

Szénhidrátalapú makrociklusok szintézise és aszimmetrikus reakciókban való alkalmazásuk

ORBÁN István*

SONEAS Vegyipari Kft., Berliini utca 47-49, 1045 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

Napjainkban egyre növekvő az igény új és hatékony enantioszelektív szintézisutak kidolgozására. Ezen eljárások során olyan királis reagensek vagy katalizátorok alkalmazására van szükség, amelyek segítségével befolyásolhatóvá válik a reakcióban keletkező termék sztereokémiája. Egyre inkább fontos szempont ez mind a vegyipar, mind a gyógyszeripar számára, mivel ezen iparágak termékei közé rengeteg királis vegyület tartozik, az optikai izomerek rezolválásának elkerülése pedig számtalan előnnyel bír, főleg gazdaságossági szempontból.

Katalitikus enantioszelektív szintézist sokféle módon meg lehet valósítani, melyeket homogén, illetve heterogén katalitikus módszerek szerint lehet csoportosítani. Heterogén katalitikus módszer például a fázistranszfer katalízis, melynek alkalmazásával kisebb energiaigényű, környezetbarátabb és biztonságosabb eljárások dolgozhatók ki, a klasszikus módszerekhez képest. A fázistranszfer katalízis során két, egymással nem elegyedő fázisban találhatók a reagensek, a katalizátor pedig az ionos komponensek (pl. Na_2CO_3 , NaOH stb.) szállításáért felelős a két fázis között. Az enantioszelektív fázistranszfer katalizátoroknak is számos fajtája van, ezek közé tartoznak a királis koronaéterek, melyek alkalmasak arra, hogy enantiótóp oldalak között különbséget tegyenek és így befolyásolják a reakció sztereokémiáját. A királis koronaétereket, az aszimmetrikus katalízis területén kívül, gyakran alkalmazzák még királis állófázisként az analitikai kémiai tudományokban is.

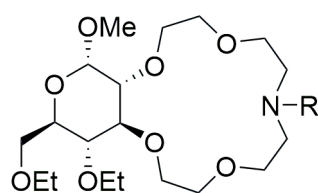
A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen régóta működő kutatócsoportunkban több évtizede foglalkoznak szénhidrátalapú, királis koronaéterek szintézisével. A vegyületek alapvázát általában valamilyen védett monoszacharid adja, erre lehet felépíteni a csoportban gyakran alkalmazott monoaza-15-korona-5 egységet. A lariatéterek szerkezetéből adódóan lehetőség van arra, hogy a gyűrű nitrogénatomján különböző oldalláncokat helyezünk el, melyek hatással vannak a koronaéterek katalitikus tulajdonságaira, ezáltal pedig a reakciókban kiváltott aszimmetrikus indukcióra is. Korábban főként d-glükóz- és d-galaktózalapú királis koronaétereket állítottak elő a kutatócsoportban, melyek képviselőit többször is sikerrel alkalmazták enantioszelektív fázistranszfer reakciókban^{1,2}.

2. A kutatómunka eredményei

2.1. Koronaéterek szintézise

Doktori kutatómunkám során összesen 19 új királis koronaétert szintetizáltam, melyek többségében szénhidrátalapú makrociklusok. Egy esetben aminosavat alkalmaztam kiindulási anyagként.

d-Glükózból kiindulva 13 új makrociklust állítottam elő. Ezek közül négy a glükóz 4-es és 6-os helyzetében etilcsoportokat tartalmaz, oldalkarjaik azonban eltérőek. Kutatásom során 5 lépéses szintézissel állítottam elő az **1-4** makrociklusokat (1. ábra). Az említett szerkezeti változtatással azt szerettem volna vizsgálni, hogy milyen hatása van ennek a modellreakciók enantioszelektivitására, a korábban gyakran alkalmazott merevebb, 4-es és 6-os helyzetben benzilidén-acetált tartalmazó struktúrához képest. Korábbi kísérletek során ugyanis már többször bebizonyosodott, hogy az aszimmetrikus reakciókban elérhető enantiomerfelesleg kialakulásában nem csak a makrogyűrűvel közvetlen kapcsolatban lévő szerkezeti egységek játszanak fontos szerepet, hanem a reakció centrumától távolabb eső csoportok is – pl. a monoszacharidok védőcsoportjai, azok térállása stb³.



