



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

**Monoszacharid-alapú királis koronaéterek szintézise és
alkalmazása enantioszelektív reakciókban**

Tézisfüzet

Szerző: Makó Attila

Témavezető: Dr. Bakó Péter

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2009

1. Bevezetés

Napjaink szerves kémiai kutatásainak egyik fő területe az aszimmetrikus katalízis, melynek célja optikailag tiszta vegyületek előállítása. A téma igen jelentős, hiszen manapság a modern vegyiparral szemben fontos követelmény a biológiailag aktív vegyületek, gyógyszerek, növényvédőszer, kozmetikumok stb. enantiomertiszta formában való előállítása. Ennek egyik legkorszerűbb és leggazdaságosabb módja az enantioszelektív katalizátorokkal végrehajtott szintézisek megvalósítása. Az aszimmetrikus katalízisek egyik válfaja a fázistranszfer körülmények között végrehajtott reakciók köre, melynek nagy előnye, hogy egyszerűbb és környezetbarátabb reakció-körülményeket lehet alkalmazni.

A monoszacharid-alapú királis koronaéterek sok esetben jó fázistranszfer katalizátorok (képesek átjárást biztosítani egymással nem elegyedő fázisok között), ugyanakkor királis tulajdonságuknál fogva aszimmetrikus indukciót idézhetnek elő bizonyos reakciókban. További előnyük, hogy a szénhidrátok könnyen hozzáférhető, olcsó, nem toxikus természetes alapanyagok. Korábban a területtel foglalkozó kutatók különböző típusú szénhidrát-alapú molekulákat szintetizáltak és főleg komplexképző tulajdonságaikat vizsgálták. Később kiderült, hogy a vegyületek képesek enantiomerek megkülönböztetésére, ezáltal alkalmasak lehetnek enantiomerek szétválasztására, ill. aszimmetrikus indukció kifejtésére. Napjainkig csupán kevés kutatónak sikerült szénhidrát-alapú koronaétereket eredményesen alkalmazni királis fázistranszfer katalizátorként aszimmetrikus reakciókban.¹

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén immár három évtizede foglalkoznak monoszacharid-alapú királis koronavegyületek szintézisével és vizsgálatával. A vegyületek közül néhányról kiderült, hogy jó enantioszelektív katalizátorként működik bizonyos fázistranszfer reakciókban. Olyan reakciókról lehet szó, ahol királis termék keletkezésére van lehetőség és a reakció mechanizmusában szerepe van valamilyen fém kationnak is. Az eredmények jelentősek lehetnek gyakorlati felhasználás szempontjából is.

¹ Jarosz, S.; Listkowski, A. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 643.

2. Célkitűzések

Bekapcsolódva az előbb említett kutatásba, céлом volt új, monoszacharid-alapú koronaéterek előállítása és tulajdonságaik vizsgálata annak érdekében, hogy olyan molekulákat találjak, melyek királis fázistranszfer katalizátorként alkalmazva képesek aszimmetrikus indukciót kiváltani egyes reakciókban. A kísérleti eredmények leírásán kívül azok elméleti magyarázatával, a katalizátorok hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatával is foglalkozni kívántam.

3. Kísérleti módszerek

Munkám során a szerves preparatív kémiában szokásos módszereket, a nyerstermékek tisztítására kristályosítást, ill. oszlopkromatográfiás tisztítást alkalmaztam. A vegyületeket elemanalízisen kívül IR-, NMR- és MS-spektroszkópiákkal azonosítottam. A királis indukció mérése többnyire NMR-mérésekkel történt királis shift reagens jelenlétében, néhány esetben azonban a mérést királis HPLC-vel végeztem. Az abszolút konfiguráció igazolása CD-spektroszkópiával valósult meg.

