

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

BACSÓ ANDRÁS

**Aszimmetrikus, sztereoablatív organokatalitikus
módszerek fejlesztése**

Témavezetők:

Dr. Soós Tibor, MTA TTK SZKI

Szigeti Mariann, MTA TTK SZKI



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ———

— Budapest, 2013 —

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, *Dr. Soós Tibornak* a lehetőségért, hogy a laboratóriumában dolgozhattam és elkészíthettem TDK-dolgozatomat. Köszönöm, hogy munkám során kérdéseimmel mindig bátran fordulhattam hozzá.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Szigeti Mariannak* a munkám során nyújtott sokrétű és önzetlen segítségért, útmutatásért, és a műszerkezelés elsajátításához nélkülözhetetlen tanácsokért, valamint köszönöm azt, hogy gyakori kérdéseimmel mindig bátran fordulhattam hozzá.

Szeretném köszönetemet kifejezni *Varga Szilárdnak*, hogy a tudományos diákköri dolgozatomat alapos átnézte, és hasznos tanácsokkal látott el.

Köszönöm a laboratóriumban dolgozó valamennyi embernek, hogy a tudományos diákköri munkámhoz ideális szakmai hangulatot, baráti légkört teremtettek.

Hálás vagyok az intézet igazgatójának, *Dr. Keserű György Miklósnak*, hogy lehetőséget biztosított számomra, hogy kutatómunkámat a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontjának Szerves Kémiai Intézetében végezhessem el.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családomnak és barátaimnak, hogy minden tekintetben ideális háttérrel biztosítottak nekem ahhoz, hogy idáig eljussak.

Tartalomjegyzék

Aszimmetrikus, sztereooblatív organokatalitikus módszerek fejlesztése.....	1
Tartalomjegyzék.....	3
Ábrák és táblázatok jegyzéke.....	4
Rövidítések jegyzéke.....	5
Bevezetés	6
Irodalmi áttekintés.....	7
Az organokatalízis története.....	7
Nukleofil addíció elektronhiányos szén-szén kettőskötésekre.....	10
Dialkil-tiofoszforsav mint ártalmatlan H ₂ S analogon.....	13
Katalitikus enantioszelektív sztereooblatív reakciók.....	16
Célkitűzések	20
Eredmények	21
A dietil-tiofoszforsav (28) előállítása és reakciója kalkonnal (14).....	21
Michael-addíció tiokarbamid alapú katalizátorokkal.....	23
Az aszimmetrikus sztereooblatív reakció vizsgálata.....	24
A reakciókörülmények optimalizálása.....	26
Összefoglalás	30
Kísérleti rész	31
A kísérletek során felhasznált eszközök és anyagok	31
Általános eljárások.....	32
Az újonnan előállított anyagok jellemzői.....	33
Irodalomjegyzék.....	34

Ábrák és táblázatok jegyzéke

- 1. ábra:** A Hajós és Parrish által felfedezett enantioszelektív Wieland-Miescher-ketont (**11**) eredményező szintézis
 - 2. ábra:** Kalkon (**14**) aszimmetrikus epoxidálása
 - 3. ábra:** MacMillan és munkatársai által felfedezett aszimmetrikus Diels-Alder reakció
 - 4. ábra:** Elektronhiányos kettős kötésekén lejátszódó nukleofil addíció
 - 5. ábra:** Imínium ion által katalizált nukleofil addíció
 - 6. ábra:** Énamin által katalizált nukleofil addíció
 - 7. ábra:** Aszimmetrikus Michael-addíció nitro-olefinre **20** Takemoto-katalizátorral
 - 8. ábra:** Tiofenol ciklikus énonra történő cinkonidin (**22**) katalizálta reakciójában létrejövő terner komplex
 - 9. ábra:** 2,4-difeniltietán szintézise kalkonból (**14**).
 - 10. ábra:** Triszubsztituált alkének előállítása oxovegyületből
 - 11. ábra:** Wu és munkatársai által publikált dialkil-tiofoszforsavas reakciók
 - 12. ábra:** Enantiotiszta szekunder alkohol előállítása oxidatív kinetikus rezolválással
 - 13. ábra:** Enantiotiszta 2-ciklohexenol (**32**) előállítása ciklohexén-oxidból (**38**)
 - 14. ábra:** Fenil-etilalkohol (**29**) dinamikus kinetikus rezolválása
 - 15. ábra:** Az alkalmazott katalizátorok szerkezete
 - 16. ábra:** A hőmérséklet hatása a visszamaradó **42 ee** értékére
-
- 1. táblázat:** A dietil-tiofoszforsav (**28**) feleslegének hatása a ^{31}P NMR alapján számolt konverzióra
 - 2. táblázat:** A dietil-tiofoszforsav (**28**) feleslegének hatása a ^{31}P NMR alapján számolt konverzióra
 - 3. táblázat:** 50 %-os katalizátor töltet esetén mért ee értékek
 - 4. táblázat:** Kétfázisú rendszerrel végzett kísérletek eredménye
 - 5. táblázat:** A különböző oldószerek hatása a visszamaradó **42 ee** értékére I.
 - 6. táblázat:** A különböző oldószerek hatása a visszamaradó **42 ee** értékére II:
-
- 7. táblázat:** A különböző bázisok hatása a visszamaradó **42 ee** értékére
 - 8. táblázat:** Optimalizált körülmények között végzett kísérletek eredménye

Rövidítések jegyzéke

CALB:	<i>Candida Antarctica</i> Lipáz B enzim
CBS-redukció:	Corey-Bakshi-Shibata redukció
DBU:	1,8-diazabicikloundec-7-én
DDQT:	didehidrokinin-tiokarbamid katalizátor
DQT:	dihidrokinin-tiokarbamid katalizátor
E:	elektrofil
ee:	enantiomer felesleg
ekv:	ekvivalens
HPLC:	nagynyomású folyadék kromatográfia
kalkon:	benzilidén-acetofenon
nbd:	norbornadién
NMR:	Mágneses Magrezonancia Spektroszkópia
Nu:	nukleofil
QNB:	négyszetamidot tartalmazó tiokarbamid alapú katalizátor
TBD:	triazabiciklodecén
TEA:	trietyl-amin

Bevezetés

A kiralitásnak kiemelt szerepe van az élő szervezetekben lejátszódó molekuláris folyamatokban, mivel gyakori és meghatározó eleme a molekuláris felismerésnek. A megfelelő térbeli szerkezet kialakítása így alapvetően fontos a gyógyszermolekulák fejlesztésekor is, s egyáltalán nem meglepő módon a királis hatóanyagok esetén csak az egyik enantiomer rendelkezik megfelelő biológiai aktivitással. A másik enantiomernek vagy csökkent, vagy egyenesen toxikus hatása van.

A szigorú térbeliség mellett az élőlényekben lejátszódó folyamatok másik jellegzetes tulajdonsága, hogy majdnem mind valamilyen katalizátor – enzim - segítségével megy végbe. Ennek mintájára a kémiai reakciókban is ezt az utat próbálják követni, így a katalitikus reakciók mind nagyobb teret nyernek a szintézisek körében. Indokolja a katalízis terjedését az a tény is, hogy ezekben a reakciókban kevesebb melléktermék, hulladék keletkezik, azaz a környezettudatos szemléletnek is megfelel.

Enantiotiszta anyagok katalitikus előállításra a XX. század végére két általánosan használt út alakult ki. Egyik az átmenetifém-komplexeket használó fémorganikus kémia, míg a másik az enzimes katalízis. A fémorganikus kémia katalizátorai azonban fémtartalmuk miatt toxikusak lehetnek, valamint nem megújuló forrásnak számítanak. Az enzimes katalízis pedig sokszor nehezen finomhangolható és méretnövelhető, s így ipari alkalmazásai is körülményesek. A kutató vegyészek alternatívákat kereső munkájának köszönhetően a kétezres évek elejére vált nyilvánvalóvá, hogy egy új, harmadik lehetőség is elérhető, mégpedig a kis szerves molekulákat katalizátorként alkalmazó organokatalízis.

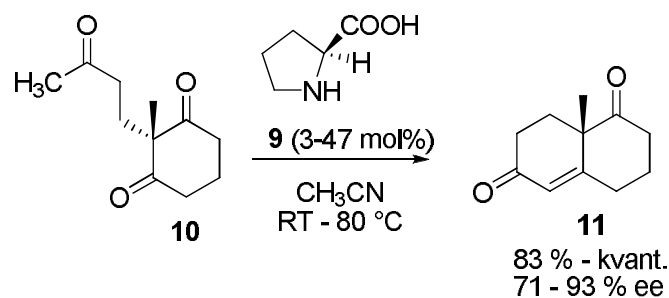
Az enantioszelektív organokatalízisben a hatékony eljárások túlnyomó többsége egy prokirális atomon indukálja a kiralitáscentrum kialakulását. Merőben más megfontolás, ha egy racém kiindulási anyagból a meglévő sztereokémiát részben, vagy egészében eltávolítjuk. Ilyen technikával vagy a visszamaradó enantiotiszta anyagot nyerhetjük ki, vagy egy következő reakcióban tudunk az akirális molekulából enantiotisztát gyártani aszimmetrikus katalízissel. Munkánk során egy, az organokatalízis területén még ismeretlen aszimmetrikus sztereoblatív reakciót figyeltünk meg, és alapvető célkitűzésként ennek a jellemzése volt a célunk.

Irodalmi áttekintés

Az organokatalízis története

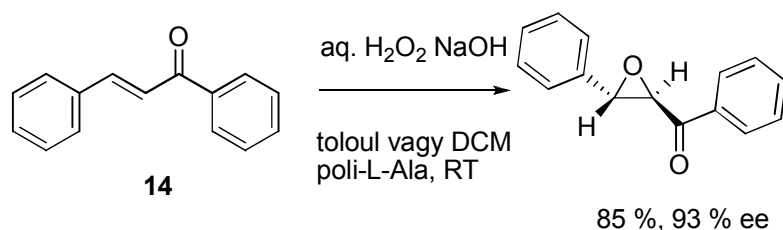
Az organokatalízis gyökerei egészen az 1920-as évekig nyúlnak vissza, amikor kis molekulatömegű vegyületekkel próbálták utánozni, és ezáltal megérteni enzimek katalitikus aktivitását, szelektivitását. 1928-ban a német Wolfgang Langenbeck „Analógiák az enzimek és bizonyos szerves molekulák katalitikus aktivitásában” címmel készített közleményt, majd hasonló címmel könyvet írt a témában, melyben bevezette a „szerves katalizátorok” fogalmát. Emellett az aminosavak katalizátorként való alkalmazását aldol reakcióban már 1931-ben leírták. Már ekkor felismerték, hogy létezik kovalens és nem-kovalens katalízis, és eszerint kategorizáltak, megteremtve az alapját a ma is használt csoportosításnak. Előbbi kategóriába olyan folyamatok tartoznak, ahol a katalitikus ciklus során a szubsztrát és a katalizátor kovalens kötésű adduktot alkot, míg az utóbbi esetben kizárólag másodlagos kölcsönhatások, mint a hidrogénkötés, az ionpár képződés és a van der Waals kölcsönhatás segítik a katalitikus ciklust. Az első aszimmetrikus organokatalitikus reakciót már 1912-ben leírta Bredig és Fiske¹, akik HCN-ot (1) addicionáltattak benzaldehidre (2) kinin (3) és kinidin (4) katalizátorok használata mellett és azt észlelték, hogy a képződött cianohidrinek (5) optikailag aktívak. Ezekben a korai példákban az optikai hozam (a termék és a katalizátor optikai tisztaságának aránya) 10 % alatti érték volt, így az eredményeknek nem született gyakorlati alkalmazása.