1 R = $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

2 R = $(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$

3 R = $(\text{CH}_2)_2(2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4)$

4 R = $(\text{CH}_2)_2\text{COOEt}$

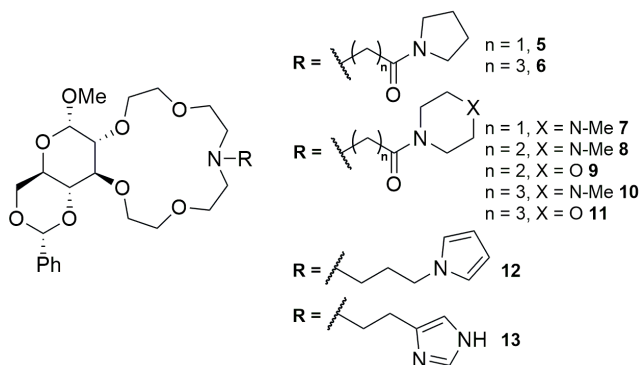
1. Ábra. Újonnan előállított, dietil-szubsztituált lariatéterek szerkezete

A vegyületek kiindulási anyagaként metil-2,3-di-O-benzil- α -d-glükopiranozidot alkalmaztam. Ebben a vegyületben etilcsoportokat építettem be a szabadon lévő 4-es és 6-os helyzetekbe, majd a két benzilcsoport eltávolítása követke-

* Tel.: +36 20 8011 059, e-mail: istvan.orban@edu.bme.hu

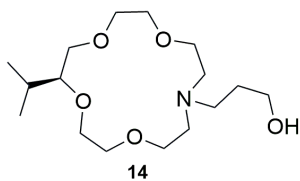
zett katalitikus hidrogénezés segítségével. Az így kapott, kétszeresen etilezett, de vicinális diol egységet is tartalmazó cukorszarmazékok már alkalmasak voltak az azakoronaéterek előállítására. A következőkben egy 3 lépéses, általánosan használt eljárást alkalmaztam a monoaza-15-korona-5 struktúra kialakításához. Az imént kialakított vicinális diolt először bisz(2-klóretil)-éter jelenlétében, ionpár extrakciós körülmények között *O*-alkileztem. A makrociklus kialakításának második lépése egy *Finkelstein*-reakció volt, mely során a láncvégi klóratomokat vízmentes nátrium-jodid segítségével jódatomokra cseréltem. A kapott diód-podánst a megfelelő aminovegyületekkel reagáltatva jutottam az **1-4** koronaéterekhez³.

A másik 9 vegyület olyan lariát éter (**5-13**), melyek oldal-lánca egy vagy két heteroatommal ellátott heterociklust tartalmaz (2. ábra). Ezeket is a megfelelő diódvegyülettel történő reakcióban állítottam elő, de a gyűrűzáráshoz szükséges primer aminok többségét is magam szintetizáltam³. A heterociklusos lariát éterek alkalmazásával egyrészt azt szerettem volna vizsgálni, hogy egy gyűrűs struktúra jelenléte az oldalkaron hogyan befolyásolja a katalizátor hatékonyságát a modellreakciókban a korábbi nyílt láncú egységekhez képest, másrészt pedig arra voltam kíváncsi, hogy több heteroatom, illetve különböző heteroatomok jelenlétének milyen hatása van.



2. Ábra. Heterociklusos oldalkarral ellátott szénhidrátalapú koronaéterek

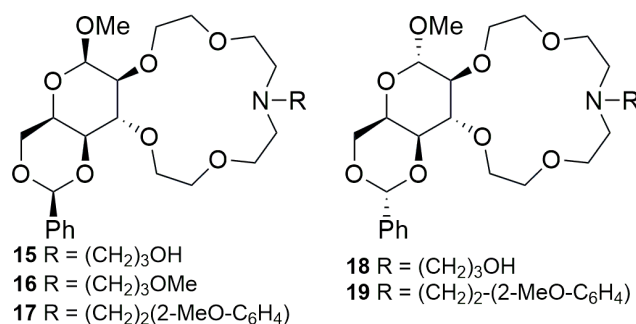
l-Valinból kiindulva, ötlépéses szintézissel állítottam elő a **14** koronaétert, mely csak egy aszimmetriacentrumot tartalmaz (3. ábra). Ezzel a koronaéterrel a katalizátor aszimmetriacentrumainak száma és a kiváltott aszimmetrikus indukció mértéke közti összefüggést szerettem volna vizsgálni.



3. Ábra. Egy aminosav-alapú koronaéter

Az aminosav aminocsoportját először diazotálásos elfőzéssel alakítottam át OH-csoporttá, ezt követően pedig a karbonsavat redukáltam lítium-alumínium-hidrid segítségével. Az (*S*)-3-metil-bután-1,2-dioltól hasonló módon állítottam elő a **14** makrociklust, mint a korábbi esetekben³.

