

Minimális fázisjelölés *terc*-butil csoporttal és alkalmazása Mitsunobu-, és Wittig-reakcióban

Szigeti Marianna
Doktori értekezés tézisei

Témavezető:
Dr. Soós Tibor
tudományos főmunkatárs

Magyar Tudományos Akadémia
Természettudományi Kutatóközpont
Szerves Kémiai Intézet

Eötvös Loránd Tudományegyetem
Kémia Doktori Iskola
Iskolavezető: Dr. Császár Attila

Szintetikus kémia, anyagtudomány,
biomolekuláris kémia program
Programvezető: Dr. Perczel András

2018

1. Bevezetés

A szintetikus szerves kémia egyik célja az emberiség számára hasznos szerves molekulák (gyógyszer hatóanyagok, növényvédő szerek, illatanyagok, stb. és intermedierek) egyre hatékonyabb előállítása. A vegyészek nagy része hatékonyság növelése alatt a reakció körülményeinek, reagenseinek optimalizálását érti, azonban érdemes megjegyezni, hogy minden reakció hatékonyságát meghatározza az el nem reagált kiindulási anyagok és reagensek feleslegének elválasztása a terméktől. Az elválasztás hatékonysága minden esetben meghatározza az előállított anyagunk termelését és tisztaságát, ezért fontos szem előtt tartani, hogy hatékony, nagy áteresztőképességű, esetleg automatizálható, nem utolsósorban pedig olcsó és ipari méretben is alkalmazható elválasztási módszerek fejlesztésére is szükség van.

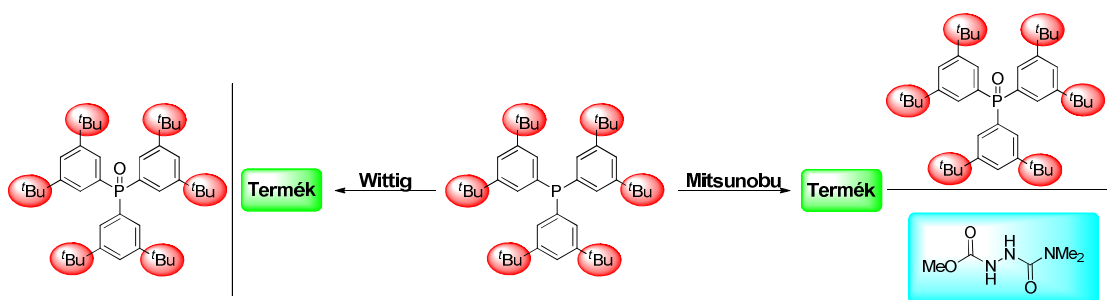
A fázisjelölési eljárás egy széles körben alkalmazott módszer, amely révén a reagensek vagy katalizátorok valamilyen speciális tulajdonságuk által, melyet a jelölő molekuláriszletnek köszönhetnek- könnyen, általában egyszerű fázisszeparációs eljárásokkal, mint például szűrés, extrakció, elválaszthatók a terméktől. Különösen nagy jelentősége van ennek a módszernek abban az esetben, ha nem csupán kisebb mennyiségben jelen lévő katalizátort kívánunk elválasztani, hanem a reakció jellegéből fakadóan ekvivalens mennyiségben keletkező melléktermékről van szó. Erre példa a trifenilfoszfin alkalmazása, amely olyan alapvető laboratóriumi és ipari méretben is megvalósított reakciók általános kiindulási reagense, mint pl. a Mitsunobu, Wittig, aza-Wittig, Staudinger vagy Appel reakciók. Ezekben az esetekben a melléktermék foszfin-oxid terméktől történő elválasztása általában nehézkes, idő és erőforrás igényes feladat, ezért módosított reagensek fejlesztésére és alkalmazására nagy igény mutatkozik.

Munkám során egy újszerű minimális fázisjelölési módszer kidolgozása a célom, melynek alkalmazhatóságát Mitsunobu és Wittig reakciókban kívántam megmutatni. A fázisjelölésnek köszönhetően kromatográfia mentes tisztítási eljárást kidolgozását terveztem, melynek köszönhetően a jelölt foszfin-oxid izolálása és visszaforgatása megvalósítható lehet, amely nagyban hozzájárulhat a módszer fenntarthatóságához és laboratóriumi, esetleg ipari méretben való megvalósításához.

