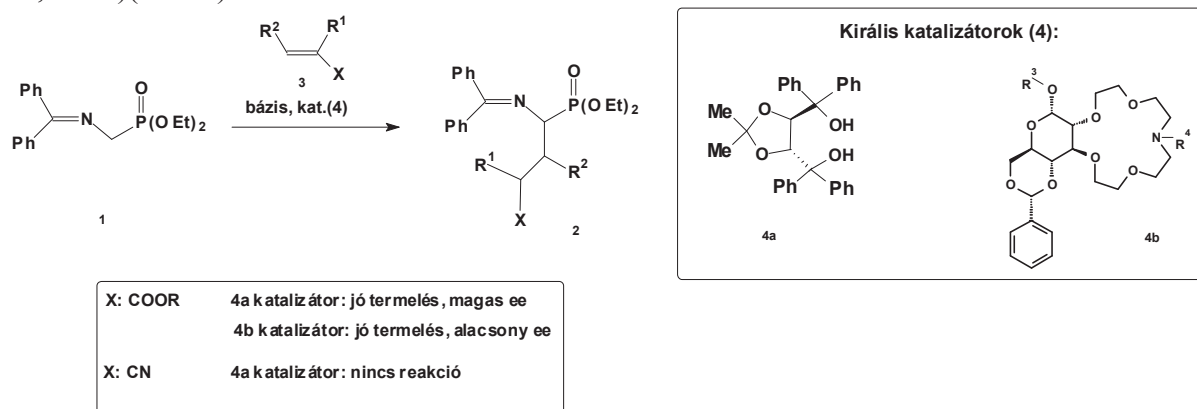


Az amino-foszfon-, és foszfinsavak sztereoszelektív szintézise az utóbbi 10-15 évben vált a szintetikus szerves kémia egyik népszerű területévé. Korábban is számos területen megpróbálták ezeknek a vegyületeknek - mint aminosav analogonoknak - a biológiai hatását kiaknázni, de ezt elsősorban a racém származékokkal tették. Munkánk kezdetekor (2000 körül) kevés olyan közlemény volt ismeretes amely tiszta enantiomerek előállítását tűzte ki célul. A királis indukciót ezekben a munkákban királis segédcsoportok bevitelével valósították meg. Kutatócsoportunk célul tűzte ki, hogy megvizsgálja királis katalizátorok alkalmazásának lehetőségét a célvegyületek szintézisében. A munka a 2005-ben lezárult OTKA (T038108) projekt folytatása. A téma három jól körülhatárolható területre osztható.

## 1.) Amino-foszonsav származékok katalitikus enantioszelektív szintézise C-kötés kialakítással:

A munka közvetlen előzménye az volt, hogy elsőként sikerült  $\alpha$ -amino-foszonsav-származékok körében katalitikus enantioszelektív Michael-addíciót végrehajtanunk. A reakcióban prokirális foszfaglicin-származék (**1**)  $\alpha$ -helyzetű szénatomján végeztünk szubsztitúciót különböző Michael-akceptorokkal (**3**). Az így képződött adduktok (**2**) hidrolízissel optikailag aktív foszfaglutaminsav-származékokká alkíthatók. Jó eredményeket csak akril-észterekre történő királis diolok (TADDOL-ok, **4a**) katalizálta reakciókban kaptunk (Jászay et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **16**, 3837, 2005). A D-glukóz-tartalmú lariat-éterek (**4b**) akril-észterekkel csak alacsony szelektivitást mutattak (Jászay et al. *Chemistry Today* **24**, 23, 2006)(1 ábra).



