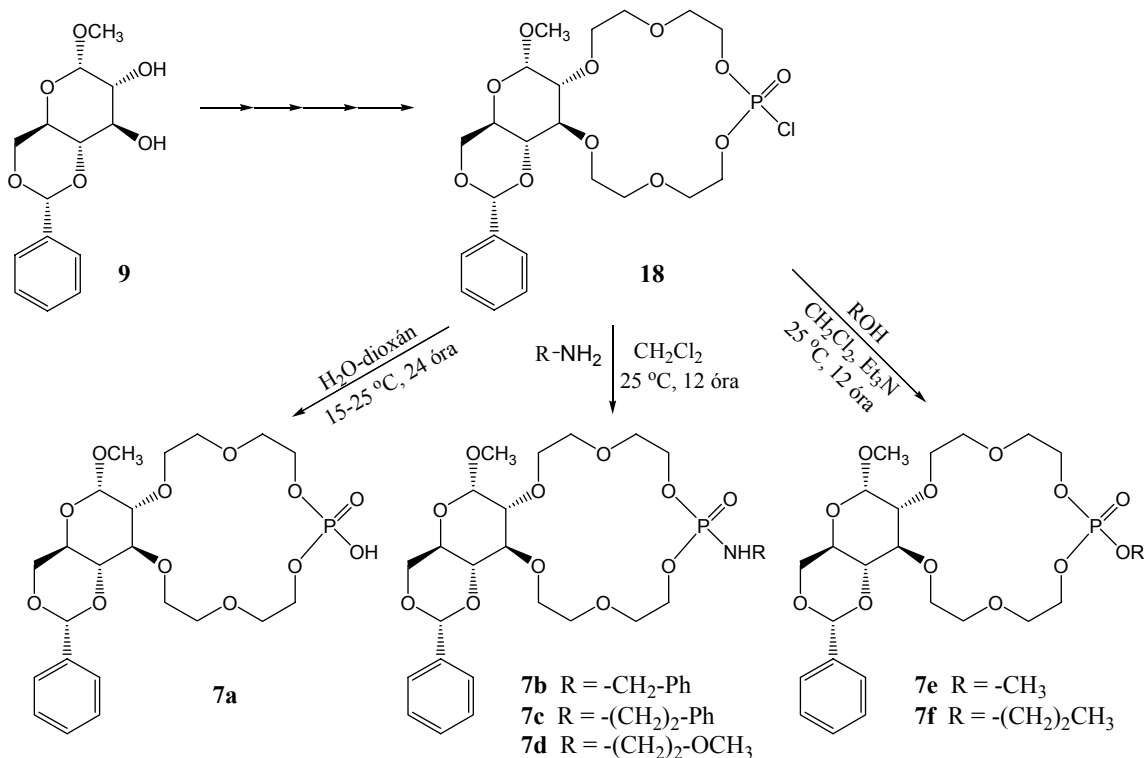
A nitrogénen szubsztituátlan glükóz-alapú származékot (**15**) a megfelelő biszklór-vegyületből két lépésben állítottuk elő tozil-amiddal történő gyűrűzárás után a tozil-csoport nátrium-amalgámmal hasítottuk le (4. ábra). A mannózt (**16**), ill. a mannitot (**17**) tartalmazó szubsztituátlan makrociklust fentiekkel analóg módon szintetizáltuk.