Az első ipari célokra is alkalmasnak tekinthető eredmények a század második felében születtek. 1960-ban Pracejus és munkatársai 74 %-os enantiomer felesleget (*ee*) értek el a metanol (6) fenil-metilketénre (7) történő addíciójára 1 mol% O-acetilkinin (8) katalizátor mellett. 1971-ben írták le a Hajós-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reakciót², ahol a prolin (9) a 10 akirális trion telítetlen Wieland-Miescher-ketonná (11) történő aszimmetrikus aldol ciklohidratációját katalizálja (1. ábra). A reakció jelentőségét az adja, hogy a termék a szteroid szintézisekben fontos intermedier. Érdekes módon a prolinban rejlő katalitikus potenciált az aszimmetrikus aldol reakciókra nem kutatták tovább egészen a század utolsó évtizedéig.



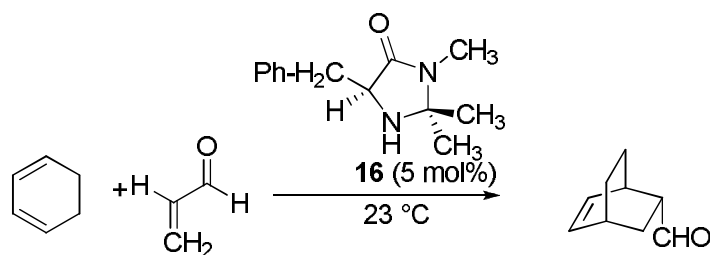
1. ábra: A Hajós és Parrish által felfedezett enantioszelektív Wieland-Miescher-ketont (11) eredményező szintézis

Hasonlóan említésre méltó eredményt értek el 1981-ben, amikor Inoue és munkatársai L-hisztidin (**12**) és L-fenilalanin (**13**) alkotta ciklikus dipeptidet írták le, ami a HCN (**1**) addícióját katalizálta benzaldehidre (**2**) 90 % feletti *ee*-vel³. Szintén az 1980-as évek elején publikálta Juliá és Colonna a felfedezésüket, miszerint a kalkon (**14**) enantioszelektív epoxidálása poli-aminosav katalizátorral megvalósítható⁴(2. ábra).



2. ábra: Kalkon (14) aszimmetrikus epoxidálása

Az organokatalízis „újra felfedezésének” első hírvivőjeként, List és munkatársai 2000-ben írtak le olyan prolin (**9**) katalizálta intermolekuláris aldol reakciókat - többek között sikeresen addicionáltattak acetont (**15**) változatos aldehidekre - melyekben a keletkező aldol terméket kiváló hozammal és enantiotisztasággal kapták meg⁵. Ez a figyelemre méltó szelektivitás további kutatókat ösztönzött, akik vizsgálni kezdték a prolin (**9**) katalizált aldol, Mannich, Michael és egyéb reakciókat. Ezzel egyidőben MacMillan és munkatársai olyan α,β -telítetlen aldehideken lejátszódó Diels-Alder reakciókat fedeztek fel, melyeket egy fenil-alaninból előállított **16** szekunder amin katalizált, több mint 94 %-os *ee*-t elérve (3. ábra]



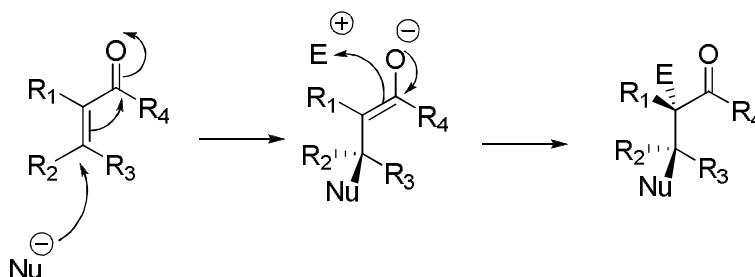
3. ábra: MacMillan és munkatársai által felfedezett aszimmetrikus Diels-Alder reakció

Igazából ekkor, List és MacMillan munkássága nyomán indult meg az aszimmetrikus organokatalízis területének exponenciális növekedése (a kiemelkedő eredmények mellett az is szerepet játszhatott, hogy ezen kémia megjelenése egybeesik a zöld kémia, és fenntartható fejlődés szempontrendszerének kialakulásával). Mivel mindkét kutatócsoport olyan katalizátort használt, mely a szekunder aminok közé tartozik, a területet a katalitikus aktiválási elv alapján szekunder amin katalízishez sorolták. Az szekunder aminokon alapuló imínium ion és énamin katalízisen nyugvó organokatalízis által ma már lehetőség van kiváló enantioszelektivitással végbemenő cikloaddícióra, Michael addícióra, aldol reakciókra, nukleofil szubsztitúciókra⁶. Ezekben az esetekben a szekunder amin katalizátor és a szubsztrát között kovalens kötés alakul ki. Ezek mellett azonban nem-kovalens aktiválási módra is lehetőség van: az új generációs fázis-transzfer katalizátorokkal nagyon kis katalizátor töltettel érhetünk el tökéletes enantiomer felesleget. Szintén nem-kovalens kötődésről van szó királis karbamid származékok esetében. A katalizátorban egyszerre megtalálható Lewis-savas és Lewis-bázisos molekularészlet miatt ezt a katalizátorcsaládot bifunkcionális organokatalizátoroknak nevezzük. Ebbe a csoportba tartozik a ciklohexán-diamin szerkezeti részletet tartalmazó Takemoto-katalizátor, valamint több cinkona-alapú katalizátor is⁷. Ezek a katalizátorok is kiváló enantioszelektivitással alkalmazhatóak aszimmetrikus szintézisekben. A sor még folytatható lenne, ugyanis az organokatalízisben kitört az „aranyláz”, rövid időn belül fedeztek fel új katalitikus elveket és katalizátorokat („aranybányákat”). A korábbi módszerekétől eltérő, gyors fejlődést segítették a fejlett analitikai technológiák, illetve az elméleti és a számítógépes kémiai módszerekkel.

Összességében az organokatalízis - az enzimés és az átmenetifém katalízis mellett - az utóbbi években robusztus, praktikus, és széles körben alkalmazott harmadik metodológiai lehetőséggé érett a katalitikus aszimmetrikus szintézisek körében.

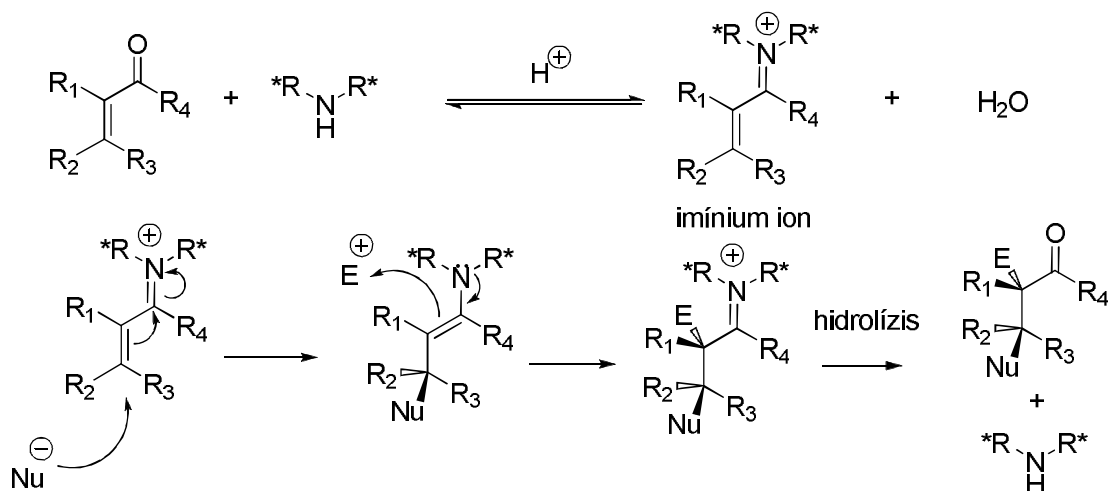
Nukleofil addíció elektronhiányos szén-szén kettőskötésekre

A Michael-addíciókban a nukleofil (Nu^-) támad az elektronhiányos kettős kötést tartalmazó akceptor az elektronvonzó-csoporttól távolabbi, β -pozíciójára. A prokiralitás akceptorból így jön létre a β -szénatomon királis köztitermék, majd ez az enolát ion reagál az elektrofil ágenssel, ami akár egy második kiralitáscentrumot is generálhat. Ezen mechanizmus szerint a β -szénatomra történő addíció enantioszelektivitására kétféle mechanisztikus magyarázat adható: I) a Nu^- képződése (pl.: NuH -ból) egy királis bázis segítségével történik, így egy királis ionpár képződik, ami csak aszimmetrikusan tudja megközelíteni az akceptort; illetve II) fázis-transzfer katalizátorral, ahol a Nu^- képződése még nem királis, de a katalizátor királis ionpárt képez a Nu^- -vel, ami újfent aszimmetrikus addíciót eredményez (4. ábra).



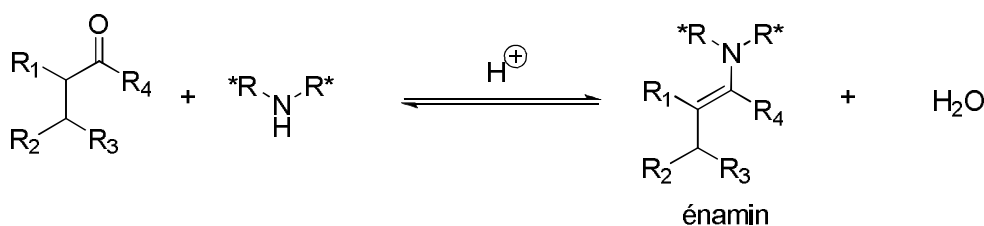
4. ábra: Elektronhiányos kettős kötésekben lejátszódó nukleofil addíció

Ezek a módszerek, melyekben királis környezetet biztosítunk az addíció során „klasszikusnak” tekinthetőek az aszimmetrikus szintézisek között. Az elmúlt években azonban további két hatékony és gyakorlati szempontból is hasznos alternatíva született⁸. Egyik esetben az akceptor (α,β -telítetlen aldehid vagy keton) aktiválása α,β -telítetlen imínium ionná történő reverzibilis átalakulással történik. A reakció során a királis szekunder amin miatt királis α,β -telítetlen imínium ion alakul ki, majd a nukleofil sztereoselektív addíciója során királis énamin alakul ki, mely a továbbiakban reagál az elektrofillel és hidrolizál, vagy egyszerűen csak hidrolizál β -királis karbonil vegyületté (5. ábra).



