

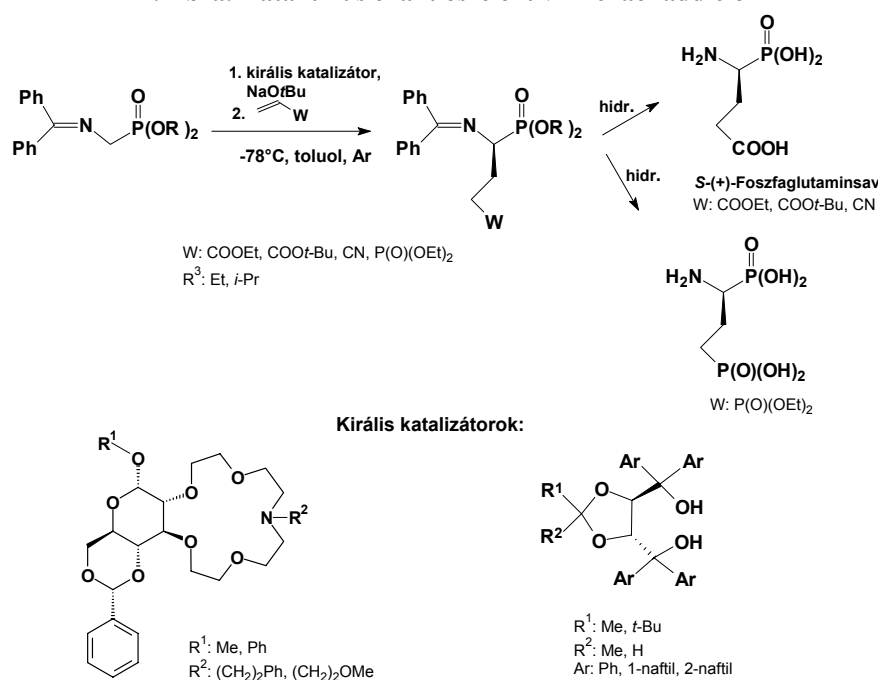
Az  $\alpha$ -amino-foszfon-, és foszfinsavak, az  $\alpha$ -aminosavak analogonjai. Mind önmagukban, mind ún. foszfapeptidek építőköveként számos ígéretes kémiai, biokémiai és gyógyszeripari felhasználási területtel rendelkeznek. Szintézisükre számos módszer ismeretes, a tiszta enantiomerek előállítása azonban nem tekinthető megoldottnak, ezért eddig ezeket a vegyületeket többnyire racém formában használták, pedig biológiai szerepükből adódóan igen fontos az egyes enantiomerek tiszta előállítása. Célkitűzésünk az volt, hogy sztereoszelektív szintézismódszereket dolgozzunk ki potenciálisan biológiailag aktív  $\alpha$ -amino-foszfon-, és foszfinsavak előállítására. Kutatásunkat három, jól körülhatárolható területen folytattuk.

### 1.) $\alpha$ -Amino-foszfonsav származékok sztereoszelektív szintézise:

Az irodalomban leírt módszerek lényege, hogy kovalens kötással beépített királis csoportokkal hozzák létre a királis indukciót. Mi azt terveztük, hogy királis katalizátorok jelenlétében végrehajtott enantioszelektív/diasztereoszelektív Michael addícióval és alkilezéssel kísérelünk meg előállítani egyik enantiomerben dúsabb  $\alpha$ -szubsztituált  $\alpha$ -amino-foszfonsav származékokat.

Először a prokirális védett foszfaglicin-származék előállítására dolgoztunk ki módszert, majd reagáltattuk különböző Michael akceptorokkal; akril-észterekkel, akril-nitrillel és dietil-vinil-foszfonáttal. Katalizátorként királis diolokat (TADDOL-okat) és a tanszékünkön kifejlesztett cukortartalmú koronaétereket használtunk. Az adduktok enantiomer arányát királis HPLC-vel határoztuk meg.

