



Bakó Péter–Rapi Zsolt–Keglevich György

■ BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

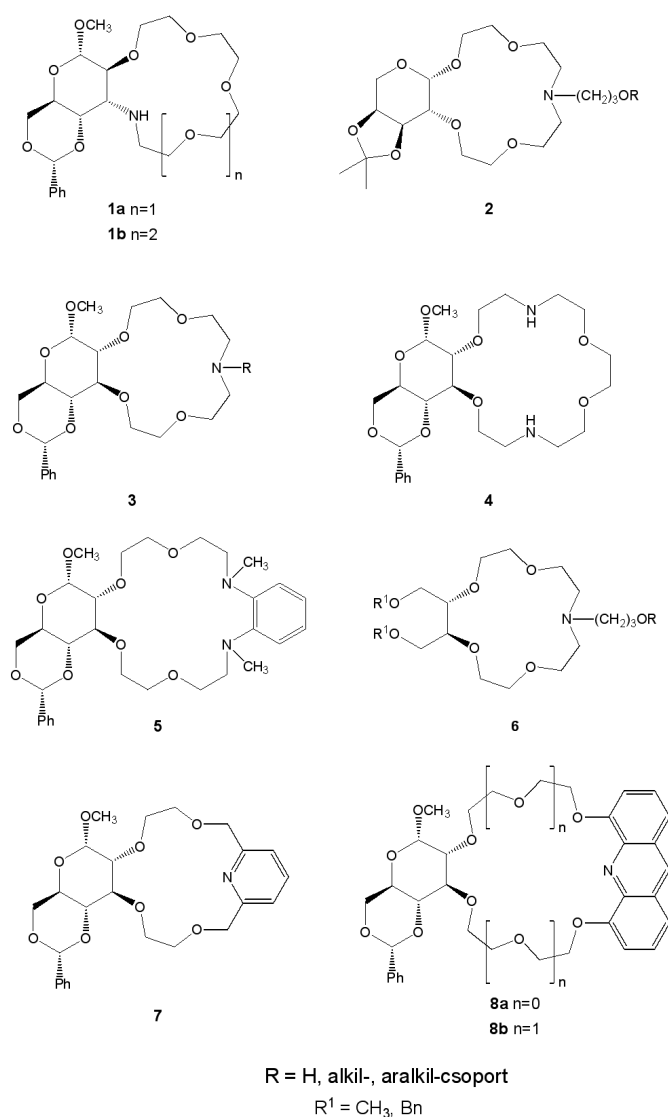
| pbako@mail.bme.hu | zsrap@mail.bme.hu | keglevich@mail.bme.hu

Monoszacharid-alapú koronaéterek mint enantioszelektív katalizátorok

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén évtizedekkel ezelőtt a Tőke László professzor irányításával (és néhai Fénichel László közreműködésével) megindult koronaéter-kutatás eredményei az utóbbi tíz évben főleg az enantioszelektív katalízis területén mutatkoztak. A kutatómunka alapja az a korábbi felismerés, hogy a monoszacharid-alapú koronaéterek olyan királis fázisátruházó katalizátorok, melyek bizonyos reakciókban aszim-

metrikus indukciót képesek kiváltani, vagyis egy adott reakcióban racém elegy helyett a termék enantiomerfelesleggel keletkezik, esetleg tiszta enantiomer formájában. A téma két szempontból is szerencsésnek mondható: Egyrészt közismert tény, hogy manapság sokféle biológiailag aktív terméket (gyógyszereket, növényvédő szereket, kozmetikumokat stb.) csak enantiomertiszta formában lehet forgalomba hozni. Az enantiomertiszta termékek előállításának legkorszerűbb és leggazdaságosabb módja az enantioszelektív katalizátorok jelenlétében végzett reakció (a terület jelentőségét mutatja a 2001-ben Knowles, Noyori és Sharpless kutatását elismerő kémiai Nobel-díj). Másik előny, hogy általában a fázisátruházó katalizátorok nem drágák, a fázisátruházó reakciók enyhe körülmények között játszódhatnak le, és sok tekintetben megfelelnek a „zöld kémia” követelményeinek. (Manapság a legismertebb királis fázisátruházó katalizátorcsalád a cinkona alkaloidok származékait foglalja magában, melyek között már kereskedelmi termékek is előfordulnak.)

