

Oxigéntartalmú makrociklusos vegyületek szintézise

PhD értekezés tézisei

Készítette:

Gerencsér János

okleveles vegyészmérnök

Témavezetők:

Dr. Nógrádi Mihály

c. egyetemi tanár, a kémiai tudomány doktora

Dr. Huszthy Péter

egyetemi tanár, a kémiai tudomány doktora

Készült

a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia Tanszékén

2004.

Első rész

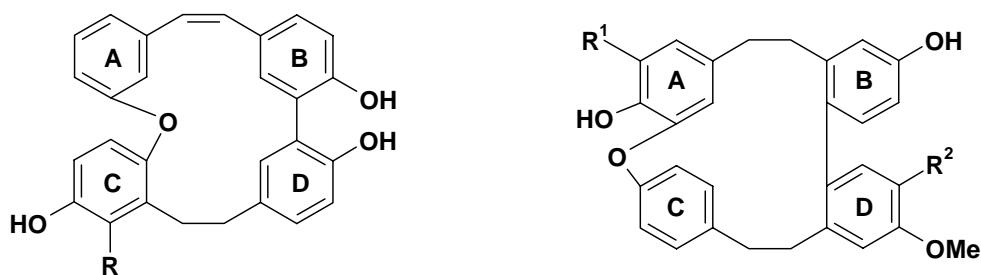
Az isoplagiochin A szintézise¹

A tézisekben szereplő vegyületek számozása megegyezik az értekezésben használtakkal.

1. Előzmények és célkitűzések

A távolkeleti népi gyógyászat előszeretettel használja – ellentétben az európai orvoslással – a különféle alacsonyabbrendű növényekből, mohákból, zuzmókból készült kivonatokat, főzeteket. A májmohákból kinyerhető természetes hatóanyagok antiallergiás, baktericid és diuretikus hatással bírnak. Asakawa és munkatársai már hosszabb ideje vizsgálják ezen anyagokat, főként a kizárólag a májmohákból kinyerhető makrociklusos bisz(bibenzil)eket, amelyeknek a fenti biológiai hatásokat tulajdonítják. A legtöbb ilyen makrociklus izolálását és szerkezetazonosítását Asakawa professzor és munkatársai végezték el, míg szerkezetazonosító szintézisüket főként a BME Szerves Kémiai Tanszékén a Dr. Nógrádi Mihály által vezetett kutatócsoport oldotta meg.

Asakawa és munkatársai a májmohák közé tartozó *Plagiochila fruticosa* nevű növényből 1993-ban vonták ki az isoplagiochinoknak elnevezett makrociklusos bisz(bibenzil)eket (1. ábra).



	R
Isoplagiochin A	H
B	OH

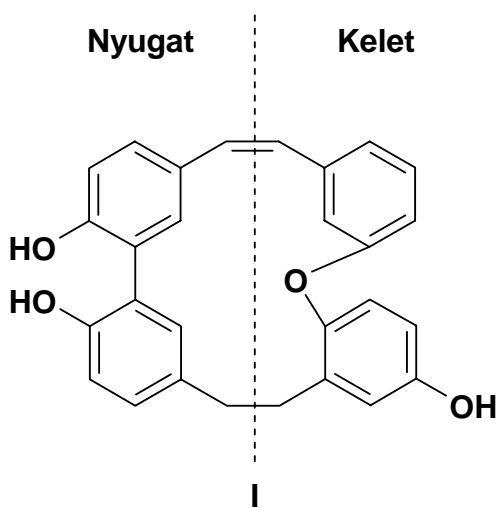
	R ¹	R ²
Plagiochin A	OH	OH
B	OH	H
C	H	OH
D	H	H

1. ábra

A BME Szerves Kémiai Tanszékén a Dr. Nógrádi Mihály által vezetett kutatócsoportban több éve foglalkoznak természetes bisz(bibenzil)ek szintézisével. A marchantinok több képviselőjének, valamint a plagiocin A, B, C és D totálszintézisét sikerrel oldották meg. Én a két új isoplagiochin közül az isoplagiochin A (**I**) szerkezetazonosító szintézisét tűztem ki célul.

2. Az új tudományos eredmények összefoglalása

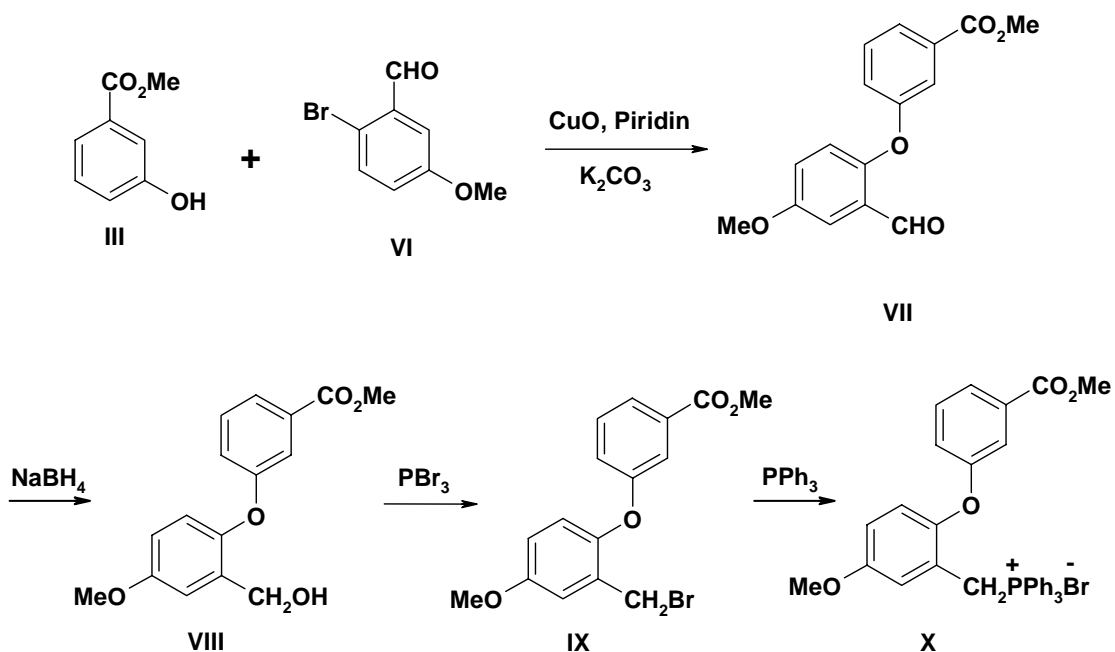
A célmolekulát önkényesen egy „keleti” és egy „nyugati” részre oszthatjuk (2. ábra).



