

A PhD értekezés tézisei

Rezorcinarén-alapú kavítandók előállítása új és hagyományos szintetikus módszerekkel

Nagymihály Zoltán

Témavezető:

Prof. Dr. Kollár László

egyetemi tanár



Pécsi Tudományegyetem

Természettudományi Kar

Kémia Doktori Iskola

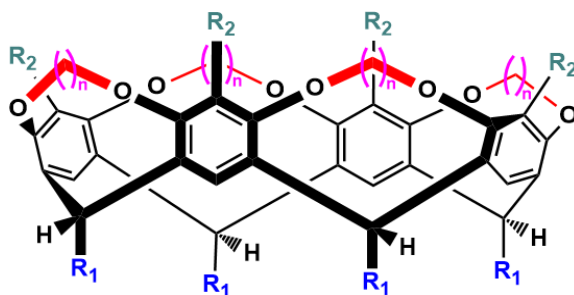
Pécs

2020

1. BEVEZETÉS

A szupramolekuláris rendszereket azt teszi értékessé többek között, hogy olyan előre programozott szelektivitással rendelkező tulajdonságokat rendelhetünk hozzájuk, amelyek rendkívül változatos felhasználási területeken alkalmazhatóak. Megfelelően megépítve a szupramolekuláris sajátságokat mutató molekulát, képes lesz több alternatív lehetőség közül szelektíven kiválasztani a számára legmegfelelőbb részecskét, molekulát, reakciót a tudatos szerkezeti tervezésből adódóan. Ez a szelektivitás az összetett és olykor meglehetősen bonyolult szupramolekuláris struktúrák megfelelő részeinek kommunikációjának eredményeként fogható fel. A részegységek közötti kommunikáció közös nyelvét a nemkovalens intramolekuláris kölcsönhatások jelentik. Ezeknek a kölcsönhatásoknak energiája ($2 - 350 \text{ kJmol}^{-1}$) – hasonlóan az elsőrendű kölcsönhatások energiájához ($100 - 1000 \text{ kJmol}^{-1}$) – tág határok között változhat, de értékét tekintve többnyire egy nagyságrenddel kisebb. Ezek az intramolekuláris kötések gyengék, ezért a molekula megfelelő helyein, több ponton kell kialakítani őket, hogy a várt hatást kapjuk.

Az olyan szerves vegyületeket, amelyek rendelkeznek megfelelő méretű üreggel, amelybe egyszerű molekulák vagy ionok komplexálódhatnak, kavitandoknak nevezzük. A rezorcinarén-alapú kavitandok (későbbiekben csak kavitandok) a kalix[n]arén vegyületcsaládból származnak. Fontos különbség a kalix[n]arének és a kavitandok között az, hogy a kalix[n]arének konformációs szempontból jóval flexibilisebbek, oldatfázisban is több konformerjük létezhet, amelyeket kis energiagát választ csak el egymástól. Ezzel szemben a kavitand alapváz az alsó és felső peremen is rögzített, melynek eredménye egy merev struktúrájú ciklusos oligomer.



1. ábra. A kavitand alapváz általános szerkezeti felépítése.

Három stratégiaileg fontos szerkezeti része van az alapváznak [1. ábra], ahol a felhasználási területnek megfelelő, célzott módosításokat végre lehet hajtani: **1.** láb (**R₁**) – a kondenzációs reakcióban alkalmazott alkil vagy aromás aldehid származék megfelelő választásával, optimalizálható a választott közegben való oldhatóság, illetve a szilárd

hordozóhoz történő kapcsolódási ponto(ka)t is itt alakíthatjuk ki. **2.** A kiindulási rezorcín vegyület 2-es pozíciójában elhelyezett alkil-, halogén- vagy hidroxilcsoport (**R₂**) a felső peremzárás előtt vagy után lehetőséget nyújt további funkcionálizáláshoz mind a hagyományos, mind a modern kémiai szintetikus módszerek segítségével. **3.** A felső perem zárásánál különféle bisz-elektrofileket felhasználva a szomszédos fenolos -OH csoportokat köthetjük össze, ezzel szabályozva többek között a kialakuló belső üreg felső peremének átmérőjét, és ily módon a felső perembe korlátozott flexibilitást is beépíthetünk.