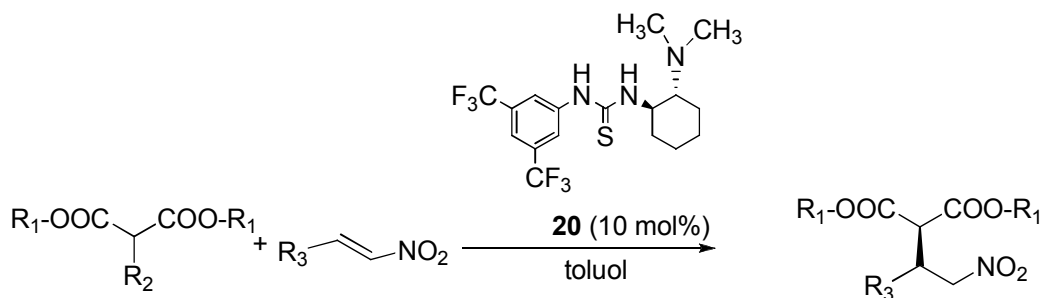
5. ábra: Imínium ion által katalizált nukleofil addíció

A másik esetben (énamin út) királis nukleofil képződik organikatalitikusan a karbonil vegyületből és a királis szekunder aminből, s ez addíciónál az elektronhiányos olefinre (6. ábra)



6. ábra Énamin által katalizált nukleofil addíció

Szén-nukleofilek telítetlen ketonokra történő aszimmetrikus Michael addíciójának első példái az 1970-es évek elején jelentek meg a szakirodalomban. 1975-ben Wynberg és Helder olyan kinin (**3**) által katalizált nukleofil addíciókat írt le, melyekben savas, duplán aktivált Michael-donor addíciónálódott aszimmetrikusan metil-vinil-ketonra (**17**)⁹. Corey és Zhang szerves-vizes kétfázisú rendszerben fázistranszfer katalizátor segítségével acetofenont (**18**) addíciónáltatott 4-metoxikalkonra (**19**) 80 %-os *ee*-t elérve¹⁰. Az így képződött terméket racemizáció nélkül lehetett továbbalakítani δ -ketokarbonsavvá, vagy 2-ciklohexanon származékká. List és munkatársai a ketonok nitroolefinekre történő addícióját vizsgálták, és megállapították, hogy az L-prolin (**9**) katalizálta folyamat során énamin intermedier keletkezik⁵, de nem tudtak 80 % fölötti *ee*-t elérni. Nitroolefinekre szén-nukleofilt magas enantioszelektivitással addíciónáltatni Takemotonak és munkatársainak sikerült a **20** bifunkcionális tiokarbamid-amin katalizátort alkalmazva⁷ (7. ábra). Apoláris oldószer használatával sikerült csak magas enantiotisztaságot elérni, ezek közül a legjobb a toluol volt, ahol 93 %-os *ee*-t kaptak.

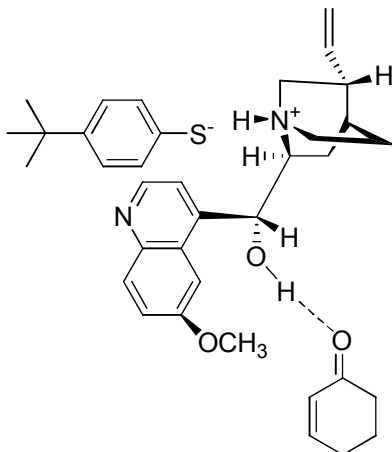


7. ábra: Aszimmetrikus Michael-addíció nitro-olefinre **20** Takemoto-katalizátorral

A **20** Takemoto-katalizátor mellé két fontos megjegyzést fűztek: i) magas *ee* érhető el oldószer használata nélkül is, valamint ii) az alkalmazható Michael-donorok és -akceptorok spektruma elég széles ugyanis számos aril- és alkil-szubsztituált nitro-olefineket és a 2-alkilált malonátokat is tartalmaz.

Az eddig tárgyalt szén-nukleofilek mellett természetesen O-, N-, és S- nukleofilek organokatalitikus szubsztitúcióját is vizsgálták. Már 1977-ben Wynberg és munkatársai azt is leírták, hogy kevesebb, mint 1 mol% kinin (**3**) királis bázis katalizátor segítségével számos tiofenol, és benzil-merkaptán származék addíciónáltatható ciklohexanonra (**21**) kiváló hozammal, szerény enantioszelektivitással¹¹ lehet szintetikusán értékes királis termékekhez jutni. Később Hiemstra és Wynberg részletes mechanisztikus magyarázatot adott a cinkonidinnel (**22**) mint királis bázissal elért maximum 75 %-os *ee*-re a tiofenolok ciklikus énonokra történő addíciója során¹². Ebben az esetben a kiralitást meghatározó lépés - a tiofenolát ion támadása az énon β -szénatomjára – egyben a reakciósebesség meghatározó lépés is. Az átmeneti állapot valójában egy terner komplex, melyet a katalitikus bázis protonált formája, a tiofenolát anion, és az énon alkot (8. ábra). Ez utóbbi aktivált állapotban van a nukleofil támadáshoz, ugyanis hidrogén-kötést alakít ki a katalizátor β -hidroxil csoportjával. Így ők fogalmazták meg elsőként, hogy a királis cinkona bázisok bifunkcionális katalizátorként viselkednek. A 4-tercbutilfenol (**23**) cinkonidin (**22**) által katalizált addíciója a racém 5-metilciklohex-2-én-1-on (**24**) kinetikus rezolválásra is felhasználható. 2:1-es énon-tiofenol arány esetén a megmaradó énon optikai tisztasága 36 %¹³. Ezt követően a praktikusság növelésének érdekében több kutatócsoportok próbálkozott olyan kopolimer, vagy polimerre kötött cinkona bázisok előállításával, azonban ezen királis bázisokkal nem sikerült jelentős enantiotisztaságot elérniük¹⁴.

A kén-nukleofilek énonokra történő addíciója esetében a legmagasabb *ee*-t (99 % fölöttit) Deng és munkatársai írták le 2002-ben, mikor is dihidrokinidin-pirimidin konjugátumot használtak katalizátorként¹⁵.

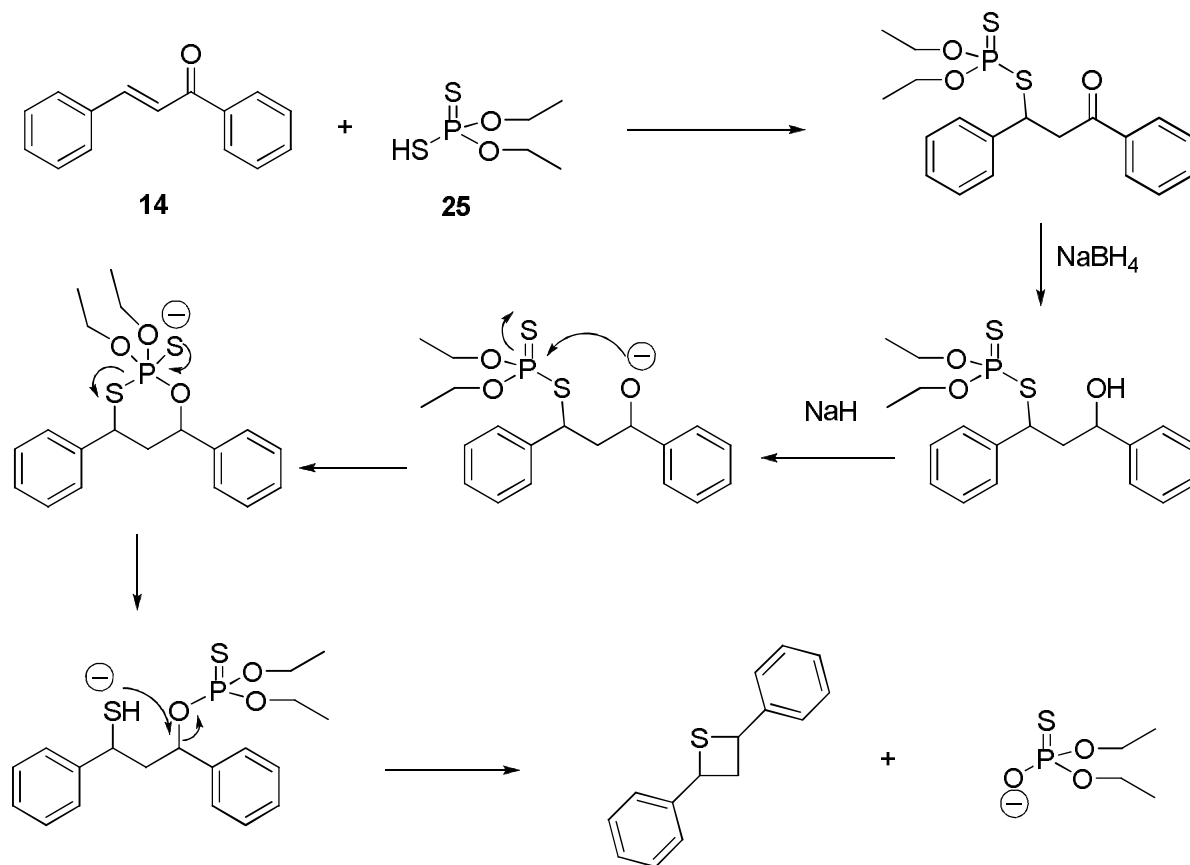


8. ábra: Tiofenol ciklikus énonra történő cinkonidin (22) katalizálta reakciójában létrejövő terner komplex

Dialkil-tiofoszforsav mint ártalmatlan H₂S analogon

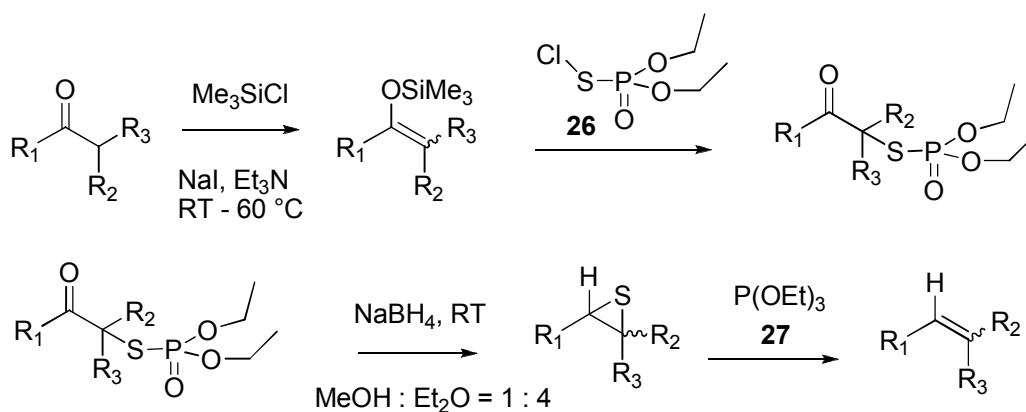
Az alkil-tiofoszforsav észterek kedvező tulajdonsága, hogy szagtalan folyadékok, valamint sem savas, sem lúgos körülmények között nem bomlanak. XX. század közepén megállapították, hogy a mérgező kénhidrogén biztonságosabb és könnyebben kezelhető alternatívái lehetnek. Ezért több kutatócsoport foglalkozott kéntartalmú foszforsav származékokkal, főleg ezek különböző dialkil-észtereivel. Az *O,O*-dialkil-ditiofoszfátok reaktívabbnak bizonyultak, mint az *O,O*-dialkil-tiofoszfátok, valamint a ditio-származékok könnyebben előállíthatóak, így a szakirodalomban először az ezekkel végzett kísérleteket találjuk. Uneo és munkatársai is csak *O,O*-dietyl-ditiofoszfáttal (25) végezték el kísérleteiket, és alakítottak ki egy általános eljárást 2,4-diariltietánok szintézisére¹⁶. Ennek első lépésében az adott kalkon származék reagált a dietyl-ditiofoszforsavval (25) Michael-addícióban, majd a borohidrides redukció után keletkezett alkohol gyűrűzárása bázikus környezetben, hidrid által aktiválva ment végbe (9. ábra). Wu és csoportja részlegesen aszimmetrikussá tudta alakítani a szintézist, úgy, hogy a borohidrides redukció helyett a sztereoselektív CBS-redukciót alkalmazta¹⁷. Azonban a 4-es helyzetben a szelektív aszimmetriacentrum kiépítése még megoldatlan. Toste és csoportja nagy téréigényű alkil-észterek gyártásával olyan ditiofoszfátokat is létrehozta, melyek képesek voltak enantioszelektívvé tenni olyan

aszimmetrikus reakciókat, melyekben egy diénre addicionálódik a dialkil-ditiofoszforsavészter, majd intramolekuláris támadás során elimináció történik és így enantiotiszta gyűrűs vegyületet eredményezve¹⁸.