Kutatásom során 5 új, d-időzalapú lariát étert is előállítottam. Ezek között 2 α -d- és 3 β -d-idopiranozid struktúrájú makrociklus volt, melyek oldalkarjaikban különböznek egymástól. A szintézisek közös kiindulási anyaga a természetben nagy mennyiségben megtalálható d-galaktóz volt, amiből az α -anomert tartalmazó makrociklusok esetén 8 lépésben, a β -anomert tartalmazó vegyületek esetén pedig 11 lépésben szintetizáltam a **18**, **19** és a **15-17** makrociklusokat³ (4. ábra).



4. Ábra. Időzalapú makrociklusok szerkezete

A β -sorozat esetében a kulcslépések a metil-4,6-*O*-benzidén- β -d-galaktopiranozid piridinben történő kétszeres tozilezésével kezdődtek. Ennek a reakciónak eredményeképpen jutottam az említett vegyület 2,3-ditozilátjához. Ezt ezután 1,4-dioxánban 3 M-os NaOMe oldattal kezeltem. A reakció során egy kondenzált oxirángyűrű jött létre a 2,3-as helyzetben. Az anhidrocukrot ezután 2-5 M-os KOH vizes oldatában főztem több órán át. Ez az oxirángyűrű felnyílását eredményezte, mégpedig oly módon, hogy ezáltal a várt idopiranozid-alapú benzálcukorhoz jutottam. Ebből, a korábban bemutatott 3 lépéses makrociklizációval alakítottam ki a koronaétereket^{3,4}.

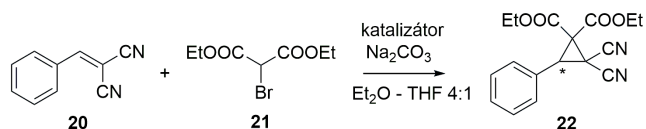
Az α -sorozat esetében is az előbb bemutatott lépéseket alkalmaztam, azzal a különbséggel, hogy az anhidrocukor szintézis során 1,4-dioxán helyett vízmentes dimetil-szulfidot használtam oldószerként, szakirodalmi javaslat alapján⁵.

1.1. Aszimmetrikus fázistranszfer reakciók

Munkám másik részében a fent bemutatott és a kutatócsoportban korábban előállított koronaétereket különféle fázistranszfer modellreakciókban próbáltam ki. Ezek között összesen 2 folyadék-folyadék és 6 szilárd-folyadék kétfázisú modellreakció szerepelt³.

Az **1-4**, dietil-csoportokkal ellátott makrociklusokat két folyadék-folyadék és három szilárd-folyadék reakcióban

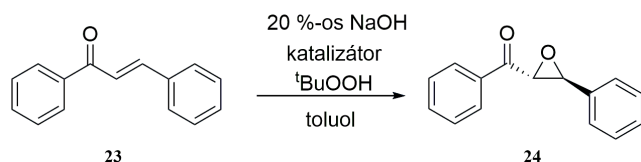
vizsgáltam, ezen kívül hasonló szerkezetű, de 4-es és 6-os helyzetű védőcsoportjában különböző koronaéterekkel hasonlítottam össze. Az új koronaéterek jelenlétében általában kisebb volt az elérhető enantioszelektivitás, azonban a szilárd-folyadék reakciók közül a **20** szubsztát ciklopropanálása 99%-os enantiomerfelesleg (ee) keletkezésével zajlott a **2** koronaéter jelenlétében (5. ábra). Ez jobb volt, mint a referencia makrociklussal kapott eredmény (70% ee).



5. Ábra. Benzilidénmalonitril ciklopropanálása dietil-brómmalonáttal

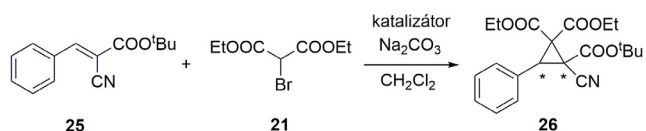
A heterociklusos oldalkarral ellátott koronaéterek közül hatféle makrociklust teszteltem összesen két folyadék-folyadék és három szilárd-folyadék reakcióban. A reakciókban változatos eredmények születtek, több tényező – az oldallánc hosszúsága, a heteroatom fajtája – is erőteljesen befolyásolta az elérhető hozamot és szelektivitást. A legjobb eredményeket a **8** és a **9** katalizátorokkal értem el egy korábban általunk még nem vizsgált reakcióban, 2-ciano-3-fenil-akrilsav-etilészter (**27**) és dietil-brómmalonát (**21**) reakciójában (83, illetve 84% ee)³ (8. ábra).