2. ábra

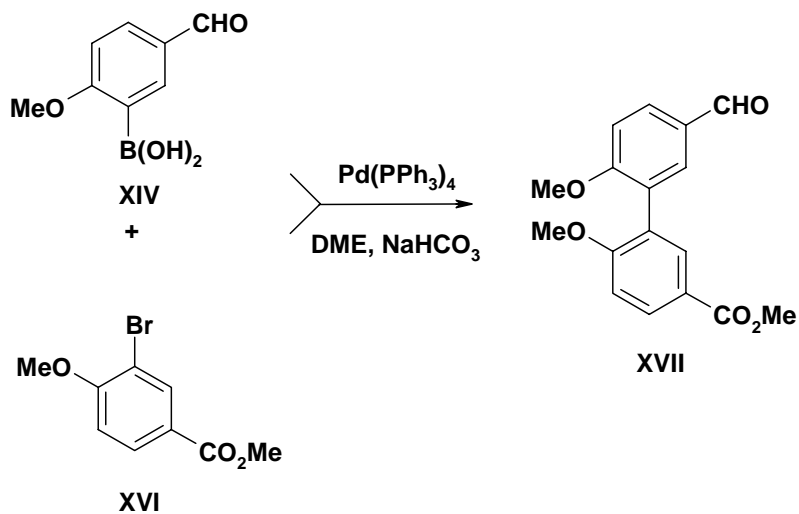
A szintézis során a molekula „keleti” és „nyugati” felét külön-külön állítottam elő.

A „keleti” fél előállítását metil-3-hidroxibenzoát (**III**) és 2-bróm-5-metoxibenzaldehid (**VI**) Ullmann-típusú kapcsolásával kezdtem. Az így kapott **VII** diaril-éter funkciós csoportjain végzett átalakításokkal (**VII**→**VIII**→**IX**→**X**) jutottam el a **X** foszfóniumsóhoz, a „keleti” fél kulcsintermedierjéhez (3. ábra).



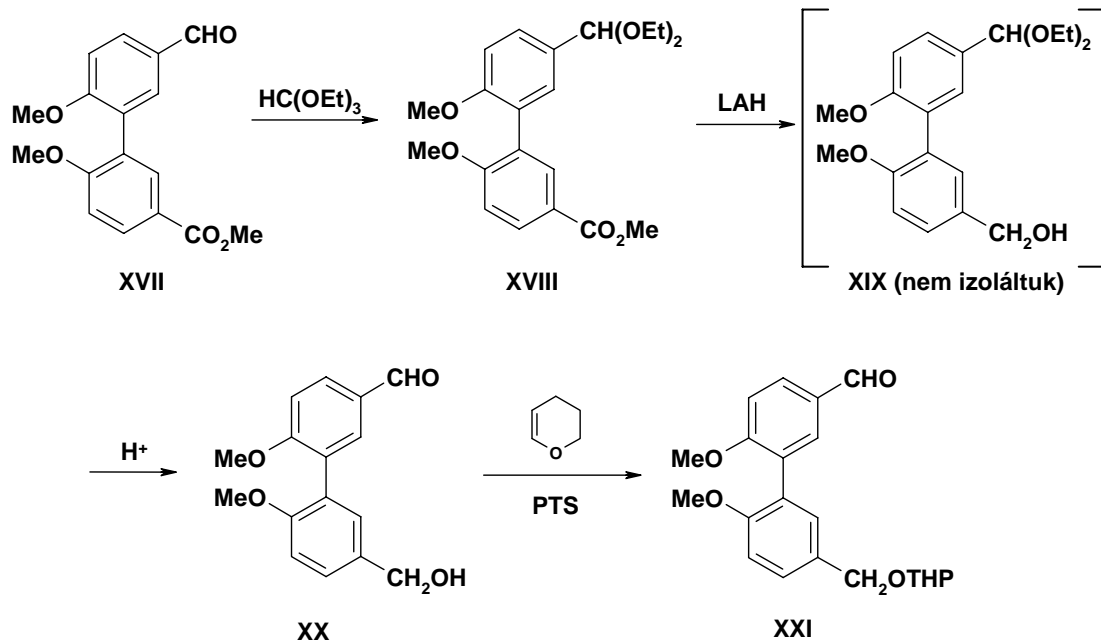
3. ábra

A „nyugati” fél szintézisét a 3-brom-4-metoxibenzaldehdből előállítható 3-borono-4-metoxibenzaldehid (XIV) és metil-3-brom-4-metoxibenzoát (XVI) Suzuki-kapcsolásával kezdtem (4. ábra).



