



Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszerkémia, Gyógyszerkutatás PhD program

Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Gyógyszerkémiai Intézet

Témavezetők: Dr. Szöllösi György, Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Kovács Lenke

2-Nitrofenilpiroszőlősav-etilészter származékok aszimmetrikus kaskád reakciója királisan módosított platina katalizátoron

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Dombi György kandidátus, SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet

Tagok: Dr. Kiss Lóránd, PhD, SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

Dr. Szabó Pál, PhD, MTA Kémiai Kutatóközpont, Bp.

Bírálati Bizottság:

Elnök: Dr. Martinek Tamás, MTA doktor SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet

Opponensek: Dr. Tóth Emília, PhD, MTA TTK Anyag és Környezetkémiai Intézet

Dr. Zsigmond Ágnes, MTA doktor, SZTE Szerves Kémiai Tanszék

Tag: Dr. Hannus István, MTA doktor, SZTE Alkalmazott Kémiai Intézet

Titkár: Dr. Mándity István, PhD, SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

1. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Napjainkra a szintetikus szerves kémia alapvető követelményévé vált az optikailag tiszta, királis vegyületek előállítása. A királis nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek széles körű gyógyszeripari alkalmazása a szerves kémiai kutatások előterébe helyezte ezen építőelemek sztereoszelektív előállítását. Gazdaságossági és környezetvédelmi szempontok alapján ezek a kutatások főleg a heterogén katalitikus, több reakció egyidejű megvalósítását is biztosító, úgynevezett dominó-reakciók kidolgozásának irányába fejlődtek. A királis vegyületek előállítására korszerű katalitikus aszimmetrikus módszereket fejlesztettek ki, amelyek kis mennyiségű királis anyag használata mellett nagy mennyiségű optikailag tiszta termék előállítását teszik lehetővé. Ezek a módszerek hatékonyak, ugyanakkor megfelelnek a finomkémiai iparral szemben napjainkban támasztott követelményeknek, így felválthatják a korábban alkalmazott aszimmetrikus szintéziseket.

A gyűrűben királis atomot tartalmazó kinolin származékok előállítása két úton lehetséges. Egyrészt a kinolin váz szintézisét követő aszimmetrikus reakcióval, másrészt a gyűrűzárással egyidejűleg királis centrum létrehozásával. A rendkívül hatékony királis fémkomplexek robbanásszerű elterjedését követően a kinolin származékok hidrogénezése gyakran alkalmazott módszerré vált, optikailag tiszta tetrahidrokinolin gyűrűt tartalmazó vegyületek előállítására. Egy másik lehetőség a gyűrűzárással egyidejűleg van lehetőség a királis centrum létrehozására. Murakami és munkatársai 2-nitrofenilpiroszólósav észterek hidrogénezését tanulmányozva PtO_2 katalizátoron a Reissert indol szintézis fő terméke mellett a megfelelő származékokat kapták jelentős mennyiségben. Kutatásaik során megfigyelték, hogy a két reakcióút első lépései a fémfelületen játszódhatnak le, vagyis ezek heterogén katalitikus reakciók és e két lépés sebessége határozza meg a termékeloszlást.

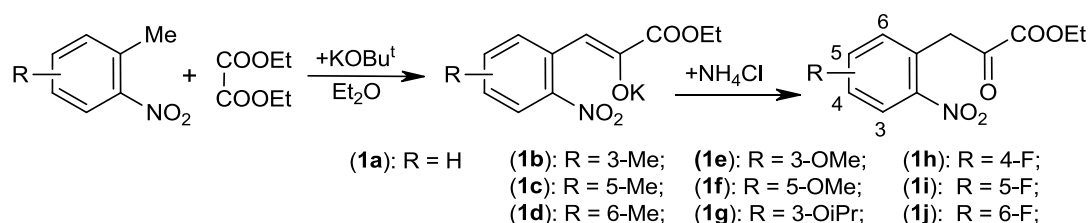
Ismert, hogy a ketocsoport királisan módosított heterogén fémkatalizátorokon enantioszelektíven hidrogénezhető, azonban ezt csak néhány esetben sikerült alkalmazni aszimmetrikus kaszkád reakciókban. Fontos tény az is, hogy mindössze néhány optikailag tiszta anyaggal módosított heterogén fémkatalizátor ismert, amelyen sikerült jó optikai hozammal enantioszelektív hidrogénezéssel a megfelelő telített királis terméket előállítani. A sokat tanulmányozott Orito reakció során cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátoron kiemelkedő enantioszelektivitások (98% *ee*) érhetők el, valamint aktivált keton aszimmetrikus hidrogénezése szelektív más reaktív funkciós csoport jelenlétében is. Így adódott lehetőség új heterogén katalitikus enantioszelektív kaszkád reakciók fejlesztésére.