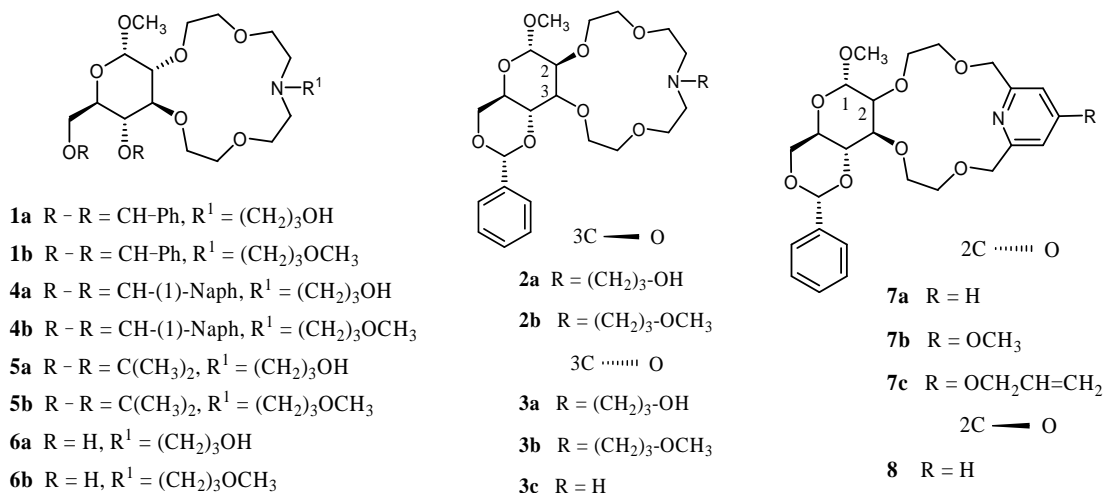
4. Az eredmények összefoglalása

Kutatómunkám alapvetően három fő részre osztható. Elsőként különböző monoszacharid-alapú királis koronaétereket szintetizáltam több lépésben részint az irodalom, részint a kutatócsoportban kidolgozott módszerek alapján. Dolgozatom második részében beszámoltam a fent említett molekulák királis fázistranszfer katalizátorként való alkalmazásáról kalkonok és CH-savas vegyületek (2-nitropropán, szubsztituált és szubsztituálatlan malonészterek) aszimmetrikus Michael addíciójában, valamint kalkon és kalkonszármazékok enantioszelektív epoxidációjában. Dolgozatom utolsó részében pedig a molekulamodellzési számításokat ismerttettem, melyek alapján kísérleti eredményeim elméleti alátámasztást nyertek.

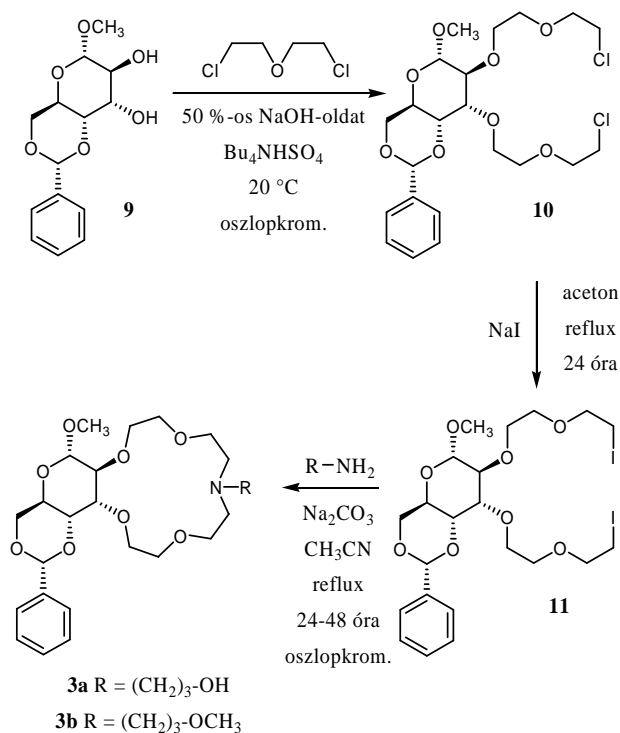
4. 1. Koronaéterek szintézise

Először hasonló szerkezetű vegyületeket, glükopiranozid-, mannopiranozid- és altropiranozid-alapú monoaza-15-korona-5 típusú lariat étereket szintetizáltam (1. ábra

1, 2 és 3 vegyületek). A megfelelően védett monoszacharidokból kiindulva a tanszéken kidolgozott három lépéses eljárással jutottam ezen származékokhoz, melyet a 3 altropiranozid-alapú koronaéterek esetében mutatok be (2. ábra).