2. Célkitűzés

Doktori munkám során célul tűztem ki a Goldilocks elvet alkalmazva egy „éppen csak szükséges” mennyiségű jelölést alkalmazó, *tert*-butil szubsztituensekkel fázisjelölt foszfin előállítását és tanulmányozását. Az elv bemutatását a laboratóriumi és ipari szempontból is jelentős Mitsunobu és Wittig reakciókon keresztül kívántam megvalósítani, ezért célom volt a fázisjelölt foszfin reaktivitásának összehasonlítása hagyományos reagensekkel a fent említett reakciókban.

A reaktivitás összehasonlítása után kromatográfia-mentes tisztítási eljárás kidolgozása volt a célom az elv bemutatása érdekében. Ipari és laboratóriumi méretben is egyszerűen megvalósítható, folyadék-folyadék vagy szilárd-folyadék extrakció a fázisjelölt molekulának köszönhetően alkalmas a Wittig reakciók termékeinek tisztítására. A módszer alkalmazhatóságát és határát bemutatandó számos szubsztrát előállítását és tisztítását terveztem az említett eljárásokkal.



Mitsunobu reakció esetén a redox aktiválásból fakadóan trifenilfoszfin-oxid és egy hidrazin melléktermék képződik. Az általunk kidolgozni kívánt eljárás egy ortogonális fázisjelölési módszeren alapuló tisztítás. A reagensek megfelelő megválasztásával célunk volt egy olyan rendszer kidolgozása, melyben a két melléktermék fizikai-kémiai tulajdonságai oly mértékben különböznek, hogy izolálásuk külön-külön, két egymással nem elegyedő folyadékfázisban történik. Az így elválasztott melléktermékek visszaforgatása és újrahasznosíthatóságának bemutatása is célom volt. Ebben az esetben az irodalomban ismert, vízoldható DIAD-analógot alkalmaztam a *tert*-butil csoporttal fázisjelölt foszfin mellett. A reaktivitás vizsgálata után ebben az esetben is célom volt egy csupán extrakciót alkalmazó tisztítási eljárás kidolgozása.

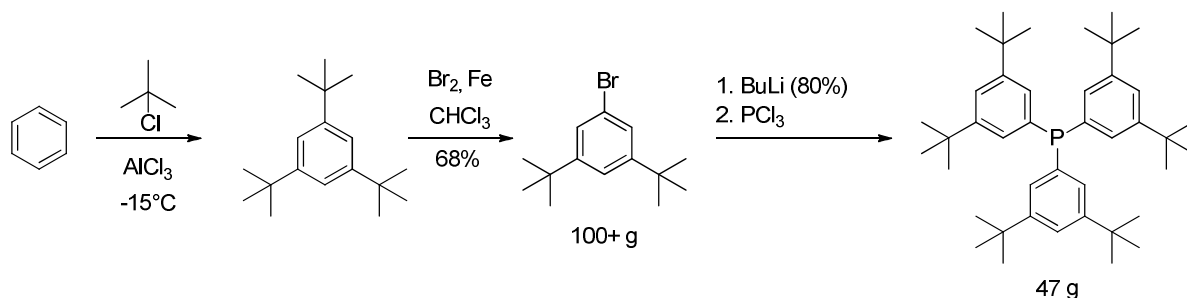
További célom volt organokatalizátorok visszanyerésének vizsgálata és alkalmazása Michael reakcióban, amely során egy szagtalan H₂S analóg, a tiofoszforsav- O,O-dietil észter és kalkonok addíciós reakcióját terveztem vizsgálni.

3. Eredmények

Kutatásaim során elért eredményeket a következő pontokban foglalhatjuk össze:

1. A minimálisan fázisjelölt foszfin méretnövelt szintézise

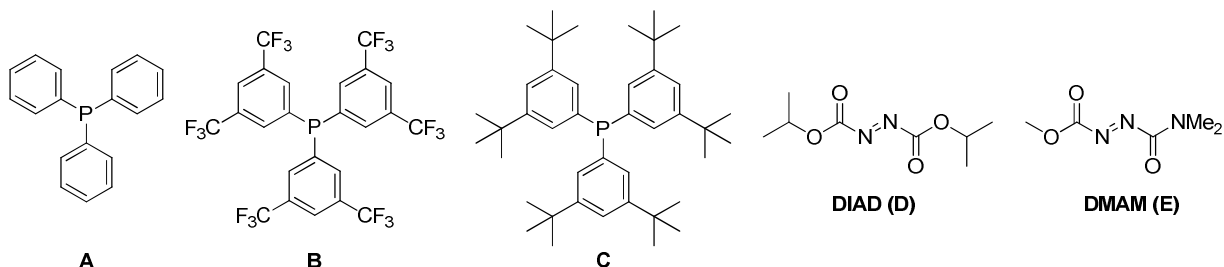
Ugyan az általam vizsgálni kívánt foszfin kisméretű szintézise ismert, méretnövelt szintézis kidolgozására volt szükség, amely közel 50 g-os tételben eredményezte a fázisjelölt foszfit.