4. ábra

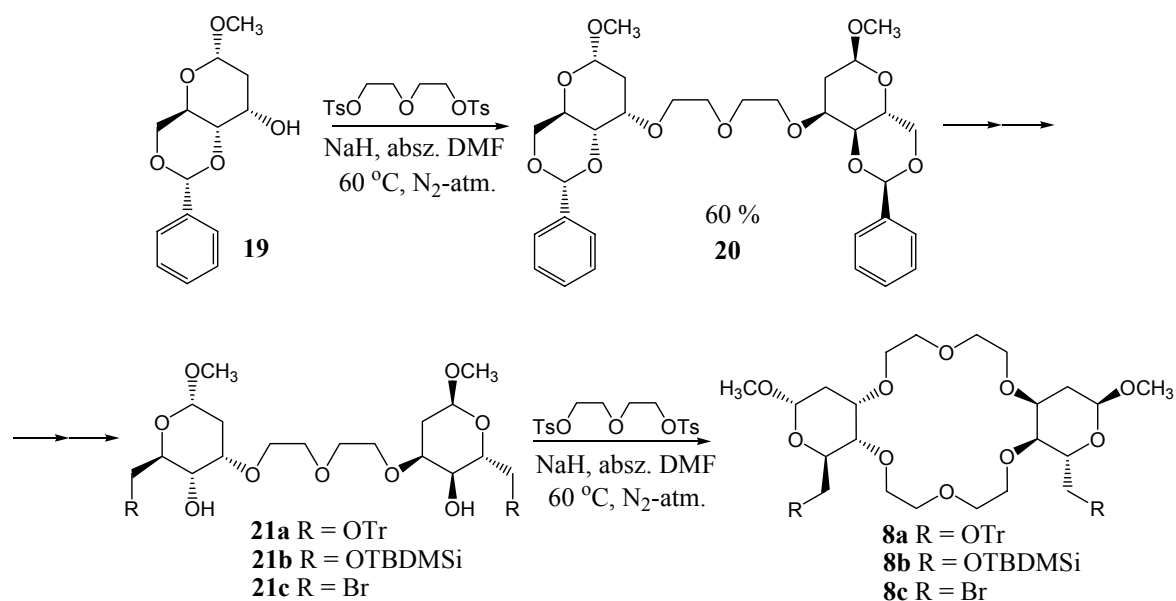
A fent említett makrociklusok mellett szintetizáltunk, glükózból felépülő triaza-15-korona-5 típusú (4), csak oxigénatomot tartalmazó 15-korona-5 (5), valamint monotia-15-korona-5 (6) vegyületeket is.

A megfelelően védett glükózból (9) kiindulva ötlépéses szintézissel kaptuk az 5. ábrán látható monofoszfa-17-korona-7 vegyületeket, amelyek a gyűrű foszforatomján különböző fajtájú funkciós-csoportokat tartalmaznak: foszforsav (7a), foszforsav-amid (7b-d), foszforsav-észter (7e-f).



5. ábra

Két ribo-hexapiranozidból felépülő 18-korona-6 típusú makrociklusokat (8a-c) is szintetizáltunk, melynek utolsó három lépése a 6. ábrán látható.



6. ábra

Az új koronaéterek (**3a-h**, **5**, **6**, **7b-f**, **15-17**) komplexképzési hajlamát pikrátsó-extraháló képességgel jellemeztük, diklórmetán-víz rendszerben lítium-, nátrium-, kálium-, rubídium-, cézium- és ammónium-pikrátokat alkalmazva.

Azt tapasztaltuk, hogy az “oldalkar” lánc hosszúsága és a lánc végén lévő heteroatom jelentősen befolyásolja a lariat-éter tulajdonságait. Általában csökken a komplexképzési hajlam a lariat-éterek esetében (**1-3**) (a szubsztituátlan vegyülethez **15-17** képest), de ugyanakkor növekszik az ionszelektivitás.

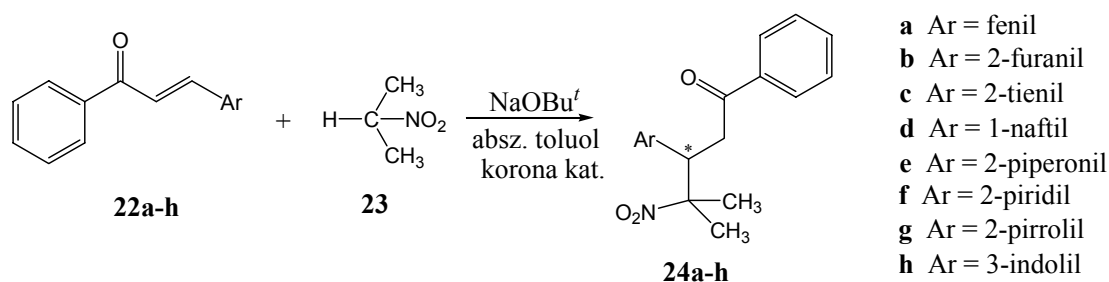
A legkisebb extrahálóképességet a ként tartalmazó makrociklus (**5**) mutatta (EK 0,1-4,4 %), miközben ez a molekula rendelkezik a legnagyobb szelektivitással (lítiumot preferálja). A legjobb eredményt pedig a glükóz-alapú szubsztituátlan származék (**15**) esetében értünk el, amely 97-100 % közötti extrahálóképesség értékeket mutatott a hat pikrát-sóval szemben.