1. ábra



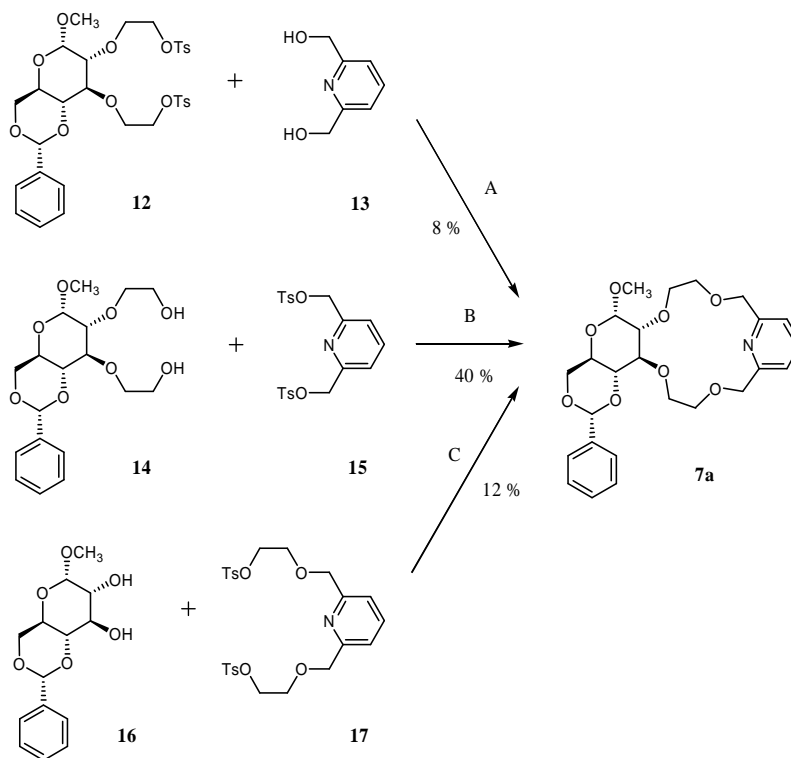
2. ábra

Mindegyik vegyületben a cukorrész glikozidos hidroxilcsoportja metil glükozid, 4-es és 6-os hidroxilcsoportjai pedig benzilidén-acetál formájában védettek. Az egyes vegyületeknél változtattam a makrociklus nitrogénatomján függő (eltérő lipofilitású) szubsztituenseket (a glükóz-, ill. mannóz-alapú koronaétereket a kutatócsoportban ko-

rábban már előállították, de ezeket ismételten szintetizálnom kellett, hogy hatásukat vizsgálhassam különböző reakciókban és összehasonlíthassam az új koronaéterekkel).

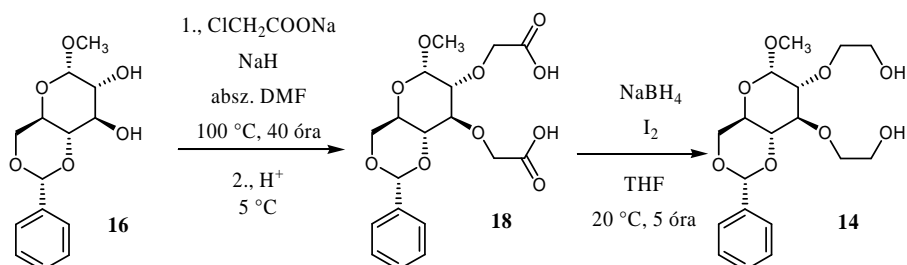
Ezután a glükopiranozid-alapú koronaéter esetében a 4,6-*O*-védőcsoportokat változtattam, így 4,6-*O*-benzlidén-acetál mellett 4,6-*O*-(1-naftilmetilén)- és 4,6-*O*-izopropilidén, ill. védőcsoport nélküli származékokat állítottam elő (1. ábra **1**, **4-6** vegyületek). Az 1-naftilmetilén védőcsoporttal történő védéskor az α -metil-glükozid acetálozását 1-naftaldehid-dimetil-acetállal kámforszulfonsav katalizátor jelenlétében sikerült megvalósítanom. A kívánt védőcsoportok kialakítása után a már ismertetett három további lépésben kaptam a **4** és **5** makrociklusokat.