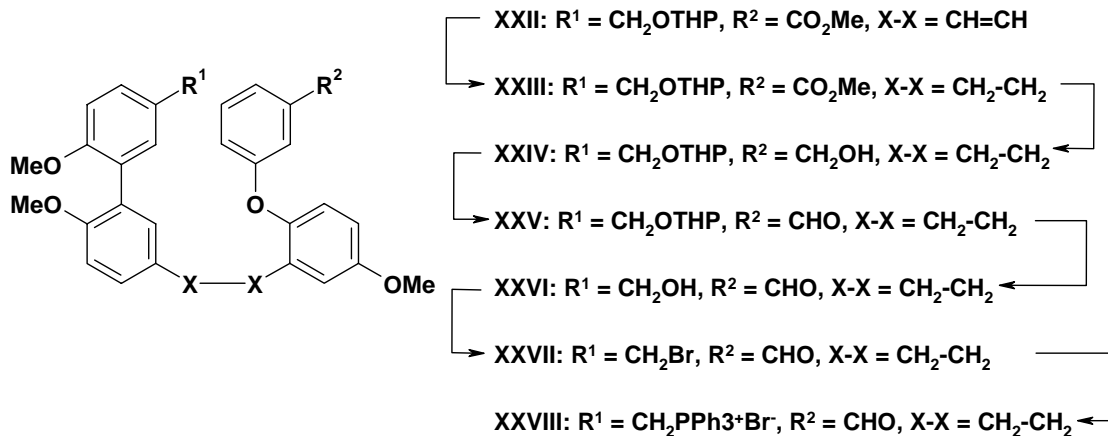
4. ábra

A kapott XVII bifenil funkcióscsoportjain végzett átalakításokkal (XVII→XVIII→XIX→XX→XXI) jutottam el a XXI aldehidhez, a „nyugati” fél kulcsintermedierjéhez (5. ábra).



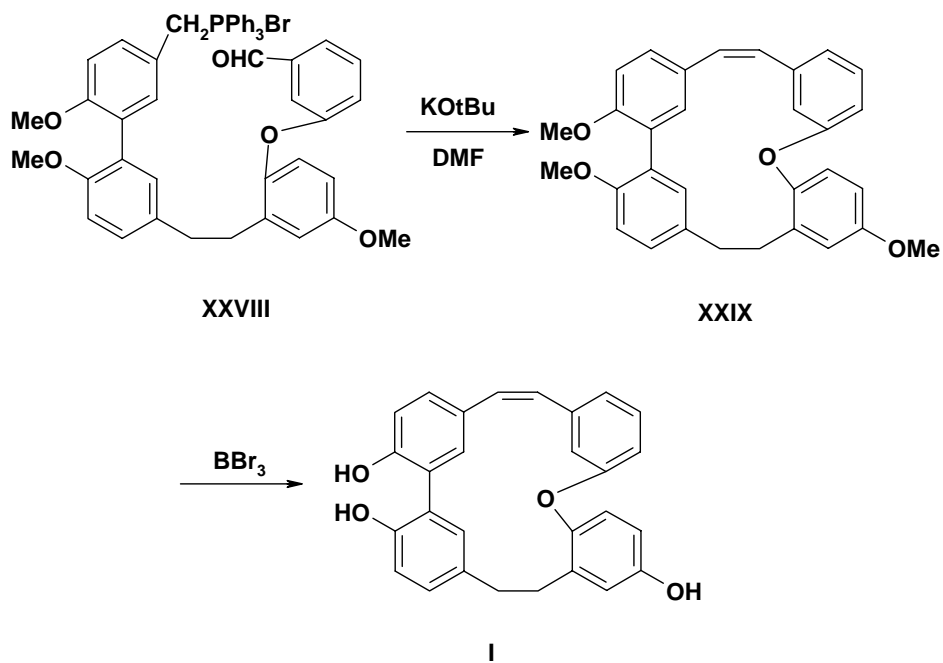
5. ábra

A „keleti” és „nyugati” felet (**X**-et és **XXI**-et) Wittig-reakcióval kapcsolam össze, metanolos közegben nátrium-metilát bázis segítségével a **XXII** nyílt láncú olefinné, mely már tartalmazta mind a négy benzolgyűrűt. A molekulán elvégzett további átalakításokkal (**XXII**→**XXIII**→**XXIV**→**XXV**→**XXVI**→**XXVII**→**XXVIII**) jutottam el a **XXVIII** bifunkciós vegyületig (6. ábra).



6. ábra

A makrociklusos gyűrű bezárását intramolekuláris Wittig-reakcióval végeztem el DMF-os közegben kálium-^tbutilát bázis jelenlétében, eredményül kapva a **XXIX** trimetilétert, amiből a metilcsoportok bór-tribromidos hasításával sikeresen állítottam elő az **I** trihidroxi célvegyületet (7. ábra).



7. ábra

A **XXIX** és az **I** makrociklus ¹H és ¹³C NMR spektrumának értékelésekor azonban nem az irodalomban közölt kémiai eltolódásokat és csatolási állandókat észleltük, ezért termékeink szerkezetének tisztázására fejlettebb NMR technikákat (COSY, TOCSY, HMQC, HMBC, NOESY) és molekulamechanikai számításokat is igénybe vettünk. Ezek mind vegyületeink általunk feltételezett szerkezetét támasztották alá. Asakawa professzor végül ismételt kérésünknek eleget téve elküldte a természetes isoplagiochin A NMR spektrumait és egy 10 mg-os mintát is. Ennek ¹H és ¹³C NMR spektrumait felvéve azonnal szembetűnő volt a természetes isoplagiochin A és az általunk előállított **I** makrociklus minden adatának egyezősége.

A fentiek alapján tehát az isoplagiochin A szerkezetét minden kétséget kizáróan bizonyítottuk, és megmutattuk, hogy az eredeti közleményben szereplő NMR adatok hibásak.

Második rész

Új lipofil, optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó, piridin/piridon-, ill. bisz-piridin/bisz-piridon-18-korona-6 éter típusú makrociklusok szintézise

A tézisekben szereplő vegyületek számozása megegyezik az értekezésben használtakkal.

1. Előzmények és célkitűzések

Témavezetőm, Dr. Huszthy Péter a nyolcvanas évek közepétől több évet töltött a Brigham Young Egyetemen (Provo, U.S.A.), majd onnan hazatérve hazánkban folytatta a nitrogéntartalmú heterociklusos egységet tartalmazó, könnyen deprotonálható, ill. enantiomertiszta királis 18-korona-6 éter típusú makrociklusok szintézisét, enantioszelektív komplexképzésének tanulmányozását és alkalmazását racemátok reszolválására.