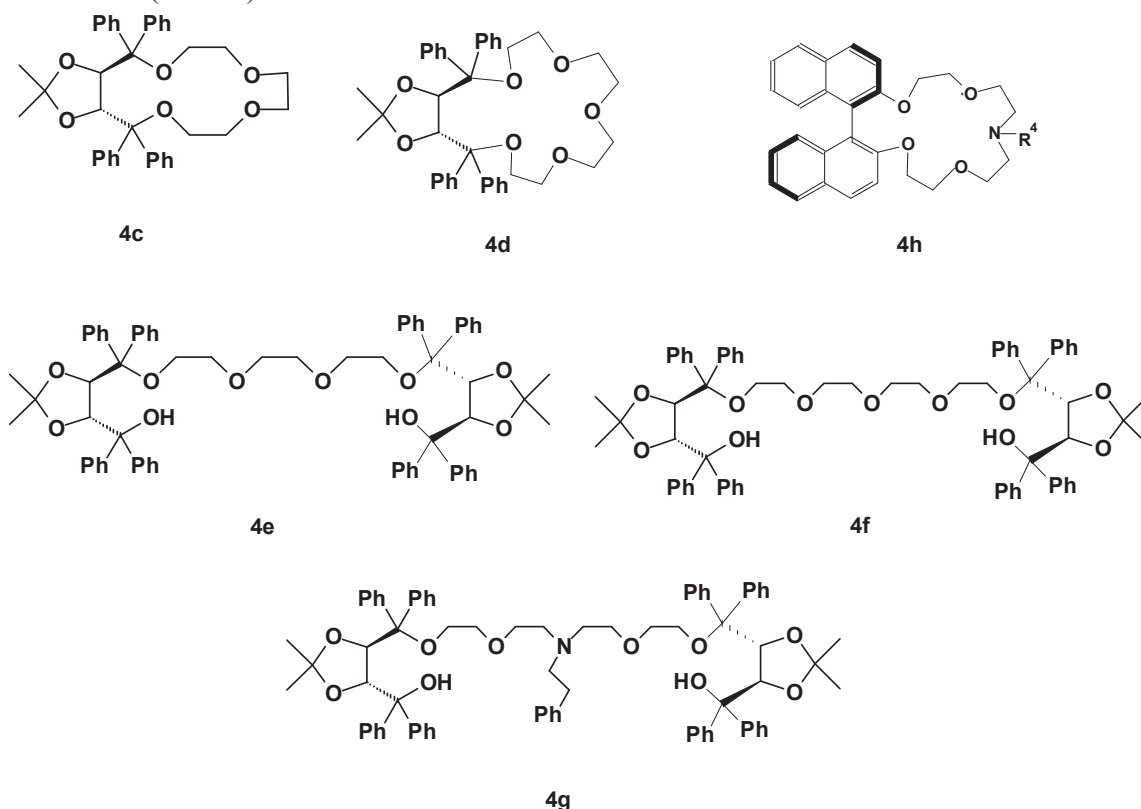
1. ábra. A 2006-ig elért eredmények az  $\alpha$ -amino-foszfonátok katalitikus enantioszelektív szintézisében

Ebben a projektben újabb Michael-akceptorok (**3**) addícióját, továbbá **4b** katalizátor-család további felhasználhatóságát vizsgáltuk. A TADDOL, mint királis egység felhasználásával újabb katalizátorokat, pl. koronaétereket és „organokatalizátorokat” próbálunk felépíteni és megvizsgáltuk ezek alkalmazhatóságát sztereoszelektív reakciókban. Azt is célul tűztük ki, hogy 3 olyan új aminofoszfonát prekursor (**5**, **7** és **8**) felhasználhatóságát is megvizsgáljuk, amelyek hasznosak lehetnek  $\alpha$ -, ill.  $\beta$ -amino-foszonsav-származékok sztereoszelektív szintézisében.

Folytattuk a **4b** típusú lariat-éterek tesztelését és azt tapasztaltuk, hogy az X = CN-csoportot tartalmazó Michael-akceptorokkal (metakril-nitril, akril-nitril, fahéjsav-nitril) a reakció készségesen végbemegy és az enantiomerfelesleg (ee) is jó  $\rightarrow$  kiváló. Ezek után számos (kb. 15) új koronaétert állítottunk elő, szisztematikusan változtatva  $R^4$  oldalkart és  $R^3$

védőcsoportot (Me, Ph). Maximális királis indukciót ( $ee > 90\%$ )  $R^4 = 2$ -, és 3-MeO-fenil-etil-, továbbá 3,4-dimetoxi-fenil-etil-kar esetén értünk el (Jászay et al. *Synlett* **2009**, 1429).