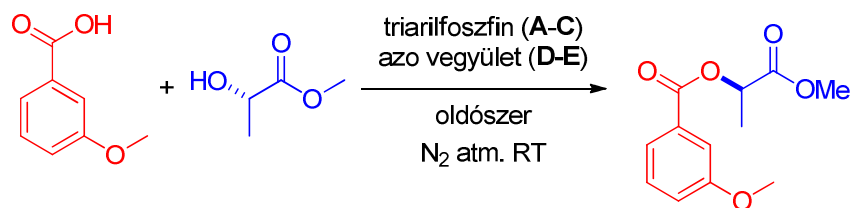


Benzolból indulva, Friedl-Crafts alkilezést követő aromás elektrofil szubsztitúcióval kialakítható a szimmetrikusan szubsztituált brómbenzol származék, amelyből BuLi alkalmazásával alakítottam ki a triarilfoszfit. Az alkilezés során tapasztalható szimmetrikus szubsztitúciós mintázat és a *tert*-butil csoport könnyű lecserélhetősége, az egyszerű felhasznált reagensek és a kromatográfia mentes szintézis ipari szempontból is megvalósíthatóvá teszi a trisz(3,5-di-*tert*-butilfenil)foszfin előállítását.

2. A fázisjelölt foszfin reaktivitásának vizsgálata Mitsunobu reakcióban

A Mitsunobu reakcióban általánosan alkalmazott reagensek és a fázisjelölt foszfinok reaktivitását összehasonlítottam. A -CF₃ szubsztituált foszfin csökkent reaktivitása miatt alacsony termeléssel eredményezte a terméket, azonban a *tert*-butil csoporttal fázisjelölt foszfin reaktivitása összemérhető a trifenilfoszfinéval. A fázisjelölt foszfin és az irodalomban ismert, vízoldható DIAD analóg, a DMAM együttesen alkalmazható.



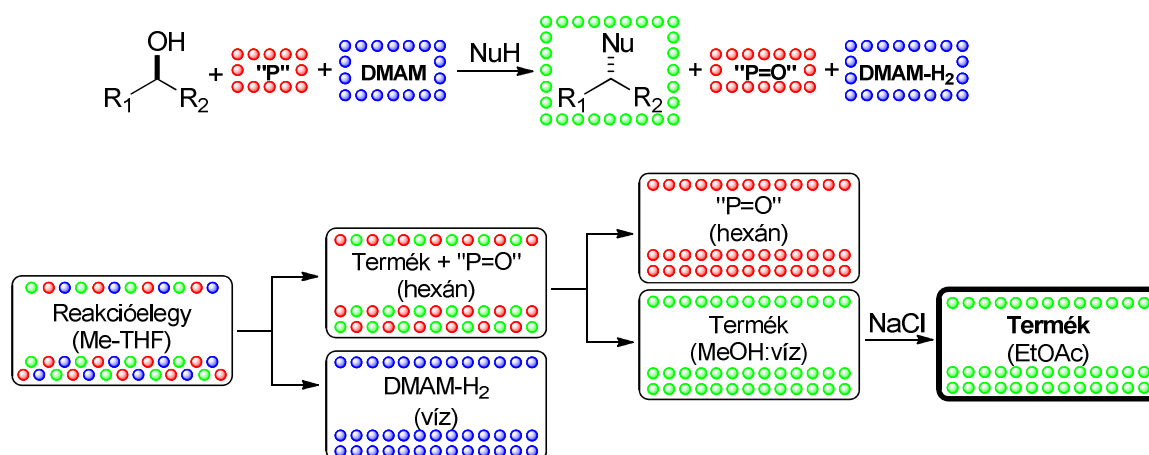


Kísérlet	Foszfin	Azo vegyület	Oldószer	Termelés (%) ^b
1	PPh ₃ (A)	DIAD (D)	THF	89
2	PPh ₃ (A)	DIAD (D)	Me-THF	87
3 ^c	B	DIAD (D)	Me-THF	46
4	C	DIAD (D)	Me-THF	80
5	C	DMAM (E)	Me-THF	81

^aReakció körülmények: **1** (1,0 mmol), **2** (1,0 mmol, 1,0 ekv), triarilfoszfin (1,0 mmol, 1,0 ekv), azo vegyület (1,0 mmol, 1,0 ekv), oldószer (2,0 ml), 2 h reakcióidő. ^bIzolált termelés kromatográfia után. ^c24 h reakcióidő.