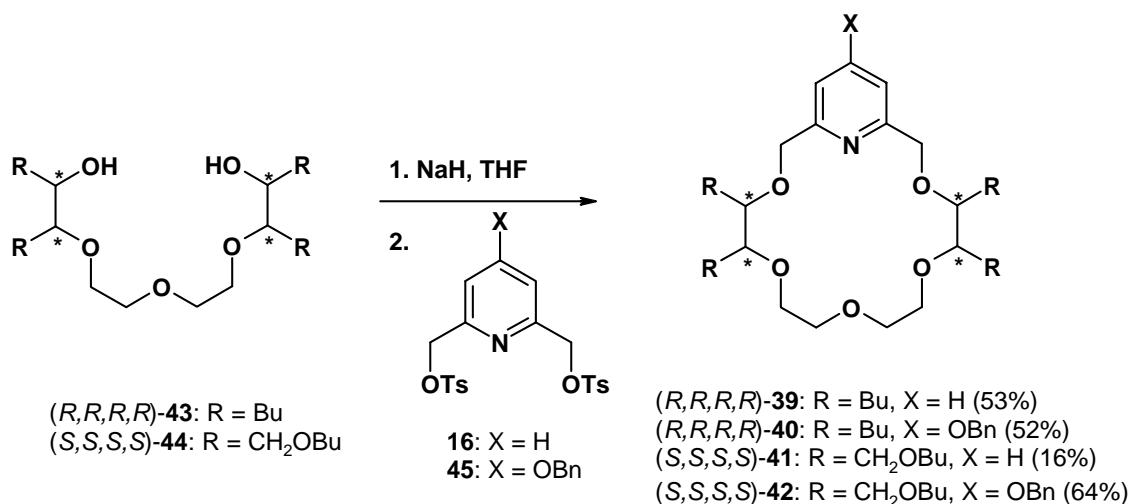
Munkám során célul tűztük ki olyan lipofil piridin/piridon- és bisz-piridin/bisz-piridon-18-korona-6 éter típusú négy kiralitáscentrumot tartalmazó optikailag aktív ligandumok szintézisét, amelyek királis szerves primer ammóniumsók enantiomerjeivel szemben a komplexképzés során nagy szelektivitást mutathatnak, ill. fémionok szelektív transzportjára alkalmasak vizes adófázis/lipofil szerves membrán/vizes szedőfázis rendszerekben.

2. Új tudományos eredmények összefoglalása

2.1 Koronaéterek szintézise

2.1.1 Piridino-18-korona-6 éter típusú ligandumok előállítása²

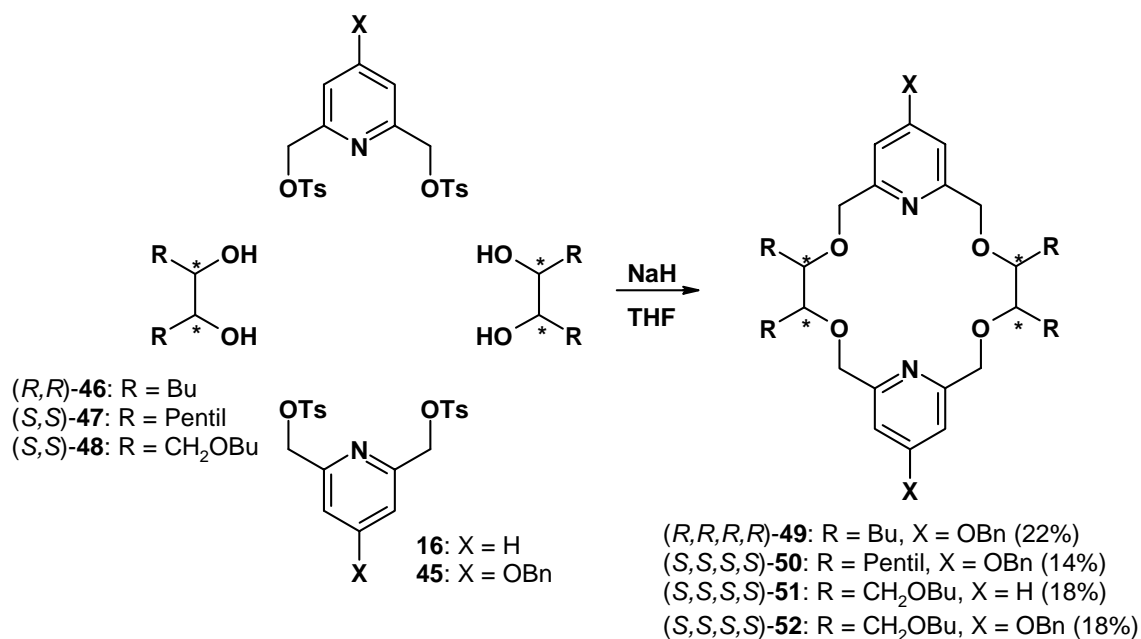
Munkám során négy új, optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó piridino-18-korona-6 éter típusú makrociklust [(*R,R,R,R*)-**39**-(*S,S,S,S*)-**42**] állítottam elő a **16** és **45** 2,6-bisz(toziloximetil)-piridinek és az (*R,R,R,R*)-**43** és (*S,S,S,S*)-**44** optikailag aktív tetraetilén-glikolok erős bázis jelenlétében megvalósítható „egy az egyhez” típusú ciklizációs reakciójával (8. ábra).



