



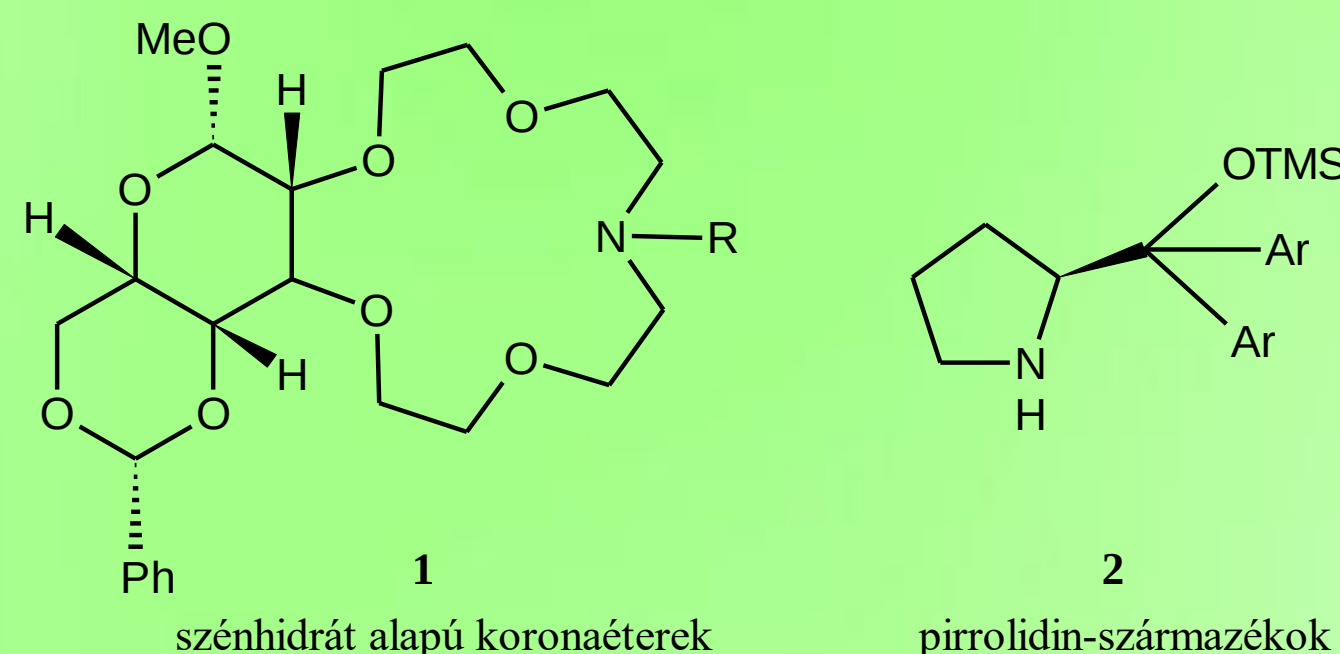
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Cinkona alapú glükóz-tiokarbamid-származék szintézise és alkalmazása aszimmetrikus *Michael*-addícióban

NAGY Sándor, KOZMA Petra, KISSZÉKELYI Péter, BEZZEGH Dóra, HUSZTHY Péter, DSc, KUPAI József, PhD
nagys199@gmail.com

Organokatalízis:

Olyan kémiai folyamat, amelyknél egy kisméretű, fémionmentes molekula (**1. ábra: 1, 2**) katalizál szerves reakciókat¹.



1. ábra

Természetes forrásból származó organokatalizátorok előnyei fémtartalmú társaikkal szemben, hogy nagyrészt nem mérgezők, könnyen hozzáférhetők, egyben olcsók. Sok esetben eleve királisak, könnyen továbbalakíthatók. Gyakran alkalmazhatók fontos és jól ismert reakciók során, mint *Michael*-, *Mannich*-, aldol- stb. reakciók.

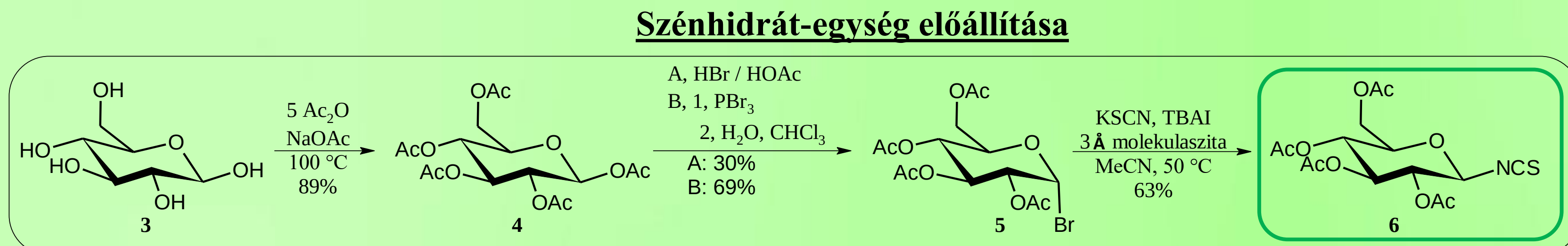
Az organokatalízis során a katalitikus ciklusban kovalens / nem kovalens kötés (pl.: hidrogénhíd) alakul ki a katalizátor és legalább az egyik reaktáns közt.