Bár a gyógyszerkutatásoknál a reakciók eredményes megvalósítása még mindig szakaszos rendszer útján történik, számos előnye megalapozza a folyamatos áramú rendszerek elterjedését. Ilyenek a költséghatékonyság, könnyű automatizálhatóság és reprodukálhatóság, megbízhatóság és kontrollálható reakció paraméterek. A folyamatos rendszerek további előnye a katalizátorok használata állóágyas reaktorban, mely elősegíti a reagensek recirkulálás útján való teljes átalakulását, valamint ebből adódóan a reakcióelegy és a katalizátor elválasztása egyszerre történik. Ezek alapján elmondható, hogy a folyamatos rendszerben végzett enantioszelektív heterogén katalitikus reakciókban hatalmas lehetőségek rejlenek a királis bioaktív molekulák előállítására.

Célunk ennek megfelelően, a Reissert indol-szintézis melléktermékeként kis mennyiségben keletkező 3-hidroxi-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on származékok aszimmetrikus heterogén katalitikus előállítása volt, cinkona alkaloidokkal módosított fém katalizátoron végrehajtott dominó-reakcióval. Igyekeztünk minél nagyobb szelektivitást és optikai tisztaságot elérni a szakaszos, és a folyamatos rendszerben végrehajtott enantioszelektív hidrogénezések során is. A szelektivitást a módosító sebességbefolyásoló hatásával és a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával próbáltuk növelni. Szándékunkban állt vizsgálni a fenil gyűrűn található szubsztituensek helyzetének és minőségének befolyását, valamint a reakciókörülmények hatását a keletkező termék szelektivitására és enantioszelektivitására. További célunk volt, az így nyert adatokból a megfelelő következtetések levonása a katalitikus rendszer működését illetően.

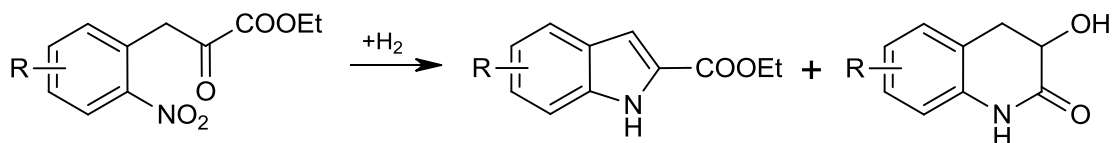
2. FELHASZNÁLT ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A reakcióban kiindulási anyagként alkalmazott tíz vegyületet (**1a-1j**) az 1. ábrán látható reakcióegyenlet alapján állítottam elő a megfelelő 2-nitrotoluol származékból. Az így keletkező anyagokat oszlopkromatográfiásan tisztítottam, az azonosítást és a tisztaság ellenőrzését ^1H és ^{13}C NMR-rel végeztem.



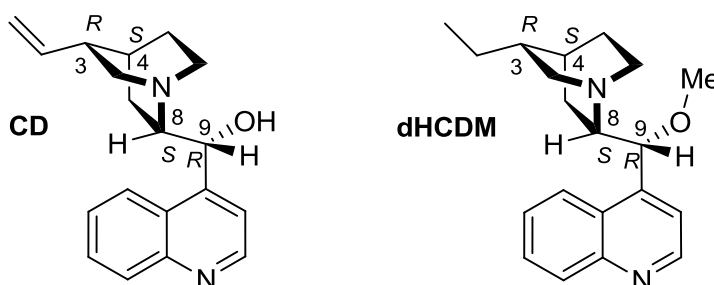
1. ábra

A 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolon származékokat a Murakami és munkatársai által továbbfejlesztett Reissert indol-szintézis alapján állítottam elő (2. ábra).