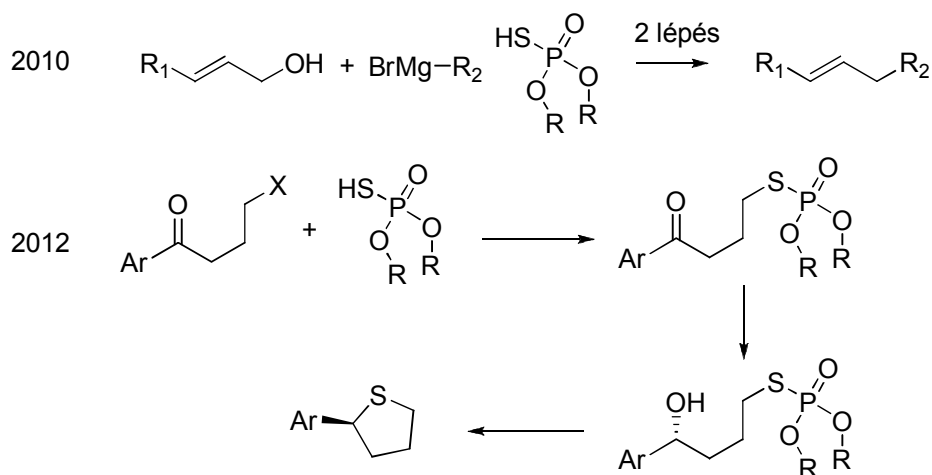
9. ábra: 2,4-difeniltietán szintézise kalkonból (14).

A dialkil-tiofoszfátok szintetikus alkalmazásai az 1990-es évektől kezdve nyertek egyre nagyobb teret. Skowronska és munkatársai megállapították, hogy a különböző dialkil-tiofoszfátok kitűnően alkalmazhatóak konjugált dieneknek, valamint tri-, és tetraszubsztituált alkének előállításánál¹⁹. Mindkét esetben egy oxo-vegyületből indultak ki, amiből trimetilszilil-védett enolétert állítottak elő. Ez a vegyület reagál a dietil-tiofoszforsav savkloridjával (26), és képződött a megfelelő α -szubsztituált keton. Borohidrides redukció során a foszforil-csoport az oxigénre vándorol, majd a szulfidion intramolekuláris támadása következtében a foszfátcsoport távozik. Az így keletkező episzulfid viszont trietil-foszfát (27) hatására deszulfurizálódik, így alakul ki végtermékként az olefin (10. ábra). Nagy térigényű alkil-csoportok esetében közepes mértékű enantioszelektivitás figyelhető meg.



10. ábra: Triszubsztituált alkének előállítása oxovegyületből

A már említett Jimmy Wu és kutatócsoportja a dietil-tiofoszforsav (**28**) sikeres alkalmazásáról számolt be az elmúlt években¹⁷. Korábbi munkájukban egy olyan eljárást írtak le, amely első lépésében allil-alkoholokra, illetve éterekre addicionáltak dietil-tiofoszforsavat (**28**), majd különböző Grignard-reagensek segítségével új szén-szén kötést alakítottak ki. Ennek jelentősége abban rejlik, hogy korábban még nem tudtak ilyen hatékony Grignard-reakciót végrehajtani átmenetifém katalizátor nélkül. 2012-es munkájukban pedig oxo-csoportot tartalmazó alkil-halogenidben a halogénatomot cserélték le a **28** tiofoszforsav észterrel, majd aszimmetrikus redukció során a keletkezett alkoholt gyűrűzárással enantiotiszta kéntartalmú gyűrűs vegyületté alakították (11. ábra).



11. ábra: Wu és munkatársai által publikált dialkil-tiofoszforsavas reakciók

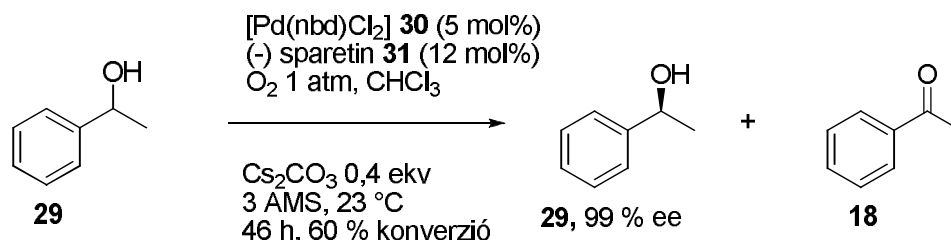
Katalitikus enantioszelektív sztereoblatív reakciók

Az enantiotiszta anyagok gyártása során a folyamatok többségében akirális kiindulási anyagból kémiai átalakulás során királis termék keletkezik. Alternatív lehetőséget jelentenek az olyan eljárások, mikor egy racém keverékből indulunk ki, és utólag szelektíven szüntetjük meg az eredetileg már meglévő kiralitáscentrumot. 2005-ben Mohr, Behenna, Harned és Stoltz a Caltech kutatói definiálták a „sztereoblatív” fogalmát²⁰, mely az ablatív (cselekedet vagy folyamat melynek célja valaminek az elvitele, eltávolítása) és a sztereo szavakból keletkezett, és egy királis molekula akirálissá történő átalakítását jelenti. Azonban látva az ilyen folyamatok jelentőségét az enantioszelektív kémiai átalakításokban kiegészítették a fogalmat olyan reakciókra is, ahol egy meglévő kiralitáscentrum eltűnik ugyan, de a képződő molekulának nem kell teljesen akirálisnak lennie. A végső definíció tehát így hangzik: *A sztereoblatív olyan kémiai folyamat, mely során egy meglévő kiralitáscentrum eliminálódik*²¹.

Ha megvizsgáljuk a katalitikus enantioszelektív sztereoblatív reakciókat, akkor két csoport különíthető el. Az egyik esetben a sztereoblatív lépés az enantioszelektív reakciólépés, míg a másikban a sztereoblatív lépés megelőzi az enantioszelektív átalakítást. Az első esetben a katalizátor szelektíven reagál az egyik enantiomerrel, vagy a szubsztrát enantiotóp csoportjával (ebbe a csoportba tartozik például a kinetikus rezolválás). Ráadásul, hogy az enantiomerek elválasztására ne legyen szükség, valamint a veszteség se legyen olyan nagy, a sztereoblatív technikák esetén lehetséges a képződött akirális termék visszaalakítása a kiindulási racém terméké.

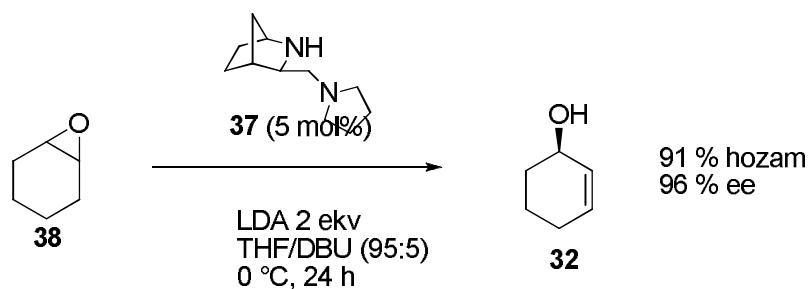
A definíció megalkotói példát is mutattak a sztereoblatívra. Oxidatív kinetikus rezolválással sikerült enantiotiszta szekunder alkoholt előállítaniuk, ugyanis a racém 1-feniletanol (**29**) esetében a [Pd(nbd)Cl₂] (nbd=norbornadién) (**30**) és (-) sparetin (**31**) katalizálta oxidáció során csak a (+) enantiomer oxidálódott a **18** ketonná, a visszamaradó (-)-**29** alkohol 99 %-os enantiofeleslegűvé dúsult²² (12. ábra). A mechanisztikus és a számításhoz vezető vizsgálatok²³ alapján az enantioszelektív lépés a Pd-alkoxidról történő β-hidrid elimináció, tehát a C-H kötés hasadása miatt beszélhetünk sztereoblatívra. Napjainkig számos szekunder alkoholt rezolváltak hasonló módon, a képződött keton redukálásával pedig az elméleti 50 %-hoz képest növelni tudták a konverziót is. Noyori és munkatársai redukatív kinetikus rezolválásra is tudtak példát mutatni, ahol a ciklohex-2-én-1-ol (**32**) kettőskötését telítették H₂ gázzal [((S)-BINAP)Ru(OAc)₂] (**33**) katalizátor mellett²⁴. Ekkor a képződő ciklohexanol (**34**)

szimmetrikus volta miatt veszíti el kiralitását. Bár nincs egyszerű módja a képződött ciklohexanol (**34**) visszaalakításának, a folyamat komplementerként szolgálhat az oxidatív kinetikus rezolválás számára.