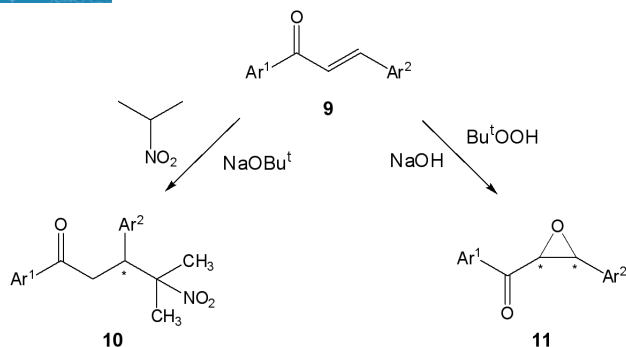
1. ábra. Monoszacharid-alapú királis koronaéterek



Kutatócsoportunkban különböző monoszacharidokból (D-glükóz, D-galaktóz, D-mannóz, L-arabinóz stb.) és cukoralkoholokból (mannit, treitol) szintetizáltunk királis makrociklusokat többlépcsős reakciókban. A molekulákban nemcsak a szénhidrát részt változtattuk, hanem a koronagyűrű nagyságát (15-korona-5, 18-korona-6, 21-korona-7 stb.), a makrociklusban szereplő heteroatomok számát és minőségét (O, N), valamint a koronagyűrűhöz kapcsolódó szubsztituenseket (fenil, piridil, akridin stb.) is. A molekulák néhány főbb típusa az **1. ábrán** látható.

Ha a koronagyűrűhöz olyan szubsztituens kapcsolódik, melynek végén koordinációs kötésre hajlamos heteroatom van, akkor lariat-éterekről beszélünk. Ezen „oldalkarok” hossza és jellege erősen befolyásolja a koronaéter komplexképző tulajdonságait [1]. Elsőként állítottunk elő monoszacharid-alapú királis lariat-étereket, amit azért érdemes megemlíteni, mert kiderült, hogy ezek között található a leghatékonyabb enantioszelektív katalizátorok. A szintézisek mellett a fázisátruházó reakciók körülményeit is optimalizálni kellett. Az esetek többségében a koronaéterek szilárd/folyadék rendszerben működtek jól, de egyes esetekben folyadék/folyadék rendszerben is hatásosak voltak. A szerkezet-hatás vizsgálatokból kiderült, hogy az egyik leghatásosabb lariat-éter katalizátor a **3** metil- α -D-4,6-O-benzilidén-glükopiranozid egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 vegyület volt R=(CH₂)₃OH oldalkarral a nitrogénatomon [2].

Említsünk meg néhány aszimmetrikus reakciót, ahol királis koronaétereink a legnagyobb enantioszelektivitást produkálták. Az α,β -telítetlen ketonok (pl. kallon és származékai, **9**) 2-nitropropánnal (szilárd/folyadék fázisban) 60–95% enantiomer-



$Ar^1, Ar^2 =$ szubsztituált fenilcsoport, naftil-, furil-, tiofenilcsoport

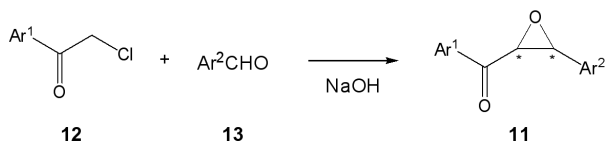
2. ábra. Az α,β -telítetlen ketonok aszimmetrikus Michael-addíciója és epoxidációja

felesleggel eredményezték a Michael-adduktokat (**10**) (2. ábra) [3–4].

