



DISZUBSZTITUÁLT AMINOSAVAK ENANTIOSZELEKTÍV SZINTÉZISE FÁZISTRANSZFER KATALIZÁTOROK SEGÍTSÉGÉVEL

Richter Dóra¹, Fehér Zsuzsanna¹, Nagy Sándor¹, Huszthy Péter¹, Kupai József¹

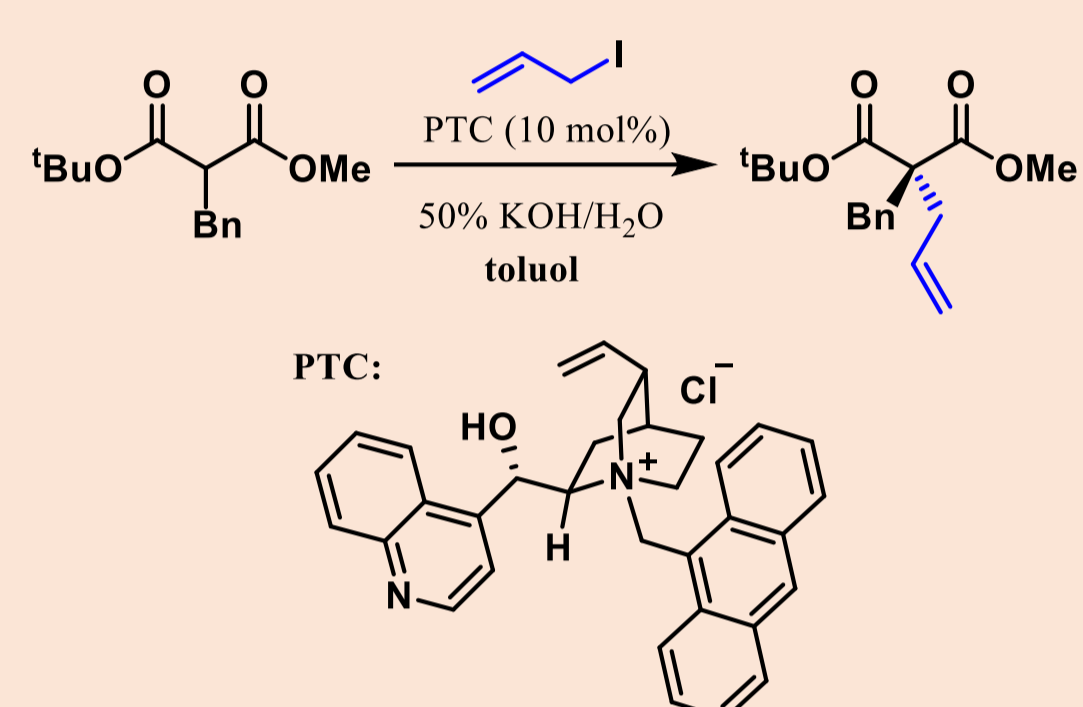
¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

I. Bevezetés

Az enantiomertiszta α,α -diszubsztituált α -aminosavak iránt számottevő az érdeklődés az utóbbi évtizedekben, mivel egyes képviselőik antibakteriális tulajdonságokkal bírnak. Szintézisük egy kihívást jelentő feladat, amire az enantioszelektív fázistranszfer katalízis hatékony megoldást kínál. Munkánk során az előállítás a könnyen elérhető *Meldrum*-savból indul, amelyből a kulcsfontosságú diszubsztituált malonát közttermékek előállítása különböző cinkona-koronaéter származékok által katalizált, aszimmetrikus alkilezési reakcióban történik. A cél újfajta fázistranszfer katalizátorok – aza-koronaéterek cinkona származékai – előállítása és összehasonlítása volt. Az aminosavak előállítása a közttermékekből szelektív hidrolízist követő átalakításokkal lehetséges.