3. Az ortogonális fázisjelölés elve

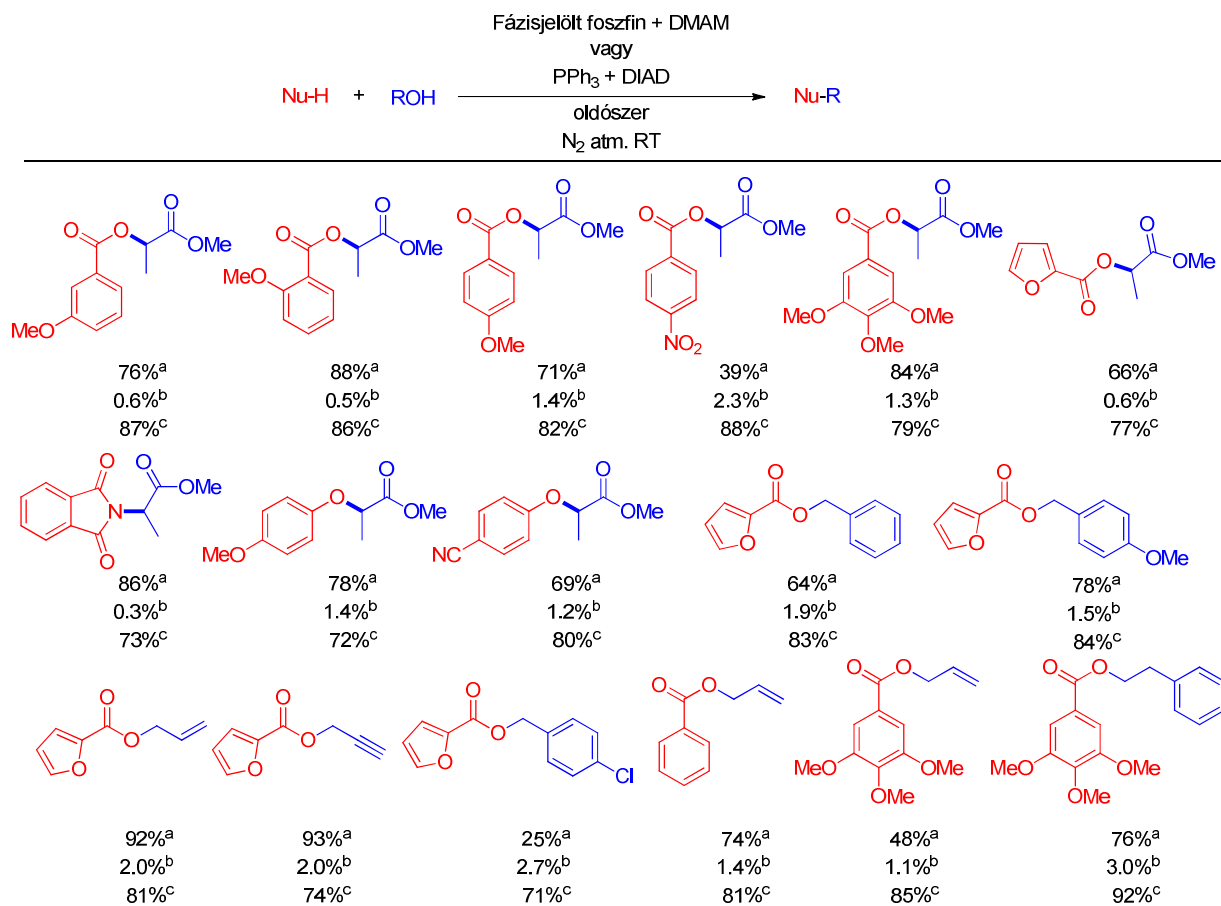
Az apoláros foszfin és a vízzeloldható DMAM együttes alkalmazása lehetővé teszi az ortogonális fázisjelölés alkalmazását: a termék és melléktermékek egymással nem elegyedő oldószerekben izolálhatóak. A foszfin-oxid hexánban, a hidrazin vízben, a termék pedig vizes metanolból kizsázás után EtOAc-ban oldódik.