Ha *tert*-butilhidroperoxiddal oxidáltuk az előbb említett α,β -enonokat, akkor 98%-os diasztereoselektivitással és 60–97%-os optikai tisztasággal keletkeztek az epoxiketonek (**11**) (2. ábra), melyek fontos biológiailag aktív anyagok építőelemei lehetnek [5–11]. Hasonló epoxiketonekat Darzens-kondenzációval is előállítottunk, egyes aromás szubsztituensek esetében 74–96%-os enantiomertisztsággal (3. ábra) [12–15].

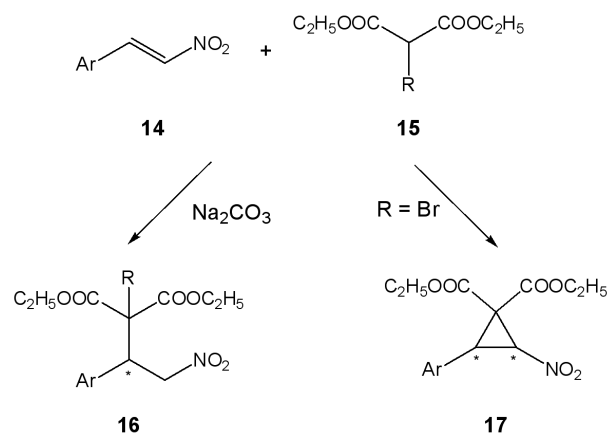
Gyakorlati jelentősége miatt nemzetközi érdeklődés övezi a nitrosztírol aszimmetrikus Michael-addícióit. Csoportunk a 2-szubsztituált malonsav-észtereket addicionáltatta sikeresen szubsztituált nitrosztírol-származékokra. Egyes esetekben 99%-os enantiomerfelesleget sikerült elérni (4. ábra). Ha 2-bróm-szubsztituált malonátokat használtunk a reakcióban, akkor királis ciklopropán-származékokat (**17**) kaptunk, ami jelentős új reakció [16–18].

3. ábra. Aromás α -klórketonok és aldehidek Darzens-kondenzációja



$Ar^1, Ar^2 =$ szubsztituált fenilcsoport, naftil-, furil-, tiofenilcsoport

4. ábra. Szubsztituált dietil-malonátok addíciója nitrosztírol-származékokra



$Ar =$ szubsztituált fenilcsoport, $R = H, Me, Bu, OAc, NHAc, Br$

A királis koronaéterek másik hasznosítható tulajdonsága az, hogy bizonyos esetekben képesek egy vegyület enantiomerjeit felismerni és megkülönböztetni [19]. Például a glükopiranozidból felépülő akrindintartalmú koronaéterek (**8**) képesek voltak egyes királis ammóniumsók enantiomerjeit megkülönböztetni, és ez kimutatható volt fluoreszcens spektroszkópiával [20].

Kutatómunkánk elősegítette egy új, viszonylag olcsó természetes anyagból, egyszerű módszerekkel előállítható enantioszelektív katalizátorcsalád kifejlesztését. Egyes cukoralapú koronaéter katalizátorok bizonyos reakciókban „enyhe körülmények között” jó aszimmetrikus indukciót generáltak, némely esetben versenyképesek az irodalomban közölt heterogén fázisú katalizátorok hatásával. Néhány új enantiomertiszta vegyület abszolút konfigurációját röntgenkristallográfiás vizsgálattal bizonyítottuk.

Eredményeinket számos angol és néhány magyar nyelvű közleményben publikáltuk (jelen beszámolóban szelektált irodalmjegyzéket közlünk). Együttműködő partnereink a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszéke, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszéke és az MTA Központi Kémiai Kutatóintézet (most MTA TTK) voltak.