2. Célkitűzések

Munkám során új típusú rezorcinarén-alapú kavítandók szintézisét és az előállított vegyületek különböző spektroszkópai módszerekkel történő szerkezetvizsgálatát tűztem ki célul. Célkitűzéseim a következő pontokban foglalhatók össze:

1. Az alsó- és / vagy felső peremen olyan funkciócsoportokat tartalmazó szerkezeti egységek kialakítása, amelyek lehetővé teszik az új típusú rezorcinarén-alapú kavítandók vizes, vizes-alkoholos közegben történő felhasználását.
2. A felső peremen olyan jelzőcsoportok kialakítása, amely egy adott "target" elem, vegyület szelektív megkötését biztosítja.
3. A kavítandvázon alkalmazott hagyományos homogénkatalitikus szintetikus reakcióutak mellett, új és nagyhatékonyságú szintetikus eljárások kidolgozása és optimalizálása, úgymint Sonogashira-kapcsolások, „klikk”-reakciók, illetve aminokarbonilezési reakciók vizsgálata megfelelő kiindulási anyagokon.
4. A reakciókörülmények és a különböző nukleofilek szelektivitásra gyakorolt hatásának vizsgálata.
5. A kavítandók szerkezetét alapvetően befolyásoló inter- és intramolekuláris kölcsönhatások vizsgálata aminokarbonilezési reakción keresztül.
6. Az előállított új vegyületek izolálása és jellemzése.

3. Alkalmazott módszerek

A laboratóriumi szintézisek során inert Schlenk-technikát, illetve nagynyomású autokláv technikát alkalmaztam. A nagy nyomás ($p(\text{CO}) > 1 \text{ bar}$) alatt végzett kísérleteket egy 100 cm^3 térfogatú korrózióálló acélból készült autoklávban végeztem. A kísérletekben a reakciók konverzióit, termékeloszlásait valamint a termékek azonosítása

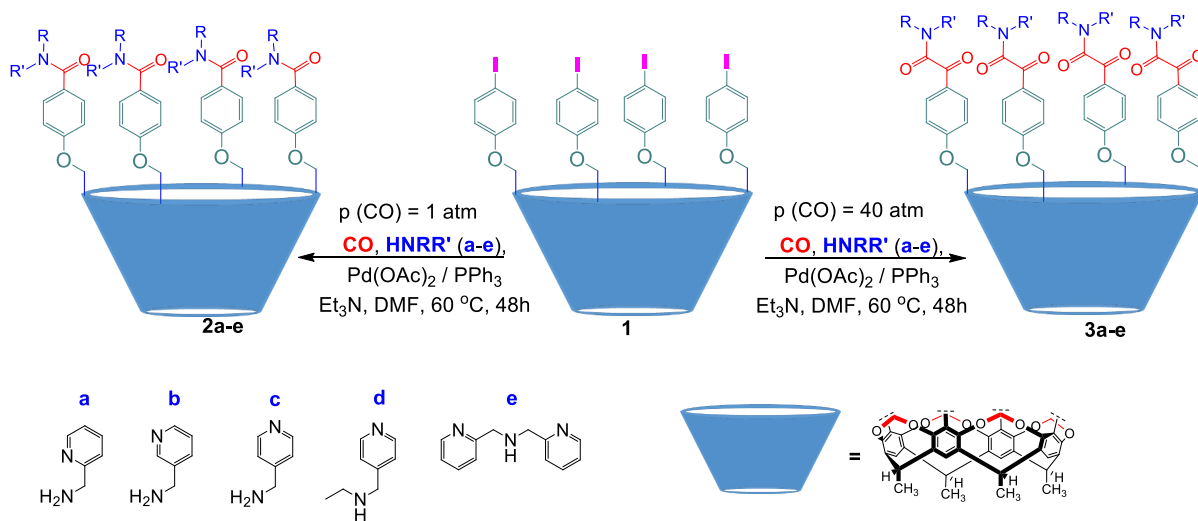
MS-MALDI-TOF, IR, ^1H - és ^{13}C APT- és egyéb 2D NMR mérésekkel, valamint elemanalízis (C, H, N) vizsgálatokkal történt.