2. ábra

A katalitikus hidrogénezésekhez előkezelt, Al_2O_3 hordozós 5% Pt katalizátort alkalmaztam. Királis módosítóként a 3. ábrán látható cinkonidint (CD) és 10,11-dihidrocinkonidin metilétért (dHCMD) használtam.



3. ábra

A szakaszos rendszerben végzett hidrogénezéseket üveg betétsővel ellátott acél autoklávban végeztem, 10, illetve 40 atm H_2 nyomást alkalmazva, folyamatos kevertetés mellett, 2 vagy 3 óra reakcióidő alatt.

Az átáramlásos hidrogénezéseket H-Cube[®] magasnyomású folyamatos rendszerben végeztem, esetenként előmódosítást alkalmaztam. A hidrogénnyomást 40 és 60 atm között változtattam, 0,1-0,6 mL/perc áramlási sebesség mellett folyamatos mintavétellel nyertem minél több adatot a reakció pillanatnyi állapotára vonatkozóan.

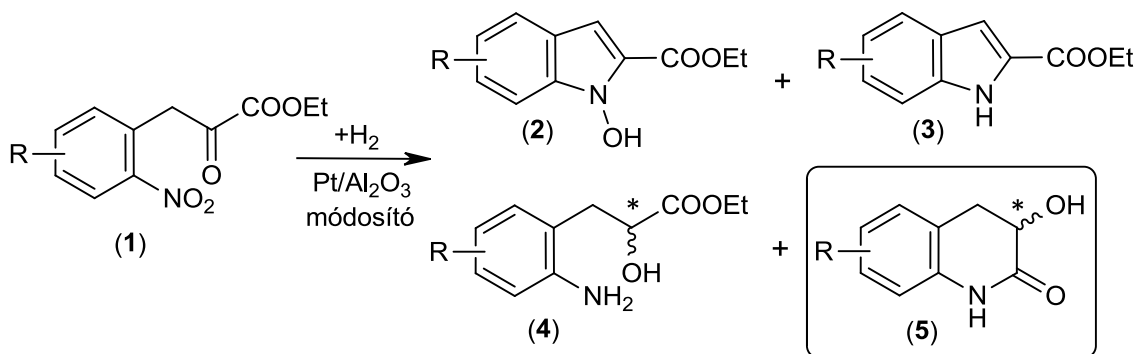
A termékek azonosítását tömegszelektív detektorral ellátott gázkromatográfval és vékonyrétegekromatográfiával végeztem. A mennyiségi analízishez lángionizációs detektorral ellátott gázkromatográfot és királis kapilláris kolonnát használtam. Az így nyert kromatogramokból kapott csúcs alatti területek segítségével az alábbi képlet alapján számoltam az enantioszelektivitásokat: $ee\% = 100 \times \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]}$, ahol $[S]$ és $[R]$ a hidrogénezett termékek, S és R abszolút konfigurációjú enantiomereinek a koncentrációi.

3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

3.1. Szakaszos rendszerben végzett hidrogénezések

A lejátszódó reakció egyenlete szemlélteti az (1)-el jelölt 2-nitrofenilpiroszólólsav etilészter származékából keletkező vegyületeket, amelyeket a termékelegyben azonosítottunk (4. ábra).

I. A kapott eredmények alapján elmondható, hogy a kívánt termék szelektivitását alapvetően az enantioszelektív hidrogénezés és a nitro csoport redukciójának egymáshoz viszonyított sebessége határozta meg. Ha a $-NO_2$ csoport redukciója gyorsabban lejátszódik, mint ahogy a ketocsoport hidrogéneződik, akkor a felső reakcióút megy végbe. A parciálisan redukált hidroxil-amin gyűrűzárása vezet a (2)-vel jelölt hidroxiiindol származék keletkezéséhez. A teljesen redukált aminoszármazék gyűrűzárása adja a Reissert indolszintézisben főtermékként keletkező indol-2 karbonsav-etilészter származékot, amit (3)-mal jelöltem. Amennyiben a keto csoport gyorsabban hidrogéneződik, mint ahogy a $-NO_2$ csoport redukciója lejátszódna, akkor a (4)-el jelölt nyílt láncú aminoalkohol származékot kapjuk, aminek a gyűrűzárása a számunkra hasznos termék, a kinolon származék (5) keletkezéséhez vezet.