4. Az ortogonális fázisjelölés elv alkalmazása Mitsunobu termékek tisztítására

Az extrakciós eljárást több, Mitsunobu reakcióval előállított termék tisztításában is alkalmaztam. Az így kapott termelési értékeket összehasonlítottam a PPh₃/DIAD reagens-párral előállított,

kromatográfiával tisztított termékek termelési adataival. A vizsgált szubsztrátok esetében az alkalmazott extrakciós eljárás sok esetben hasonlóan hatékony volt, mint a kromatográfiás tisztítás. Az extrakcióval tisztított termékek maradék foszfin-oxid minden esetben 3% alatt volt, a vízdoldható hidrazin melléktermék nem volt detektálható.

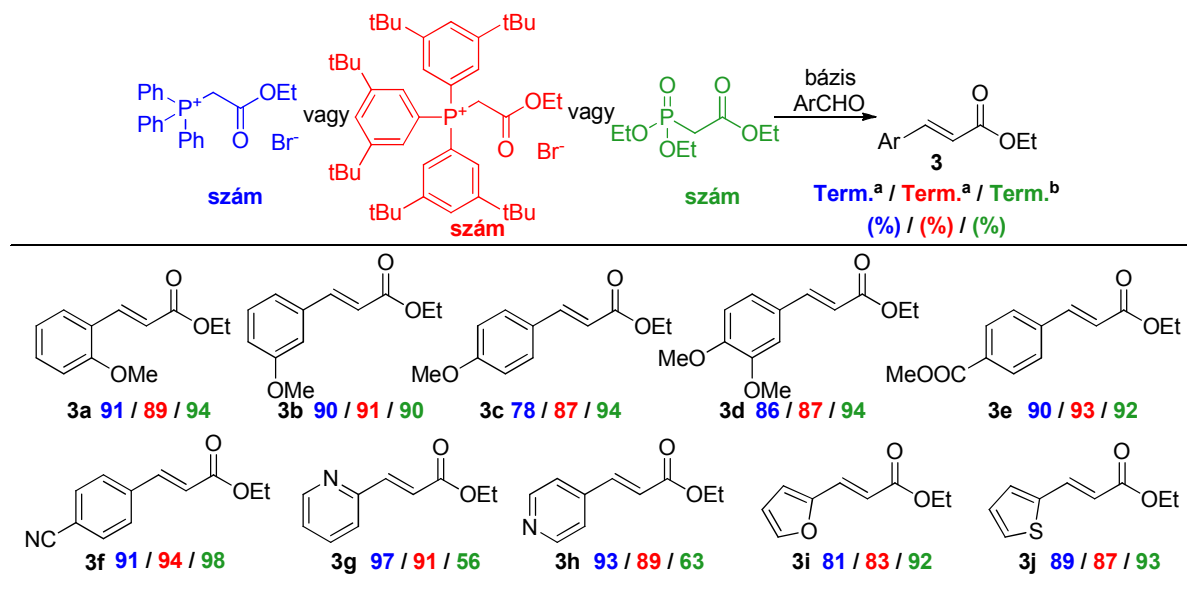


^aReakció körülmények: nukleofil (1,0 mmol), alkohol (1,0 mmol, 1,0 ekv), fázisjelölt foszfin (C) (1,0 mmol, 1,0 ekv), DMAM (E) (1,0 mmol, 1,0 ekv), Me-THF (2,0 ml), 2 h reakcióidő. Tisztítás folyadék-folyadék extrakcióval.

^bMaradék foszfin-oxid tartalom meghatározása ¹H NMR méréssel. ^cReakció körülmények: nukleofil (1,0 mmol), alkohol (1,0 mmol, 1,0 ekv), trifenilfoszfin (A) (1,0 mmol, 1,0 ekv), DIAD (D) (1,0 mmol, 1,0 ekv), Me-THF (2,0 ml), 2 h reakcióidő. Tisztítás oszlop-kromatográfiával.