II. Vizsgált aszimmetrikus szén-allilezés (irodalmi előzmény)

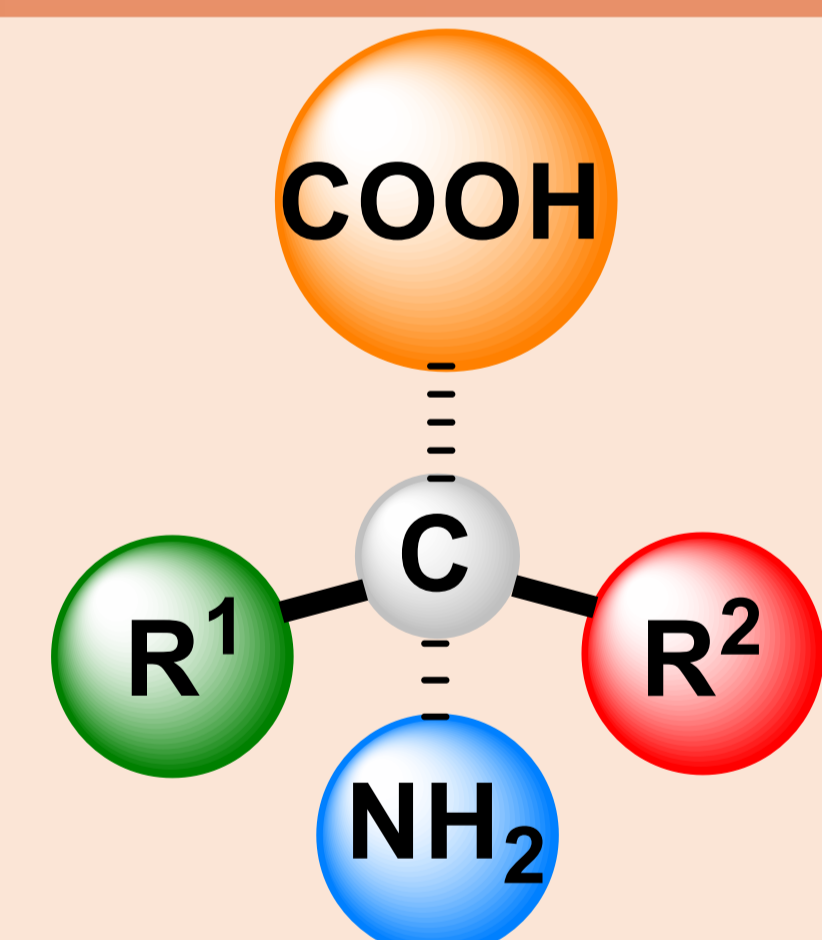
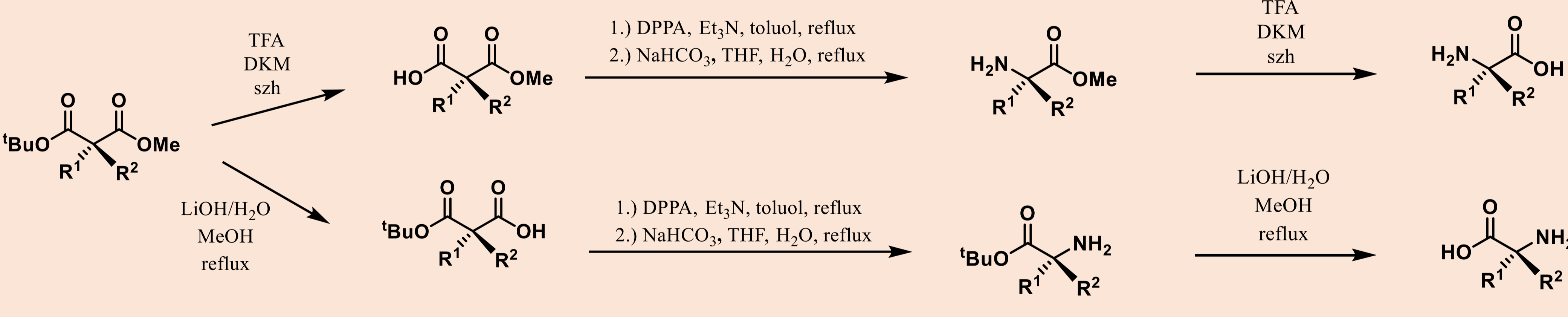
α -Benzilezett *tert*-butil-metil-malonát alkilezése fázistranszfer körülmények között^[1]



Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	Enantiomerfeleség (%)
25	7	86	76
0	72	87	85
-10	72	86	85
-20	72	92	94
-30	96	24	84