IRODALOM

- [1] P. Bakó, A. Makó, Gy. Keglevich, D. K. Menyhárt, T. Sefcsik, J. Fekete, J. Incl. Phenom. (2006) 55, 295.
- [2] Zs. Rapi, P. Bakó, L. Drahos, Gy. Keglevich, Heteroatom Chem. (2015) 26, 63.
- [3] A. Makó, Zs. Rapi, L. Drahos, Á. Szöllősy, Gy. Keglevich, P. Bakó, Lett. Org. Chem. (2010) 7, 919.
- [4] P. Bakó, Gy. Keglevich, Zs. Rapi, Lett. Org. Chem. (2010) 7, 645.
- [5] P. Bakó, T. Bakó, A. Mészáros, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke, Synlett (2004) 643.
- [6] T. Bakó, P. Bakó, Gy. Keglevich, P. Bombicz, M. Kubinyi, K. Pál, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke, Tetrahedron:Asymmetr. (2004) 15, 1589.
- [7] P. Bakó, A. Makó, Gy. Keglevich, M. Kubinyi, K. Pál, Tetrahedron:Asymmetr. (2005) 16, 1861.
- [8] A. Makó, Á. Szöllősy, Gy. Keglevich, D. K. Menyhárt, P. Bakó, L. Tőke, Monatsh. Chem. (2008) 139, 525.
- [9] A. Makó, D. K. Menyhárt, P. Bakó, Gy. Keglevich, L. Tőke, J. Mol. Struct. (2008) 892, 336.
- [10] A. Makó, P. Bakó, Á. Szöllősy, T. Bakó, Cs. Peltz, P. Keglevich, AKIVOC (2009) 165.
- [11] A. Makó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedűs, P. Bakó, Tetrahedron: Asymmetr. (2010) 21, 919.
- [12] P. Bakó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, T. Szabó, P. L. Solti, T. Vigh, A. Grün, T. Holczbauer, Tetrahedron Lett. (2011) 52, 1473.
- [13] Zs. Rapi, P. Bakó, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, A. Botyánszki, T. Holczbauer, Tetrahedron:Asymmetr. (2012) 23, 489.
- [14] P. Bakó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, Curr. Org. Synth., (2014) 11, 361.
- [15] Zs. Rapi, T. Szabó, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, P. Bakó, Tetrahedron: Asymmetr. (2011) 22, 1189.
- [16] Zs. Rapi, P. Bakó, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedűs, Carbohydr. Res. (2013) 365, 61.
- [17] Zs. Rapi, B. Démuth, Gy. Keglevich, A. Grün, L. Drahos, P. L. Solti, P. Bakó, Tetrahedron: Asymmetr. (2014) 25, 141.
- [18] P. Bakó, Zs. Rapi, A. Grün, T. Nemcsok, L. Hegedűs, Gy. Keglevich, Synlett (2015) 26, 1847.
- [19] P. Bakó, Gy. Keglevich, Zs. Rapi, L. Tőke, Curr. Org. Chem. (2012) 16, 297.
- [20] Zs. Rapi, P. Bakó, Gy. Keglevich, P. Baranyai, M. Kubinyi, O. Varga, J. Incl. Phenom. Macro. (2014) 80, 253.

ÖSSZEFOGLALÁS

Bakó Péter, Rapi Zsolt, Keglevich György: **Monoszacharid-alapú koronaéterek mint enantioszelektív katalizátorok**

A cikk röviden áttekinti a monoszacharid-egységet tartalmazó királis koronaéterek szintézisét. Ezen cukoralapú koronaétereket királis fázistranszfer katalizátorként alkalmaztuk aszimmetrikus szintézisekben. Néhány közülük hatásos katalizátornak bizonyult Michael-addíciókban, Darzens-kondenzációkban és α,β -telítetlen ketonok epoxidációs reakcióiban. Enantioszelektivitás szempontjából a legjobb eredményeket az α -D-glükopiranozid-alapú monoaza-15-korona-5 típusú vegyületek mutatták, melyek a nitrogénatomon $(CH_2)_3OH$ szubsztituenszt tartalmaznak.