Végül piridingyűrűt tartalmazó glükopiranozid- és mannopiranozid-alapú koronaétereket szintetizáltam. A makrociklusokat 5-10 lépéses (egyes esetekben 8-11 lépéses) szintézisekkel állítottam elő, részint irodalmi analógiák felhasználásával, részint új ötletek segítségével. A szubsztituátlan piridingyűrűvel rendelkező **7a** koronaéter szintézisekor három különböző módszerrel valósítottam meg gyűrűzárási reakciókat, melyek közül a *B* eljárás bizonyult optimálisnak (3. ábra). A termelésbeli különbségekre az intramolekuláris gyűrűzárás közben fellépő templát effektus (a gyűrűzáró egységek FAB-MS spektroszkópiás komplexképző tulajdonságának mérésével) és az egyes komponensek eliminációra való hajlama adott magyarázatot.



3. ábra

A **14** „félkorona”-diol előállításánál új eljárással, **16** vegyület klórecetsav nátrium sójának *O*-alkilezése után keletkezett cukordisav (**18**) redukciójával kaptam megbízható és reprodukálható eredményt (4. ábra). A kidolgozott módszert a későbbiekben a mannóz-analóg előállításakor is sikeresen alkalmaztam.

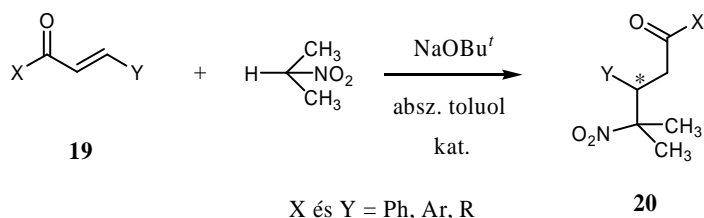


4. ábra

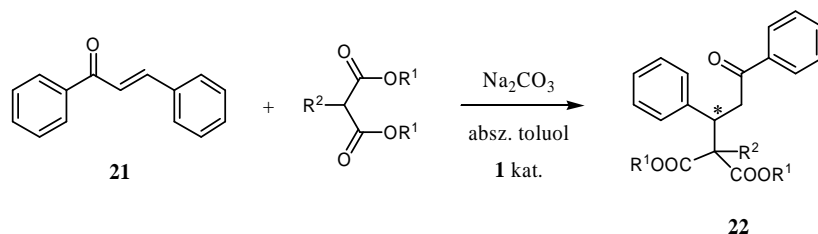
Mértem és összehasonlítottam néhány szénhidrát-alapú koronaéter extraháló képességét alkáli-pikrát sókkal, víz- CH_2Cl_2 rendszerben, ami a fázistranszfer képességet jellemzi. Megállapítottam, hogy a nitrogénen függő szubsztituensek erősen befolyásolják az extraháló képességet és a szelektivitást. A méréseket tömegspektroszkópiás vizsgálatokkal kiegészítve bizonyítható volt, hogy a glükóz-alapú koronaéterek erősebb komplexképző tulajdonsággal rendelkeznek, mint az azonos szerkezetű mannóz-alapú analógok. Ezt a konfigurációs különbségekkel magyaráztuk, amelyek később eltérő eredményeket hoztak az enantioszelektív szintézisekben.

4. 2. Enantioszelektív szintézisek

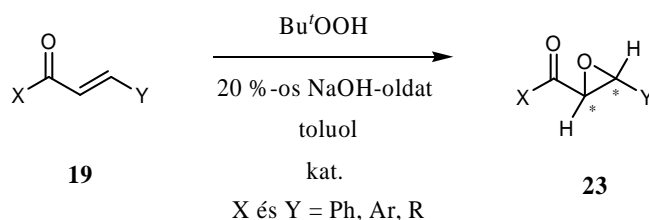
A szintetizált új vegyületeket (valamint a kutatócsoportban korábban előállított hasonló vegyületeket) királis fázistranszfer katalizátorként alkalmaztam kétfázisú reakciókban, amelyekből két modellreakcióban különösen jó, ill. kimagasló eredményeket értem el. A Michael addíciós reakciók közül egyes α,β -enonok (kalkonok, kalkonanalógok stb.) CH -savas vegyületekkel (2-nitropropán, különböző malonészterek) (5. és 6. ábra) történő reakcióját, valamint a kalkonok és rokonszármazékai *terc*-butilhidroperoxiddal végzett epoxidációját (7. ábra) sikerült jelentős enantioszelektivitással megvalósítanom, ezért ezen reakciókat tanulmányoztam részletesebben.