Bifunkciós organokatalizátorok: legalább két különböző karakterű (pl.: sav-bázis), reaktánsokkal kölcsönhatásra képes funkciós csoportot tartalmaznak és egyszerre képesek mindkét reaktáns aktiválására. Működésük nagyfokú hasonlóságot mutat az enzimek működését leíró biokémiai modellekkel^{3,4}.

Napjainkban nagy jelentőséggel bír az **aszimmetrikus organokatalízis**, mely során a megfelelő enantiomer előállítása a kedvezményezett.

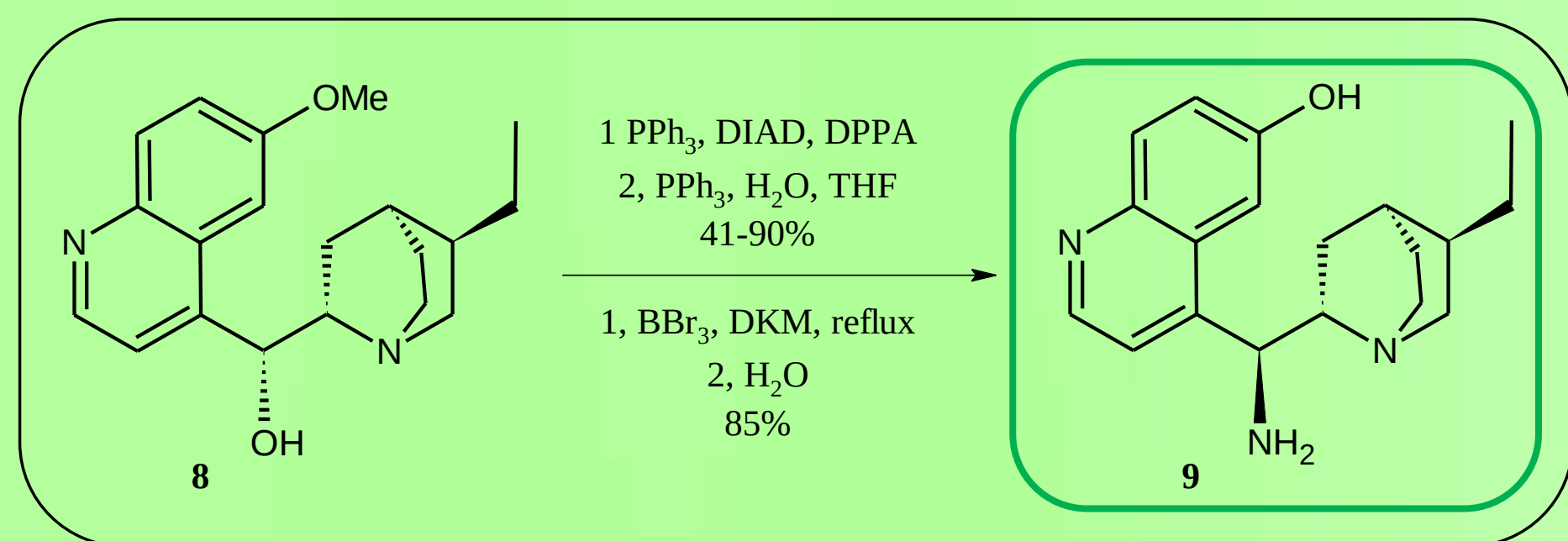
Célkitűzésünk: olyan **hidrogénkötés-donor organokatalizátorok** előállítása, mely királis egységként szénhidrát, vagy cinkonaalkaloid vázat tartalmaznak; valamint ezek **alkalmazása β -nitrosztírol és acetilaceton aszimmetrikus *Michael*-addíciója** során.

A **szénhidrát-egységet** irodalmi eljárás szerint állítottam elő D-glükózból (**3**). Elsőként a D-glükózból a **4** peracetil-származékot állítottam elő, majd ezt acetobrómcukorrá (**5**) alakítottam^{6,7,8}. Ezt követően az **5** brómszármazékból kálium-tiocianáttal a **6** izotiocianátot állítottam elő⁹ (**2. ábra**).