4. Eredmények

A kavítandók szintézisére irányuló doktori munkám során mind átmenetifém-katalizált reakciókat (tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand modellvegyületen végrehajtott palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióját változatos szerkezetű N-nukleofilek jelenlétében; réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíciót; palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciót (Sonogashira-kapcsolást)), mind hagyományos, nagyhatékonyságú nukleofil szubsztitúciós reakciót (Williamson-féle éterszintézist) alkalmaztam.

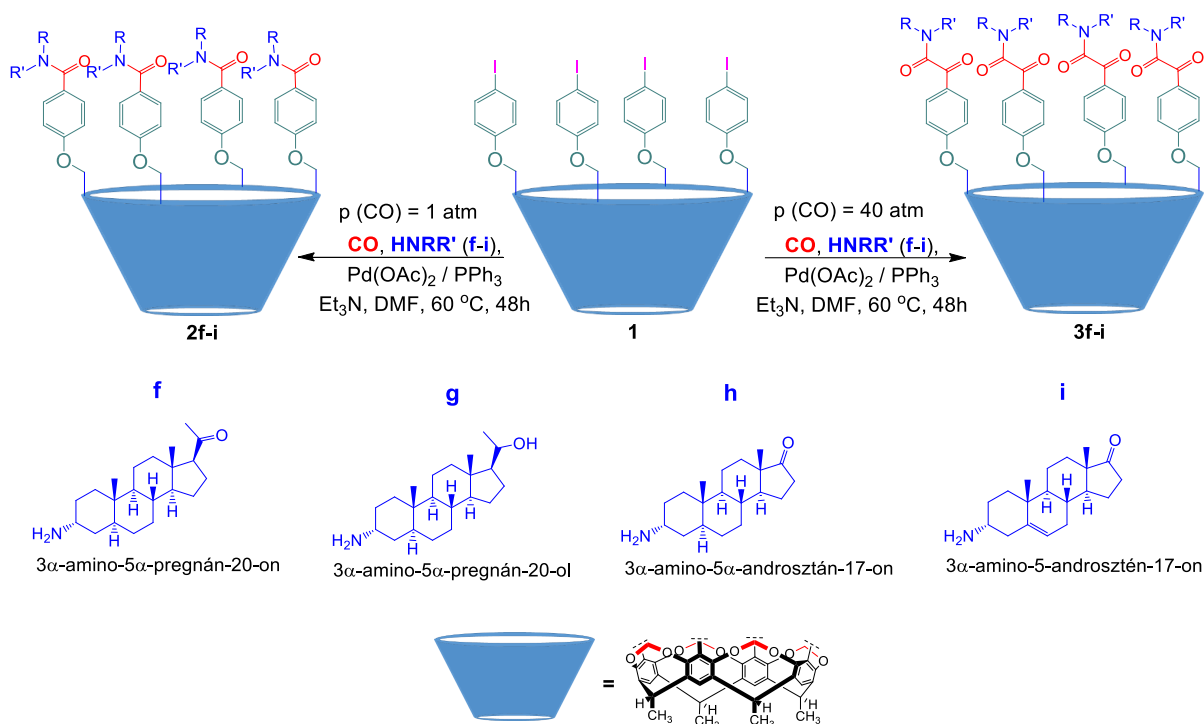
Elért eredményeim a következő pontokban foglalhatók össze:

1. A tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand aminokarbonilezése során megállapítottam, hogy pikolil-amin származékok, mint N-nukleofilek jelenlétében [2. ábra] a 'felső peremen' N-heteroaromás szerkezeti részletek alakíthatók ki, teljes konverzió mellett. Megállapítottam, hogy a szén-monoxid nyomás változtatásával szabályozható a karbonsavamid/2-oxokarbonsavamid arány. E két vegyületcsalád az alapvázra jellemző nagyfokú "tetra-szelektivitás" mellett állítható elő.



