
Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoportja és a
Magyar Kémikusok Egyesülete rendezvénye

XLI.
KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

Előadás összefoglalók



Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza

Szeged, 2018. október 15-17.

Szerkesztették:

Ádám Anna Adél,

Kocsis Marianna

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

Ziegenheim Szilveszter

SZTE TTIK Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Lektorálta:

Dr. Pálinkó István, egyetemi tanár

a Magyar Kémikusok Egyesületének főtitkára

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

ISBN 978-963-9970-95-3

ÚJ, ASZIMMETRIKUS (TIO)NÉGYZETAMID TÍPUSÚ ORGANOKATALIZÁTOROK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA ENANTIOSZELEKTÍV REAKCIÓKBAN

**Dargó Gy.¹, Nagy S.¹, Kisszékelyi P.¹, Mátravölgyi B.¹, Simon A.², Barabás J.², Höltzl
T.², Kárpáti L.³, Huszthy P.¹, Kupai J.¹**



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

1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

²*2. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék*

1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

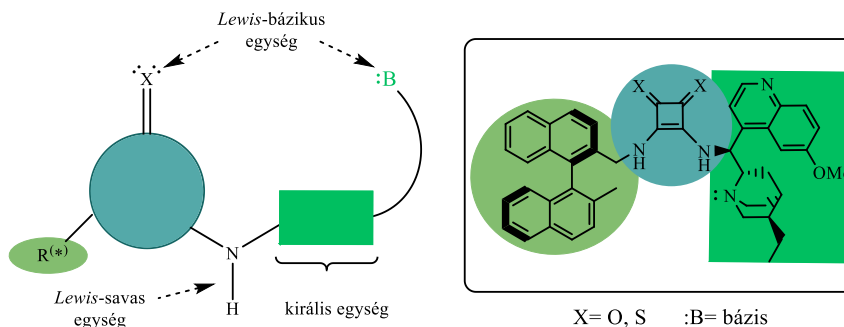
³*3. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék*

1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

Az 1950-es években történt *Contergan* botrány óta a gyógyszeriparban alapvető követelmény, hogy a gyógyszerek a hatóanyagnak csak a hatást kiváltó enantiomerjét tartalmazzák. Egy anyag tiszta enantiomerjét többféleképpen állíthatjuk elő. Ezek közé a módszerek közé tartoznak a királis készlet alkalmazása, a rezolválás, illetve az aszimmetrikus szintézisek. Napjainkban a környezetvédelmi szempontok hangsúlyosabbá válása miatt a nagy mennyiségű melléktermék képződésével, illetve maximálisan 50%-os termeléssel járó klasszikus rezolválások helyett egyre fontosabbá válik az enantioszelektív szintézisek alkalmazása. Ehhez a kezdeményezéshez társult a mi kutatócsoportunk is. Kutatócsoportunkban az enantioszelektív szintézisek során aszimmetrikus organokatalizátorokat alkalmazunk, amelyek a homogén katalizátorok között számos előnnyel rendelkeznek.

Az organokatalizátorok előnyei közé tartozik, hogy fématomot nem tartalmaznak, gyakran kisebb toxicitással rendelkeznek, mint a fémorganikus társaik, és nem érzékenyek a fém katalizátorok mérgeire (pl. kénvegyületek). Ezenfelül az organokatalizátorok ára gyakran kedvező, robusztusak, kevésbé érzékenyek az oldószer nedvességtartalmára, valamint egyszerű a használatuk.^[1,2]

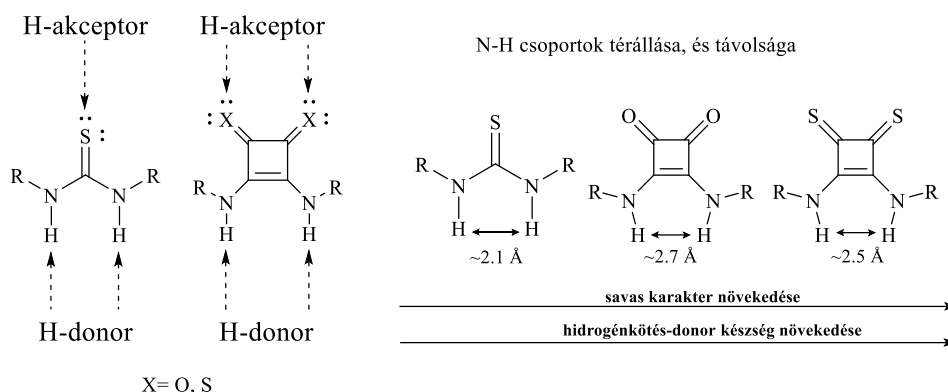
1. ábra A bifunkcionális organokatalizátorok egyik lehetséges felépítése