8. ábra

2.1.2 Bisz-pyridino-18-korona-6 éter típusú ligandumok előállítása³

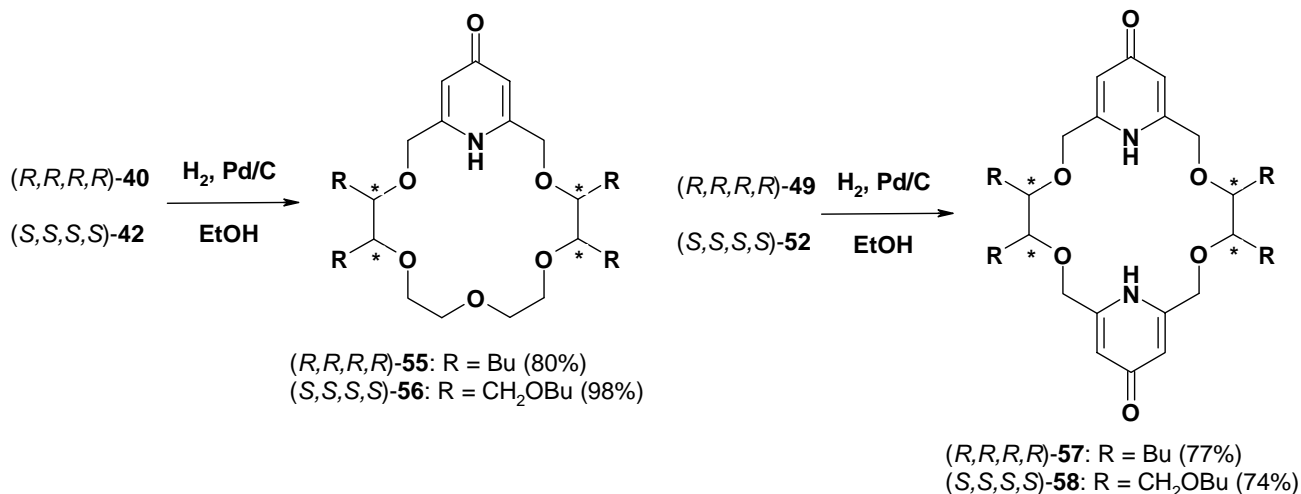
Hasonló módszerrel, ún. „kettő a kettőhöz” ciklizációs reakcióval négy új, optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó bisz-pyridino-18-korona-6 ligandumot [(R,R,R,R)-**49**-(S,S,S,S)-**52**] állítottam elő a **16** és **45** 2,6-bisz(toziloximetil)-pyridin-származékok és az (R,R)-**46**-(S,S)-**48** optikailag aktív etilén-glikol-származékok reakciójával (9. ábra).



9. ábra

2.1.3 Piridono-, ill. bisz-piridono-18-korona-6 típusú ligandumok előállítása^{2,3}

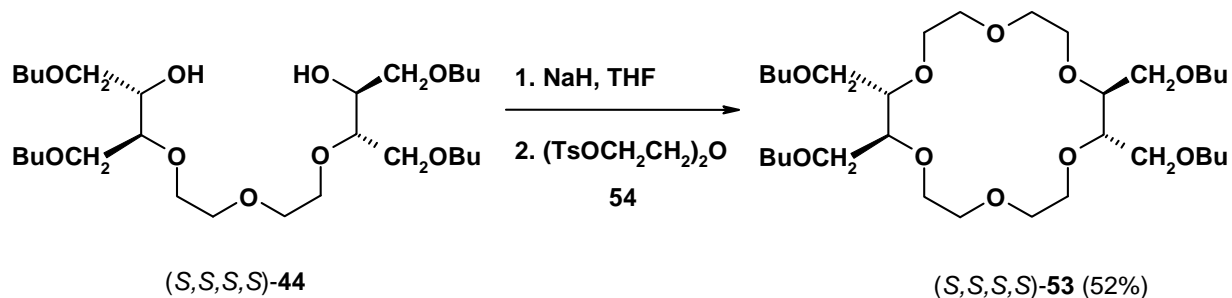
A benziloxi csoportokat tartalmazó piridino-, ill. bisz-piridino-18-korona-6 éter típusú makrociklusokból [(*R,R,R,R*)-**40**, (*S,S,S,S*)-**42**, (*R,R,R,R*)-**49** és (*S,S,S,S*)-**52**] katalitikus debenzilezéssel nyertem a megfelelő piridono-, ill. bisz-piridono-18-korona-6 éter ligandumokat [(*R,R,R,R*)-**55**-(*S,S,S,S*)-**58**] (10. ábra).



10. ábra

2.1.4 Négy kiralitáscentrumot tartalmazó 18-korona-6 éter ligandum előállítása³

A fenti makrociklusokon kívül összehasonlítás céljaira előállítottam a piridin egységet nem tartalmazó tetrakisz(butoximetil)-18-korona-6 étert [(*S,S,S,S*)-**53**-at] is (11. ábra).