A **4b** D-glukóz-katalizátor-család kiváló szelektivitásának ismeretében érdekesnek láttuk más királis egységet hordozó lariat-éterek szintézisét és tesztelését ebben a Michael-addícióban. A D-glukóz egység helyett TADDOL és 2(*R*)-BINOL beépítését terveztük. TADDOL-ból idáig még nem sikerült lariat-étert felépíteni, kétféle koronaétert (**4c**, **4d**) és három különböző bis-TADDOL-t (**4e-g**) azonban előállítottunk. A bis-TADDOL-ok a gyűrűzárási reakciókban keletkeztek melléktermékként. 2(*R*)-BINOL-ból a D-glukóz-lariat-éterek szintézisével analóg módon 9 BINOL-lariat-éter származékot (**4h**) szintetizáltunk, amelyek  $R^4$  oldalkarban különböznek (2. ábra).



## 2. ábra. Új koronaéter típusú katalizátorok

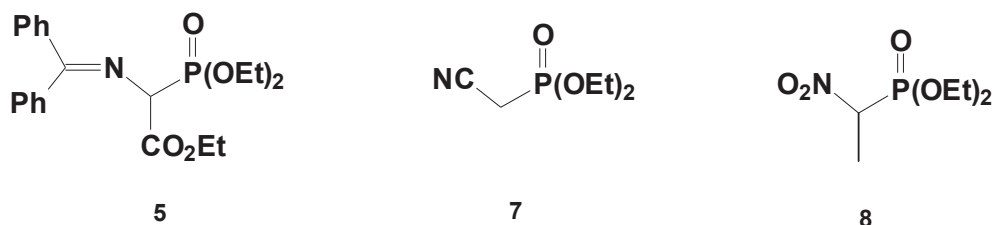
A katalizátorok tesztelésénél azt tapasztaltuk, hogy **4c** és **4d** TADDOL-egységet tartalmazó koronaéterek katalizálják ugyan az 1. ábrán bemutatott Michael-addíciót, de a nagyobb méretű koronaéter (**4d**) egyáltalán nem szelektív, míg a kisebb méretűnél (**4c**) csak diasztereoselektivitást észleltünk. A kvázi-koronaétereknek tekinthető bis-TADDOL-ok közül **4e**-vel jó diasztereomer arányt (da) és  $ee$ -t értünk el, a konverzió azonban alacsony volt. Míg **4f** és **4g** sem hatékony, sem szelektív nem volt az említett reakció katalízisében.

A BINOL-egységet tartalmazó lariat-éter (**4h**) mind aktivitásban, mind szelektivitásban felülmúlta az összes eddig vizsgált katalizátorral kapott eredményeket a fenti Michael-addícióban. A nitrogénatomhoz kapcsolódó  $R^4$  kar szisztematikus változtatását ebben az esetben is elvégeztük. A D-glukóz-tartalmú lariat-éterekhez hasonlóan a metoxi-csoport jelenléte alapvető volt a lánc végén, az optimális hatást akkor értük el, amikor az oxigén-atom 5-6 atomnyi távolságra volt a nitrogénatomtól. A katalizátor-család legjobb képviselőivel ( $R^4 = 2$ -, és 3-MeO-fenil-etil-, továbbá 3,4-dimetoxi-fenil-etil-) gyakorlatilag enantiomertiszta adduktokat nyertünk metakril-nitrillel és akril-nitrillel.