Ahogy az **1. ábrán** látható az aszimmetrikus, bifunkcionális organokatalizátorok három fő egységből épülnek fel: egy Lewis-savas, és -bázikus, illetve a királis információt tartalmazó királis egységből. Bifunkcionális organokatalizátornak nevezzük azokat a katalizátorokat, amelyek a reakció során Lewis-savas és -bázikus csoportjuk segítségével egyszerre képesek aktiválni a nukleofileket és az elektrofileket is.

Kutatásom során célul tűztam ki axiális, és centrális kiralitással is rendelkező organokatalizátorok szintézisét. Az organokatalizátorom kétszeres hidrogénkötés donor egységeként az irodalomban jól ismert (tio)négyzetamid egységet választottam. A (tio)négyzetamidok számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, amelyek által hidrogénkötés donorként való alkalmazásuk során rendszerint jobban teljesítettek, mint a tiokarbamid analógaik. Ilyen például a (tio)négyzetamidok merev, planáris, aromás szerkezete – amely kiemelkedő stabilitással rendelkezik – ezáltal is biztosítva, a tiokarbamidnál savasabb karaktert (**3. ábra**).^[3] Másik előnyös tulajdonsága tiokarbamidokhoz képest, hogy a további karbonil csoport másik hidrogénkötő helyet biztosít a molekulában. Ezenfelül fontosnak tartom megjegyezni, hogy a négyzetamid tioanalógja számos kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkezik az oxo analóggal szemben. Katalitikus aktivitás szempontjából előnyös a tionégyzetamidokban az N–H csoportok pK_a értékének további csökkenése, illetve, hogy gyakran az ezen egységet tartalmazó katalizátorok oldhatósága jobbnak bizonyult.^[2]

2. ábra A tiokarbamid, illetve (tio)négyzetamidok szerkezete, aktivitása^[2,3]

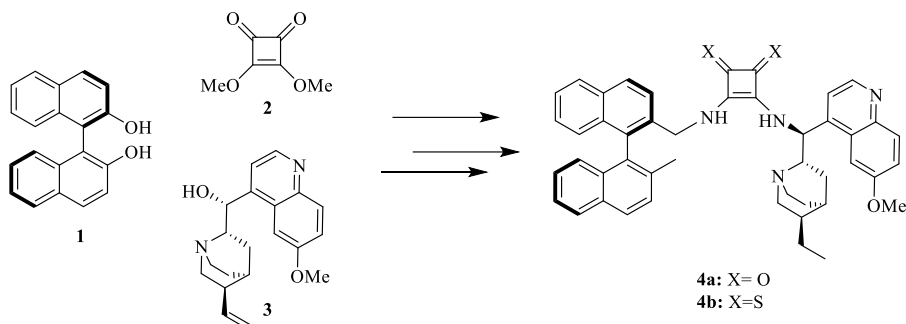


A katalizátorom királis vázaként a bázikus karakterű cinkona alkaloidot választottam. A természetből kinyerhető, cinkona alkaloid családba tartozó kinint elsőként alkalmazták sikeresen malária ellenes szerként, de ezen felül a cinkona alkaloid családba tartozó vegyületeket alkalmazhatjuk aszimmetrikus fázistranszfer katalizátorként, királis ligandumként, NMR shift reagensként, illetve királis bázisként is.^[4]

A királis indukció lehetőségét tovább növelve katalizátorom másik egységének a sztereoszelektív redukciónál már jól ismert binaftil egységet választottam.^[5] Ezek a két naftalingyűrűt tartalmazó molekulák és származékaik axiális kiralitással, és C_2 szimmetriatengellyel is rendelkeznek.