A **14** valinból szintetizált koronaétert ötfajta modellreakcióban vizsgáltam. Mind az öt modellreakcióban alacsonyabbak voltak a mért enantiomerfelesleg-értékek, mint a szénhidrátalapú makrociklusokkal végzett reakciók során. A legjobb eredményt a **23** epoxidálásában mértem, ami 62%-nak adódott³ (6. ábra).



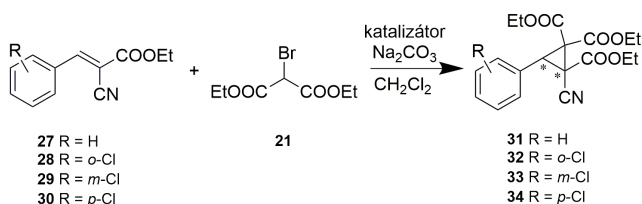
6. Ábra. *trans*-Kalkon epoxidálása szilárd-folyadék fázistranszfer körülmények között

Munkám során a korábban említett 2-ciano-3-fenil-akrilsav-etilészter (**27**) és dietil-brómmalonát (**21**) között végbe menő ciklopropanálási reakciót mélyebben is tanulmányoztam. A kísérletek során csoportunkban korábban előállított tízféle katalizátor hatását, valamint a reakció szelektivitásának oldószerfüggését, illetve a reakció robusztusságát is vizsgáltam, az aromás gyűrűn változatosan helyettesített származékok alkalmazásával. A reakciók során elért legnagyobb enantiomerfelesleg 89%-nak adódott a **26** ciklopropan-származék esetén⁶ (7. ábra).



7. Ábra. Helyettesített akrilsavészterek ciklopropanálása

Az időzalapú makrociklusokat (**15-17**, **18**, **19**) kétféle folyadék-folyadék és ötféle szilárd-folyadék reakcióban vizsgáltam. Ezek közül a reakciók közül a legnagyobb enantiomerfelesleget a **23** enon epoxidálásában mértem, ami 81%-nak adódott (6. ábra). Kutatásom során az aromás gyűrűn szubsztituált vegyületekkel is végeztem kísérleteket 2-arilidén-indán-1,3-dionok³ és 2-ciano-3-aril-akrilsav-észterek (**28-30**) dietil-brómmalonáttal (**21**) végzett ciklopropanálásában, hogy a gyűrű szubsztituenseinek hatását vizsgáljam (8. ábra). Ebben az esetben a **29 meta**-klórszármazékkal ment végbe legszelektívebben a ciklopropanálás, ahol a mért enantiomerfelesleg 64% volt. Ez jobb eredmény volt, mint a nem szubsztituált vegyület (**27**) esetében mért érték (55% ee)⁴.



8. Ábra. Helyettesített akrilsavészterek ciklopropanálása

2.2. Komplexképzéses kísérletek

Kutatócsoportunkban eddig főként szervesen alkálifém-sók komplexálására alkalmaztak szénhidrátalapú monoaza-koronaétereket, hogy enantioszelektív szintéziseket hajthassanak végre segítségükkel. A komplexképzési sajátságok feltérképezésére tíz glükózalapú lariat éter és négy vízmentes, d-mezőbeli fémsók - kobalt(II)-, réz(II)-, palládium(II)- és nikkel(II)-klorid reakcióját vizsgáltam diklórmétánban. A kísérletek során kiderült, hogy a vizsgált makrociklusok réz(II)-klorid komplexálására a legalkalmasabbak. Ezután szerettem volna rézkatalizált, aszimmetrikus fázistranszfer reakciókat végrehajtani az új komplex vegyületek jelenlétében, azonban a vizsgált reakciók sikertelenek voltak³.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Rapi Zsolt-nak a mérhetetlen mennyiségű segítségért, útmutatásért, amit a doktori képzés alatt kaptam, illetve a lehetőségért, hogy munkámat az általa vezetett kutatócsoportban végezhettem. Hálával tartozom konzulensemnek, Dr. Bakó Péternek is, a tőle kapott tanácsokért és hogy figyelemmel kísérte munkámat.

Jelentős köszönet illeti még Dr. Bagi Pétert, Dr. Mátravölgyi Bélát és Ujj Dórát a királis HPLC mérésekben nyújtott óriási segítségért, ami nélkülözhetetlen volt a disszertációban bemutatott eredmények létrejöttéhez.