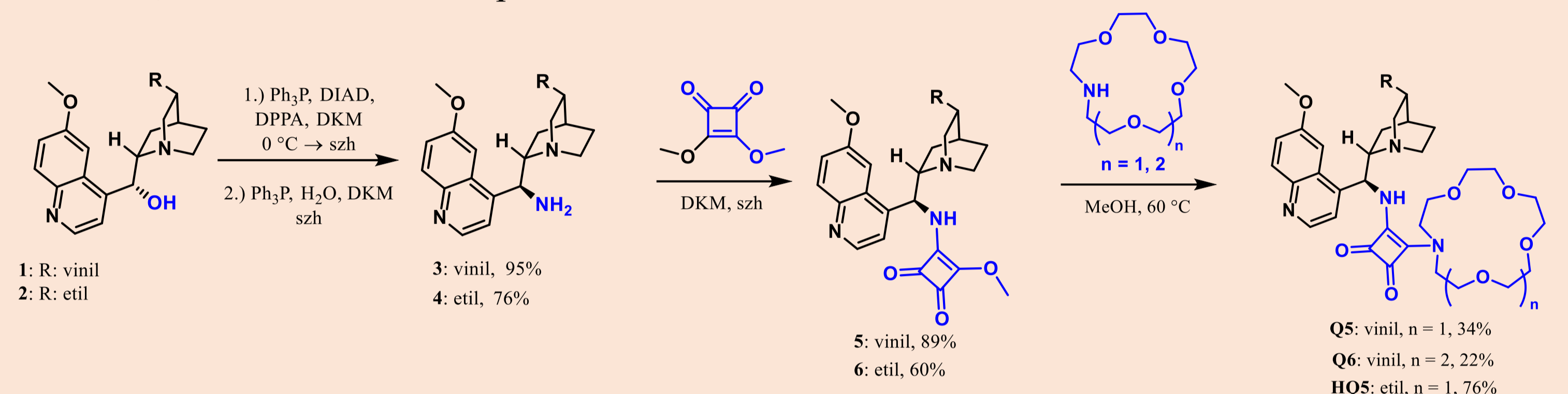
III. Aminosavak előállítása az allilezett termékből

- α,α -diszubsztituált (nem-proteinogén) aminosavak előállítása^[1]
- kvaterner sztereocentrum \rightarrow merev konformációjú, proteolitikusan stabil peptidok előállítása
- a megfelelő aminosav mindkét enantiomere előállítható

