

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Enantioszelektív szintézisek króm(II) aminosavkomplexeivel

Hajdu Csongor

Témavezető: Dr. Micskei Károly

Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Debrecen, 2004

1. Bevezetés, célkitűzések

Az enantioszelektív szintézisek napjaink kémiájának egyik legintenzívebben kutatott területe. A királis molekulák az élő szervezetek működésében kulcsszerepet játszanak, így a természetes anyagok kémiai módszerekkel történő szintézisében az enantiomertiszta végtermék előállítása a cél.

A komplex vegyületek, mint reagensek, illetve katalizátorok bevezetése a preparatív szerves kémia lehetőségeit nagymértékben megnövelte. A korábbi módszerekhez képest a komplexkatalizált szerves szintézisek nagy előnye az, hogy a ligandum és a központi fémion megfelelő megválasztásával a reakció szelektivitása széles határok között változtatható.

A biokémia és később kialakult ága, a bioszervetlen kémia fejlődésével ismertté vált, hogy az élő szervezetekben lejátszódó gyors és igen nagy szelektivitású folyamatok katalizátorai sok esetben szintén fémkomplexek. Az elmúlt évtizedekben számos olyan koordinációs vegyületet állítottak elő, amelyek kémiai reakciókban az enzimekkel összemérhető hatékonyságot mutatnak. A 2001. évi Nobel-díj annak elismerése volt, hogy napjainkban a „mesterséges” katalizátorok is képesek elérni gyakorlatilag a teljes kemo- és enantioszelektivitást.

Ezek az eljárások igen eredményesnek bizonyultak – nem csupán a kutatólaboratóriumokban, hanem az iparban is. Nagy hátrányuk azonban, hogy az esetek többségében a reakciók csak speciális körülmények között mennek végbe (pl. szigorúan vízmentes oldószerekben, alacsony hőmérsékleten, inert atmoszférában vagy nagynyomású hidrogén alkalmazásával), a jó optikai hozam pedig bonyolult szerkezetű és költséges ligandumok jelenlétéhez kötött. Ezzel szemben a biológiai rendszerekben a kémiai folyamatok vizes közegben, közönséges hőmérsékleten és közel semleges oldatban játszódnak le. Az ilyen körülmények között történő szintézisek így nem csupán jó eredményeket ígérnek, hanem az enyhe kísérleti körülmények és környezetbarát voltak további előnyt jelent. Ezzel magyarázható,

hogy napjainkban egyre nagyobb figyelem fordul a biokémiai reakciók modellezése felé. Számos olyan vegyületet próbálnak ki, amelyek az enzimek aktív centrumát „utánozzák”. Ez új stratégiát jelent a szelektív reagensek és korszerű homogén katalizátorok fejlesztésében.

Az alacsony oxidációs állapotú átmenetifém-ionok (pl.: Cr^{II} , V^{II} , Ti^{III} , Fe^{II}) számos funkciós csoport redukciójára alkalmasak; ezeket a preparatív szerves kémiában korábban is széles körben használták. A fémionok komplexei az említett enyhe körülmények között is előállíthatók, és koordinációs szférájuk módosításával változatos kemo-, regio- és sztereoselektivitás érhető el.

Munkánk során olyan új módszert kerestünk enantioszelektív szintézisproblémák megoldására (karbonil- és oximcsoport redukciójára, szén-szén kötés kialakítására), amely a biológiai aktivitás körülményeihez hasonló, azaz vizes közegben, közel semleges pH-tartományban, szobahőmérsékleten is hatékonyan működik. Redukálószerként króm(II)-t használtunk, melynek koordinációs szférájába aminosavakat építettünk be. Megvizsgáltuk, hogy az egyes aminosavak milyen mértékű királis indukciót hoznak létre, illetve ezt hogyan befolyásolja a ligandum koordinációja.