1. Ábra. Katalitikus enantioszelektív Michael-addíció

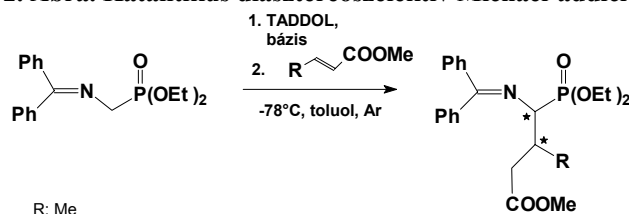


Mindkét katalizátor típus esetében sikerült királis indukciót kiváltani, cukortartalmú koronaéter használatakor 36% ee (enantiomer felesleg), míg a TADDOL-ok alkalmazásával 72% ee volt a legjobb érték. Ez utóbbit azért is jelentős eredménynek tartjuk, mert az irodalomban az a vélemény terjedt el, hogy a TADDOL-ok széleskörű felhasználhatóságuk ellenére Michael-addícióban nem használhatók eredményesen. Sikerült megállapítani, hogy hogyan függ az enantioszelektivitás a TADDOL, mint királis katalizátor szubsztituenseitől és az alkalmazott bázis mennyiségétől. Vizsgáltuk, hogy a katalizátor enantiomer tisztaságának változtatása hogy befolyásolja a termék enantiomer feleslegét és azt tapasztaltuk, hogy a változás nem lineáris. Ezek alapján feltételezzük,

hogy a reakció nem egy, hanem legalább két fajta (szubsztrát/TADDOL 1:1 és 1:2 összetételű) átmeneti komplexen keresztül megy végbe. Javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára. A védőcsoportok eltávolítása után a glutaminsav foszfor analogonját, foszfaglutaminsavat (aminopeptidáz inhibitor), ill. a difoszfaglutaminsavat kaptunk, amelynek analógiák alapján meghatároztuk az abszolút konfigurációját.

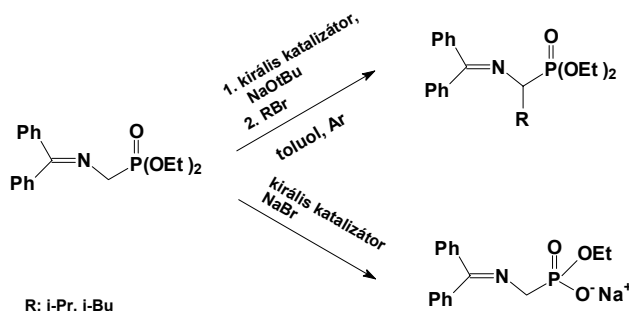
Szubsztituált akrilsav-észterekkel TADDOL katalizátor jelenlétében diasztereoselektív Michel-addíciót is megkíséreltünk végrehajtani és azt tapasztaltuk, hogy a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával krotonsav-metilészterrel (R=Me) a lehetséges négy izomerből csak egy képződik, azaz de=100% és ee=100%. A továbbiakban vizsgálatainkat fahéjsav-észterekre és  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonokra is ki fogjuk terjeszteni.

### 2. Ábra. Katalitikus diasztereoselektív Michael-addíció



Az akirális foszfaglicin C-alkilezési reakcióját is vizsgáltuk mind királis koronaéterek, mind TADDOL jelenlétében. Itt egy érdekes mellékreakciót figyeltünk meg. Meglepetésünkre csak koronaéterekkel és igen alacsony termeléssel és alacsony enantiomer felesleggel (8-10%) kaptuk a várt alkilezett származékokat (foszfovalin: R=i-Pr és foszfoleucin: R=i-Bu). Ami a termelést illeti, megállapítottuk, hogy a reakció körülményei között egy párhuzamos reakció, nevezetesen a foszfonsav-dietilészter mono-deetilézése is végbemegy.

### 3. Ábra. Katalitikus alkilezés



A témából egy diplomamunka és egy TDK dolgozat (TDK konf. 2005. BME, 2. díj) készült.