A metakril-nitrillel előállított addukt (**2**, X = CN,  $R^1 = \text{Me}$ ) absz. konfigurációját sikerült meghatározni a kísérletileg mért CD spektrumának és a DFT módszerrel számolt CD-

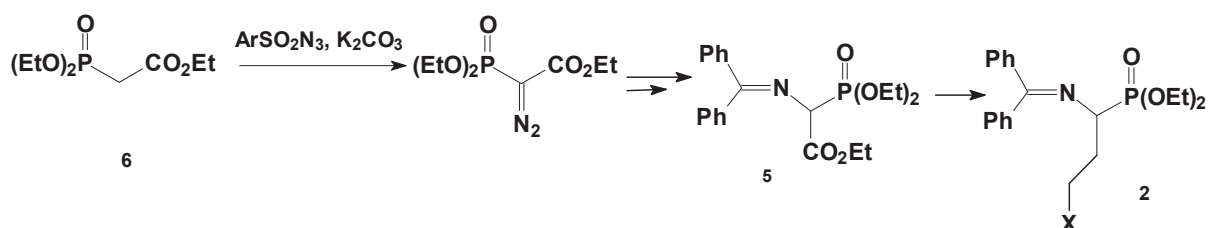
spektrumok összehasonlításával. A konfiguráció (1*S*,3*R*)-nek bizonyult (Pham et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **22**, 2011, doi: 10.1016/j.tetasy.2011.02.002).

Munkánk kezdetétől törekedtünk olyan új CH-savas foszfonátok előállítására és Michael-addícióban történő felhasználhatóságának vizsgálatára, amelyek  $\alpha$ -, ill.  $\beta$ -amino-foszonsavszármazékok prekursorai lehetnek. Olyan foszfonátok előállítására törekedtünk, amelyek az eddigi **1** védett foszfoglicin származéknál ( $pK_a = 23$ ) savasabb  $\alpha$ -helyzetű protonnal bírnak.



### 3. ábra Új, CH-savas foszfonátok, mint aminofoszfonát prekursorok

Először (racém)-**5**-vegyületet állítottuk elő, amely az eddig alkalmazott **1** modell-vegyulettől abban különbözik, hogy az  $\alpha$ -szénatomján erős elektronvonzó csoportot tartalmaz. A háromlépéses szintézis első lépésére (diazo-transzfer reakció) Horner-reagensből (**6**) kiindulva egy új, igen egyszerű, fázistranszfer-katalitikus módszert dolgoztunk ki, amely általánosan alkalmazható savas protont tartalmazó vegyületek diazo-származékká alakítására (Jaszay et al *Synth. Commun.* **24**, 1574, 2010). **5** azonban nem bizonyult jó modell-vegyületnek, mert bázis hatására a Michael-addíció körülményei között **2**-vé dekarboxileződött (4. ábra).