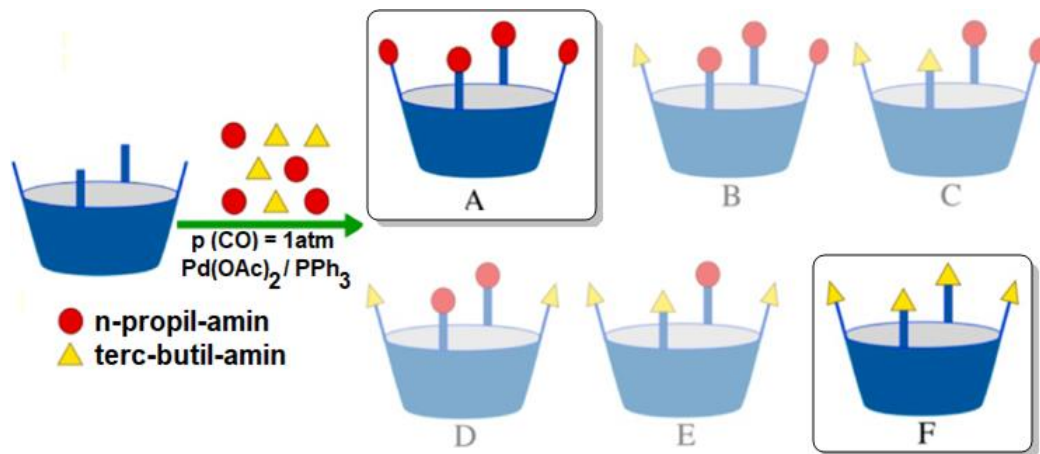
2. ábra Tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand aminokarbonilezése pikolil-amin származékok, mint N-nukleofilek jelenlétében.

2. Megállapítottam, hogy a felső peremen királis környezet kiépítése valósítható meg a palládium-katalizált aminokarbonilezéssel, amennyiben sztereogén centrumokkal rendelkező N-nukleofileket (3-amino-szteroidokat) alkalmazunk [3. ábra]. A reakciók során megfigyeltem a gazda-vendég kölcsönhatás kialakulását a termék és a kiindulási szubsztrátum között. A szén-monoxid nyomás növelésével a 2-oxokarbonsavamid származék képződése kedvezményezett.



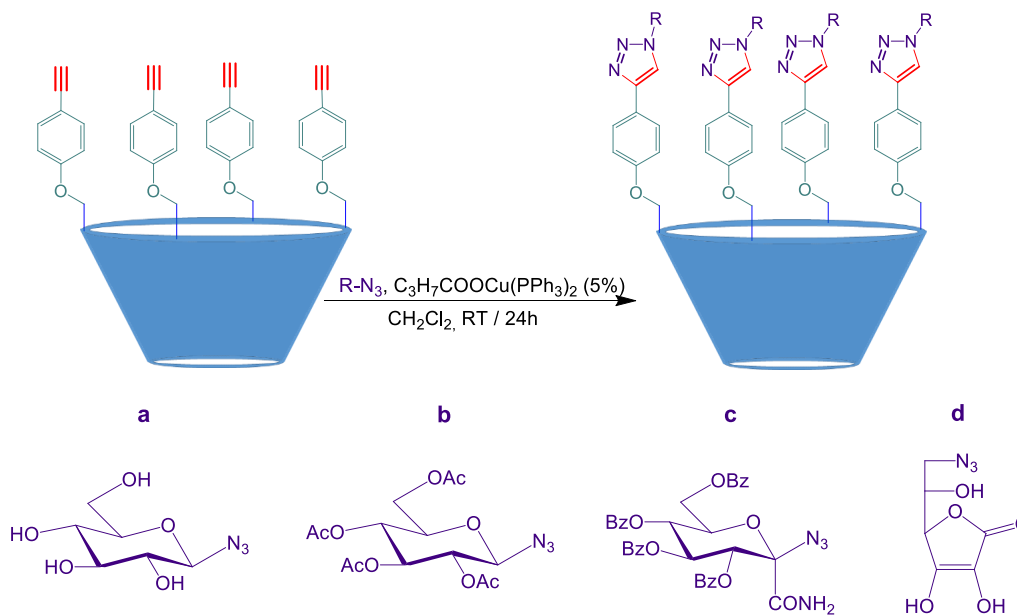
3. ábra. Felső-peremen kiralítás centrummal rendelkező kavítand-szteroid konjugátumok előállítása aminokarbonilezési reakcióval.