5. ábra



6. ábra



7. ábra

A vizsgálatokból bizonyos szerkezet-hatás összefüggéseket állapítottam meg. A koronaéterek esetében a monoszacharid fajtája, védőcsoportja és oldalkarja alapvetően befolyásolta az enantioszelektivitást. Michael addícióban és epoxidációban a leghatásosabb katalizátorok a glükóz-alapú makrociklusok voltak, a 4,6-*O*-védőcsoportok közül a benzilidén és 1-naftilmetilén csoportok, oldalkar tekintetében pedig a (CH₂)₃OH végű szubsztituens bizonyult optimálisnak. A kalkon és 2-nitropropán reakciójában 8-92 %, kalkon epoxidációban 9-94 %-os enantiomer felesleget értem el a különböző koronaéter katalizátorokkal. Bizonyítottam, hogy a 4,6-*O*-védőcsoport bizonyos merevséget kölcsönöz a molekulának, hiánya pedig az enantioszelektivitás drámai csökkenéséhez vezet. Érdekes, hogy a mannóz-alapú koronaéterek (kevés kivételtől eltekintve) mindig az ellentétes enantiomer keletkezését preferálták, a glükóz-alapú analógjaikkal ellentétben. Például, amíg a glükóz-alapú katalizátorok jelenlétében általában (kivétel **7** és **8**) az (*R*) Michael adduktok és az epoxidációban a (*2R,3S*) epoxi-kezonok keletkeztek, addig a mannóz-alapú koronaéterek a (*S*), ill. (*2S,3R*) enantiomer keletkezését preferálták. A piridintartalmú koronaéterek kisebb hatású katalizátornak bizonyultak (Michael addícióban 67-80 %, epoxidációban 25-54 % ee értékek). A láncvégi hidroxilcsoportok metoxi-

csoporttal történő módosítása (lipofilabbá tétele) többnyire csökkent aszimmetrikus indukciót eredményezett. Mivel a glükopiranozid-alapú makrociklusok voltak a leghatásosabbak, így **1a** koronaéterrel végeztem a legtöbb kísérletet.

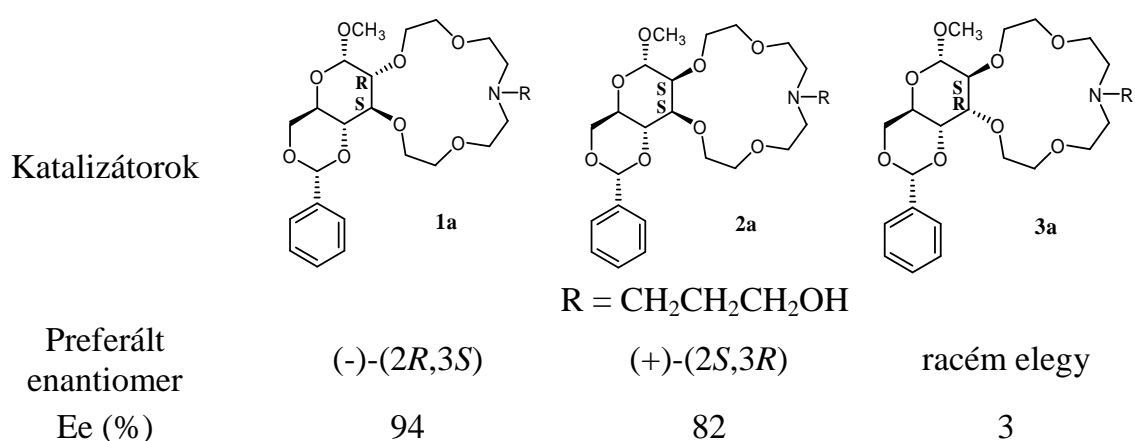
A Michael addícióknál a termelés és az enantioszelektivitás erősen függött az X és Y csoportok fajtájától. Szubsztituált kalkonok és kalkon analógok esetében gyengébb eredményeket kaptam a szubsztituálatlan kalkonhoz képest (13-58 %, ill. kalkon analógoknál 15-77 % ee).

A malonészterek kalkonra történő addícióiban közepes enantioszelektivitást sikerült elérnem dietil-malonát esetében Na_2CO_3 bázis jelenlétében, szilárd-folyadék kétfázisú rendszerben (8-44 % ee).