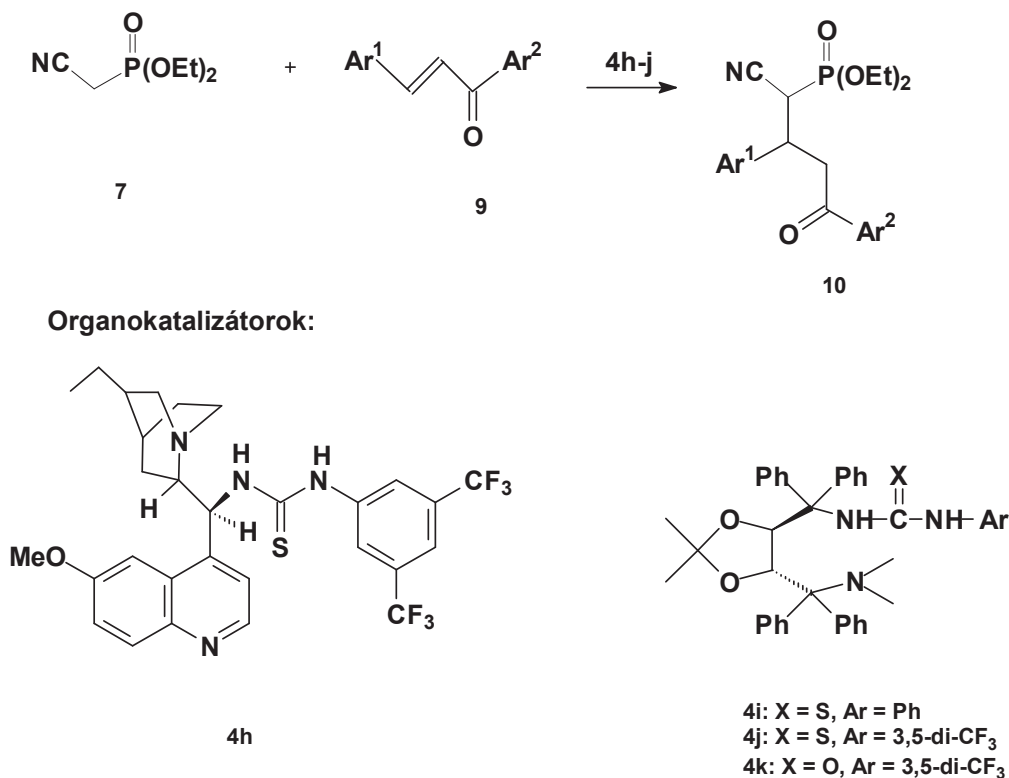


### 4. Ábra. 5 Modell-vegyület előállítása és reakciója Michael-akceptorokkal

A cianometil-foszfonát (**7**) könnyebben deprotonálható ( $pK_a = 17$ ), ezért gyengébb bázisok jelenlétében is végrehajtható az  $\alpha$ -H-atom cseréje. Ezekben a reakciókban olyan organokatalizátorokkal próbákoztunk, amelyek mind bázikus, mind savas jelleggel bírnak, így kettős katalitikus hatást képesek kifejteni. Elsőként az irodalomból ismert prolin és cinkona-alapú organokatalizátorokat teszteltük. Az általánosan alkalmazott Michael-akceptorokkal a várt adduktokat (**10**) kaptuk, jelentős ee-t (82%) azonban csak kalkon-származékokkal (**9**) értünk el **4h** cinkonaalapú tiokarbamid jelenlétében. Diasztereoselektivitást egyik vizsgált katalizátorral sem észleltünk (Pham et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **21**, 346, 2010), (5. ábra).

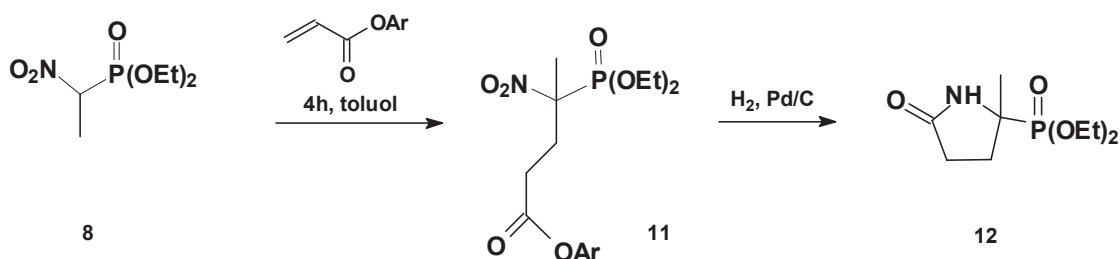
Ezek után érdekesnek tűnt, hogy megkíséreljünk TADDOL-ból, mint lehetséges új királis „hordozóból” is organokatalizátorokat előállítani. Eddig a TADDOL-ból 5 lépésben szintetizált **4i-k**-t teszteltük a fenti Michael-addícióban. Azt találtuk, hogy mind **4i**, mind **4j** elősegíti a reakciót és szelektív, de a  $CF_3$ - csoportokat tartalmazó **4j**-vel értünk el jobb szelektivitást (ee: >95%, da: 16/1), azaz a 4 lehetséges izomerból gyakorlatilag csak egy képződött. Ebből az izomerből sikerült jó minőségű CD-spektrumot nyerni, jelenleg folyik a lehetséges izomerek CD-spektrumának számítása DFT-módszerrel. **4i** és **4j** katalizátorok

térszerkezetét röntgen-vizsgálattal igazoltuk. A TADDOL karbamid származéka (**4k**) nem bizonyult jó katalizátornak. (Az eredményekből közlemény írása folyamatban van).