Hivatkozások

1. Rapi, Zs.; Nemcsok, T.; Bagi, P.; Keglevich, Gy.; Bakó, P. *Tetrahedron* **2019**, 75, 3993-4004.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.06.020>
2. Rapi, Zs.; Grün, A.; Keglevich, Gy.; Stirling, A.; Bakó, P. *New J. Chem.* **2016**, 40, 7856-7865.
<https://doi.org/10.1039/C6NJ02030E>
3. Orbán, I. Ph. D. Dissertation, Budapest University of Technology and Economics, 2024.
<http://hdl.handle.net/10890/58649>
4. Orbán, I.; Ujj, D.; Mátravölgyi, B.; Holczbauer, T.; Rapi, Zs. *Symmetry* **2023**, 15, 1714-1737.
<https://doi.org/10.3390/sym15091714>
5. Frahn, J.L. *Aust. J. Chem.* **1980**, 33, 1021-1024.
<https://doi.org/10.1071/CH9801021>
6. Orbán, I.; Varga, B.; Bagi, P.; Holczbauer, T.; Rapi, Zs. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200112.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202200112>

Synthesis of carbohydrate-based crown ethers and their applications in asymmetric reactions

The aim of my PhD research was to synthesize new chiral mon-oaza-crown ethers and to apply them as enantioselective catalysts in asymmetric phase-transfer reactions. Additionally, I aimed to investigate the complexation properties of previously synthesized carbohydrate-based azacrown ethers. During the research, I synthesized a total of 19 new chiral crown ethers, most of which are carbohydrate-based macrocycles. In one case, I used an amino acid as the starting material.

Starting from D-glucose, 13 new macrocycles were synthesized. Four of these contain ethyl groups at the positions 4 and 6 of the glucose moiety, while possessing different side arms. The other nine compounds are lariat ethers whose side chains contain one or two heteroatoms in the form of a heterocycle. These were prepared by reacting the appropriate primary amines with diiodo podants, in a macrocyclization reaction. Most of the primary amines required for ring closure were prepared by myself, using two different methods. The macrocycles with diethyl groups were tested in five different asymmetric phase-transfer reactions, and they were compared with structurally similar crown ethers with different protective groups at the 4th and 6th positions. In the presence of the new crown ethers, the enantiomeric excess (ee) produced was generally lower, but in the two-phase solid-liquid cyclopropanation of 2-benzylidenemalononitrile, 99% ee was achieved with one of the new crown ethers. This was better than the result obtained with the reference macrocycle (70% ee). In addition, I conducted experiments in the field of a previously unknown MIRC-type reaction in our research group. This reaction involved the cyclopropanation between 2-cyano-3-phenylacrylic acid ethyl ester and diethyl bromomalonate. During these experiments, the effects of ten different catalysts previously synthesized by our group were examined, as well as the solvent dependence of the enantioselectivity and the reaction's robustness, using derivatives with various substitutions on the aromatic ring. The highest

enantiomeric excess achieved during these reactions was 89%, in the synthesis of one of the new cyclopropane derivatives. Six different macrocycles from the glucose-based crown ethers with heterocyclic side chains were tested in a total of five different two-phase asymmetric reactions. The results were varied, with several factors – the length of the side chain and the type of heteroatom – influencing the yield and selectivity obtained. The best result was measured in the reaction of 2-cyano-3-phenylacrylic acid ethyl ester and diethyl bromomalonate (84% ee).

Starting from L-valine, a chiral crown ether containing only one center of asymmetry was synthesized. With this crown ether, I investigated the relationship between the number of centers of asymmetry in the catalyst and the degree of induced asymmetric induction. The macrocycle was tested in five model reactions, and the best result was obtained in the epoxidation of trans-chalcone, yielding 62%.

During my research, 5 new D-idose-based lariat ethers were also synthesized, which differed in the spatial arrangement of the substituent at the anomeric position and in their side chains. I tested the new idose-based macrocycles in seven different phase-transfer reactions. Among these, the highest enantiomeric excess was measured in the epoxidation of trans-chalcone, yielding 81%.

Previously in our research group, carbohydrate-based mon-oaza-crown ethers have primarily been used for complexing inorganic alkali metal salts to facilitate enantioselective syntheses. To further explore their complexation properties, I investigated the reactions of ten glucose-based lariat ethers and four anhydrous transition metal salts – cobalt(II), copper(II), palladium(II), and nickel(II) chloride – in dichloromethane. The experiments revealed that the macrocycles tested were most suitable for complexing copper(II) chloride.