12. ábra: Enantiotiszta szekunder alkohol előállítása oxidatív kinetikus rezolválással

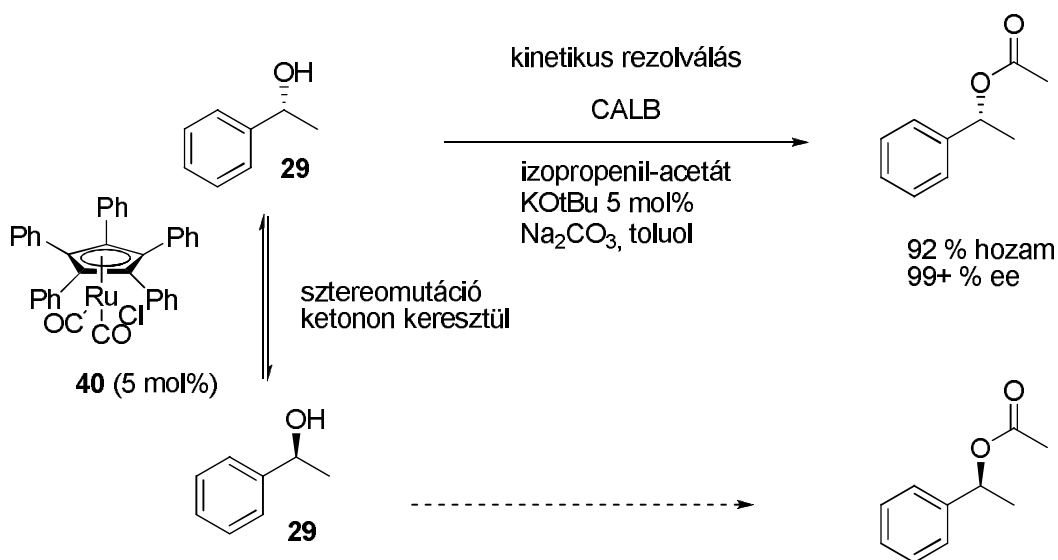
Szimmetrikus molekulából kiindulva 50 %-nál nagyobb hozam is elérhető visszaforgatás nélkül. Stoltz és Ferreira közleményében a **35** mezo diolt deszimmetralizálták Pd katalizálta oxidáció során, és 72 % hozammal (valamint 95%-os *ee*-vel) kapták meg végtermékként a (+)-**36** ketoalkoholt²². Andersson és Södergren pedig olyan reakciókat írtak le, melyben a **37** királis diamin katalizál egy epoxid átrendeződést allil-alkohollá²⁵. Ciklohexén-oxidot (**38**) 5 mol% **37** diaminnal, lítium-diizopropilamid (**39**) - mint sztöchiometrikus bázis - jelenlétében reagáltatva a 96%-os *ee*-vel keletkezett az (R)-2-ciklohexenol (**32**). Az egyik enantiotóp proton szelektív eltávolítása jelenti ebben az esetben az adott kiralitáscentrum megszűnését (13. ábra).



13. ábra: Enantiotiszta 2-ciklohexenol (32) előállítása ciklohexén-oxidból (38)

A sztereoablátív enantioszelektív reakciók másik típusa során a sztereoablátív lépést egy enantioszelektív kötés-kialakulás követi. Ekkor a kiindulási anyag mindkét enantiomerje akirális intermedierré alakul, amiből az enantiotiszta végtermék egy másik folyamat eredményeképpen keletkezik. Ebben az esetben a sztereoablátív lépés nem is lehet enantioszelektív, ugyanis ekkor jelentősen visszaesne a hozam. Erre tipikus példa racém alkoholok dinamikus kinetikus rezolválása. Bäcklund és munkatársai egy elegáns eljárást dolgoztak ki, melyben a **40** akirális fém katalizátor gyors racemizációt katalizál, és a

közttermék ketont a *Candida Antarctica* Lipáz B enzim sztereoselektíven acilezi²⁶. Fontos, hogy a racemizáció sebessége nagyobb legyen, mint az acilezés sebessége, hogy a reakció során végig fennmaradjon az alkohol enantiomerek 1:1 aránya, ami szükséges az enzimatiszikus rezolváláshoz. A **40** Ru katalizátor és az enzim együttes hatása azt eredményezi, hogy a hozam nagyobb lehet, mint 50 %. Azonban az ilyen rendszerek meglehetősen ritkák, ugyanis kicsi az esélye annak, hogy a két katalitikus reakció tolerálja egymást (14 ábra)



14 .ábra: Fenil-etilalkohol (29) dinamikus kinetikus rezolválása

A katalizátorok inkompatibilitásának elkerüléséhez, olyan katalizátorrendszert kell találnunk, ami képes egyszerre katalizálni a sztereooblatív lépést és az enantioszelektív kötésképződést. Williams és Adair leírtak egy Ru katalizátort, ami képes a nem szelektív sztereooblatív oxidáció után enantioszelektíven redukálni²⁷. A racém szekunder alkoholból akirális keton keletkezik, ugyanis az *in situ* képződött katalizátor komplexben a ciklohexanon hidrogén akceptorként viselkedik. Az akirális ketont H₂ gázzal redukálva kiváló hozammal és nagy enantiotisztasággal kapjuk vissza a szekunder alkoholt. Trost és Ariza olyan reakciót írtak le, amiben az elektrofil, és a nukleofil ágens is racém termék²⁸. Az elektrofil sztereoobláció folytán akirális η³-allil ligandummá alakul, ami a Pd-hoz kötődik. A sztereooblatív módon deprotonált azalaktan ezt támadja meg, és a végtermék kiváló enantio- és diasztereoselektivitással képződik. Hénin és Muzart olyan fém-mentes sztereooblatív reakciót fedezett fel, melyben fény iniciált Norris II típusú fragmentáció segítségével távolítják el a kiralitáscentrumot a tetralon molekulájából²⁹. Az intermedier enolt

aminoalkohol segítségével tautomerizálják enantioszelektíven, így az aminoalkohol finomhangolásával módosítható a hozam és az enantioszelektivitás.

Habár napjainkban az enantioszelektív katalízis a prokirális szubsztrátokon létrehozott új kiralitáscentrumokra fókuszál, jó néhány példán keresztül igazolható az is, hogy nem ez az egyetlen járható út, hanem a királis molekularészek szelektív lebontására is alapozhatunk aszimmetrikus szintetikus alkalmazást. Ez utóbbi nyilvánvaló előnyei közé tartozik, hogy könnyen hozzáférhető racém, vagy mezo formákból indul ki, a melléktermékek általában könnyen visszaforgathatóak, és lehetőség van az enantiokonvergens katalízis mellett az enantiodivergens szintézisekre is.

Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki a szakirodalomban a kénhidrogén szagtalan és biztonságosabb alternatívájaként leírt dialkil-ditiofoszfátok és dialkil-tiofoszfátok előállítását és vizsgálatát organokatalitikus aszimmetrikus Michael addíciókban.

A tiszta dialkil-tiofoszforsavat nukleofil addícióban α,β -telítetlen oxovegyületekkel terveztük reagáltatni. Modellvegyületként a kalkont (benzilidén-acetofenon) választottuk. Az említett reakció során célunk volt az addíció enantioszelektív megvalósítása, így ugyanis olyan kéntartalmú vegyületet állítható elő, melyben a kénatom sztereocentrumhoz kapcsolódik. Azért fontos ilyen molekulákat előállítani, mert számos kéntartalmú gyógyszer- és vegyiparban értékes molekula előállítása során lehetne alkalmazni építőelemként hasonló vegyületeket, így távlati céljaink között szerepel ilyen molekulák szintézise. Valamint mivel a dialkil-tiofoszfát részlet jó távozó csoport, funkcionálizálás során új aszimmetrikus vegyületek nyerhetőek.

Az aszimmetrikus lépést organokatalizátor segítségével terveztük végrehajtani, ezért célul tűztük ki a reakció vizsgálatát trietil-szilil-védett Jørgensen–Hayashi-katalizátorral (**43**), dihidrokinin-tiokarbamiddal (DQT, **44**), négyzetamid alapú katalizátorral (QNB, **46**), valamint **20** Takemoto-katalizátorral.

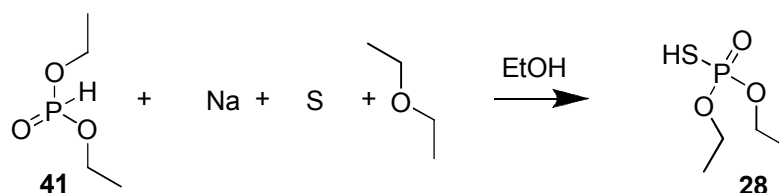
Munkánk során azonban kiderült, hogy ezek a katalizátorok nem teszik enantioszelektívvé a Michael addíciót. Viszont a Jørgensen-katalizátor (**43**) kivételével képesek egy aszimmetrikus sztereoblatív reakcióban visszabontani az egyik enantiomert, így magas enantioszelektivitással érhető el a másik enantiomer.

A tapasztalt eredmények figyelembe vételével célul tűztük ki a felismert sztereoblatív reakció vizsgálatát, a folyamat optimális paramétereinek meghatározását, valamint az alkalmazható szubsztrátok körének feltérképezését.

Eredmények

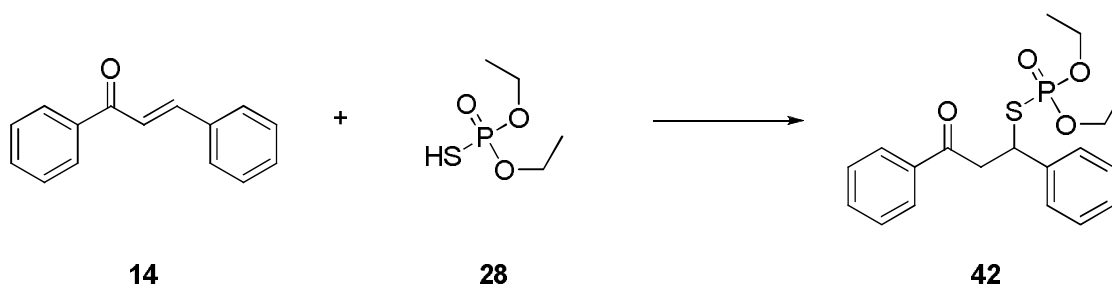
A dietil-tiofoszforsav (28) előállítása és reakciója kalkonnal (14)

A dietil-tiofoszforsav (28) gyakorlatilag a kénhidrogén biztonságosabb és könnyebben kezelhető alternatívája. Egyrészt szagtalan vegyület, másrészt sem savas, sem lúgos körülmények között nem bomlik. Levegőn, hűtés nélkül hosszú ideig eltartható észlelhető bomlás nélkül. Ezenkívül könnyen előállítható több grammos méretben dietil-foszfítból (41) kén és nátrium segítségével (1. egyenlet). ^1H és ^{31}P NMR alapján tisztán kaptuk meg a kívánt terméket 75 %-os kitermeléssel.



1. egyenlet: Az O,O-dietil-tiofoszforsav (28) előállítása

A dietil-tiofoszforsavat (28) elsősorban Michael-addíciós reakciókban terveztük felhasználni, így a kalkonnal (benzilidén-acetofenon) (14) végbemenő reakcióját kezdtük el vizsgálni. Elsőként az Uneo és kutatócsoportja által kalkonra (14) és dietil-ditiofoszforsav-észterre (25) leírt receptet követtük¹⁶. Az ott tapasztalt 88 %-os hozam helyett azonban csak 10-15 %-os konverziót mértünk ^{31}P NMR alapján. Megpróbáltuk a reakció gázkromatográfiás követését is, azonban ez a módszer nem alkalmas a reakció követésére, mert a képződő Michael-addukt (42) a vizsgálati körülmények közt elbomlott. Mivel ^{31}P NMR segítségével kitűnően követhető a reakció, ezért nem próbálkoztunk másik gázkromatográfiás módszer kidolgozásával.



2. egyenlet: Az O,O-dietil-tiofoszforsav (28) addíciója kalkonra (14)

További vizsgálataink elvégzéséhez a racém Michael-adduktból (**42**) több grammos mennyiséget készítettünk. A feldolgozását az irodalom alapján végrehajtva - 1 mol/dm³-es NaHCO₃-oldattal mosva, a reakcióelegyet oszlopkromatográfiával tisztítva – 38 %-os hozammal sikerült a racém **42**-ot előállítanunk (a konverzió ³¹P NMR alapján 56 % volt).