2. 2. Aszimmetrikus szintézisek

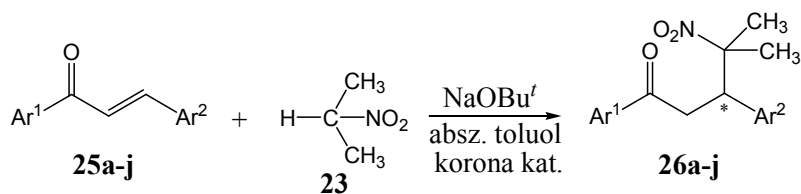
Vegyületeink között több olyan molekulát találtunk, melyek királis fázistranszfer katalizátorként alkalmazva aszimmetrikus indukciót fejtenek ki. A legeredményesebb reakciókban valamilyen CH-savas vegyület szerepel egyik komponensként, amelyből a reakció során egy megfelelően választott pK_a -val rendelkező bázis reakcióképes aniont képez, a katalitikus mennyiségben alkalmazott királis koronaéter jelenlétében. Ha a bázis sóját szilárd állapotban adjuk az apoláris oldószerben készült reakcióelegyhez, az csak olyan mértékben oldódik fel, amilyen mértékben a koronavegyület vele komplexet képez, és így azt

oldatba viszi (szilárd-folyadék fázistranszfer folyamat). Ezt követően indulhat meg a CH-savas vegyület deprotonálása és reakciója a másik reaktánsal, de mindegyik folyamat királis környezetben mehet csak végbe. Ennek eredményeképpen léphet fel az aszimmetrikus indukció, amikor is racém elegy helyett valamelyik enantiomer keletkezik feleslegben. A dolgozatban három különböző típusú reakciót mutatok be, ahol esetenként 90 % feletti enantiomer felesleget sikerült elérni.

2. 2. 1. 2-Nitropropán addíciója szubsztituált kalkonokra és kalkon-analógonokra



7. ábra



Vegyület	Ar ¹	Ar ²
a	4-Cl-Ph	Ph
b	4-CH ₃ -Ph	Ph
c	4-CH ₃ O-Ph	Ph
d	Ph	4-CH ₃ -Ph
e	Ph	4-NO ₂ -Ph
f	Ph	4-N(CH ₃) ₂ -Ph
g	Ph	3,4-di-CH ₃ O-Ph
h	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph
i	4-F-Ph	2-Cl-Ph
j	4-NO ₂ -Ph	4-CH ₃ O-Ph

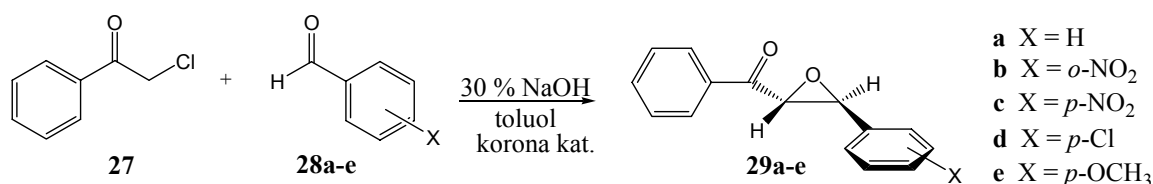
8. ábra

A 7. és 8. ábrán látható Michael addíciós reakcióban az egy szénhidrát-egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 vegyületek (**1-3**) bizonyultak a leghatásosabbnak szilárd-folyadék kétfázisú rendszerben (toluol, NaOBu^t). Megállapítottuk, hogy a szénhidrát fajtája, a rajta lévő szubsztituensek és a koronagyűrű nitrogénatomján függő "oldalkar" határozzák meg