2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A kísérletek során multikomponensű egyensúlyi rendszerekben képződő króm(II)komplex reagenseket állítottunk elő és reagáltattunk szerves szubsztrátumokkal víz vagy víz-N,N-dimetil-formamid elegyében. Az alkalmazott ligandumok természetes aminosavak voltak. A kísérletek tervezése során a többkomponensű egyensúlyi rendszereket a PSEQUAD számítógépes program segítségével modelleztük.

A reakciókban megjelenő króm(III)organikus köztitermékek kimutatására UV-látható spektrofotometriás méréseket alkalmaztunk. A méréseket speciális, oxigénmentes körülmények között is alkalmazható küvettában HP8452 diódasoros spektrofotométerrel végeztük.

A preparatív kísérleteket szobahőmérsékleten, az oxigénre érzékeny kiindulási króm(II)vegyületek, illetve reagensek (króm(II)-acetát, króm(II)komplexe) miatt argonatmoszféra alatt, Schlenk-technika alkalmazásával végeztük. Az aromás ketonok redukciójában képződött termékeket oszlopkromatográfiával választottuk el. A termékeket Bruker AM 360 készüléken felvett ^1H és ^{13}C NMR spektrumaik alapján azonosítottuk és optikai tisztaságukat JASCO PU-980 folyadékkromatográf segítségével határoztuk meg. A ferrocenil-ketonok redukciós termékeit vékonyréteg-kromatográfiával és ^1H NMR spektrumaik segítségével azonosítottuk. Az aromás oximok reakciójában képződött aminokat a nyerstermékből, további tisztítás nélkül ^1H NMR módszerrel, enantiomerfeleslegüket pedig a termék optikai forgatóképessége alapján határoztuk meg. Az α -oximino-karbonsavak redukciója során nyert α -aminosavak mennyiségének, minőségének és enantiomerarányának meghatározását HPLC segítségével végeztük. Az analízisre *Marfey* származékképzésen alapuló módszerét alkalmaztuk.

3. Új tudományos eredmények

1. Munkánk során megállapítottuk, hogy a króm(II) természetes aminosavakkal képzett komplexei vizes közegben alkalmasak az aszimmetrikus információ továbbítására.
2. Prokirális ketonokkal végzett kísérleteinkben a szubsztrátumok széles skáláját redukáltuk enantioszelektíven. Tapasztalataink szerint a konverzió és az aszimmetrikus indukció nagymértékben függ az alkalmazott króm(II)-aminosav-komplex szerkezetétől. A két- és háromfogú ligandumok eltérő abszolút konfigurációt indukáltak a legtöbb szubsztrátumnál. A legjobb enantioszelektivitásokat a hisztidin ligandum biztosította (max. 55% e.e.). Kísérleti úton tapasztalati összefüggést nyertünk a szubsztrátumok szerkezete, a reagensben koordinálódó aminosav minősége és a királis indukció mértéke között.