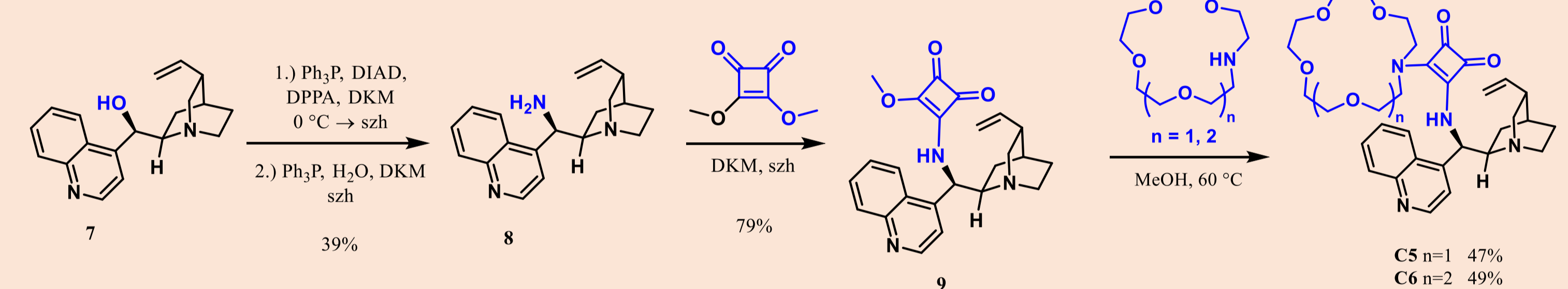


IV. Katalizátorok előállítása

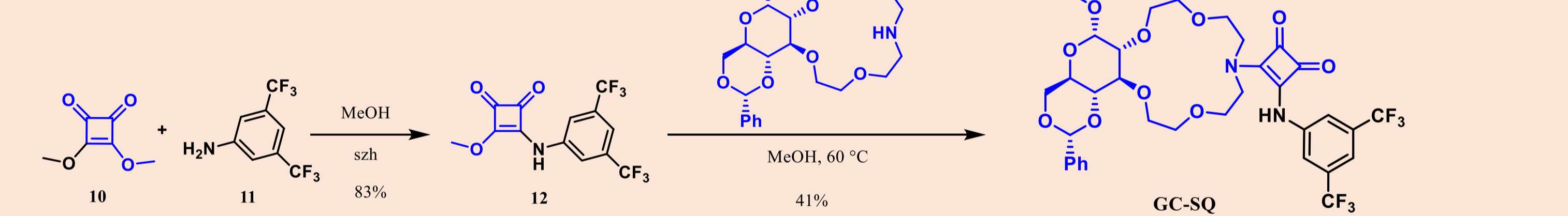
1. Kinin-, illetve hidrokinin alapú aza-koronaéterek^[2-4]:



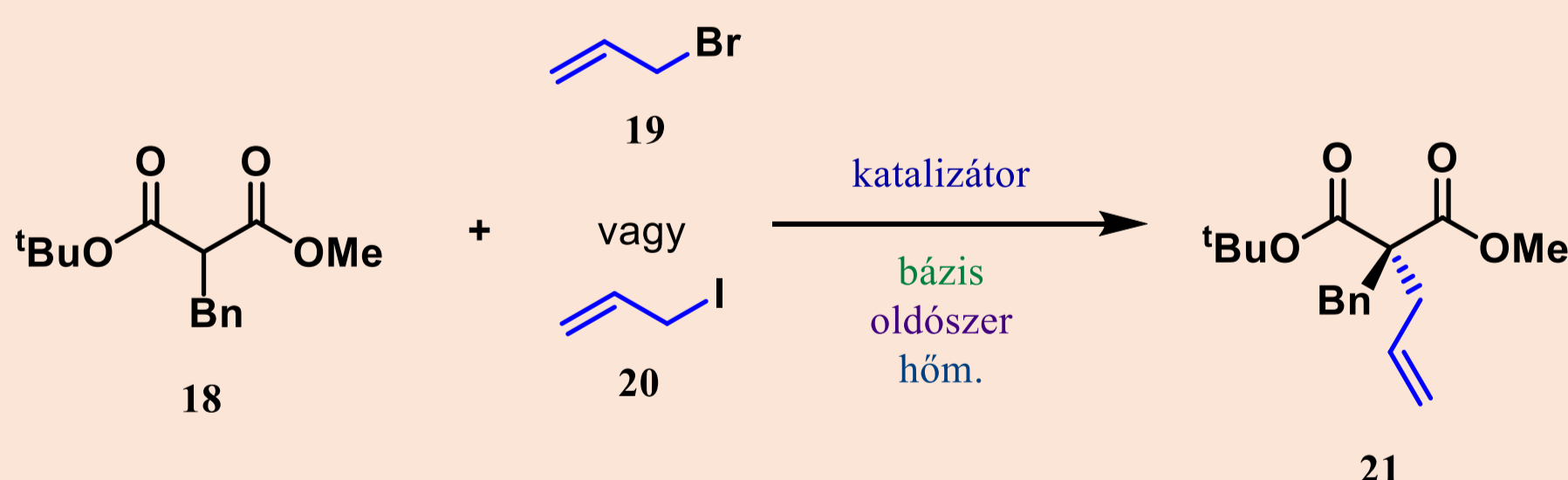
2. Cinkonin alapú aza-koronaéterek^[5,6]:



3. Glükóz alapú aza-koronaéterek^[7]:



V. Katalizátorok felhasználása és optimalizálás



2. Bázis, oldószer és reagens optimalizálása:

- Oldószer: DKM teljesít a legjobban
- Bázis: 50% NaOH aq. a legideálisabb
- Reagens: allil-I jobb mint az allil-Br, felesleg alkalmazása a termelés javítására

3. Hőmérséklet szerinti optimalizálás:

A hőmérséklet csökkentése növelte az elért enantioszelektivitást

Bázis mennyisége (ekv.)	Reagens típus	Reagens mennyisége (ekv.)	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	ee (%)
50	allil-I	1	0	24	94	15
25	allil-I	1	0	24	79	15
50	allil-I	1,2	0	24	97	15
25	allil-I	1,2	0	24	74	15
50	allil-Br	1	-78	6	–	–
50	allil-Br	1	-78	6	–	–