A szubsztituált kalkonok epoxidációs reakcióiban nagyon eltérő optikai termeléseket kaptam (14-99 % ee) a szubsztituensek tulajdonságától függően. Azt tapasztaltam, hogy a szubsztituált kalkonok Y csoportjánál az elektronikus hatás a domináns.

4. 3. Molekulamodelllezési számítások

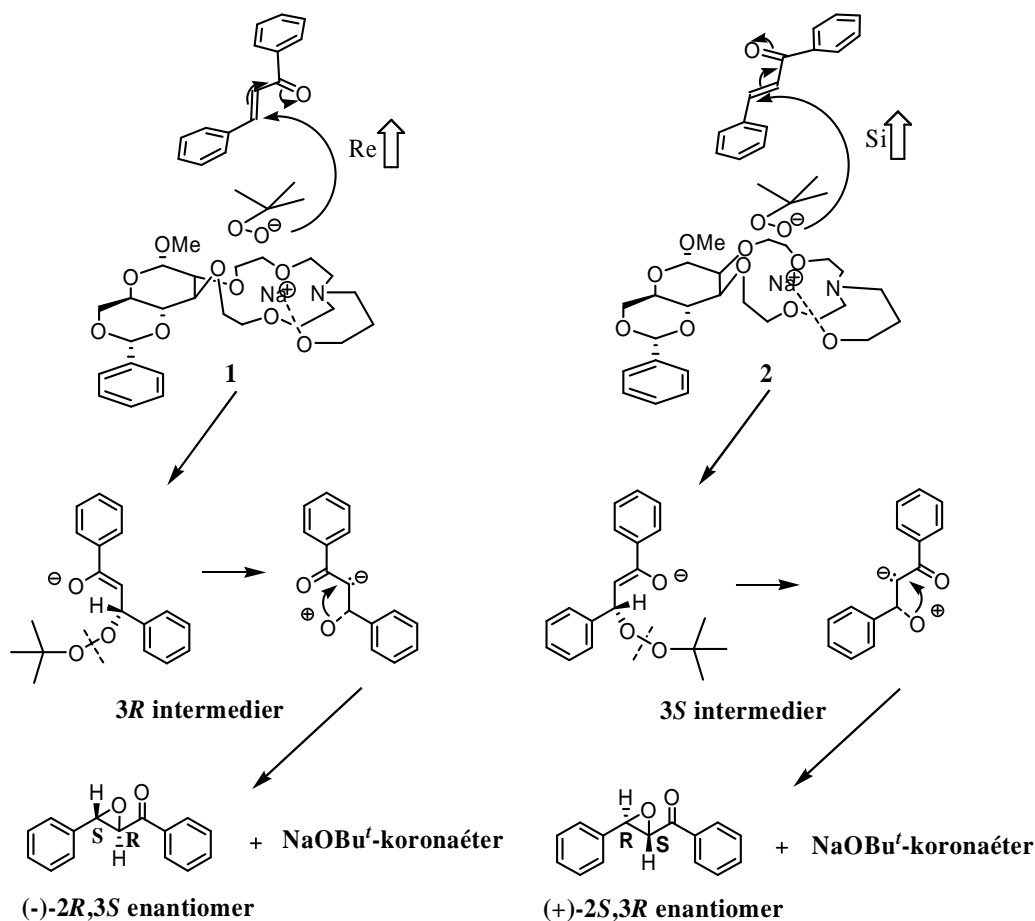
Molekulamodelllezési számításokat végeztem a Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszéken Karancsiné Dr. Menyhárd Dóra segítségével a kalkon epoxidáció reakciómechanizmusának felderítésére. Bizonyítottuk, hogy a katalizátorokban a koronagyűrűhöz kapcsolódó hexopiranozid konfigurációja alapvető fontosságú az enantioszelektivitás tekintetében (8. ábra).



8. ábra

A számítások alapján igazoltuk, hogy ez a hatás a lariat éter szubsztituensei által válik dominánssá, melyek H-kötés kialakításával az energetikailag megfelelő királis átmeneti állapotot választják ki. Ezenkívül azt találtuk, hogy a tanulmányozott rendszerek-

ben az azakoronaéter gazdamolekula konformációját a központi kation jelenléte vagy hiánya jelentősebb mértékben befolyásolja, mint a reakciópartner közeledése. Elmondhatjuk, hogy kísérleti eredményeinket sikerült molekulamechanikai számításokkal alátámasztanunk, és igazolnunk, hogy például mi az oka a glükopiranozid-alapú koronaéterek kiemelkedő aszimmetrikus indukciójának (és az altropiranozid-alapú vegyület hatás-talanságának), valamint, hogy miként alakul ki az epoxi-keton termékek konfigurációja a különböző koronaéterek esetében (9. ábra).