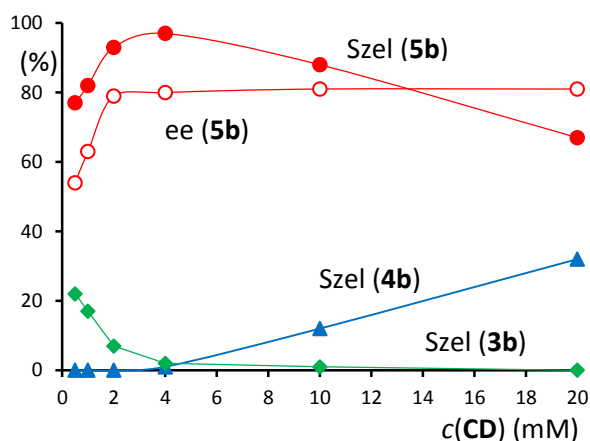
4. ábra

II. A megfelelő reakciókörülmények megválasztásával próbáltuk elérni a szelektivitás további növelését. A legjobb eredményeket toluol/ecetsav oldószerkeletben és 10,11-dihidrocinkonidin metiléter módosító használatával, 10 atmoszféra hidrogénnyomáson, 2 óra reakcióidő alkalmazásánál kaptuk. Az 1. táblázatba foglalt eredmények alapján általánosságban elmondható, hogy az (1b) szubsztituált anyag reakcióiban nagyobb szelektivitást sikerült elérni, mint ami a nem szubsztituált (1a) anyaggal volt elérhető.

		Szel.(%)	ee (%)	
	Reakciókörülmények	5a-j	5a-j	R
1a	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM, T/AcOH 9/1, 10 atm H ₂ , 3 h	69	90	–
1b	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM, T/AcOH 49/1, 10 atm H ₂ , 2 h	99	90	3-Me
1c	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM, T/AcOH 9/1, 10 atm H ₂ , 3 h	89	86	5-Me
1d	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM, T/AcOH 9/1, 10 atm H ₂ , 3 h	57	88	6-Me
1e	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM, T/AcOH 49/1, 10 atm H ₂ , 2 h	98	88	3-OMe
1f	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM, T/AcOH 9/1, 10 atm H ₂ , 3 h	76	68	5-OMe
1g	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM, T/AcOH 9/1, 10 atm H ₂ , 3 h	99	84	3-O ^t Pr
1h	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM, T/AcOH 49/1, 10 atm H ₂ , 3 h	50	80	4-F
1i	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM, T/AcOH 9/1, 10 atm H ₂ , 3 h	58	62	5-F
1j	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD, T/AcOH 49/1, 10 atm H ₂ , 2 h	33	90	6-F