3. Megállapítottam, hogy a biner [4. ábra] és a kvaterner amin elegyekkel végzett kompetitív palládium-katalizált karbonilezési reakciók eredményeként csak 'tisztá' tetrakarbonsavamid származékok képződtek poláris közegben. A megfigyelt szimmetria-vezérelt önválogatás vélhetően kinetikusan kontrollált, amelyet alátámaszthatnak a PM6 szinten végzett szemiempirikus számításokból adódó termodinamikai adatok, illetve a reakciók során tapasztalt amin reaktivitási sorrend.



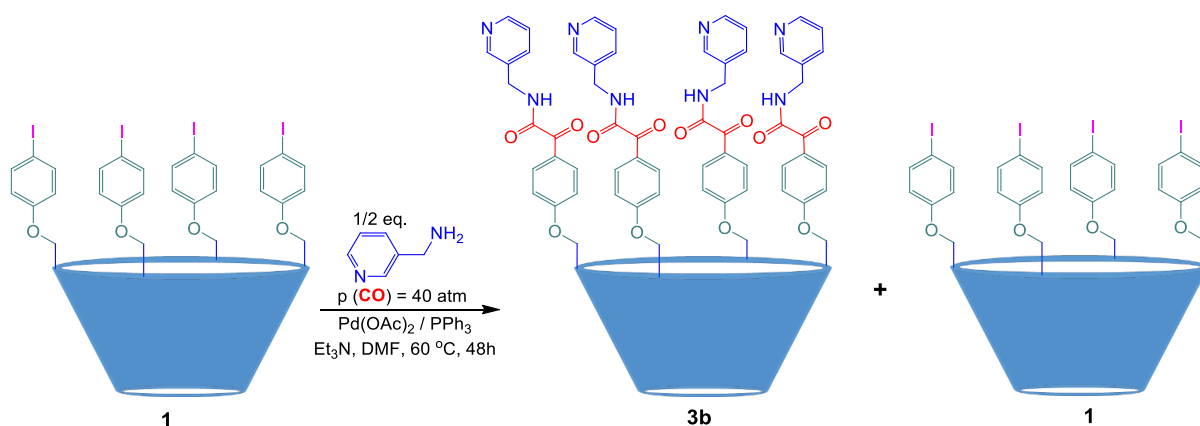
4. ábra. Biner amin elegyekkel végzett kompetitív palládium-katalizált karbonilezési reakció.

4. Megállapítottam, hogy a tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitand alapvázon végrehajtott réz(I)-katalizált azid-alkin (3+2) cikloaddíciós reakció [5. ábra] alkalmas a monoszaharid-kavitand konjugátumok szintézisére. A kavitand alapvázhhoz a glükóz szerkezeti részlet egy 1,2,3-triazol gyűrűn keresztül kapcsolódik. Az előállított termékek oldhatósága jelentősen bővült a kiindulási vegyülethez képest, így vizes-alkoholos közegben is alkalmazható gazda-vendég kölcsönhatás vizsgálatára.