9. ábra

5. Alkalmazási lehetőség

A bemutatott aszimmetrikus fázistranszfer reakciók és a természetes alapú katalizátorok sikeres alkalmazása általánosságban is bizonyítja a gyakorlati megvalósítások számára előnyösebb, enyhébb reakciókörülmények között végrehajtható enantioszelektív reakciók létjogosultságát, kutatásának lehetőségeit.

Reményeink szerint alapkutatósi eredményeink és molekulamodelllezési számításaink a királis koronaéterekkel végrehajtott aszimmetrikus reakciók jobb megértését te-

szik lehetővé. Szintéziseimben - ahol csak mód volt rá - az általános, könnyen kivitelezhető eljárások megvalósítására törekedtem, melyek tanulsággal szolgálhatnak a jövőbeni kutatások számára. A választott modellreakciók alapanyagai, a biológiailag aktív kalkon és analógjai gyakorlati jelentőségűek a vegyiparban. Eljárásaink (Michael addíció és epoxidáció) alkalmasak lehetnek biológiai hatással bíró vegyületek, ill. intermedierek szintézisére. Remélhetőleg a szintetizált makrociklusok más Michael típusú reakcióban is hatásosak lesznek, ilyen módon az aszimmetria centrummal rendelkező vegyületek köre bővíthet, és idővel a módszer gyakorlati alkalmazást nyerhet (pl. királis gyógyszer stb.). Az α,β -enonok aszimmetrikus epoxidációja kifejezetten gyakorlati jelentőségű, a keletkező királis epoxi-keetonokat felhasználják egyes biológiailag hatásos vegyületek szintézisének.

6. Tézisek

I. Összesen tizenhárom darab új, királis koronaétert szintetizáltam, melyeknél változtattam a monoszacharid fajtáját (**1-3**) [1-3, 8], a cukorrész C-4 és C-6 szénatomjain lévő védőcsoportot és a lariat oldalkarok szubsztituenseit (**4-6**) [7]. Új, könnyen megvalósítható és reprodukálható módszert dolgoztam ki cukordiól-származékok előállítására (pl. **14**), ami lehetőséget nyújtott piridingyűrű beépítésére a makrociklusba (**7-8**) [9]. Extrakciós és FAB-MS spektroszkópiai mérésekkel bizonyítottam, hogy a glükóz-alapú koronaéterek sokkal nagyobb komplexképző hajlammal rendelkeznek, mint a mannóz-alapú analógjaik. Ezt a glükóz-alapú koronaéterek all-gauche konformációhoz közeli szerkezetével magyaráztam. A mérések kimutatták, hogy a lariat oldalkarok megjelenésével az extrakciós képesség csökkenése mellett a kation-szelektivitás nő [5].

II. Az előállított királis koronaétereket katalizátorként alkalmazva a kalkon és 2-nitropropán Michael addíciójában, valamint a kalkon *terc*-butil-hidroperoxiddal végzett epoxidációjában megállapítható volt, hogy a monoszacharid fajtája, a védőcsoportok változtatása és a lariat oldalkar szubsztituense jelentősen befolyásolják az enantioszelektivitás mértékét [1-3, 6-9]. Optimálisnak a glükóz alap és az aromás acetál-gyűrű jelenléte bizonyult. A lariat éter láncvégi hidroxilcsoportjának metilezése szintén csökkent enantiomer felesleget eredményez [7]. A piridingyűrű beépítése után nyert merevebb

szerkezettel rendelkező makrociklusok nem fokozták a királis megkülönböztetést, csak közepes hatású katalizátornak bizonyultak [9].