Felvetődött, hogy a folyamat egyensúlyra vezet, és ez az oka annak, hogy nem sikerült magasabb konverziót elérni. A hőmérséklet hatásának vizsgálatára elindítottuk a reakciót 0°C-on és -20 °C-on is. Azonban mindkét esetben azt tapasztaltuk, hogy a reakciónak csak a sebessége csökken, de a konverzió nem lépi át a szobahőmérsékleten mért értéket. Tehát, ha egyensúlyi is a folyamat, a hőmérséklet egyensúlyt befolyásoló hatása sokkal kevésbé érződik, mint a reakciósebességet csökkentő hatása.

A dietil-tiofoszforsav (**28**) mennyiségének hatását szeretnénk volna a következő lépésben feltérképezni. A módosított Jørgensen-katalizátor (**43**) (szerkezet a 15. ábrán) mellett más-más tiofoszforsav-észter arányt alkalmaztunk (1. táblázat), míg a kontroll reakcióban nem volt katalizátor. Meglepődve tapasztaltuk, hogy a katalizátor nélküli reakció a gyorsabb. Katalizátor nélkül, 3 ekvivalens tiofoszforsav-észter mellett 2 nap alatt 87%-os konverziót értünk el, míg katalizátorral ez az adat 68 % volt. 5 ekvivalens tiofoszforsav-észter alkalmazásával sikerült a katalizátor mellett is elérni a teljes konverziót 2 nap alatt azonban enantioszelektivitást nem tapasztaltunk, *racém termékelegyet kaptunk*.

1. táblázat: A dietil-tiofoszforsav (28**) feleslegének hatása a ³¹P NMR alapján számolt konverzióra. A kihúzott pontoknál mérés nem történt.**

Sorszám	Katalizátor	Tiofoszforsav felesleg	Konverzió (%)		
			3 óra	1 nap	2 nap
1a	Jørgensen 43	1,5	8	10	24
1b	nincs		13	29	-
2a	Jørgensen 43	2	13	30	42
2b	nincs		16	32	-
3a	Jørgensen 43	3	28	47	63
3b	nincs		44	54	87
4a	Jørgensen 43	5	58	83	100
4b	nincs		61	100	-

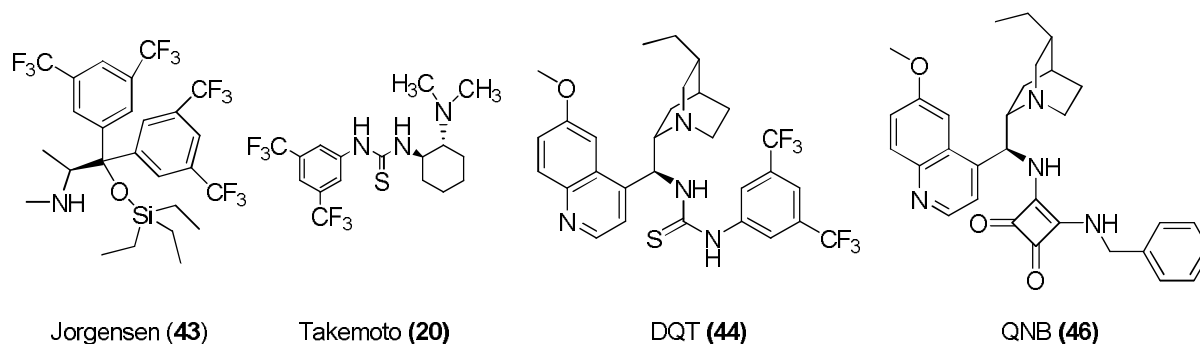
Michael-addíció tiokarbamid alapú katalizátorokkal

A szekunder amin típusú Jørgensen-katalizátorral elvégzettekhez hasonló kísérletsorozatot hajtottunk végre tiokarbamid alapú DQT (**44**) (szerkezet a 15. ábrán) és annak didehidrogénezett változata a kevésbé bázikus DDQT (**45**) jelenlétében. Ekkor azt tapasztaltuk, hogy a DQT (**44**) még a Jørgensen-katalizátorhoz (**43**) képest is jobban lassítja a reakciót. A két tiokarbamid-alapú katalizátort összehasonlítva az derült ki, hogy a kevésbé bázikus katalizátor kevésbé lassítja a folyamatot (2. táblázat). Megmértük mindkét katalizátorral az esetleges enantioszelektivitást, de sajnos nem kaptunk számottevő *ee* értéket.

2. táblázat: A dietil-tiofoszforsav (**28**) feleslegének hatása a ³¹P NMR alapján számolt konverzióra

Sorszám	Katalizátor	Tiofoszforsav felesleg	Konverzió (%)		
			3 óra	1 nap	2 nap
1	DQT 44	1,5	3	4	6
2	DQT 44	2	4	11	22
3	DQT 44	3	11	32	47
4	DQT 44	5	35	74	80
5	DDQT 45	2	7	16	28

A fentiekben tapasztalt előnyös sav-bázis hatás miatt megpróbáltuk sav kokatalizátor alkalmazásával további konverziónövelést elérni. Az irodalomban olyan organokatalitikus példa található, amelyben sav hozzáadásával nőtt a reakciósebesség³⁰. Azonban a Jørgensen-katalizátor (**43**) mellett hozzáadott sav (0,25 ekvivalens) esetén még lassabb lett a reakció, alacsonyabb kokatalitikus sav (0,05 ekvivalens) esetén pedig nem volt számottevő változás.



15. ábra: Az alkalmazott katalizátorok szerkezete

A négyzetamid tartalmú, tiokarbamid alapú QNB (**46**) katalizátorral (szerkezet a 15. ábrán) is megpróbáltuk a reakciót aszimmetrikussá tenni. A katalizátor a DQT-hez (**44**) hasonló mértékben lassította a reakciót, de nem tette enantioszelektívvé. Párhuzamos kísérletben a szintén tiokarbamid alapú *R,R*-Takemoto-katalizátort (**20**) is kipróbáltuk (szerkezet a 15. ábrán). Ekkor 1 nap után biztató 13 %-os *ee*-t tapasztaltunk. A reakcióelegyet hosszabb ideig - egy hétvégére - keveredni hagytuk, és a következő hét elején 96 %-os *ee*-t mértünk, bár a konverzió közben nem nőtt. Feldolgozás után, alacsony konverzióval, de tisztán kaptuk meg a **42** adduktot és az enantioszelektivitás nagyobb, mint 95 % volt.

Az aszimmetrikus sztereoblatív reakció vizsgálata

A Takemoto-katalizátorral (**20**) elért eredmények azt mutatták, hogy a reakció lezajlása után nő az enantiomer felesleg. Ebből arra következtettünk, hogy a katalizátor az egyik enantiomert visszaalakítja, de az addíciós reakció zajlik továbbra is és ezért nem csökken a konverzió. Ennek vizsgálatára olyan kísérleteket terveztünk, melyben racém adduktot (**42**) mértünk össze katalizátorokkal. NMR-es és HPLC-s vizsgálattal kimutattuk, hogy képződött kalkon (**14**) és dietil-tiofoszforsav (**28**) a kevertetés során, tehát valóban van valamekkora visszaalakítás. Takemoto- (**20**), a DQT (**44**) és a QNB (**46**) katalizátorok esetében azt tapasztaltuk, hogy 5, 10 illetve 20 % katalizátor alkalmazásakor, az *ee* értéke rendszerint 5, 12 illetve 23 %. Ha adagoltuk feleslegben dietil-tiofoszforsavat (**28**), akkor érdekes módon 3-4 %-os *ee*-t tapasztaltunk. Megfigyelésünket azzal magyaráztuk, hogy a királis katalizátor gyakorlatilag királis reagensként viselkedik, így a katalizátor töltetnek megfelelő mértékben képes az egyik enantiomer átalakítani. Ezért kaptunk a katalizátor töltettel arányos *ee*-t. A dietil-tiofoszforsav (**28**) viszont sót képez a királis bázissal, így rontja az *ee*-t.

Ekkor 100 %-os töltettel valósítottunk meg reakciókat, azonban DQT (**44**) és Takemoto- (**20**) katalizátorok esetén már VRK alapján is látható volt, hogy mindkét enantiomerrel reagáltak a katalizátorok, így a **42** mennyisége jelentős mértékben lecsökkent. A megmaradó terméket, azonban 90 %-os enantiomer felesleggel kaptuk meg. QNB katalizátor (**46**) esetén nem csökkent látványos módon az addukt mennyisége, azonban az *ee* is alacsonyabb volt. De 10 nap kevertetés után itt is sikerült 90 %-os *ee*-t elérni. Ez utóbbi eredmény alapján a továbbiakban egy szilárd hordozóra kötött QNB katalizátorral átfolyósos (flow) kísérletet is érdemes lesz végezni.

A következő kísérletben 50 % katalizátor töltettel végeztük a reakciót. Ekkor azt vártuk, hogy csak az egyik enantiomer bomlik el, és VRK alapján valóban nem fogyott el a kiindulási **42** Takemoto- (**20**) és DQT (**44**) esetében gyorsan lezajlik a reakció, a QNB (**46**) esetén azonban több nap kellett a jó enantioszelektivitás kialakulásához (3. táblázat).

3. táblázat: 50 %-os katalizátor töltet esetén mért ee értékek

Sorszám	Katalizátor	Katalizátor töltet (%)	1 óra (ee %)	3 nap (ee %)	10 nap (ee %)
1	Takemoto (20)	50	62	65	70
2	DQT (44)	50	79	83	90
3	QNB (46)	50	2	3	60

Ekkor azt gondoltuk, hogy azért függ a katalizátor mennyiségétől az ee, mert királis bázisként reagál az egyik enantiomerrel és az eliminálódó tiofoszforsavat megköti, de nem disszociálnak, így a katalizátor nem tud újabb molekulával reagálni. Az az ötletünk támadt, hogy ha a toluolos fázis alatt egy lúgos vizes fázis lenne, akkor abban regenerálódhatna a katalizátor, és alacsonyabb katalizátor töltettel lehetne magas enantioszelektivitást elérni. Ezen kísérletek eredményeit a 4. táblázatban foglaltuk össze

4. táblázat: Kétfázisú rendszerrel végzett kísérletek eredménye. A szerves fázis toluol volt, a katalizátor töltet 10 %, és szobahőmérsékleten kevertettük. A dőlttel szedett esetekben a visszamaradó **42** mennyisége nagyon kevés volt, ahol pedig nincs adat, ott a kiindulási **42** teljes egésze visszaalakult.

Katalizátor	Vizes fázis	5 perc (ee %)	15 perc (ee %)	1 óra (ee %)	3óra (ee %)	1 nap (ee %)
Takemoto (20)	telített NaHCO ₃ -oldat	9	23	82	99<	-
DQT (44)		12	31	92	99<	-
Takemoto (20)	0,5 ekv NaHCO ₃	8	19	45	89	99<
DQT (44)	0,5 ekv NaHCO ₃	11	20	48	86	96
DQT (44)	1 ekv NaHCO ₃	13	29	68	99	-
DQT (44)	2 ekv NaHCO ₃	14	32	78	98	-

. Megpróbáltuk a vizes fázist különböző pH-jú foszfát pufferrel helyettesíteni, de csak 10 és 20 % közötti ee-t kaptunk. A legbiztosabb eredményt Takemoto-katalizátor (**20**) jelenlétében

0,5 ekvivalens NaHCO₃-tartalmú vizes fázis adta, ennél méretnövelést is végrehajtottunk, és fél grammos méretben is 95 %-os *ee*-t kaptunk, a hozam pedig 40 % volt.