a kémiai termelés és a királis indukció mértékét. A kalkonra (**22a**) történő 2-nitropropán (**23**) addíció esetén a legjobb eredményeket, a glükóz-alapú 2-metoxietil szubsztituenszt tartalmazó makrociklussal (**1e**) értünk el, amely 87 %-os feleslegben adta a **24a** addukt (+)-(*R*)-antipódját, a mannózt tartalmazó 3-hidroxi-propil oldalkaros koronaéterrel (**2b**) 97 % enantiomerfelesleggel kaptuk a (-)-(*S*) terméket. Az aromás gyűrűn szubsztituenszt tartalmazó kalkon származékok reakciójában (8. ábra), minden esetben kisebb (a szubsztituátlan kalkonhoz képest) enantiomerfelesleget tapasztaltunk (**26a-j**, 16-72 % ee), vagyis a szubsztituensek rontották az aszimmetrikus indukciót. Kedvezőtlennek bizonyult a kalkonban lévő fenil-csoportok cseréje más típusú aromás illetve heteroaromás vegyületekre, hiszen csak két esetben tudtuk megközelíteni a kalkonnal **22a** elért eredményeket (**24b**, 80 % ee, **1g** makrociklussal; **24f**, 81 % ee, **1c** koronaéterrel).

A koronagyűrű nitrogénatomján lévő szubsztituensek közül a benzil-, 2-feniletill, ciklohexil-csoportok gyenge hatású katalizátort eredményeznek (10-47 % ee). A legnagyobb enantioszelektivitást azok a lariat-éterek indukálják, amelyek bizonyos lánchosszúságú karral (optimálisan három szénatomos lánccal) és annak végén heteroatommal (OH, OCH₃, P=O) rendelkeznek (87-97 % ee).

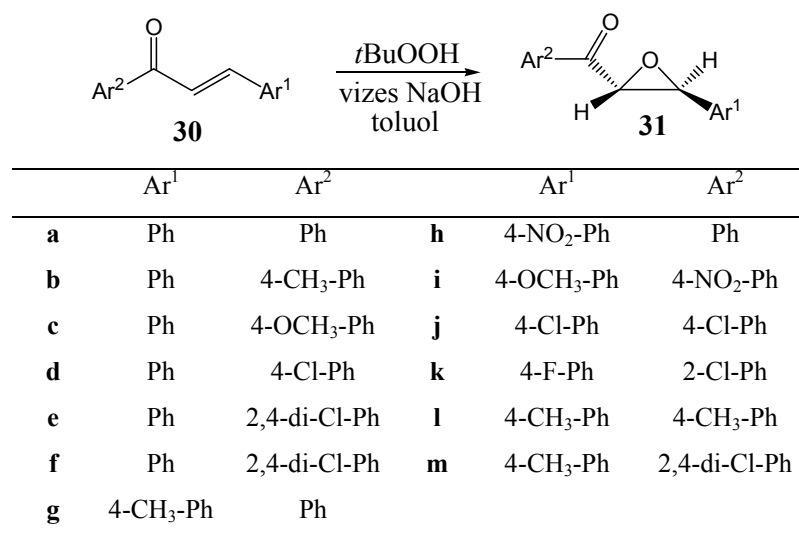
2. 2. 2. Aromás aldehidek és α -klór-acetofenon Darzens kondenzációja



9. ábra

Ezt a reakciót (9. ábra) folyadék-folyadék (30 % NaOH - toluol) rendszerben hajtottuk végre, amely reakcióban minden esetben csak *transz*-izomerek keletkeztek. A legjobb hatású katalizátornak a glükózból felépülő monoaza-15-korona-5 típusú lariat-éterek bizonyultak. A katalizátor szerkezetére vonatkozólag kimutattunk néhány összefüggést, például hogy fontos szerepe van az “oldalkar” hidrofíli végcsoportjának, annak éterként történő blokkolása lerontja a katalitikus hatást. A gyűrű nitrogénatomján lévő szubsztituens lánchosszúsága is befolyásoló tényező: a három szénatom hosszúságú oldalkar az optimális. A reakció alacsony hőmérsékleten nagyobb enantioszelektivitással megy végbe. Maximális eredményt a glükóz-alapú 3-hidroxi-propil szubsztituenszt tartalmazó vegyület (**1c**) jelenlétében, -20 °C-on értünk el, ahol 72 %-os feleslegben kaptuk a **29a** epoxi-keton (-)-(*2R,3S*) enantiomerjét.