5. A Fázisjelölt foszfin alkalmazása Wittig reakcióban

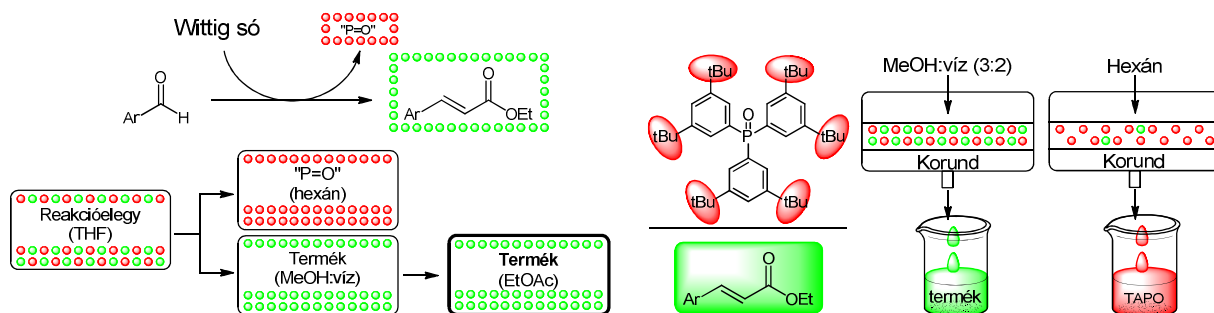
A fázisjelölt foszfinból jó termeléssel előállított Wittig só reaktivitását összehasonlítottam a hagyományos, PPh₃-ből képzett só, valamint a Horner-Wadsworth-Emmons reagens reaktivitásával. A vizsgált reakciókban a fázisjelölt foszfinból előállított Wittig só a másik két reagenssel összemérhető reaktivitással rendelkezik. A poláros szubsztrátok esetén a HWE reakció alacsonyabb termeléssel eredményezte a terméket.

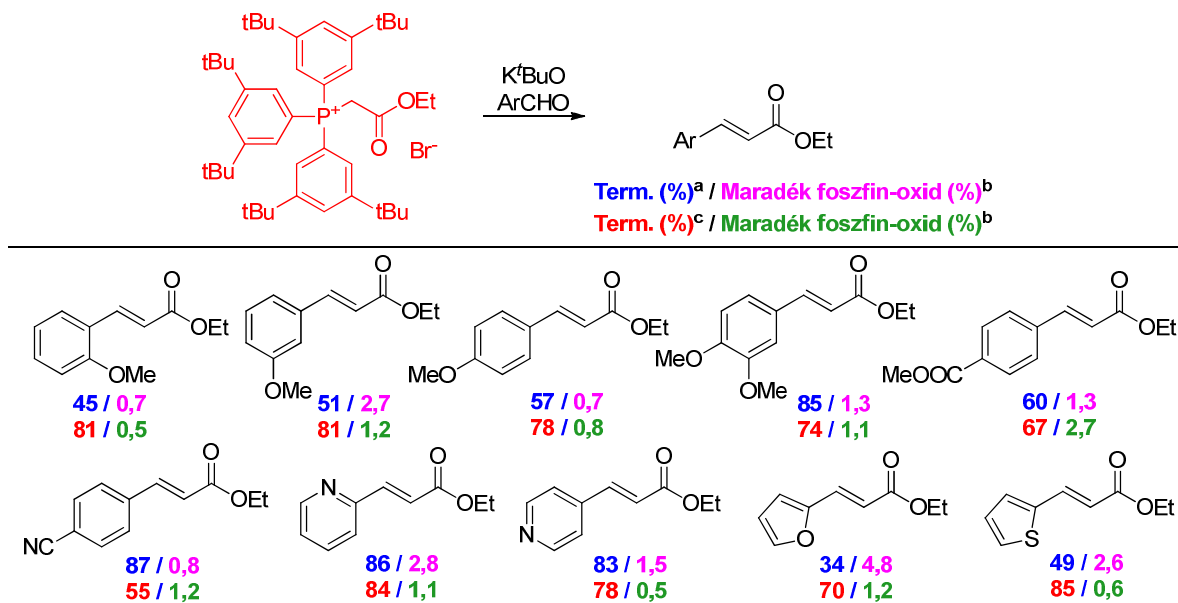


Reakció körülmények: Wittig reagens (1,0 mmol), bázis (1,0 mmol, 1,0 ekv), THF (5,0 ml), aldehyd (1,0 mmol, 1,0 ekv). ^aTisztítás oszlopkromatográfiával. ^bTisztítás: vizes extrakció

6. Kromatográfia kiváltása folyadék-folyadék és szilárd-folyadék extrakcióval

A fázisjelölésnek köszönhetően a melléktermék foszfin-oxid extrakcióval eltávolítható. Apoláros szubsztrátok esetében a hexán és vizes metanol közti kedvezőtlen megoszlás miatt alacsonyabb termeléssel izolálhatóak a termékek. Poláros szubsztrátok esetén a folyadék-folyadék extrakció hatékony módszer. Szilárd hordozóként korundot alkalmazó szilárd-folyadék extrakciós módszert is javasoltam a termékek tisztítására. Ebben az esetben az extrakció hatékonysága megközelítette a kromatográfias tisztításét, azonban a szubsztrát oldhatósága vizes metanolban nagyban meghatározza a módszer alkalmazhatóságát. Poláros szubsztrátok esetében mindkét extrakciós eljárás felülmúlja a HWE reakció hatékonyságát.