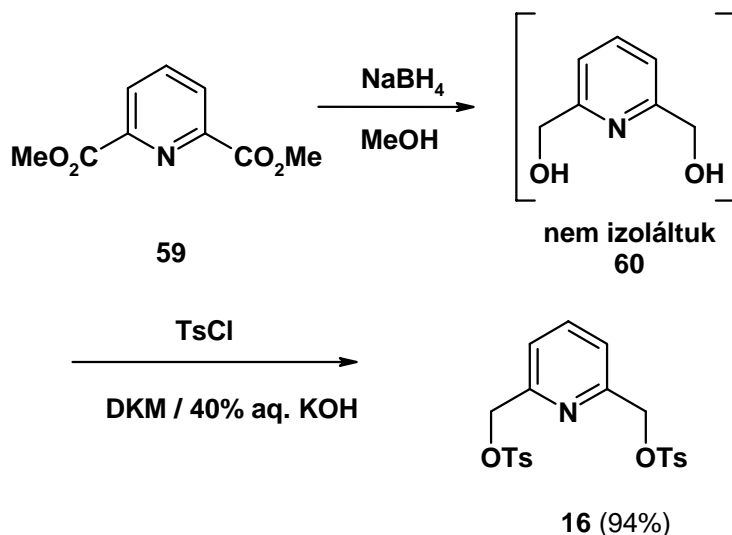


11. ábra

2.2 A koronaéterek előállításához szükséges prekursorok szintézise

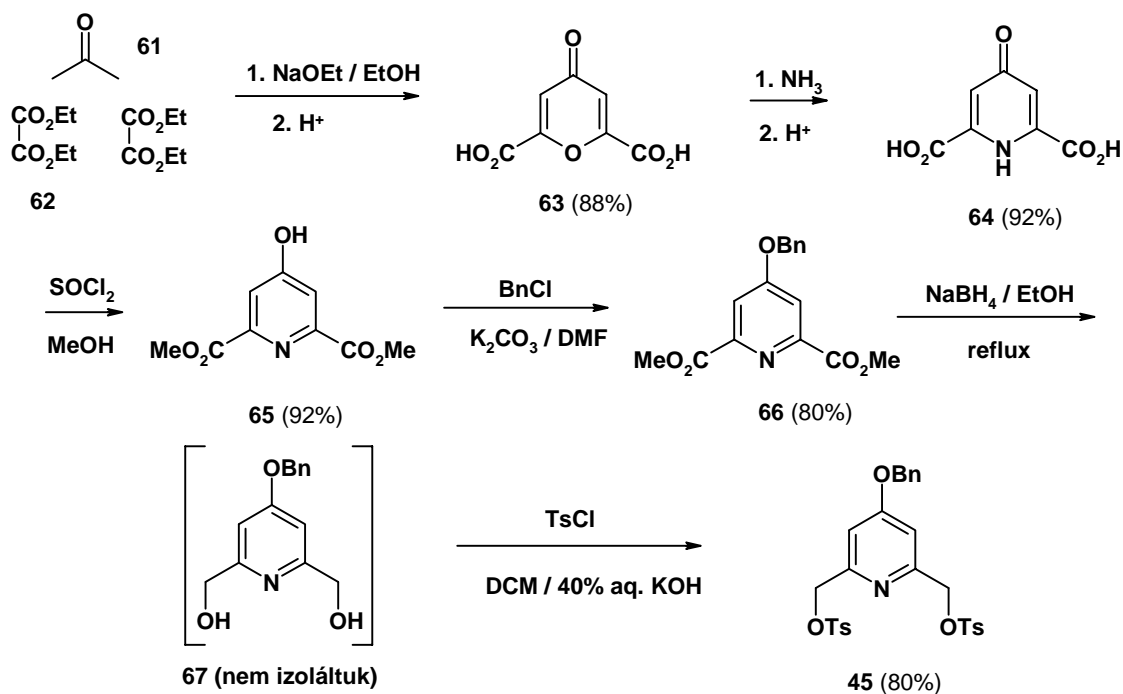
2.2.1 A piridin-egység beviteléhez szükséges prekursorok szintézise⁴

A 4-es pozícióban szubsztituenst nem tartalmazó **16** ditozilátot a kereskedelmi forgalomban kapható dimetil-piridin-2,6-dikarboxilátból (**59**-ből) kiindulva állítottam elő (12. ábra).



12. ábra

A **45** ditozilátot acetontól (**61**) és dietil-oxalátból (**62**) kiindulva hat lépésben szintetizáltam (13. ábra).

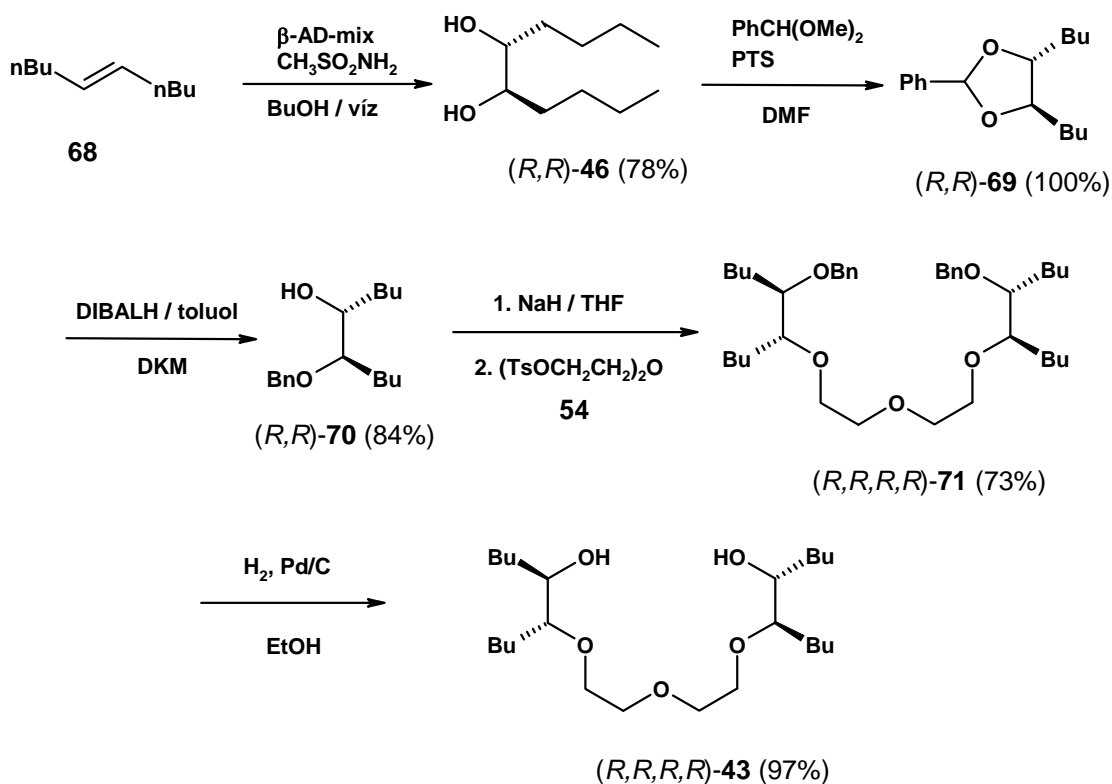


13. ábra

2.2.2 Az optikailag aktív etilén-glikol és tetraetilén-glikol prekursorok előállítása^{2,3}

2.2.2.1 Az (5*R*,6*R*)-dekán-5,6-diol [(*R,R*)-46] és a butilcsoportokkal szubsztituált tetraetilén-glikol származék [(*R,R,R,R*)-43] előállítása

Az (5*R*,6*R*)-dekán-5,6-diolt [(*R,R*)-46] Sharpless enantioszelektív dihidroxilálási módszerével β -AD-mix királis katalizátor jelenlétében *transz*-dec-5-énből (68) állítottam elő (14. ábra). Az így kapott (*R,R*)-46 diolt használtam fel (*R,R,R,R*)-49 bisz-piridino-18-korona-6 makrociklus szintéziséhez (ld. 9. ábra). Az (*R,R,R,R*)-43 tetraetilén-glikol származék előállításához (*R,R*)-46 diolt alakítottam tovább négy lépésben (14. ábra).