### 5. ábra. Organokatalitikus sztereoszелеktív Michael-addíció cianometil-foszfónátra

Az utólsóként vizsgált  $\alpha$ -amino-foszfonsav-prekursor az  $\alpha$ -nitro-etilfoszfónát (**8**) volt, amelyet 3 lépésben állítottunk elő. Erős CH-savassága miatt a Michael-addícióban organokatalizátorokat alkalmaztunk. Meglepetésünkre azt tapasztaltuk, hogy a reakció csak aril-akrilátokkal játszódik le a várt **11** kvaterner nitrofoszfónátokat eredményezve, míg alkil-, aralkil-akrilátokkal és akril-nitrillel nyomokban sem képződik termék. A legjobb szelektivitást Ar = 3-MeO-Ph esetén (82%) kaptuk. A legszelektívebb katalizátornak ezekben a reakciókban is **4h** bizonyult. Fahéjsav-, kalkon-, és nitrosztírol-származékokkal is próbálkoztunk, ezekben az esetekben feltehetőleg már térbeli okok miatt sem ment végbe a Michael-addíció. A **11** adduktokból katalitikus hidrogénezéssel **12** gyűrűs aminofoszfonsav-származékokat nyertük, amelyekből savas hidrolízissel  $\alpha$ -helyzetben kvaterner C-atomot tartalmazó  $\alpha$ -aminofoszfónátok állíthatók elő (6. ábra).

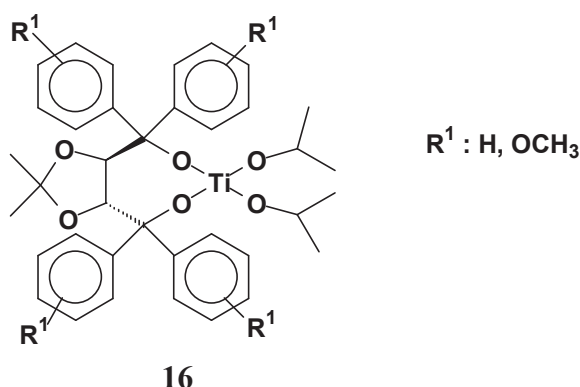
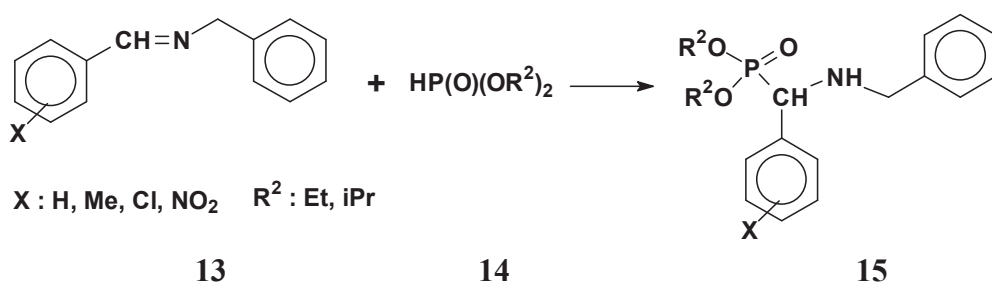


### 6. ábra. Organokatalitikus sztereoszелеktív Michael-addíció $\alpha$ -nitroetil-foszfónátra

## 2.) $\alpha$ -Amino-foszfonsav származékok katalitikus enantioszelektív szintézise P-C kötés kialakítással:

Dialkil foszfitok (**5**) iminekre (**6**) való addíciós reakciója, a Kabacsnyik – Fields reakció általánosan ismert  $\alpha$ -amino-foszfonsav származékok (**7**) előállítására. Katalitikus, enantioszelektív változatát eddig BINOL (binaftol) kétfémes komplexével írták le az irodalomban.