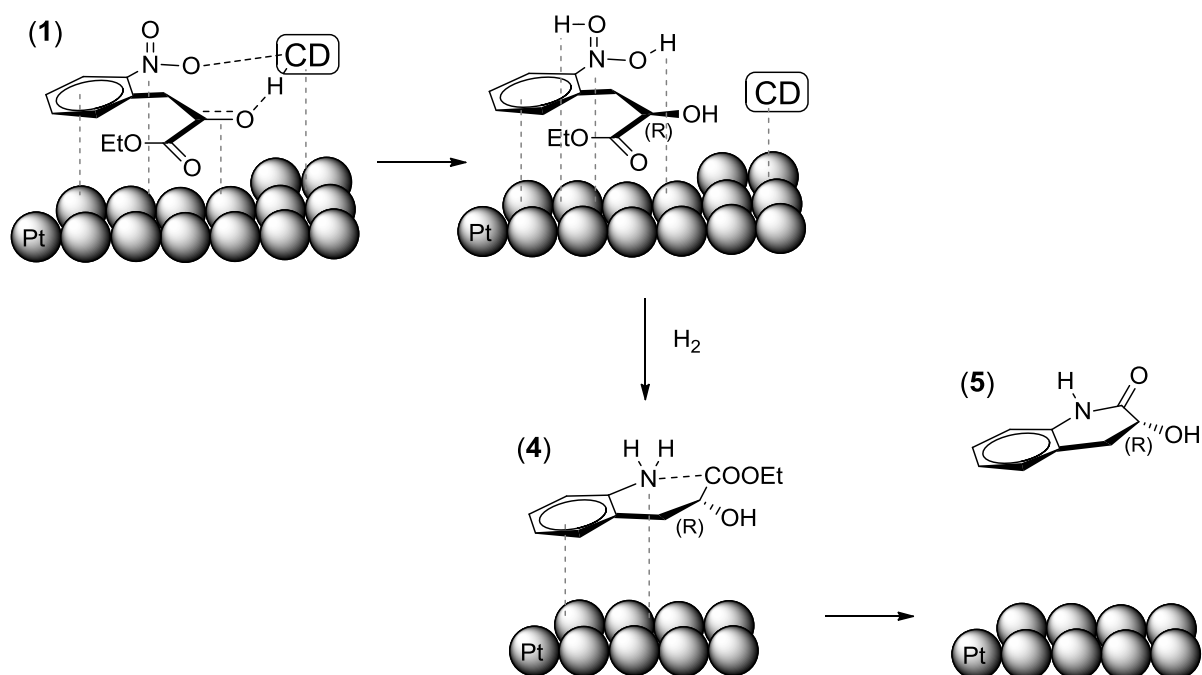
1. táblázat

- III.** Kísérleti munkánk során vizsgáltuk a fenil gyűrűn található szubsztituensek helyzetének és minőségének hatását a keletkező termékek szelektivitására és enantioszelektivitására. A nitro csoporttal szomszédos szubsztituensek szterikus gátlás révén csökkentették a redukció sebességét, így kedvező hatást gyakoroltak a hasznos származék kitermelésére. Ezen vegyületek vizsgálatakor a felületen adszorbeált módosító és az aktivált keton között kialakuló kölcsönhatás lehetővé tette akár 90%-os enantiomer felesleg értékek elérését.
- IV.** A **CD** koncentráció változtatásának hatását az **1b** reakciójának végkimenetelére az 5. ábra szemlélteti. Látható, hogy kis mennyiségű módosító jelenlétében még az indol származék (**3b**) jelentős mennyiségben keletkezik, ez mutatja a módosító szerepét a keto csoport átalakulásában. A legjobb eredményeket 4 mM **CD** koncentrációnál kaptuk, azonban ezt követően a nyíltlancú (**4b**) termék a hasznos termék (**5b**) mennyiségének csökkenésével arányosan kezdett el képződni. Eszerint nagy **CD** mennyiségnél a módosító aktív helyeket foglal el, így a gyűrűzáródás nem tud végbemenni. Tehát, ez a jelenség igazolja a módosító felületen való adszorpcióját, illetve bizonyítja, hogy a reakció utolsó lépése is a katalizátor felületén megy végbe. Ezt alátámasztotta a nem gyűrűzárt melléktermék kinyerése és továbbalakulása, akár hordozó nélküli Pt kormon is.



5. ábra

- V. A használt királis felületmódosítónak többszörös szerepe van, amellet, hogy irányítja és gyorsítja a keto csoport hidrogénezését enantioszelektív téve azt, lassítja a nitro csoport redukcióját, mindezzel hozzájárulva a reakció kedvező irányú lejátszódásához.
- VI. Az elért eredmények alapján következtetni tudunk egy átmeneti komplex szerkezetre és a reakció útra, ami magyarázza a reakció végkimenetelét. Bebizonyosodott, hogy a keto csoport hidrogéneződését követően a kaszkád reakció utolsó lépése, vagyis a gyűrűzárás is a fémfelületen játszódik le (6. ábra), részben spontán, részben egy deszorpciót - újra adszorpciót követően.