Az előbb felsorolt három katalizátor egység kombinálásával jutottam el az előállítani kívánt (tio)négyzetamid típusú új organokatalizátorok szerkezetéhez, melyeket a **3. ábrán** látható kiindulási anyagok segítségével állítottam elő: (R)-BINOL-ból [(R)-1,1'-binaftil-2,2'-diol, **1**], a négyzetsav dimetil észteréből (**2**), illetve a kininből (**3**). Ezeket az új bifunkcionális organokatalizátorokat (**4ab**) enantiotópszelektív *Michael*-addícióban kívántam alkalmazni. Az aszimmetrikus *Michael*-addíciót sokoldalúsága és viszonylag enyhe körülmények között történő alkalmazhatósága miatt a gyógyszeriparban előszeretettel alkalmazzák C–C kötés kialakítására. Számos irodalmi példa ismert biológiailag aktív gyógyszerhatóanyag (pl. oseltamivir, prosztaglandin E_1 , vagy baklofen) intermediereinek szintézisében, amely során az enantioszelektív *Michael*-addíció egy kulcsfontosságú lépés lehet.^[6]

3. ábra Az új, binaftil cinkona-(tio)négyzetamidok előállítása kereskedelemben kapható anyagokból

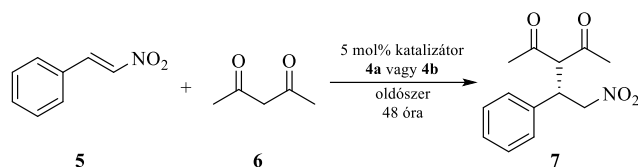


A **4b** tionégyzetamid katalizátor előállítását többféle reakcióúton is próbáltam megvalósítani, de a tionégyzetamid organokatalizátor intermediereinek kis stabilitása miatt, a már előállított **4a** négyzetamid organokatalizátort alakítottam a tioszármazékává. A melléktermékek képződésének elkerülése érdekében négyzetamid tionálását irodalmi analógia alapján^[7] P_4S_{10} piridin komplexének segítségével végeztem el.

A katalizátorok szintézise során az organokatalizátorok és intermedierek bonyolult szerkezetének teljes spektrális asszignációja 1D-, illetve 2D-NMR vizsgálatok alapján történt. Továbbá fontos még megemlítenem, hogy a katalizátorok nagy termikus stabilitást mutattak a termogravimetriás (TGA), és differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) mérések alapján.

Az előállított **4a**, illetve **4b** (tio)négyzetamid típusú organokatalizátorok katalitikus aktivitását különböző polaritású oldószerekben β -nitrosztírol és acetilaceton *Michael*-addíciós reakciójában vizsgáltam (**4. ábra**).

4. ábra A katalizált aszimmetrikus *Michael*-addíció oldószerfüggése



oldószer	katalizátor	termelés	ee [%]*	katalizátor	termelés [%]	ee [%]
DKM	4a	56	95	4b	44	80
toluol	4a	80	96	4b	85	96
EtOAc	4a	83	98	4b	76	98
MTBE	4a	70	97	4b	63	98
MeOH	4a	52	61	4b	51	67
H ₂ O	4a	42	93	4b	71	98
–	4a	59	98	4b	52	100

*: királis HPLC alapján meghatározva

A táblázatból jól látható, hogy mindkét katalizátorral kiemelkedő termelést, és enantiomerfelesleget értünk el toluolban, illetve EtOAc-ban. Zöld kémiai szempontok^[8] alapján az EtOAc oldószeret választva a katalizátor mennyiségét, illetve a reakcióidőt is optimalizáltuk. A vizsgálatok alapján elmondható, hogy 24 órás reakcióidő mellett, 0,5 mol% katalizátor alkalmazásával jó termelés (93%-ig), és enantiomerfelesleg (ee 98%-ig) érhető el mind a négyzetamid, mind a tionégyzetamid katalizátor alkalmazásával.

A szerzők köszönik az OTKA (nyilvántartási szám: K112289), a Servier Beregi Doktorandusz Ösztöndíj, a Richter Tálatum Doktorandusz Ösztöndíj, a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj, illetve a 2018-18-1-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Program anyagi támogatását.

Rövidítésjegyzék: DKM: diklórmétán, MTBE: *tert*-butil-metil-éter

Hivatkozások

- [1.] D. W. MacMillan; *Nature*, **2008** (455) 304-308.
- [2.] M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal; *Journal of the American Chemical Society*, **2017** (139) 5297-5300.
- [3.] R. Ian Storer, C. Aciro, L. H. Jones; *Chemical Society Reviews*, **2011** (40) 2330-2346.
- [4.] K. Kacprzak, J. Gawroński; *Synthesis*, **2001** (7) 961-998.
- [5.] Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin; *Chemical Reviews*, **2003** (103) 3155-3212.
- [6.] Y. Hayashi; *Chemical Science*, **2016** (7) 866-880.
- [7.] J. Bergman, B. Pettersson, V. Hasimbegovic, P. H. Svensson; *The Journal of Organic Chemistry*, **2011** (76) 1546-1553.
- [8.] C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon; *Green Chemistry*, **2016** (18) 3879-3890.