3. Kidolgoztuk a monobenzoil-ferrocén alkohollá történő redukciójának kísérleti körülményeit. Az enantioszelektív indukció mértéke igen alacsonynak bizonyult, amit a hosszú élettartamú gyök képződésének tulajdonítottunk.
4. Benzil redukciójánál kis enantiomerfelesleget és alacsony konverziót kaptunk. Feltételezésünk szerint ennek oka a második ketoncsoport jelenlétében, illetve a gyök delokalizációjában keresendő.
5. A megfelelő kísérleti körülmények kidolgozása után oximokból a ketonokhoz hasonlóan nagy kemoszelektivitással (>95%) és acetofenon-oxim esetében jó enantioszelektivitással (max. 50% e.e.) képződtek a megfelelő aminok. Tapasztalataink szerint az aszimmetrikus indukció ezeknél a szubsztrátumoknál is nagymértékben függ az alkalmazott aminosav szerkezetétől. Eredményeinket a ketoncsoport redukciójánál kapott enantiomerfelesleg-értékekkel összehasonlítva megállapítható, hogy a királis indukció mértékét és irányát a funkciós csoport is alapvetően befolyásolja.
6. Tanulmányoztuk aminosavak enantioszelektív előállítását természetes aminosavak króm(II)komplexeivel. A különböző termék aminosavak enantiomerarányának meghatározására HPLC-módszert honosítottunk meg. Megállapítottuk, hogy a vizsgált α -oximino-karbonsavak esetében a króm(II)-aminosav-komplekek alkalmasak az aszimmetrikus információ továbbítására 2-30%-os enantiomerfelesleget indukálva. α -Oximino-fenil-ecetsavval végzett reakciók esetében azt tapasztaltuk, hogy a hőmérséklet emelése az enantiomerfelesleg növekedését eredményezi a konverzió csökkenése mellett.
7. Megvalósítottuk aromás aldehidek diasztereoselektív pinacol kapcsolását. Kísérleteink eredményei azt mutatták, hogy szén-szén kötés kialakításánál, benzaldehidből kiindulva, a konverzió és az aszimmetrikus indukció nagymértékben függ az alkalmazott ligandum minőségétől. Leghatékonyabbnak az L-hisztidin bizonyult, amely kiugróan jó kemo- és enantioszelektivitást adott (e.e.=67%). Megállapítottuk, hogy a króm(II) L-hisztidin aminosavval alkotott komplexével benzaldehid-származékok széles skálájánál 30-62%-os enantiomerfelesleggel végezhető homokapcsolás. Az irodalmi előzmények és preparatív kísérleti eredményeink ismeretében feltételezzük, hogy az

enantioszelektív kapcsolási reakcióban a szén-szén kötés kialakulása királis környezetben, két komplex közös koordinációs szférájában történik meg.

8. Spektrofotometriás vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az általunk vizsgált prokirális funkciós csoportok króm(II)-aminosav-komplexekkel történő reakciójában króm(III)organikus komplex köztitermékek vesznek részt. Ezek átlagos élettartama vizes közegben nagymértékben függ az alkalmazott aminosavtól. Mechanizmusjavaslatot dolgoztunk ki a keton- és oximcsoport redukciójára. Feltételezésünk szerint az enantioszelektív reakció gyökös mechanizmussal játszódik le, melynek döntő lépésében az általunk kimutatott króm(III)organikus komplex intermedierek vesznek részt.

4. Az eredmények várható gyakorlati alkalmazása

A króm(II)-aminosav-komplexek olcsó, könnyen előállítható enantioszelektív reagensek. Leghatékonyabban vizes közegben, szoba-hőmérsékleten és a biológiai aktivitás körülményei között működnek, ezért alkalmazásuk várhatóan elterjed majd a napjainkban egyre népszerűbb „biomimetikus” szintézisek között.

A szintetikus szerves kémiában alkohol- és aminocsoport szelektív kialakítása alapvető jelentőségű. Az általunk tanulmányozott reakciók alkalmasak alkoholok, aminok, vicinális diolok és aminosavak kemo-, sztereo- és enantioszelektív előállítására, olyan molekulák esetében is, amelyek a szokványos szerves oldószerekben nem oldódnak, ill. az erélyes reakciókörülmények más funkciós csoportok átalakulásához vezetnének.

A vizsgált rendszerek alkalmasak lehetnek természetes vegyületek totálszintézisében részlépések megvalósítására, a katalitikus megoldások kidolgozása után pedig várhatóan az iparban is felhasználhatók lesznek.

5. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

Angol nyelvű közlemények

1. J. Gyarmati, C. Hajdu, Z. Dinya, K. Micskei, C. Zucchi, G. Pályi:
Asymmetric Induction by Amino Acid Ligands in Chromium(II)-Assisted Reduction of Ketones
J. Organomet. Chem., **1999**, 586, 106-109.
2. T. Patonay, C. Hajdu, J. Jekő, A. Lévai, K. Micskei, C. Zucchi:
Enantioselective Reduction of Prochiral Ketones by Chromium(II) Complexes with Amino Acid Ligands as the Source of Chirality
Tetrahedron Letters, **1999**, 40, 1373-1374.
3. K. Micskei, A. Kiss-Szikszai, J. Gyarmati, C. Hajdu:
Carbon-Carbon Bond Formation in Neutral Aqueous Medium: Modification of the Nozaki-Hiyama Reaction
Tetrahedron Letters, **2001**, 42, 7711-7713.
4. K. Micskei, O. Holczknecht, C. Hajdu, T. Patonay, V. Marchis, M. Meo, C. Zucchi, G. Pályi, :
Asymmetric Synthesis of Amino Acids by Cr(II) Complexes of Natural Amino Acids
J. Organomet. Chem., **2003**, 682, 143-148.
5. K. Micskei, C. Hajdu, L. A. Wessjohann, L. Mercs, A. Kiss-Szikszai, T. Patonay:
Enantioselective reduction of prochiral ketones by chromium(II) amino acid complexes
Tetrahedron Asymmetry, **2004**, 15, 1735-1744.
6. K. Micskei, A. Mona, C. Hajdu, L. A. Wessjohann, A. Kiss-Szikszai, T. Patonay:
Enantioselective pinacol coupling with chromium(II) amino acid complexes
2004, in preparation.

Angol nyelvű összefoglalók

1. G. Pályi, C. Zucchi, C. Hajdu:
Theories on the origin(s) of life
Acc. Naz. Sci. Lett. Arti (Modena), **2000**, 316, [8/2], 457-478.
2. C. Hajdu, L. Keszthelyi:
Origin of Biomolecules – Origin of Homochirality
in: G. Pályi, C. Zucchi, L. Caglioti (Eds.), *Advances in BioChirality*, Elsevier, Amsterdam, **2004**, in press.
3. K. Micskei, C. Hajdu, T. Patonay, L. Caglioti, C. Zucchi, G. Pályi:
Evolution of the Chiral Information of Natural Amino Acids in Biomimetic Organic Synthesis
in: G. Pályi, C. Zucchi, L. Caglioti (Eds.), *Advances in BioChirality*, Elsevier, Amsterdam, **2004**, in press.

Angol nyelvű konferenciák

1. J. Gyarmati, C. Zucchi, G. Kovács, C. Hajdu, G. Pályi, K. Micskei: Asymmetric Synthesis with Cr(II)Amino Acid Complexes: New Chiral Organometallic Complex Intermediates. XXIIth FEChem Conference on Organometallic Chemistry, Prague, Czech Republic, 1997 (poster).
2. T. Patonay, J. Gyarmati, C. Hajdu, J. Jekő, A. Lévai, K. Micskei: Enantioselective Reductions of Ketones to Alcohols by Chromium(II)-amino acid Complexes. 7th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-la Neuve, Belgium, 1998.
3. K. Micskei, C. Hajdu, J. Gyarmati, T. Patonay, A. Lévai, C. Zucchi, Pályi, G.: Transformation of the Chiral Information in a Biomimetic Medium with Chromium(II) Amino Acid Complexes. International Conference on Coordination Chemistry, Florence, Italy, 1998.
4. C. Hajdu, J. Gyarmati, S. Makleit, C. Simon, Z. Szabó, K. Micskei: Diastereoselective Transformation of Natural Product Derivatives in a Biomimetic Medium. Interdisciplinary Symp. on Biological Homochirality, Serramazzoni, Italy, 1998 (poster PS4, p. 36.).
5. T. Patonay, C. Hajdu, J. Jekő, A. Lévai, K. Micskei: Chemo- and Stereoselective Reduction of Carbon-Heteroatom Double Bonds by Chromium(II) Complexes under Biomimetic Conditions. 11th European Symposium on Organic Chemistry, Göteborg, Sweden, 1999.
6. C. Hajdu, K. Micskei, T. Patonay, G. Pályi: Asymmetric Induction by Chromium(II) Amino Acid Complexes in a Biomimetic Medium. Symposium on Biological Chirality, Szeged, 2000 (poster P8).
7. K. Micskei, C. Hajdu, J. Jekő, T. Patonay, A. Lévai: Enantioselective Reduction of Prochiral Ketones and Oximes by Chromium(II) Complexes with Amino Acid Ligands as the Source of Chirality. "Stereoselective Transformations of Heterocyclic Compounds" (COST D12 Symposium), Debrecen, 2002.
8. G. Pályi, O. Holzknecht, C. Hajdu, M. Meo, C. Zucchi K. Micskei: Asymmetric synthesis of amino acids by Cr(II) complexes of natural amino acids. 10th International Conference on the Origin of Life (ISSOL-02) Oaxaca, Mexico, 2002.
9. C. Zucchi, O. Holzknecht, C. Hajdu, M. Meo, K. Micskei G. Pályi: Natural amino acids as ligands in the enantioselective reductions of oximes by Cr(II). 3rd Italian-French Meeting on Organic Chemistry, Organic Chemistry Toward Interface, Pisa, Italy, 2002.
10. C. Hajdu, K. Micskei, O. Holczknecht, A. Mona, T. Patonay, C. Zucchi: Preparation and application of chiral complex reagents in aqueous medium, 3rd Interdisciplinary Symposium on Biological Chirality, Modena, Italy, 2003.
11. C. Hajdu, K. Micskei: Theories of chiral evolution. 3rd Interdisciplinary Symposium on Biological Chirality, Modena, Italy, 2003 (poster, p. 56.).