2. ábra

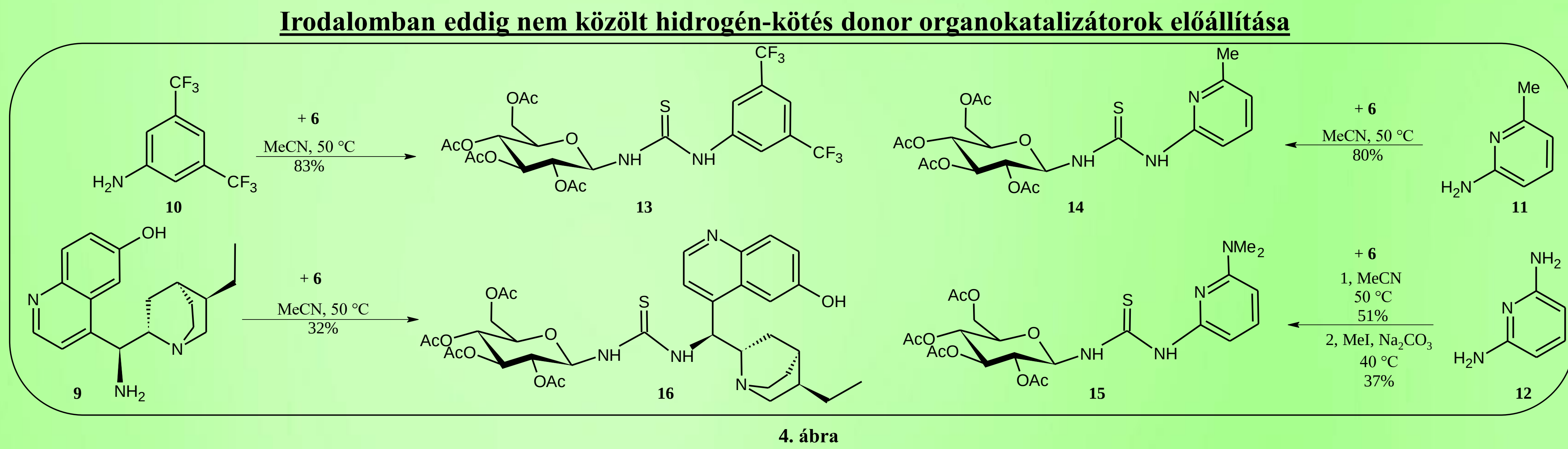
Cinkonaalkaloid váz előállítása



3. ábra

A **cinkonaalkaloid-vázat** hidrokininből (**8**) kiindulva állítottam elő (**3. ábra**). Elsőként az amin egységet alakítottam ki „one-pot” reakcióban, *Mitsunobu*-reakcióval diizopropil-azodikarboxiláttal (DIAD) és difenilfoszforil-aziddal (DPPA) azid-funkciót hoztam létre, majd ezt *Staudinger*-reakcióval redukáltam aminná. Ezután bór-tribromidos demetilézéssel jutottam a kívánt szerkezetű vázhoz (**9**).

A **6** izotiocianátot kapcsolási reakciókba vittem a **9-12** aminokkal acetonitrilben, 50 °C-on és előállítottam négy, az irodalomban eddig nem közölt hidrogénkötés donor organokatalizátort (**13-16**) (**4. ábra**).