A reakciókörülmények optimalizálása

A működő kétfázisú rendszerben (10% Takemoto-katalizátor, NaHCO₃ bázis) megvizsgáltuk a különböző oldószerek hatását az aszimmetrikus reakcióra. A vízzel nem elegyedő oldószerek közül a teljesség igénye nélkül az alábbi 6-ot választottam ki.

A táblázatban látható, hogy a kezdeti választásunk a toluol volt a legjobb. Ez nem teljesen meglepő, ugyanis laboratóriumunkban korábban is jól mentek ezekkel a katalizátorokkal a reakciók toluolban, valamint ezt a tényt irodalmi analógia is alátámasztja⁷. Észrevehető, hogy az oldószer polaritásának növekedésével csökken az enantioszelektivitás mértéke. Ez azzal magyarázható, hogy a megoszlás miatt ekkor kerül a legkisebb mennyiségű addukt **42** a vizes fázisba, így ekkor nem reagál a NaHCO₃-tal, azaz sokkal kevésbé érvényesül az akirális bázis enantioszelektivitást rontó hatása.

5. **táblázat: A különböző oldószerek hatása a visszamaradó 42 *ee* értékére I.** A vizes fázis 0,5 ekv NaHCO₃-at tartalmazott, szobahőmérsékleten kevertetem, 10 mol% Takemoto-katalizátor (**20**) jelenlétében.

Oldószer	15 perc (<i>ee</i> %)	1 óra (<i>ee</i> %)	3óra (<i>ee</i> %)	1 nap (<i>ee</i> %)
toluol	19	45	89	95+
Cl-benzol	10	48	69	79
ciklohexanol	4	11	14	29
dietil-éter	7	44	54	61
etil-acetát	5	30	46	63
diklórmétán	8	34	52	73
kloroform	5	27	44	72

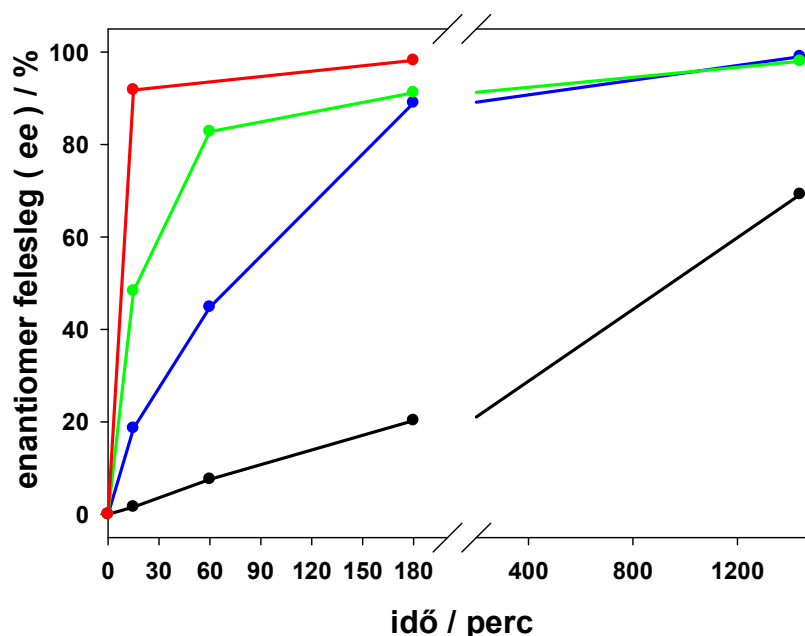
Megvizsgáltuk vízzel elegyedő oldószerekkel is a reakció enantioszelektivitását. Párhuzamos kísérletek során az egyik esetben a szerves oldószer és a víz aránya 1:1 volt, míg a másokban éppen annyi víz volt, hogy a kiindulási Michael-addukthoz képest ekvivalens bázis feloldódjon (ez 9:1-es szerves oldószer víz arányt jelentett).

6. táblázat: A különböző oldószerek hatása a visszamaradó 42 ee értékére II. Bázisként 0,5 ekv NaHCO₃-at alkalmaztam, szobahőmérsékleten kevertettük, 10 mol% Takemoto-katalizátor (20) jelenlétében.

Oldószer	Szerves oldószer : víz	15 perc (ee%)	1 óra (ee%)	3 óra (ee%)	1 nap (ee%)
metanol	1:1	-	-	-	49
	9:1	16	42	55	58
aceton	1:1	-	-	-	50
	9:1	4	13	26	38
acetonitril	1:1	-	-	-	59
	9:1	8	17	24	44

Megfigyelhető, hogy egyik esetben sem kapunk 60 %-nál jobb ee-t, valamint érdekes módon a metanol az egyetlen, mely esetén a kevesebb víz kedvez a reakció enantioszelektivitásának.

Természetesen megvizsgáltuk a hőmérséklet hatását a reakcióra. A mért értékeket grafikonon ábrázoltuk.



16. ábra: A hőmérséklet hatása a visszamaradó 42 ee értékére. A szerves oldószer toluol volt, a vizes fázis 0,5 ekv NaHCO₃-at tartalmazott, szobahőmérsékleten kevertetem, 10 mol% Takemoto-katalizátor (20) jelenlétében. Pirossal a 90°C-on, zölddel az 50 °C-on, kékkel a szobahőmérsékleten és feketével a 0 °C-on mért értékek szerepelnek.

A grafikonon jól látható, hogy a hőmérséklet emelésével gyorsul a reakció, azonban 1 nap alatt már szobahőmérsékleten is eléri a maximális *ee*-t. Ahhoz, hogy számottevően meggyorsítsuk a reakciót, a hőmérsékletet 90 °C-ra kellene emelni, ahol viszont az addukt (**42**) bomlásnak van kitéve, ezáltal alacsonyabb konverzió értékeket kapnánk.

A kétfázisú rendszernek azonban számos hátránya ismeretes, melyek főleg a méretnövelés során jelentkeznek. Például a keveréssel elért homogenitást egyre nehezebb biztosítani, valamint a hőcsere lehetősége is korlátozódik. Ezért megvizsgáltuk, hogy működik –e a sztereoablatív reakció szerves bázisokkal egyfázisú rendszerben. Azonban, ahogy az 7. táblázatból is kiderül, nem sikerült számottevő enantioszelektivitást elérni.

17. táblázat: A különböző bázisok hatása a visszamaradó 42 *ee* értékére. Az oldószer toluol volt, szobahőmérsékleten kevertetem, 10 mol% Takemoto katalizátor (**20**) jelenlétében

Alkalmazott bázis	15 perc (<i>ee</i> %)	1 óra (<i>ee</i> %)	3 óra (<i>ee</i> %)	1 nap (<i>ee</i> %)
0,5 ekv TBD	4	6	9	10
0,5 ekv DBU	1	1	1	1
0,5 ekv 4-metoxi-anilin	<1	<1	<1	1
0,5 ekv anilin	<1	1	1	1
0,5 ekv n-propilamin	14	20	21	23
0,5 ekv tercbutilamin	8	8	9	10
0,5 ekv dietil-amin	7	8	9	10
0,5 ekv TEA	15	24	-	49
0,5 ekv TEA	16	21	-	42
0,75 ekv TEA	6	15	29	50
1 ekv TEA	5	18	29	18
2 ekv TEA	7	22	-	-

A különböző paraméterek hatásainak vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a **42** aszimmetrikus sztereoablatív rezolválása során elérhető 95 %-osnál nagyobb enantiomer felesleg. A legoptimálisabb rendszer kétfázisú, melyben a szerves fázis toluolos, ebben oldódik a katalizátor (**20**), valamint a **42**. A vizes fázis 0,5 ekvivalens NaHCO₃-at tartalmaz. Szobahőmérsékleten 1 napot kevertetve a kívánt enantiotisztaság elérhető.

További vizsgálatainkban a reakció szubsztrát specifikusságát szeretnénk jellemezni. Ehhez a benzilidén-aceton (**47**) és dietil-tiofoszforsav (**28**) reakciójából nyert Michael-adduktot (**48**) is előállítottuk. A szakirodalom alapján a dietil-tiofoszforsavnál (**28**) erősebb reagens a két kénatomot tartalmazó változata, a dietil-ditiofoszforsav (**25**), ezért munkánk során ez utóbbit is előállítottuk. Uneo cikke¹⁶ alapján ezt is reagáltattuk kalkonnal (**14**), de ebben az esetben is a leírtnál alacsonyabb kitermeléssel sikerült előállítani a Michael-adduktot (**49**).

A két előállított Michael-addukt aszimmetrikus sztereooblatív reakcióját is vizsgáltuk, a korábbi optimalizált körülményeket alkalmazva (8. táblázat). Megállapítottuk, hogy az alkalmazott körülmények erre a két vegyületre nem optimálisak, ugyanis a **49** esetében 1 nap alatt a teljes mennyiség elbomlott, míg a **48** esetében az *ee* értéke minimális volt.

8. **táblázat: Optimalizált körülmények között végzett kísérletek eredménye.** A dőlttel szedett esetekben a visszamaradó Michael addukt mennyisége nagyon kevés volt, ahol pedig nincs adat, ott a kiindulási Michael addukt teljes egésze visszaalakult.

Szubsztrát	15 perc (<i>ee</i> %)	1 óra (<i>ee</i> %)	3óra (<i>ee</i> %)	1 nap (<i>ee</i> %)
49	47	83	97	-
48	<1	<1	<1	6

A toluol-os-vizes kétfázisú rendszerben 0,5 ekvivalens NaHCO₃-tal tehát elő tudtuk állítani enantiotiszta **42** adduktot. Megpróbáltuk Uneo cikke¹⁶ alapján a képződött tiofoszforsav-kalkon **42** addukt redukálását. 0 °C-on nátrium-borohidriddel és NMR alapján tiszta anyagot (**50**) kaptunk 92 %-os hozammal. A reakció során a kiralitás centrum megőrződött, racemizáció nem történt, az *ee* 95 % felett maradt. Ezáltal tehát megteremtettük a lehetőséget a 2,4 difenil-tietánok enantiotiszta szintézisére.

Összefoglalva elmondható, hogy újsztereooblatívorganokatalitikus eljárást dolgoztunk ki, melyben bifunkcionálistiokarbamid típusú katalizátor segítségével magas enantiomertisztaságú Michael-adduktot állítottunk elő.

Összefoglalás

A kis szerves molekulákat katalizátorként alkalmazó organokatalízis az átmenetifém-komplexeket használó fémorganikus kémia, és az enzimes katalízis mellett a harmadik lehetőség enantiotiszta anyagok katalitikus előállítására. Munkánk során egy, az organokatalízis területén még ismeretlen aszimmetrikus sztereoablatív reakciót figyeltünk meg, és alapvető célkitűzésként ennek a jellemzése volt a célunk.