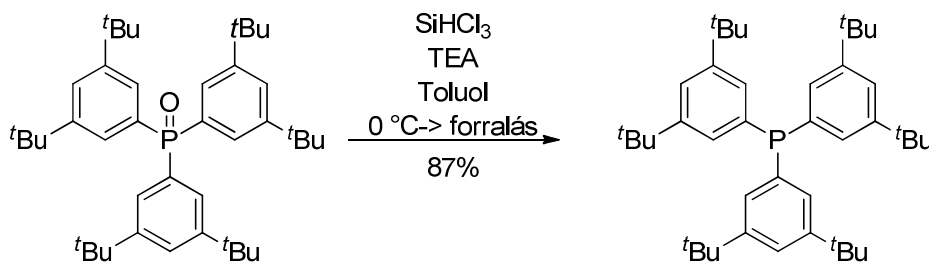


^aTisztítás: folyadék-folyadék extrakció. ^bMaradék foszfin-oxid meghatározása ¹H NMR méréssel.

^cTisztítás: szilárd-folyadék extrakció

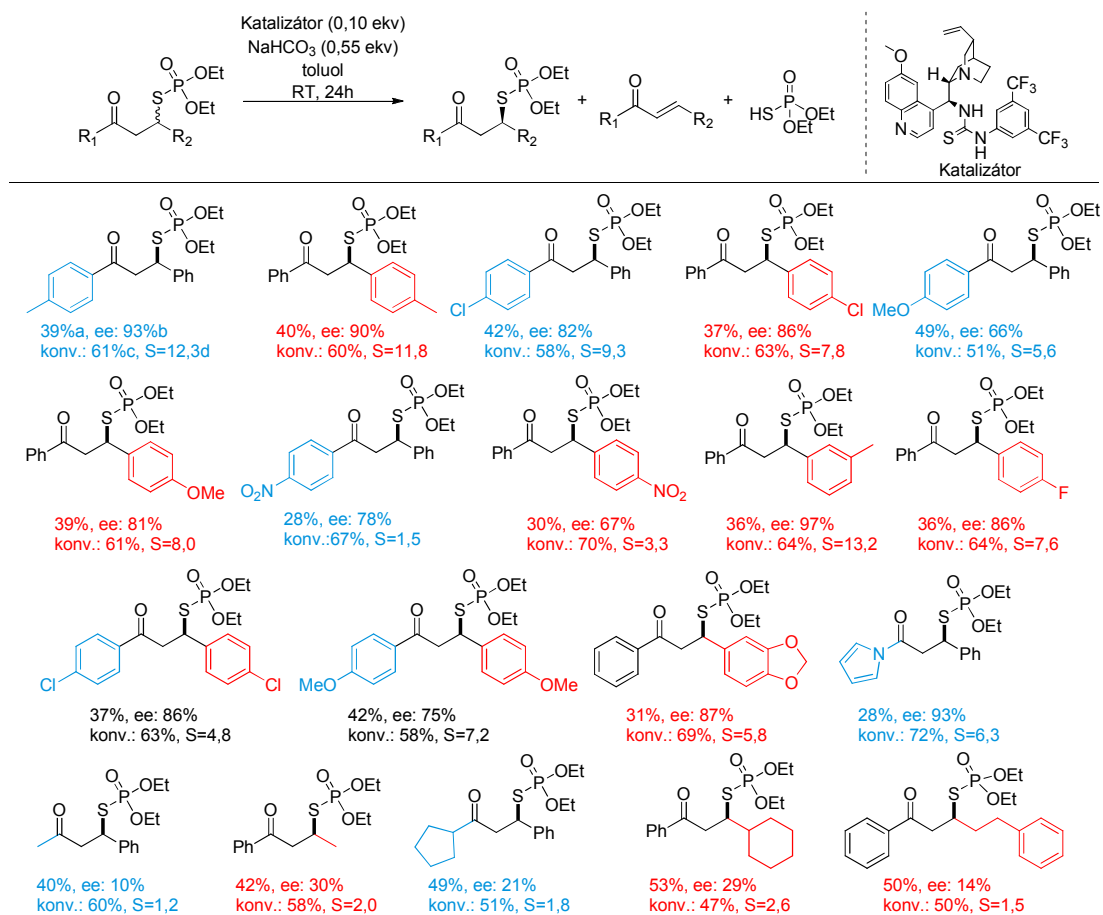
7. A fázisjelölt foszfin-oxid visszaforgatása