III. Összevetve a hasonló glükóz- (**1a**), mannóz- (**2a**), ill. altróz-alapú (**3a**) makrociklusok kalcikon epoxidációjában mutatott hatását (epoxi-kezon sztereokémiája és ee %) megállapítottam, hogy a koronaéterekhez kapcsolódó szénatomok sztereokémiájának döntő befolyása van az aszimmetrikus indukcióra [1-3, 6-9]. Magyarázatként a molekulamodellézési, majd azt követő kvantumkémiai számítások által nyert, megfelelő konfigurációval rendelkező átmeneti termék komplexek globális minimum szerkezetinek eltérő energiája és strukturális felépítése szolgált [8].

7. Közlemények és előadások

7. 1. A PhD munka alapjául szolgáló publikációk

- [1] 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), 643-646. IF: 2,738; I: 10.
- [2] 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:Asym. **2004**, 15, 1589-1595. IF: 2,386; I: 20.
- [3] Bakó P., **Makó A.**, Keglevich Gy., Kubinyi M., Pál K.: Synthesis of D-mannose-based azacrown ethers and their application in enantioselective reaction
Tetrahedron:Asym., **2005**, 16, 1861-1871. IF: 2,429; I: 10.
- [4] Huszthy P., Bakó P., **Makó A.**, Tőke L.: Királis koronaéterek
Magyar Kémiai Folyóirat, **2005**, 111 (2), 55-64. IF: -; I:-.
- [5] Bakó P., **Makó A.**, Keglevich Gy., K. Menyhárd D., Sefcsik T., Fekete J.: Alkali metal- and Ammonium Picrate Extraction and Complex Forming Capabilities of D-Glucose and D-Mannose-based Lariat Ethers
J. Incl. Phenom. **2006**, 55, 295-302. IF: 1,251; I: 2.
- [6] Pál K., Kállay M., Kubinyi M., Bakó P., **Makó A.**: Circular dichroism spectra of trans chalcone
Tetrahedron:Asym., **2007**, 18, 1521-1528. IF: 2,634; I: -.

- [7] **Makó A.**, Szöllősy Á., Keglevich Gy., K. Menyhárd D., Bakó P. and Tőke L.: Synthesis of methyl- α -D-glucopyranoside-based azacrown ethers and their application in enantioselective reactions
Monatsh. Chem. **2008**, 139, 525–535. IF: 1,426; I: 1.
- [8] **Makó A.**, K. Menyhárd D., Bakó P., Keglevich Gy., Tőke L.: Theoretical study of the asymmetric phase-transfer mediated epoxidation of chalcone catalyzed by chiral crown ethers derived from monosaccharides
J. Mol. Struct. **2008**, 892, 336–342. IF: 1,594; I: -.
- [9] **Makó A.**, Bakó P., Szöllősy Á., Bakó T., Pelcz Cs., Keglevich P.: Synthesis of chiral pyridino-15-crown-5 type ligands containing α -D-hexapyranoside unit and their application in asymmetric synthesis
Arkivoc **2009**, (vii), 165-179. IF(2008): 1,253; I: -.

7. 2. Előadások és poszterek

1. **Makó A.**, Bakó P. és Bakó T. Kalkonok aszimmetrikus epoxidációja szénhidrátalapú koronaéterek jelenlétében
XXVII. Kémiai Előadói Napok (MKE, Szeged, 2004. október 25-27.)
2. **Pál K.**, Kubinyi M., **Makó A.**, Bakó P. Kalkon-epoxidok abszolút konfigurációjának meghatározása UV-Vis-CD-spektroszkópiával
X. Nemzetközi Vegyészkonferencia (Kolozsvar, 2004. november 12-14.)
3. **Makó A.**, Bakó P., Szöllősy Á., Bodor S., K. Menyhárd D. és Tőke L. D-glükózból felépülő királis koronaéterek szintézise és alkalmazása enantioszelektív katalizátorként MKE Vegyészkonferencia (Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30. poszter)
4. **Pál K.**, Kubinyi M., Bakó P., **Makó A.** CD-Spectroscopy of chalcone epoxides obtained using chiral crown ether catalysts
(VIII.th International Conference on Molecular Spectroscopy Ladek zdroj. Lower Silesia, Poland, 2005. szeptember 13-18. poszter)
5. **Makó A.**, K. Menyhárd D. és Bakó P. α -D-Glükóz- és α -D-mannóz-alapú azakorona éterek szintézise és alkalmazása kalkonok enantioszelektív epoxidációjában
Oláh György Doktori Iskolájának IV. konferenciája (BME, Budapest, 2007. február 7.)