Sikeresen előállítottuk a kalkon (**14**) és a dietil-tiofoszforsav (**28**) racém Michael-adduktját (**42**). Munkánk során azonban kiderült, hogy a Jørgensen-katalizátor (**43**) és a különböző tiokarbamid típusú katalizátorok (**20**, **44**, és **46**) nem teszik enantioszelektívvé a Michael addíciót. Azonban a tiokarbamid típusú katalizátorok képesek egy aszimmetrikus sztereoablatív reakcióban visszabontani az egyik enantiomert, lehetővé téve különböző Michael-adduktok nagy enantioszelektivitású előállítását.

A különböző paraméterek hatásainak vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy az optimális reakciókörülmények az enantiotiszta Michael- addukt **42** előállítására az alábbiak:

- tiokarbamid alapú Takemoto-katalizátor (**20**)
- kétfázisú rendszer, ahol a szerves fázis toluol melyben a katalizátor (**20**) és az addukt (**42**) oldódik
- a vizes fázis 0,5 ekvivalens NaHCO₃-at tartalmaz
- szobahőmérsékleten 1 nap reakcióidő

A szintén sikeresen előállított további két Michael addukt (**48** illetve **49**) aszimmetrikus sztereoablatív reakcióját is vizsgáltuk, a korábbi optimalizált körülményeket alkalmazva. Megállapítottuk, hogy a reakció enantioszelektívvé tehető, de a korábban alkalmazott körülmények további finomhangolása szükséges.

Szintén megállapítottuk, hogy a **42** Michael addukt továbbalakítható alkohollá, úgy hogy enantiotisztaságát megőrzi.

Összességében tehát kijelenthető, hogy munkánkkal egy új aszimmetrikus sztereoablatív módszert fejlesztettünk ki, mely lehetőség nyújt β -szubsztituált oxovegyületek királis szintézisére.

Kísérleti rész

A kísérletek során felhasznált eszközök és anyagok

Az NMR spektrumok Varian 200 spektrométeren készültek, a kémiai eltolódás értékeket (δ) ppm-ben adtuk meg. Standardként a deuterált oldószer maradék jelét alkalmaztuk ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) a ^1H -NMR spektrumokban. A ^1H -NMR spektrumok leírásában a következő jelöléseket használtuk a multiplicitás jelölésére: s, szingulett; d, dublett; t, triplett; m, multipllett; bs, széles jel. A ^{31}P -NMR spektrumok esetében standardot nem használtunk, a mennyiségi információkra a csúcsok alatti területek arányaiból következtettünk.

Az enantiomer felesleg (*ee*) értékeket királis, normál állófázisú HPLC-vel határoztuk meg Daicel Chiralpak IB oszlopot alkalmazva (3 μm -es pórusméret, 0,46 cm-es átmérő, 15 cm-es hossz). Eluensként hexán-etanol elegyet alkalmaztunk, az elválás minden esetben alapvonali volt.

A kromatográfiás tisztítások jelentős részét a Teledyne ISCO gyártó *CombiFlash* Rf200 UV / VIS flash-kromatográfán hajtottuk végre.

Kereskedelmi forgalomban kapható vegyszereket további tisztítás nélkül használtam. A szintézisek során technikai oldószereket használtam, a HPLC-s mérésekhez pedig a Promochem® megfelelő tisztaságú termékeit alkalmaztam.

Általános eljárások

Dialkil-tiofoszforsav észterek szintézise: A megfelelő dialkil-foszfítot (0,20 mol) elegyítjük dietil-éterrel (60 ml), és etanollal (60 ml) egy kétnyakú lombikban. Refluxhűtőt szerelünk rá, majd elkezdjük adagolni a fényes felületű apró Na (0,20 mol) darabkákat. A felmelegedett elegyet visszahűtjük szobahőmérsékletűre, majd 1 óra alatt hozzáadagoljuk a ként (0,25 mol). A kapott sárgás szuszpenziót két óráig kevertetjük, majd leszűrjük. Vákuumbepárlás után a kapott fehér anyagot kis mennyiségű vízben feloldjuk, majd tömény sósavat adunk hozzá. A kapott oldatot dietil-éterrel 3-szor kirázzuk, majd a szerves fázist 3-szor vízzel mossuk. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottuk, majd bepárlás után halványsárga szagtalan olajat kapunk.

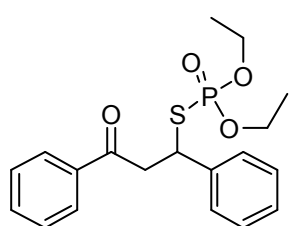
Dialkil-ditiofoszforsav észterek szintézise: Kétnyakú gömblombikra gázvezető csövet szerelünk, aminek a végét hypo-oldatba vezetjük. Bemérünk 70 mmol-t az adott alkoholból, majd az oldalszáron gyorsan hozzáadagolunk 20 mmol difoszfor-pentaszulfidot. 70 °C-on tartva 3 órán át kevertetjük. A visszamaradó szilárd anyagot kiszűrjük, majd a kapott folyadékot vákuumbepároljuk, miután halványsárga olajat kapunk.

Tiofoszforsav észterek Michael-addíciója α,β -telítetlen oxovegyületekre: Feloldunk 20 mmol telítetlen oxovegyületet 15 ml toluolban, majd 40 mmol tiofoszforsav észtert adunk hozzá. 3 napon keresztül keveredni hagyjuk. Ha az alkalmazott tisztítási módszer érzékeny a savra akkor a tiofoszforsav feleslege 1,0 M-os NaHCO_3 -oldattal eltávolítható. Kromatográfiás tisztítás után sárga folyadékot, vagy szilárd anyagot kapunk.

O,O-dialkil-S-3-oxo-1,3-difenilpropilfoszforotioát kinetikus rezolválása: 3,0 mmol foszforotioátot feloldunk 6,0 ml toluolban. Hozzáadjuk a 0,30 mmol katalizátort, majd 6,0 ml desztillált vizet, végül pedig 1,5 mmol NaHCO_3 -at. A kétfázisú rendszer intenzíven kevertetjük 1 napig szobahőmérsékleten. Kromatográfiás tisztítás után magas enantiomer felesleggel kapjuk meg a visszamaradó Michael-adduktot.

***O,O*-dialkil-S-3-oxo-1,3-difenilpropilfoszforotioát borohidrides redukciója:** 0,26 mmol tiofoszforotioátot feloldunk 1,5 ml metanolban, és 0 °C-ra hűtjük. A NaBH₄ 0,39 mol-ját lassan kis adagokban adjuk a továbbra is jeges fürdőben lévő reakcióelegyhez. 15-20 perc kevertetés után telített NH₄Cl-oldattal pH=5-ig savanyítjuk a rendszert. Majd diklórmetánnal 3-szor kirázzuk a kapott oldatot. Szárítás után vákuumbepárlással kapjuk a végterméket.

Az újonnan előállított anyagok jellemzői



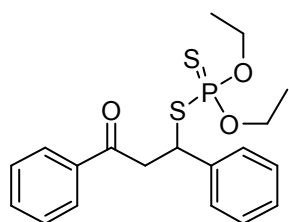
***O,O*-dialkil-S-3-oxo-1,3-difenilpropilfoszforotioát (42)**

Halványsárga, apró tű alakú kristályos anyag. Kitermelés: 38 %.

¹H-NMR δ(200 MHz, CDCl₃, 25 °C) = 7,9 (d, 2H); 7,2-7,6 (m, 8H); 5,0 (m, 1H); 3,9-4,1 (m, 4H); 3,6-3,8 (m, 2H); 1,3 (t, 3H); 1,1 (t, 3H) ppm

³¹P-NMR δ(200 MHz, CDCl₃, 25 °C) = 26,2 ppm

Retenciós idő HPLC-n: 4,5 perc, illetve 5,1 perc (hexán-etanol 90:10, 20 °C)



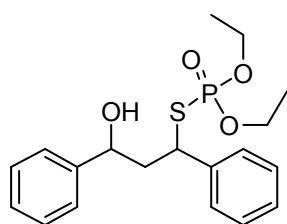
***O,O*-dialkil-S-3-oxo-1,3-difenilpropilfoszforoditioát (49)**

Halványsárga, apró tű alakú kristályos anyag. Kitermelés: 36 %.

¹H-NMR δ(200 MHz, CDCl₃, 25 °C) = 7,9 (d, 2H); 7,2-7,6 (m, 8H); 5,0 (m, 1H); 3,9-4,1 (m, 4H); 3,6-3,8 (m, 2H); 1,3 (t, 3H); 1,1 (t, 3H) ppm

³¹P-NMR δ(200 MHz, CDCl₃, 25 °C) = 88,7 ppm

Retenciós idő HPLC-n: 4,5 perc, illetve 5,1 perc (hexán-etanol 90:10, 20 °C)



***O,O*-dialkil-S-3-hidroxi-1,3-difenilpropilfoszforotioát (50)**

Halványsárga, amorf anyag. Kitermelés: 88 %.

¹H-NMR δ(200 MHz, CDCl₃, 25 °C) = 7,0-7,4 (m, 10H); 4,9 (t, 1H); 4,5 (m, 2H); 4,3 (dd, 1H); 4,0-4,2 (m, 2H); 3,7-3,9 (m, 2H); 2,7 (bs, 1H) 1,3 (t, 3H); 1,1 (t, 3H) ppm

³¹P-NMR δ(200 MHz, CDCl₃, 25 °C) = 28,6 ppm

Irodalomjegyzék

- (1) Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochemische Zeitschrift* **1912**, 7.
- (2) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- (3) Oku, J.-i.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229.
- (4) Juliá, S.; Guixer, J.; Masana, J.; Rocas, J.; Colonna, S.; Annuziata, R.; Molinari, H. *Journal of the Chemical Society. Perkin transactions 1* **1982**, 1317.
- (5) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423.
- (6) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47, 6138.
- (7) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.
- (8) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis - From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- (9) Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron letters* **1975**, 16, 4057.
- (10) Zhang, F.-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1097.
- (11) Helder, R.; Arends, R.; Bolt, W.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *Tetrahedron letters* **1977**, 18, 2181.
- (12) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 417.
- (13) Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 4111.
- (14) Kobayashi, N.; Iwai, K. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1823.
- (15) McDaid, P.; Chen, Y.; Deng, L. *Angewandte Chemie (International ed in English)*. **2002**, 41, 338.
- (16) Ueno, Y.; Yadav, L. D. S.; Okawara, M. *Synthesis* **1981**, 1981, 547.
- (17) Robertson, F. J.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2775.
- (18) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, 470, 245.
- (19) Maciągiewicz, I.; Dybowski, P.; Skowrońska, A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6057.
- (20) Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angewandte Chemie (International ed in English)*. **2005**, 44, 6924.
- (21) Mohr, J. T.; Ebner, D. C.; Stoltz, B. M. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, 5, 3571.
- (22) Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7725.
- (23) Nielsen, R. J.; Keith, J. M.; Stoltz, B. M.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7967.
- (24) Kitamura, M.; Kasahara, I.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 708.
- (25) Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10760.
- (26) Persson, B. A.; Larsson, A. L. E.; Ray, M. L.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1645.
- (27) Adair, G. R.; Williams, J. M. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2007**, 2608.
- (28) Trost, B. M.; Ariza, X. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, 36, 2635.
- (29) Henin, F.; Muzart, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1161.
- (30) Desforges, E.; Grysan, A.; Oget, N.; Sindt, M.; Mieloszynski, J.-L. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 6273.