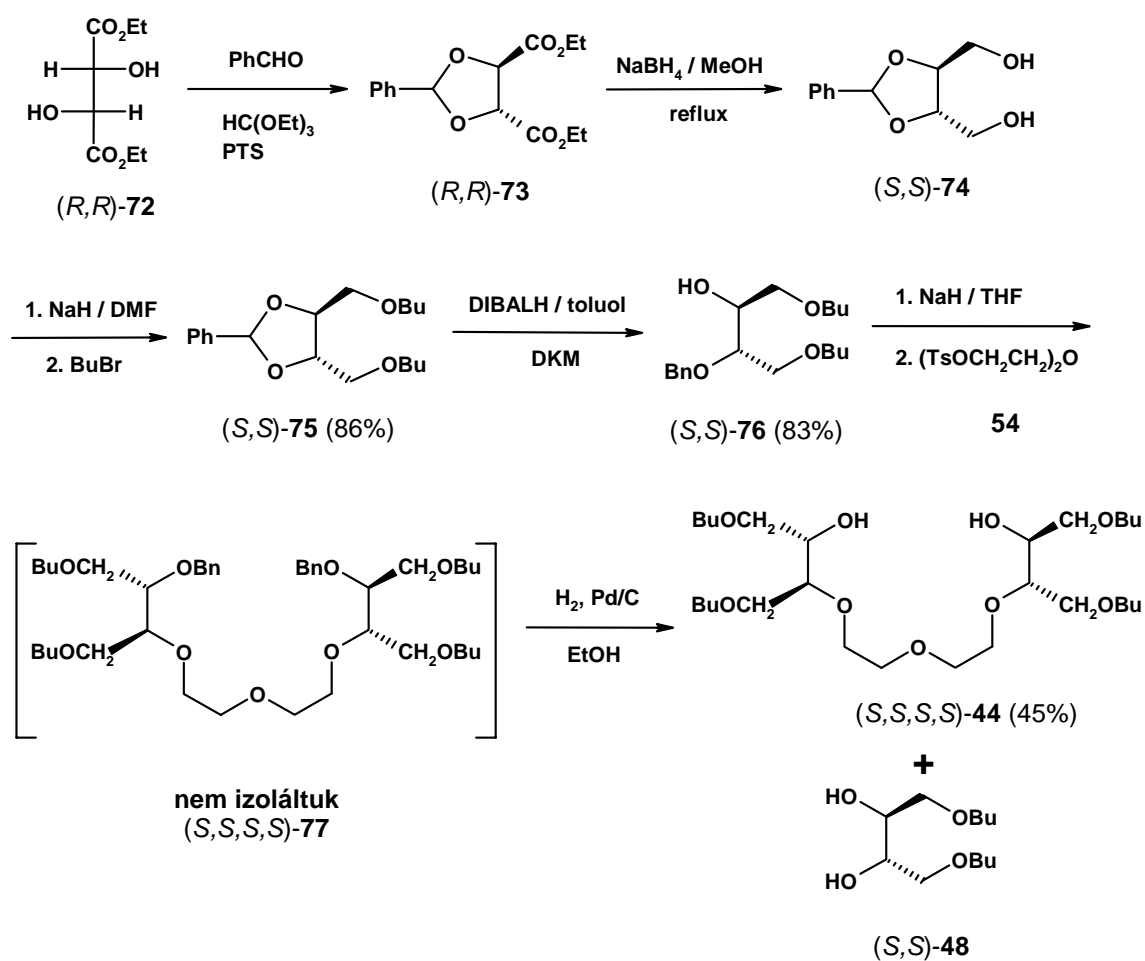
14. ábra

3.2.2.2 A butoximetil-csoportokkal szubsztituált optikailag aktív (*S,S*)-48 etilén-glikol, ill. (*S,S,S,S*)-44 tetraetilén-glikol szintézise

Az optikailag aktív (*S,S*)-48 és (*S,S,S,S*)-44 szintéziséhez a természetes borkősavból, ill. dietilészteréből indultam ki (15. és 16. ábra).

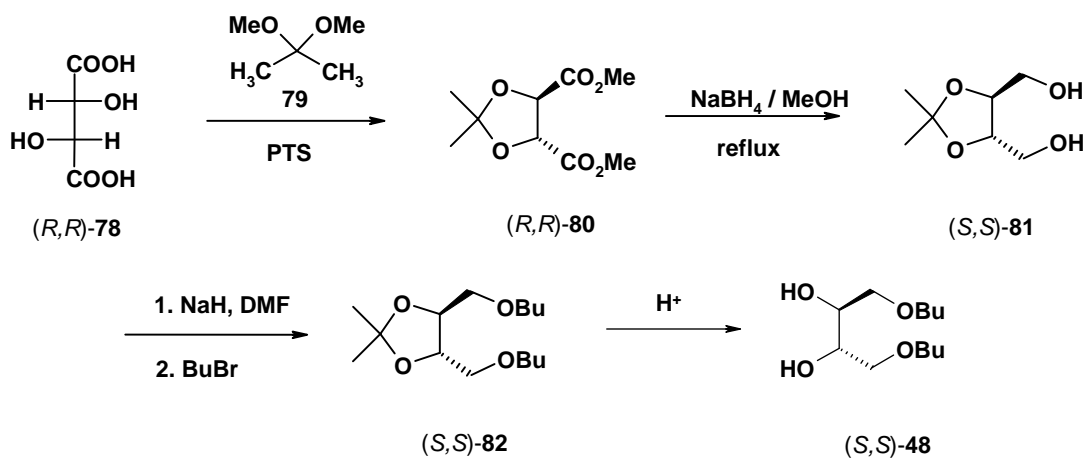
A kulcsintermedierek szintézisét két, egymáshoz hasonló úton is megoldottam.