Munkánk során TADDOL-ok titánnal alkotott komplexeit (**16 M:Ti**) használtuk katalizátorként. A királis titán komplexek alkalmazását az indokolta, hogy így a reakciót elősegítő Lewis-sav katalitikus hatás is érvényesül.



### 7. ábra. Iminek katalitikus enantioszelektív foszforilezése

Megvizsgáltuk, hogy az imin (**13**) szubsztituenseinek (**X**) milyensége és mérete hogyan befolyásolja a reakció enantioszelektivitását, és megállapítottuk, hogy az aromás gyűrű orto-helyzetében levők döntően befolyásolják azt. Mind az elektronküldő metil csoport (legjobb ee: 78%), mind az elektronszívó nitro csoportoknál (legjobb ee: 96%) jó eredményeket kaptunk. A legjobb enantioszelektivitást (ee: 98%) abban az esetben értük el, amikor orto- és para-helyzetben is klór atomot tartalmazott az aromás gyűrű.

A dialkil foszfit (**14**) térkitöltésének növelése ( $R^2$ : **iPr**) a legtöbb esetben javította a reakció enantioszelektivitását. Több esetben megfigyeltük, hogy a diizopropil foszfit alkalmazásakor megfordul az enantiomer arány.

A katalizátor aromás gyűrűjének szubsztituense is befolyásolta az enantioszelektivitást ( $R^1$ : **H, o-MeO, m-MeO, p-MeO**), legjobb eredményt az orto metoxi csoport adott, míg a meta-helyzetű metoxi csoport nem adott enantioszelektivitást.

A királis katalizátor fém magját cirkóniumra cserélve szintén kaptunk királis indukciót, de az enantioszelektivitás mértéke csak megközelítette a titán komplexszel kapott eredményt.

Összehasonlításként megvizsgáltunk néhány irodalomban leírt királis diol fém komplexét is. S-Vapal esetén nem kaptunk szelektivitást, míg S-Salen cirkónium komplexe váratlanul jó

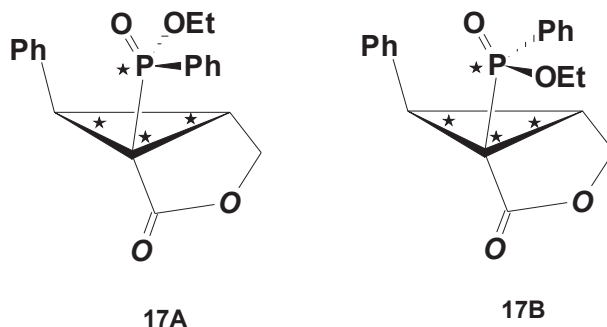
eredményt adott o-nitrofenil szubsztituens esetén (ee: 87%,  $R^2$ : Et, X: o-NO<sub>2</sub>), míg a titán komplex csak mérsékelt enantioszelektivitást mutatott (ee:50%).

Az előállított  $\alpha$ -amino-foszfónátok védőcsoportjainak eltávolításával (hidrolízis, hidrogénezés) a megfelelő  $\alpha$ -amino-foszfonsavhoz juthatunk.

### 3.) $\alpha$ -Amino-ciklopropán-foszfinsav-származékok sztereoselektív

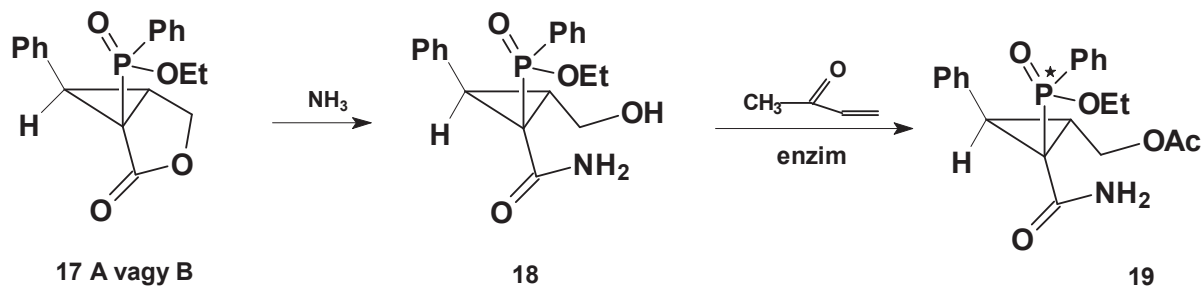
#### szintézise:

Az előző OTKA munkánkban már szintetizált ciklopropilfoszfinsav-lakton diasztereomerek egyikéből (17A) röntgen analízissel sikerült a relatív konfigurációkat tisztázni (8. ábra).



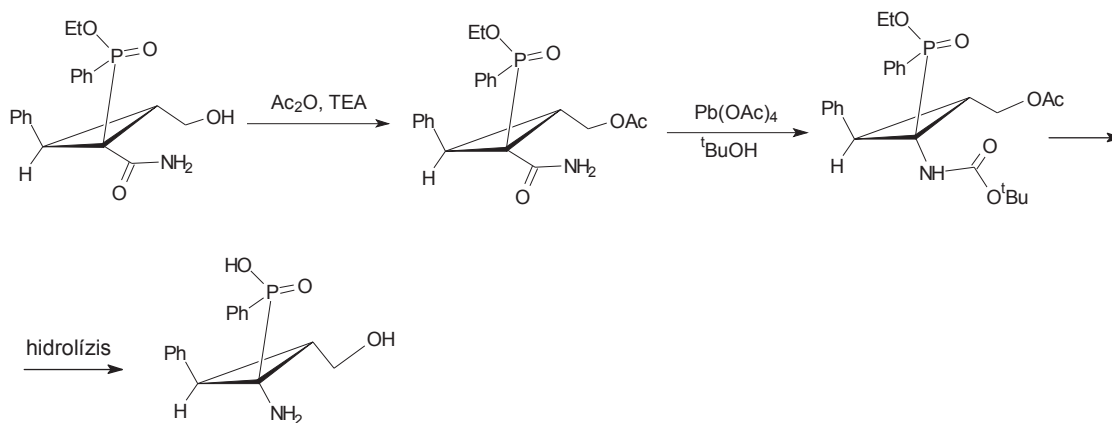
#### 8. ábra. A ciklopropánfoszfinsav-lakton diasztereomerek relatív konfigurációja

Folytattuk a laktongyűrű ammonolízisével kapott primer alkoholos hidroxil-csoportot tartalmazó intermedierek enzimikus kinetikus rezolválását is különböző enzimekkel. A szokásos szerves oldószerek helyett két különböző polaritású ionos folyadékot; BMIMBF<sub>4</sub>-et és BMIMPF<sub>6</sub>-ot alkalmaztunk. Modelltől függően 90-92%-os enantiomer felesleget sikerült elérni (9. ábra).



#### 9. ábra. A lakton-gyűrű nyitása és 18 enzimikus kinetikus rezolválása

Sikerült a célkitűzésben szereplő szubsztituált  $\alpha$ -amino-ciklopropilfoszfinsav előállítása. A reakciósort a racém intermediereken hajtottuk végre a savamid-csoport Hoffman lebontásával, a védőcsoport eltávolításával és az azt követő észter-hidrolízissel. A reakciósort elvégeztük mindkét diasztereomer párral. A két reakciósor ugyanazt a végterméket eredményezte, mert a aszimmetriacentrum megszűnik a foszforatomon. Ez a racém származékokra kifejlesztett módszer alkalmazható optikailag aktív intermedierekből való előállításra is.



### 10. ábra. Az amino-ciklopropánfoszfinsav szintézis befejező lépései

A munkán három doktoráns dolgozott, közülük egy ebben az évben nyújtja be értekezését. A projekt eddig még nem közölt eredményeinek publikálását egy éven belül tervezzük.

*Köszönjük az OTKA támogatását!*