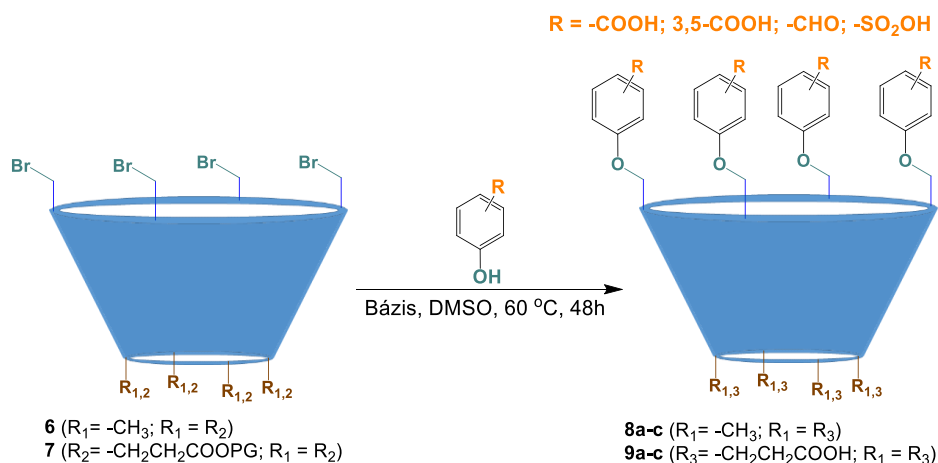
5. ábra. Tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitand alapvázon végrehajtott réz(I)-katalizált „klick”-reakció.

5. Az elvégzett átmenetifém-katalizált reakciók alapján megállapítható, hogy mind a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand (1), mind a tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitand (4) alapvázra jellemző a "tetra-szelektívitas", azaz mind a négy reakciócentrumon lejátszódott a reakció és teljes komoszelektívással járt az átalakulás az egyes kavitand molekulára nézve. A feltételezést alátámaszthatja a fél ekvivalens mennyiségben adott 3-pikolilaminnal végzett karbonilezési reakció [6. ábra], melynek során közel 50%-ban visszakaptam a kiindulási vegyületet (1), és emellett 44%-os hozammal izoláltam a képződött 2-oxokarbonsavamid származékot (3b).



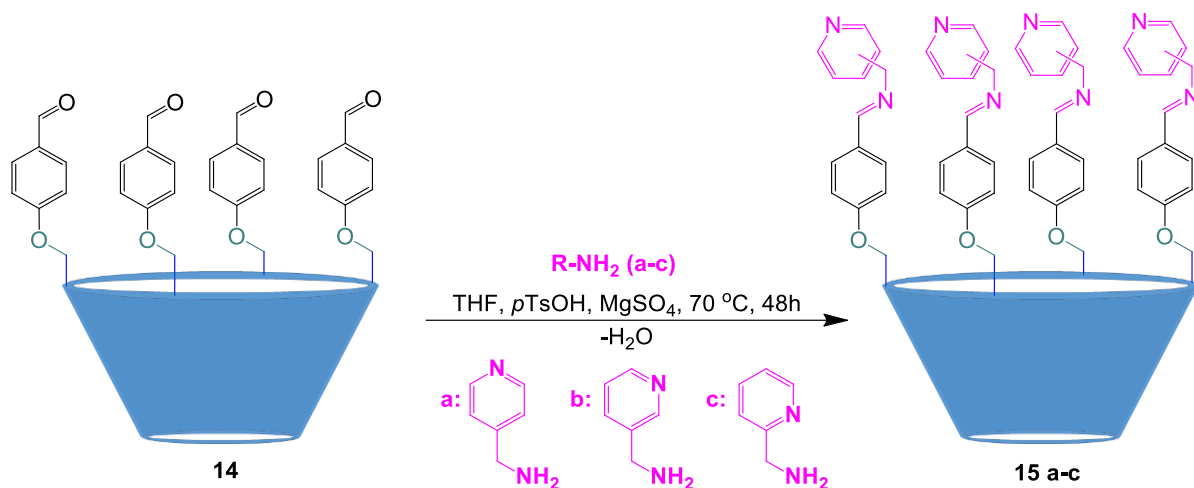
6. ábra. "Tetra-szelektívitas" vizsgálata a karbonilezési reakcióban.