Az első módszernél (15. ábra) az *(R,R)*-dietil-tartarát [(*R,R*)-72] két hidroxicsoportját benzilidén acetáltként maszkíroztam, majd a kapott (*R,R*)-73 benzilidén-acetál két észtercsoportját nátrium-tetrahidrido-boráttal redukáltam. A keletkező (*S,S*)-74 diolt butil-bromiddal reagáltatva kaptam az (*S,S*)-75 származékot. A következő lépésben (*S,S*)-75-öt diizobutilalumínium-hidriddel (DIBALH) kezeltem. A várt (*S,S*)-76 monobenziléter mellett melléktermékként (*S,S*)-48 diol keletkezett. Az (*S,S*)-76 alkoholt dietilénglikol-ditoziláttal reagáltatva, majd a kapott anyagot debenzilezve kaptam (*S,S,S,S*)-44 tetraetilén-glikolt, melléktermékként pedig (*S,S*)-48 diolt (15. ábra).



15. ábra

A másik módszernél (16. ábra) a természetes *(R,R)*-borkösavból [(*R,R*)-78-ból] indultam ki, melyből aceton-dimetilacetál (79) segítségével egy lépésben készítettem el a dimetil-tartarát acetamidját, (*R,R*)-80-at (16. ábra).

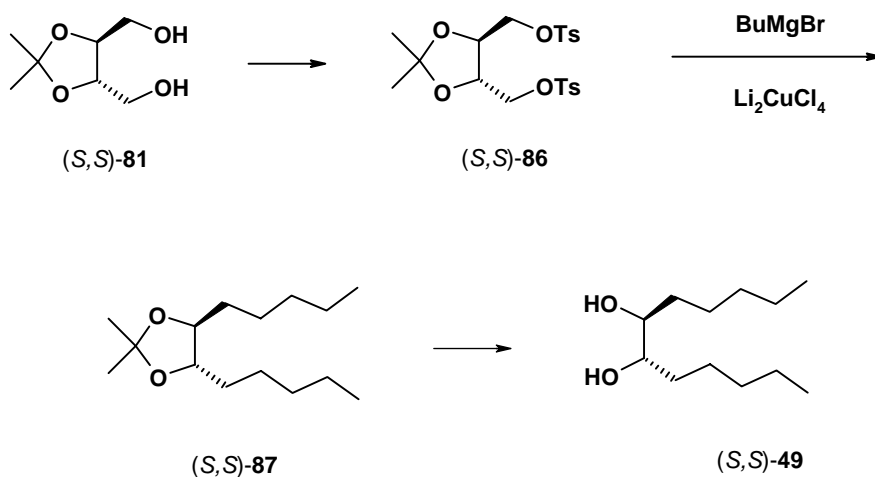


16. ábra

Az észtercsoportokat redukáltam, majd a kapott (S,S) -**81** diolból butil-bromiddal készítettem el az 1,4- O,O' -dibutiltreitol acetonidját, (S,S) -**82**-t. Utóbbit savas körülmények között hasítva kaptam az 1,4- O,O' -dibutiltreitol [(S,S) -**48**] kulcsintermediert (16. ábra), melyből az (R,R,R,R) -**43** előállításánál leírtakhoz hasonlóan készítettem el az (S,S,S,S) -**44** tetraetilénglikol származékot.

2.2.2.3 A $(6S,7S)$ -dodekán-6,7-diol [(S,S) -**49**] előállítása

A szintézist az (S,S) -**81** diol ditozilezésével kezdtem. A kapott (S,S) -**86** ditozilátot litium-tetraklórkuprát katalizátor jelenlétében butil-magnézium-bromiddal reagáltatva sikerült az (S,S) -**87** acetonid-származékot előállítani, melyből az acetonid védőcsoport savas körülmények közötti eltávolításával kaptam az (S,S) -**49** diolt (17. ábra).



17. ábra

Az értekezés témakörében megjelent publikációk

1. Nemzetközi folyóiratban megjelent publikációk

- [1] J. Gerencsér, G.M. Keserű, I. Macsári, M. Nógrádi, M. Kajtár-Peredy, Á. Szöllősy: *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3666.
- [2] J. Gerencsér, N. Báthori, M. Czugler, P. Huszthy, M. Nógrádi: *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, 14, 2803.
- [3] G. Horváth, C. Rusa, Z. Köntös, J. Gerencsér, P. Huszthy: *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 3719.
- [4] J. Gerencsér, P. Huszthy, M. Nógrádi: *Arkivoc*, **2004**, VII, 7.

2. Előadások

- [5] Gerencsér J., Macsári I.: „Az isoplagiochin A(?) szintézise”, Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, **1997**.
- [6] Gerencsér J., Huszthy P., Nógrádi M.: „Új, enantiomertiszta, négy aszimmetriacentrumot és piridin- vagy piridonegységet tartalmazó koronaéterek szintézise”, Heterociklusos Munkabizottsági Ülés, Balatonszemes, **2002**. Május.
- [7] Gerencsér J., Huszthy P., Nógrádi M.: „Négy kiralitáscentrummal rendelkező új, lipofil koronaéterek szintézise”, Terpenoidkémiai Munkabizottsági Ülés, Budapest, **2002**. Szeptember.
- [8] J. Gerencsér, P. Huszthy, M. Nógrádi: „Synthesis of new optically active pyridino-, pyridono-, bis-pyridino-, and bis-pyridono-18-crown-6 ligands containing four lipophilic chains”, XXVII International Symposium on Macrocyclic Chemistry, Park City (Utah, U.S.A.), **2002**. Június.

3. Poszterek

- [9] J. Gerencsér, G.M. Keserű, I. Macsári, M. Nógrádi: „Synthesis of Isoplagiochin A(?)”, 20th IUPAC Symposium on Natural Products, Chicago (USA), **1996**. Szeptember.