Egy posztert mutattunk be nemzetközi konferencián (ICPC'04 foszforkémiai konferencia, Birmingham UK 2004).

Eddig megjelent közlemény:

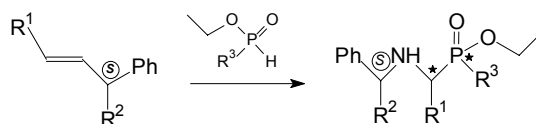
Jászay M. Zs., Németh G., Pham Troung Son, Petneházy I., Grűn A., Tőke L.:

Catalytic enantioselective Michael addition in the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates  
*Tetrahedron: Asymmetry* **16**, 3837-3840 (2005).

2.)  $\alpha$ -Amino-foszfinsavak diasztereoszelektív szintézise királis segédcsoportok segítségével:

Kutatásunk kezdetekor ezekre a vegyületekre nem volt sztereoszelektív szintézis leírva az irodalomban. Ebben a vegyületcsoportban nem csak az  $\alpha$ -helyzetű szénatom, hanem a foszforatom is kiralitás centrum. Ezért megvizsgáltuk a foszforilezési reakció diasztereoszelektivitását mind nagy térkitöltésű akirális, mind királis csoportot tartalmazó iminekkel. Akirális körülmények között csekély diasztereoszelektivitást tapasztaltunk, a királis aminokból (S- $\alpha$ -fenil-etil-aminból és S-fenil-glicinol-metiléterből) előállított származékoknál azonban jó-kiváló (70-100) szelektivitásokat sikerült elérni és így a védőcsoportok eltávolítása után elsőként sikerült enantiomer tiszta  $\alpha$ -amino-foszfinsavakat előállítani.

4. Ábra. Diaszttereoszelektív foszfinilezés: a beépített királis csoport  $\alpha$ -fenil-etilamin és származékai

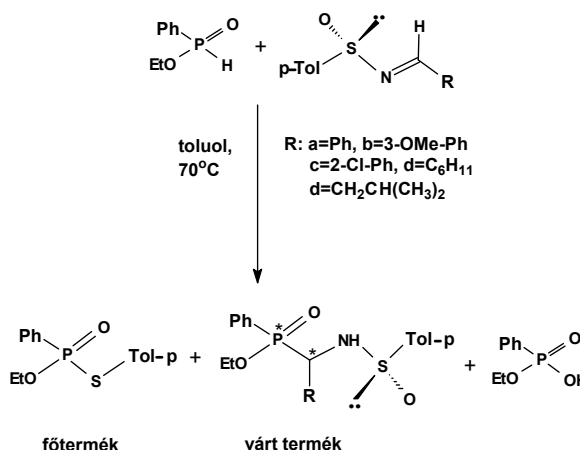


R<sup>1</sup>: fenil, szubszt. fenil, ciklohexil, *i*-butil  
 R<sup>2</sup>: metil, metoxi-metil, benziloxi-metil  
 R<sup>3</sup>: fenil, *n*-propil

A foszfinilezési reakcióban négy diasztereomer aminofoszfínát ( $R_P R_{C_\alpha} S_{C_2}$ ,  $R_P S_{C_\alpha} S_{C_2}$ ,  $S_P R_{C_\alpha} R_{C_2}$ ,  $S_P S_{C_\alpha} S_{C_2}$ ) képződik a két új kiralitás centrum (P és C $_\alpha$ ) kialakulásának következtében. Megállapítottuk, hogy az a két izomer domináns, amelyekben az  $\alpha$  szénatom *R* konfigurációjú, azaz az *S*-konfigurációjú amin az ellentétes konfigurációjú  $\alpha$ -szénatom kialakulását segíti elő. Molekula mechanikai számításokat is végeztünk a foszfinilezési reakcióban keletkező  $\alpha$ -aminofoszfínát diasztereomerek aránya és relatív energiaszintje közötti kapcsolat keresésére. Minden esetben a domináns izomerek energia szintje adódott alacsonyabbnak, és jelentős energiakülönbség a nagy diasztereoszelektivitások esetében volt észlelhető.