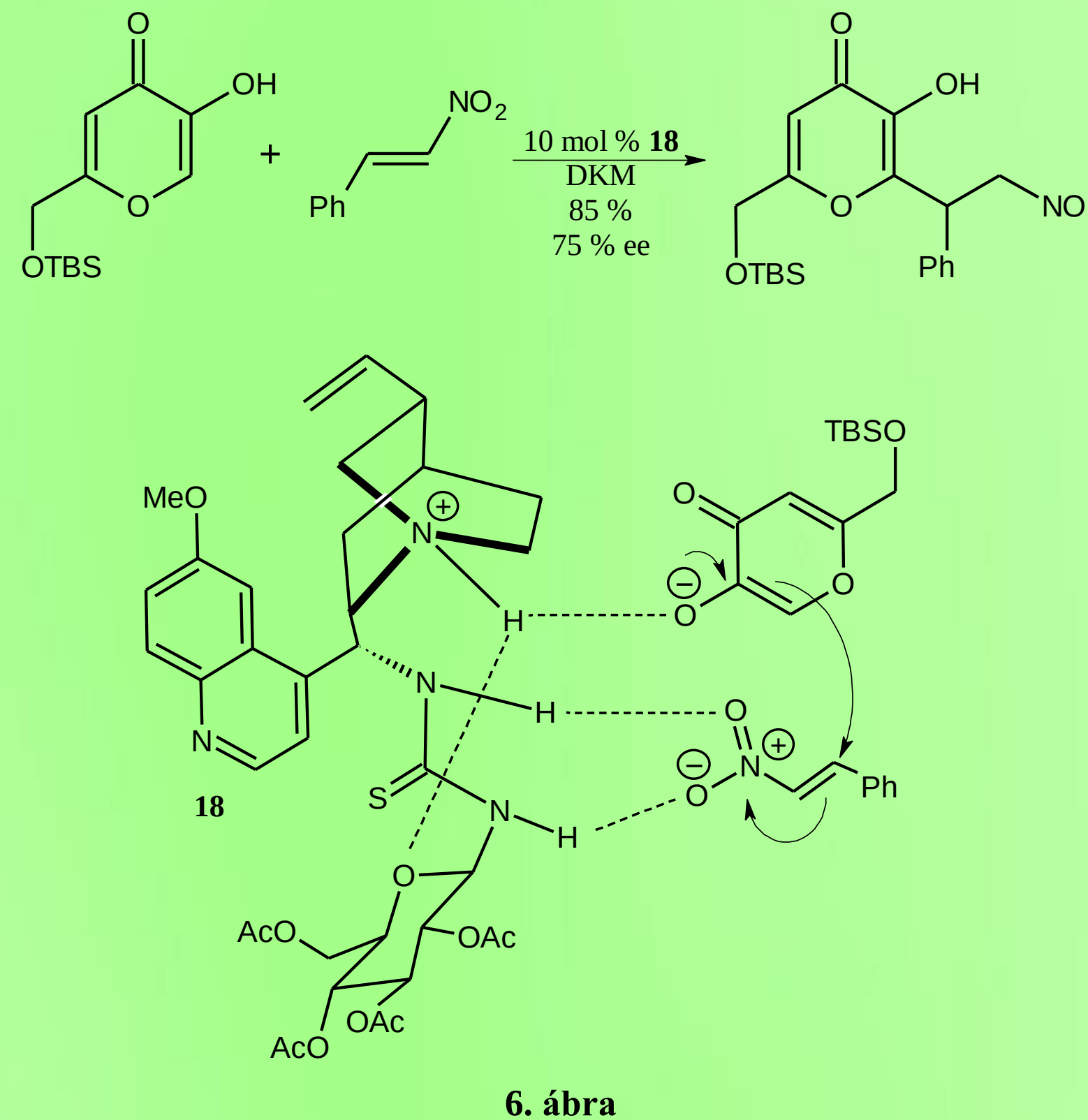
4. ábra

Konklúzió

A **16** organokatalizátorral, az **5. ábrán** látható reakcióban 3 oldószerben is **nagyobb hozamot** értem el és két esetben is **magasabb** volt az **enantiomerszelektivitás** tizedannyi katalizátor alkalmazása mellett, mint az irodalomban közölt **24** esetében¹⁰ (TES = trietilszilil). A **13 – 15** katalizátorokkal metil-*tert*-butil-éterben (MTBE) végeztem ugyanezt a reakciót a **20** alkalmazása során tapasztalt termelés és magas ee érték miatt. Ezekben a reakciókban nem tapasztaltam számottevő enantiomerszelektivitást, racém termék keletkezett.

Jövőbeli terveink

Az előállított katalizátorok alkalmazása a **6. ábrán** látható, irodalomban leírt reakció¹¹ során a reakciókörülmények (oldószer) változtatásával. A szerzők a reakció alatt látható mechanizmust javasolják, mint a



6. ábra

Köszönetnyilvánítás: Köszönöm az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramnak az anyagi támogatásért (OTKA PD108462; K1122889)

Felhasznált irodalmak:

[1] Doyle A.; Jacobsen E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743.[2] Singh, N.; Pandey, J.; Tripathi, R. P. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 743–746.[3] List, B.; Mauroka, K. *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis 1-2*, Workbench Edition, **2012**[4] Varga, Sz.: Doktori Értekezés, **2012**[5] Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543.[6] Dorn, S. *Arkivoc* **2012**, 76–89.[7] Zhang S.; Moussodia, R. O.; Sun, H. J.; Leowanawat, P.; Muncan, A.; Nusbaum, C. D.; Chelling, K. M.; Heiney, P. A.; Klein, M. L.; André, S.; Roy, R.; Gabius, H. J.; Percec, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10899–10903.[8] Timmons, S. C.; Jakeman, D. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1227–1230.[9] Camarasa, M. J.; Fernández-Resa, P.; García-López, M. T.; De Las Heras, F. G.; Méndez- Castrillón, P. P.; San Felix, A. *Synthesis* **1984**, 509–510.[10] Puglisi, A.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Lay, L.; Poletti, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3295–3302.[11] Reddy, B. V. S.; Reddy, S. M.; Swain, M.; Dudem, S.; Kalivendi, S. V.; Reddy, C. S. *RSC Adv.* **2014**, 4, 9107–9111.