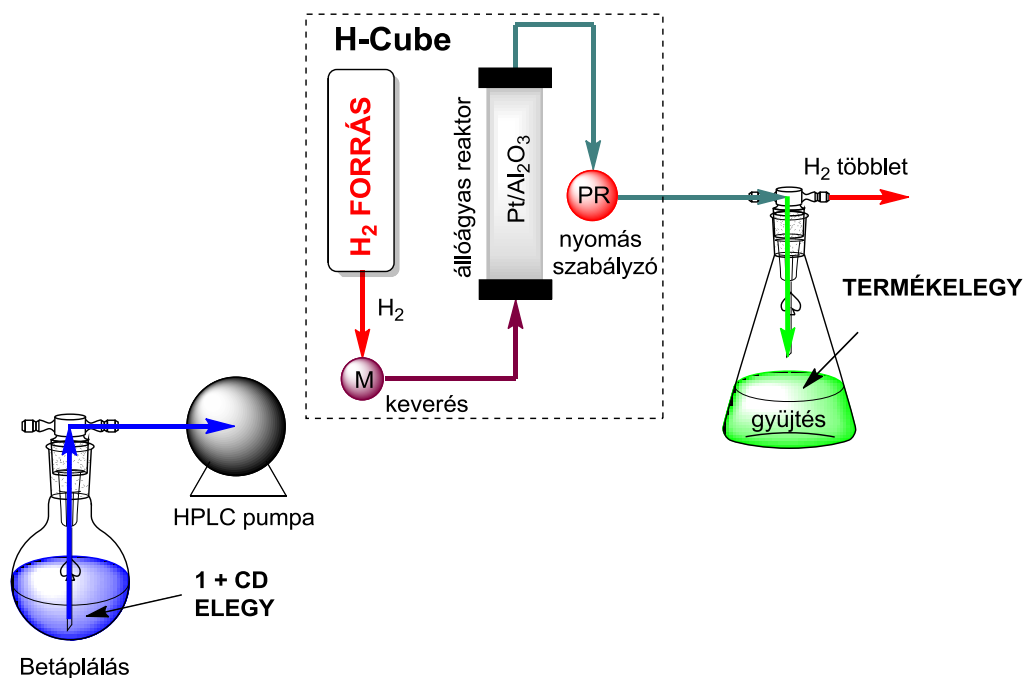


6. ábra

3.2. Hidrogénezések átfolyásos rendszerben

Az eddig elért eredmények alapján, illetve a téma aktualitásából adódóan, kísérleti munkánkat a reakció folyamatos rendszerben való alkalmazhatóságának vizsgálatával folytattuk, H-Cube[®] magasnyomású folyamatos rendszerben (7. ábra).

- VII.** A kapott adatok alapján általánosságban elmondható, hogy folyamatos áramú rendszerben gyengébb eredményeket értünk el, mint szakaszos reaktorban. Ez valószínűleg a műszer által meghatározott katalizátormennyiségnek tulajdonítható, ugyanis ez a tényező akadályozhatja a reakció felületen való lejátszódását, valamint a módosító megkötődését.
- VIII.** Ebben a rendszerben teljes konverziót nem sikerült elérnünk, és az indol származék (**3b**), valamint a hasznos termék (**5b**) mennyisége alig haladta meg az 1:1 arányt, tehát a ketocsoport hidrogéneződése nem ment végbe megfelelő mértékben, ami a **CD** csökkent megkötődésével magyarázható. Ezt alátámasztja az is, hogy további kísérleteinkben a katalizátor előkezelése CD-el jelentősen növelte a kívánt termék szelektivitását.
- IX.** A termékelegy katalizátor ágyra történő visszaforgatása, amellet hogy növelte a konverziót és a szelektivitást, nem okozott változást az enantioszelektivitásban.



7. ábra

4. ÖSSZEFOGLALÁS

2-Nitrofenilpiroszölősav-etilészterek aszimmetrikus kaszkád reakciójában *R*-3-hidroxi-3,4-dihidrokinolin-2(*1H*)-on származékokat magas hozammal és jó optikai tisztaságban sikerült előállítani. Vizsgálataink alátámasztották, hogy a teljes reakció a Pt katalizátor felületén játszódik le. A reakciókörülmények változtatása nagy hatást gyakorol a termékelegy összetételére, mivel a kívánt termék szelektivitását alapvetően az enantioszelektív hidrogénezés és a nitrocsoport redukciójának egymáshoz viszonyított sebessége határozza meg. A 3-as helyzetben található szubsztituens kedvező hatása annak köszönhető, hogy gátolja a nitro csoport redukcióját.