Optikailag aktív szulfonimidet használva prekuzorként a kívánt foszfinilezés mellett egy érdekes átrendeződést is megfigyeltünk.

5. Ábra. Diaszttereoszelektív foszfinilezés: *p*-tozilszulfon beépített királis csoporttal



Főtermékként minden modell esetében a megfelelő foszfinsav tioésztere keletkezett, alifás aldehidekből előállított szulfinimineket esetében (R=ciklohexil és i-butil) pedig ez volt a kizárólagos reakció.

Ezt a reakciót azért tartjuk érdekesnek, mert ebben az esetben a foszfor-nukleofil nem az imin szénatomját, hanem a szulfin-kénatomját támadja meg. Javaslatot tettünk egy többlépéses S→O foszforil vándorlást magában foglaló reakciómechanizmusra.

A témából egy PhD. disszertáció készült (benyújtás: 2004, védés: 2005).

Előadások:

3 orális előadás nemzetközi konferencián: (VIII. és IX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2002 és 2003; ICPC'04 Foszforkémiai Konferencia, Birmingham UK 2004).

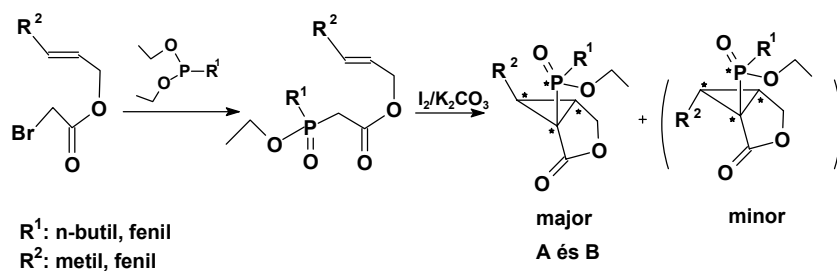
Közlemények:

1. Szabó A., Petneházy I., M. Jászay Zs.: Synthesis of  $\alpha$ -aminophosphinates by the hydrophosphinylation of imines. *Heteroatom Chemistry* **14**, 235 (2003).
2. Szabó A., M. Jászay Zs., Hegedüs L. Tőke L., Petneházy I.: The first enantioselective synthesis of  $\alpha$ -aminophosphinates. *Tetrahedron Lett.* **44**, 4603 (2003).
3. Szabó A., Jászay M., Zs., Tőke L., Petneházy I.: Interesting by-products in the synthesis of chiral  $\alpha$ -aminophosphinates from enantiopure sulfinimines *Tetrahedron Lett.* **45**, 1991 (2004).

### 3.) $\alpha$ -Amino-ciklopropánfoszfinsav származékok szintézise:

A vegyületcsoport érdekességét az adja, hogy egyrészt a természetben is előforduló amino-ciklopropánkarbonsav származékok (etilén prekursor, gomba toxinok, stb.) foszfor-analagonjai, másrészt a ciklopropán gyűrű következtében merevített oldalláncú aminosavak, és mint ilyenek potenciális enziminhibitorok. A korábban az  $\alpha$ -amino-ciklopropán-foszfon-sav származékok szintézisére kidolgozott tanszéki módszer adaptálásával sikerült az intermedier ciklopropán-foszfin-sav-laktonokat is előállítani. Számos származékot állítottunk elő, amelyek a ciklopropán-gyűrűn és a foszforatomon fenil-, ill. különböző alkil- (Me, n-Pr, n-Bu) helyettesítőket tartalmaztak. Ezek a laktonszármazékok a négy sztereó-centrum következtében diasztereomerek elegyeként keletkeznek. Abban az esetben, amikor  $R^1$  és  $R^2$  = fenil a gyűrűzárás diasztereoselektív (diasztereomer arány: 10: 9:1:1), ebben az esetben sikerült a major diasztereomereket egymástól elválasztani (**A** és **B**). Ennek azért van jelentősége, mert végső célunk az egyes enantiomerek előállítása. NMR mérésekkel megállapítottuk, hogy a fenil-csoport térállása mindkét major izomerben exo, és a két izomer a foszforatom konfigurációjában különbözik.