2. 2. 3. Kalkon és szubsztituált kalkonok kettőskötésének epoxidációja



10. ábra

A kalkon, illetve szubsztituált származékainak epoxidációs reakcióját, folyadék-folyadék rendszerben (20 % NaOH - toluol), *tert*-butilhidroperoxiddal, 6 °C-on hajtottuk végre (10. ábra). A reakcióban, minden esetben a *transz*-epoxi-ketont kaptuk. Vizsgáltuk a monoszacharid rész és az „oldalkarok” hatását. Legjobb eredményt a kalkon oxidációs reakciójában a glükóz-alapú 3-hidroxi-propil szubsztituenst tartalmazó makrociklussal (**1c**) értünk el (92 % ee) a *2R,3S*-enantiomer javára; valamint az ugyanilyen szerkezetű mannózt tartalmazó koronaéterrel (**2b**) a *2S,3R*-antipódot kaptuk 80 % feleslegben. A szubsztituált kalkonok esetében a metil- (**31b**, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-CH₃-Ph), illetve a metoxi-szubsztituenst tartalmazó származékoknál (**31c**, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-OCH₃-Ph) kaptunk magasabb enantioszelektivitást (81-81 % ee) szobahőfokon.

3. Az eredményel jelentősége és alkalmazási lehetőségei

Munkánk során a szénhidrátokból felépülő királis koronaéterek szintézisének a módszereit és alkalmazási lehetőségeit vizsgáltuk. Kimutattunk néhány általánosítható összefüggést ezen makrociklusok szerkezete és komplexképzési tulajdonságai, valamint az általuk létrehozott aszimmetrikus indukció között.

Mind gazdasági, mind környezetvédelmi szempontból nagyon jelentős az enantiomer-tiszta vegyületek előállítása katalitikus enantioszelektív szintézissel. Sikerült több olyan koronaétert találnunk, melyek hatásos katalizátorok bizonyos reakciókban. Az elért enantiomerfelesleg értékek (72-97 % ee) már alkalmasak arra, hogy módszereinket gyakorlati jelentőségű

reakciókban is kipróbáljuk. Ezenkívül a királis lariat-éterek reménykeltő lehetőséget mutatnak arra is, hogy magukban, vagy szilárd hordozóhoz kötve (további kutatómunka után) enantioszelektív elektródként, vagy királis HPLC töltésként felhasználásra kerüljenek.

A PhD. dolgozat alapját képező közlemények

- [B1]. Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Tőke, L. Asymmetric C-C bond forming reactions with chiral crown catalyts derived from D-glucose and D-galactose *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4539.
- [B2]. Bakó, P.; Bakó, T.; Bisztray, K.; Szöllősy, Á.; Nagy, K.; Tőke, L. Synthesis, extraction ability and application in an asymmetric synthesis of azacrown ethers derived from D-mannitol *J. Incl. Phenom.* **2001**, *39*, 247.
- [B3]. Keglevich, Gy.; Novák, T.; Bakó, P.; Bakó, T.; Imre, T.; Tőke, L. The synthesis and utilization of azacrown ethers with phosphorus function in the side chain *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2002**, *177*, 1995.
- [B4]. Bakó, T.; Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Czugler, M.; Keglevich, Gy.; Tőke, L. Enantioselective Michael reaction of 2-nitropropane with substituted chalcones catalysed by chiral azacrown ethers derived from α -D-glucose *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 203.
- [B5]. Bakó, T.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Báthori, N.; Czugler, M.; Tatai, J.; Novák, T.; Parlagh, Gy.; Tőke, L. Enantioselective Michael reaction of 2-nitropropane to chalcone analogues catalysed by chiral azacrown ethers based on α -D-glucose and D-mannitol *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1917.
- [B6]. Bakó, P.; Bakó, T.; Mészáros, A.; Keglevich, Gy.; Szöllősy, Á.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. Phase-transfer catalysed asymmetric epoxidation of chalcones using chiral crown ethers derived from D-glucose and D-mannose *Synlett*, **2004**, *4*, 643.
- [B7]. Bakó, T.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Bombicz, P.; Kubinyi, M.; Pál, K.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. Phase-transfer catalysed asymmetric epoxidation of chalcones using chiral crown ethers derived from D-glucose, D-galactose and D-mannitol *Tetrahedron: Asymmetry* **2004** (elfogadva).
- [B8]. Tőke, L.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Bakó, T. Crown ethers in enantioselective synthesis *Chemistry in Industry* **2003** (beküldve).