6. Megállapítottam, hogy a tetrakis[bróm-metil]kavitandon végrehajtott Williamson-féle éter szintézissel [7. ábra] a vizes közegben alkalmazható, gazda-vendég kölcsönhatás kialakításra képes kavitand származékok jó kitermeléssel (73-93%) állíthatóak elő. Az elvégzett kísérletek alapján megállapítható, hogy a tetrakis[bróm-metil]kavitand alapvázon végrehajtott klasszikus átalakításokra is jellemző a "tetra-szelektívitas".



7. ábra. Vízoldható kavitand származékok szintézise Williamson-féle éter szintézissel.

7. Megállapítottam, hogy tetrakis[4-formil-fenoximetil]kavitand (**14**) alapvázon végrehajtott kondenzációs reakcióval [8. ábra] primer aminok jelenlétében vízmentes közegben, vélhetően négyfogú szupramolekuláris ligandumok állíthatók elő. A reakciókat közepes és magas hozamok jellemzik.



8. ábra. Felső peremen aldimin funkcióscsoportot tartalmazó kavitand származékok előállítás.

5. Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

- Z. Nagymihály, L. Kollár: High-yielding synthesis of deepened cavitands bearing picolyl moieties on the upper rim. *Tetrahedron* 71 (2015) 2555-2560.
- Zs. Czibulya, É. Horváth, Z. Nagymihály, L. Kollár, S. Kunsági-Máté: Competitive processes associated to the interaction of a cavitand derivative with caffeic acid. *Supramol. Chem.* 28 (2016) 582-588.
- Z. Nagymihály, N. Caturello, A. Takátsy, L. Kollár, R. Q. Albuquerque, Zs. Csók: Palladium-Mediated Catalysis Leads to Intramolecular Narcissistic Self-Sorting on a Cavitand Platform. *J. Org. Chem.* 82 (2017) 390–396.
- Z. Nagymihály, Zs. Csók, L. Kollár: Influence of base additives on the selectivity of palladium-catalysed aminocarbonylation: Highly selective functionalization of a cavitand scaffold. *Mol. Catal.* 444 (2018) 70-75.

- Z. Nagymihály, L. Kollár, S. Kunsági-Máté: Solvent switched weak interaction of a 4-quinazolinone with a cavitand derivative. *Molecules* 25 (2020) Article number 1915.
- Z. Nagymihály; J. Wölfling; G. Schneider; L. Kollár. Synthesis of 2 - Methylresorcinol - Based Deepened Cavitands with Chiral Inlet Bearing Steroidal Moieties on the Upper Rim. *ChemistrySelect* 2020, 5 (23), 6933–6938.
- Z. Preisz, Z. Nagymihály, B. Lemli, L. Kollár, S. Kunsági-Máté: Weak interaction of the antimetabolite drug methotrexate with a cavitand derivative. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 4345.

6. Az értekezés témájához kapcsolódó előadások

- L. Kollár, Z. Nagymihály: High-yielding synthesis of deepened cavitands bearing picolyl moieties on the upper rim. 16th Tetrahedron Symposium Asia Edition. Shanghai, 10-13 November, 2015 (P1.84)
- Z. Nagymihály, Zs. Csók, L. Kollár: Application of palladium-catalyzed homogeneous catalytic and conventional selective reactions in the synthesis of supramolecular systems. MTA Inorganic and Organometallic Chemical Working Committee Meeting. Budapest, 18 November, 2016.
- Z. Nagymihály, N. Caturello, A. Takátsy, L. Kollár, R. Q. Albuquerque, Zs. Csók: Palladium-Mediated Catalysis Leads to Intramolecular Narcissistic Self-Sorting on a Cavitand Platform. XXIII. International Conference on Chemistry. Deva (Romania), 25-28 October, 2017.