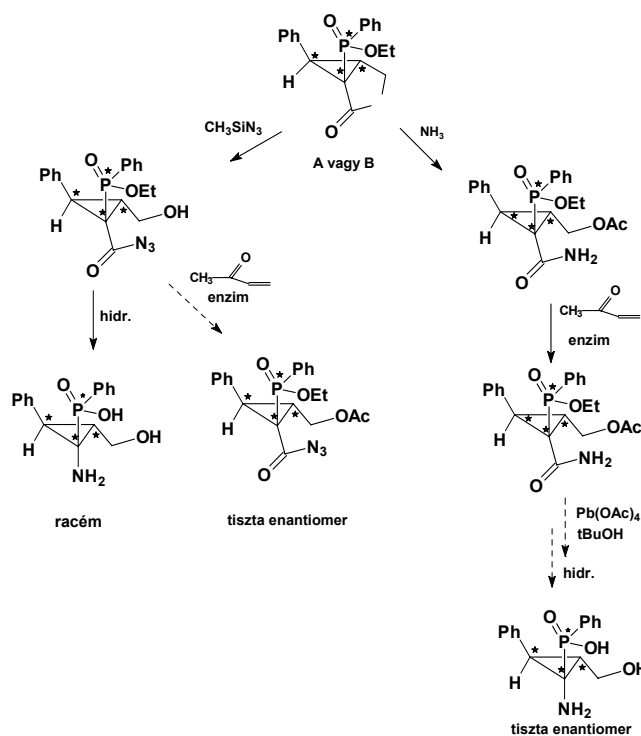
6. Ábra Ciklopropán-foszfin-sav-laktonok előállítása



A laktongyűrűt ammóniával és trimetilszilil-aziddal nyitottuk fel. A gyűrűnyitási reakció még jelentősebb szelektivitást mutatott, minthogy kizárólag az exo-helyettesítőt tartalmazó laktonokból sikerült savamidokat és savazidokat nyerni.

Sikerült eredményeket elérnünk a lakton gyűrű ammóniolízisével kapott primer alkoholos hidroxil-csoportot tartalmazó intermedierek (az előző lépésben szétválasztott **A** és **B**) enzimes kinetikus rezolválásával. Mindkét laktonnal tizenkét lipáz típusú enzimet és öt különböző oldószert teszteltünk. Acilezőszernek vinil-acetátot használtunk, a legjobb értéket lipáz AK-val (92% ee) értük el.

7. Ábra. A lakton-gyűrű felnyitása és kinetikus rezolválása



Az egyik laktonból (**A**) sikerült megfelelő kristályt előállítani, jelenleg folyik a minta röntgen analízise, aminek segítségével lehetséges lesz a relatív konfigurációk megállapítása.

Jelenleg folyó munkák: Az enzimes acilezési reakciók szelektivitásának további javítása, enzimes kinetikus rezolválás a savazid típusú intermediereken, továbbá a savamidok és a savazidok lebontása a megfelelő fenil-helyettesített aminociklopropán-foszfinosavvá.

A témából eddig három diplomamunka készült.

Egy posztert mutattunk be a Vegyészkonferencián 2003-ban.

Jelenleg két közlemény anyaga van készen, ezek a röntgen-analízis elkészülte után publikálhatók.

*Köszönjük az OTKA támogatását és örömmel vettük tudomásul, hogy a kutatást 2006-tól is folytathatjuk az OTKA támogatásával.*

Budapest, 2006. február 24.

Mártonffyiné Jászay Zsuzsa