A fázisjelölésnek köszönhetően az alkalmazott folyadék-folyadék és szilárd-folyadék extrakció végén a foszfin-oxid hexános oldatként áll rendelkezésünkre. Az oldatot bepárolva kinyerhető a foszfin-oxid, szükség esetén, ha visszamaradó termék szennyezi, hideg metanolos digerálással tisztítható, majd triklór-szilánnal foszfinná redukálható.



8. Sztereooblatív szulfa-Michael reakció vizsgálata

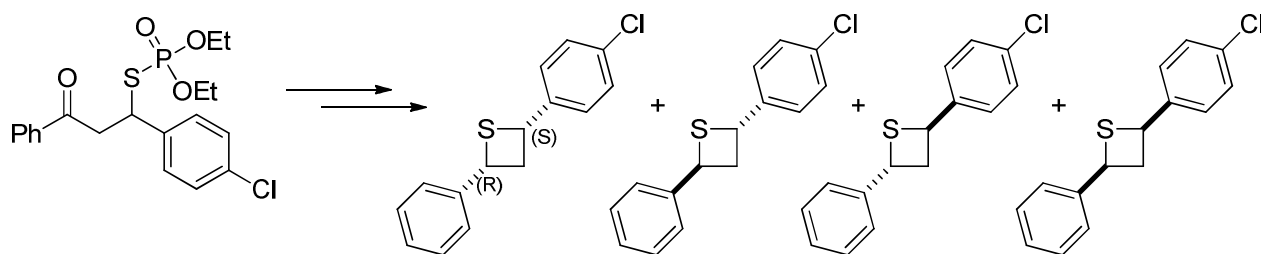
A tiofoszforsav- O,O-dietil észterből és kalkon származékokból előállított racém szulfa-Michael termékek organokatalizátorok jelenlétében sztereooblatív retro-szulfa-Michael reakcióba lépnek. A királis katalizátor az egyik enantiomert szelektíven alakítja vissza a kiindulási kalkonná és tiofoszforsav észterré, a visszamaradó szulfa-Michael addukt így nagy enantiomer felesleggel rendelkezik. A képződő tiofoszforsav észter a katalizátorral sópárt képez, azonban bázis alkalmazása mellett lehetőség nyílik a retro-szulfa-Michael reakció katalitikussá tételére.



^aIzolált termék. ^bee meghatározása királis állófázisú HPLC mérésekkel történt. ^cA kiindulási racém termékre számított konverzió. ^dSzelektivitási tényező

9. A szulfa-Michael addíció termékeinek átalakítása: 2,4-diaril tietán szintézis

A továbbalakítás egy-üst eljárásban kivitelezhető: a racém szulfa-Michael terméket a két különböző enantiomert eredményező katalizátor jelenlétében sztereoablatív reakcióban nagy enantiomer feleslegű termékké alakítjuk át. Ezután sztereoszelektív CBS redukciót követő gyűrűzárásban előállítható a szubsztituált tietán mind a négy diasztereomere.



A disszertáció alapjául szolgáló cikkek

„The Goldilocks Principle in Phase Labeling. Minimalist and Orthogonal Phase Tagging for Chromatography-free Mitsunobu Reaction”

Szigeti, M; Dobi, Z; Soós, T.; *J. Org. Chem.* **2018**, *accepted*

DOI: 10.1021/acs.joc.8b00014

„Bifunctional Thiourea-Catalyzed Stereoablative Retro-Sulfa-Michael Reaction: Concise and Diastereoselective Access to Chiral 2,4-Diarylthietanes”

Bacsó, A.; Szigeti, M.; Varga, Sz.; Soós, T.; *Synthesis* **2017**, *49*, 429-439.

A disszertáció részét nem képező publikációk

„Lipase-catalyzed kinetic resolution of 4-aryl- and 4-heteroarylbut-3-en-2-ols”

Szigeti, M., Tőke, E. R.; Turóczy, M. C.; Nagy, V.; Szakács, G.; Poppe, L.; *Arkivoc*, **2008**, 54-65.