Vizsgálatainkat kiterjesztettük a folyamatos rendszerben való alkalmazhatóságra is. Gyengébb eredményeket értünk el, mint szakaszos reaktorban, a katalizátor előkezelése módosítóval növelte a szelektivitást, a termékelegy recirkuláltatása növelte a konverziót és a szelektivitást, de nem okozott változást az enantioszelektivitásban.

Az elért eredmények alapján tehát elmondható, hogy az általunk kifejlesztett módszer kiválóan alkalmazható a vizsgált 2-nitrofenilpiroszölősav-etilészter származékok enantioszelektív átalakítására.

5. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. György Szöllősi, Zsolt Makra, Lenke Kovács, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók
Preparation of Optically Enriched 3-Hydroxy-3,4-dihydroquinolin-2(*1H*)-ones by
Heterogeneous Catalytic Cascade Reaction over Supported Platinum Catalyst
Advanced Synthesis & Catalysis **2013**, 355, 1623-1629 IF: 5.542
- II. György Szöllősi, Lenke Kovács, Zsolt Makra
Three consecutive steps over the chirally modified Pt surface: asymmetric catalytic
cascade reaction of 2 nitrophenylpyruvates
Catalysis Science & Technology **2015**, 5, 697-704 IF: 5.426
- III. Lenke Kovács, György Szöllősi, Ferenc Fülöp
Pt-cinchonidine catalysed asymmetric catalytic cascade reaction of 2-
nitrophenylpyruvates in flow system
Journal of Flow Chemistry **2015**, 5(4), 210-215 IF: 1.878

A megjelent közlemények összesített impakt faktora: 12,846

6. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

- IV. András Gurka, Imre Bucsi, Lenke Kovács György Szöllősi, Mihály Bartók
Reversal of the enantioselectivity in aldol addition over immobilized di- and tripeptides:
studies under continuous flow conditions
RSC Advances **2014**, 4, 61611-61618 IF: 3.840

7. AZ ÉRTEKEZÉSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

- V. Kovács Lenke, Szöllősi György
Tetrahydrokinolon származékok enantioszelektív előállítása heterogén katalitikus
reakcióval
TDK kémia II. szekció
Szeged, 2012. április 26.
- VI. Kovács Lenke, Szöllősi György
Tetrahydrokinolon származékok enantioszelektív előállítása heterogén katalitikus
reakcióval
*A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 12. Tudományos
Előadói ülése*
Szeged, 2012. május 8.

- VII. Kovács Lenke, Szöllősi György
Tetrahidrokinolon származékok enantioszelektív előállítása heterogén katalitikus reakcióval
XXX: Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Kémia és Vegyipari szekció
Eger, 2013. április 4-6.
- VIII. Szöllősi György, Makra Zsolt, Kovács Lenke, Bartók Mihály
Heterogén katalitikus kaszkád reakció királis hidrokinolin származékok enantioszelektív előállítására
Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2013. június 26-28.
- IX. Gy. Szöllősi, Zs. Makra, L. Kovács, F. Fülöp, M. Bartók
Heterogeneous asymmetric catalytic cascade reaction for the preparation of 3-hydroxy-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-ones
11th European Congress on Catalysis – EuropaCat-XI
Lyon, Franciaország, 2013. szeptember 1-6.
- X. Kovács Lenke, Szöllősi György, Fülöp Ferenc
2-nitrofenilpiroszőlősav észterek reakciója cinkonidinnel módosított Pt katalizátoron átáramlásos rendszerben
MKE 2. Nemzeti Konferencia
Hajdúszoboszló, 2015. augusztus 31.- szeptember 2.
- XI. Kovács Lenke, Szöllősi György, Fülöp Ferenc
2-Nitrofenilpiroszőlősav-etilészter származékok aszimmetrikus kaszkád reakciója királisan módosított platina katalizátoron
Katalízis Munkabizottsági Ülés
Szeged, 2015. december 11.

8. EGYÉB ELŐADÁSOK

- XII. György Szöllősi, Lenke Kovács
Cinchona alkaloid catalysts in the asymmetric Michael-addition of fluorinated C-nucleophile to β -nitrostyrene
Chirality 2014 (26th International Symposium on Chiral Discrimination)
Prága, Csehország, 2014. július 27-30.