A legjobb eredményt nyújtó körülmények:

- ötös koronaétert tartalmazó cinkonin alapú (C5) katalizátor
- DKM oldószer
- aq. 50%-os NaOH bázis
- allil-bromid reagens 1,2 ekv. feleslegben
- 0 °C reakcióhőmérséklet

1. Katalizátor szerinti optimalizálás:

legjobb eredmény az ötös koronaétert tartalmazó cinkonin alapú (C5) katalizátorral

Katalizátor	Bázis	Termelés (%)	ee (%)
Q5	aq. 50% NaOH	98	5
HQ5	aq. 50% NaOH	93	3
C5	aq. 50% NaOH	73	10
GC-SQ	aq. 50% NaOH	86	5
Q6	aq. 50% KOH	59	1
C6	aq. 50% KOH	37	1

Oldószer		Katalizátor (mol%)	Bázis		Reagens		Termelés (%)	ee (%)
típus	mennyiség (ml)		típus	mennyiség (ekv.)	típus	mennyiség (ekv.)		
DKM	2,4	20	aq. 50% NaOH	50	allil-Br	1	79	8
DKM	2,4	10	aq. 50% NaOH	1	allil-Br	1	28	–
DKM	2,4	10	aq. 50% NaOH	25	allil-Br	1	85	9
DKM	2,4	10	aq. 30% NaOH	50	allil-Br	1	26	2
DKM	2,4	10	szilárd NaOH	1	allil-Br	1	38	10
MeCN	2,4	10	szilárd NaOH	1	allil-Br	1	49	2
THF	2,4	10	szilárd NaOH	1	allil-Br	1	38	3
DKM	2,4	10	szilárd Na ₂ CO ₃	1	allil-Br	1	–	–
DKM	1,2	10	aq. 50% NaOH	50	allil-Br	1	92	6
DKM	2,4	10	aq. 50% NaOH	50	allil-Br	1,2	83	11
DKM	2,4	10	aq. 50% NaOH	50	allil-I	1	98	12
toluol	2,4	10	aq. 50% NaOH	50	allil-Br	1	60	7
MTBE	2,4	10	aq. 50% NaOH	50	allil-Br	1	51	–
EtOAc	2,4	10	aq. 50% NaOH	50	allil-Br	1	65	5
CPME	2,4	10	aq. 50% NaOH	50	allil-Br	1	49	3
2-Me-THF	2,4	10	aq. 50% NaOH	50	allil-Br	1	51	3

Rövidítésjegyzék:

PTC – fázistranszfer katalízis
DIAD – diizopropil-azodikarboxilát
DPPA – difenilfoszforil-azid
DKM – diklórmétán
TFA – trifluoecetav
THF – tetrahidrofuran
MTBE – metil-*tert*-butil-éter
CPME – ciklopentil-metil-éter

Felhasznált irodalom:

- [1] Kanemitsu, T.; Koga, S.; Nagano, D.; Miyazaki, M.; Nagata K.; Itoh, T. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1331–1335.
- [2] Medina, S.; Harper, M. J.; Balmond, E. I.; Miranda, S.; Crisenza, G. E. M.; Coe, D. M.; McGarrigle, E. M.; Galan, M. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4222–4225.
- [3] Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.
- [4] Massolo, E.; Benaglia, M.; Genoni, A.; Annunziata, R.; Celentano, G.; Gaggero, N. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5591–5596.
- [5] Thomson, C. J.; Barber, D. M.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2469–2473.
- [6] Nagy, S.; Dargó, G.; Kisszékelyi, P.; Fehér, Z.; Simon, A.; Barabás, J.; Hóltzl, T.; Mátravölgyi, B.; Kárpáti, L.; Drahos, L.; Huszthy, P.; Kupai, J. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 5948–5959.
- [7] Yang, W.; Du, D. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450–5453.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik az OTKA (K128473), a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj, a Servier Beregi ösztöndíj és a Richter Gedeon Talentum Alapítvány anyagi támogatását. A poszter az Innovációs és Technológiai Minisztérium Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült (ÚNKP-19-2-I-BME-378, ÚNKP-20-5-BME-322).



KUPAIGROUP.COM

BME SzKT