12. K. Micskei, C. Hajdu, O. Holczknecht, A. Mona, T. Patonay, C. Zucchi: Evolution of the chiral information of natural amino acids in organic synthesis. 3rd Interdisciplinary Symposium on Biological Chirality, Modena, Italy, 2003.

Magyar nyelvű konferenciák

1. Gyarmati J.; Hajdu Cs.; Pályi Gy.; Micskei K.: Aszimmetrikus szintézis a biológiai aktivitás körülményei között koordinációs kémiai szabályozással. MKE XXXII. Komplexkémiai Kollokvium, Kecskemét, 1997.
2. Hajdu, Cs.; Gyarmati, J.; Micskei, K.; Patonay, T.; Lévai, A.; Zucchi, A.; Pályi, Gy.: Aminosavak által indukált aszimmetrikus információ továbbítása fémorganikus kötésen keresztül koordinációs kémiai szabályozással. MKE XXXIII. Komplexkémiai Kollokvium, Paks, 1998.
3. Hajdu Cs., Marchis V., Micskei K., Patonay T., Pályi Gy.: A természetes aminosavak királis információjának továbbítása: királis aminosavak előállítása átmenetifém-aminosav komplexekkel. MKE XXXIV. Komplexkémiai Kollokvium, Tata, 1999.
4. Hajdu Cs., Marchis V., Patonay T., Pályi Gy., Micskei K.: A biológiai homokiraliás kialakulásának kémiai modellezése. MKE XXXV. Komplexkémiai Kollokvium, Kecskemét, 2000.
5. Kövér A., Kiss-Szikszai A., Hajdu Cs., Micskei K.: Természetes aminosavak mint kiralitásforrások alkalmazása: szén-szén kötés enantioszelektív kialakítása. MKE XXXV. Komplexkémiai Kollokvium, Pécs, 2001.
6. Hajdu Cs., Z. Ratkovic, Nagy I., Micskei K.: Ferrocenilketil-gyökök előállítása és jellemzése. MKE XXXVII. Komplexkémiai Kollokvium, Mátraháza, 2002.

6. Az értekezés témájához nem kapcsolódó publikációk

1. H. S. Schrekker, K. Micskei, C. Hajdu, T. Patonay, M. W. G. de Bolster, L. A. Wessjohann:
Involvement of an Oxidation-Reduction Equilibrium in Chromium-Mediated Enantioselective Nozaki-Hiyama Reactions
Adv. Synth. Catal., **2004**, in press.
2. L. Caglioti, C. Hajdu, L. Zékány, C. Zucchi, K. Micskei, G. Pályi:
A Consequence of the Soai-Reaction: Re-evaluation of Racemates
Chirality, **2004**, submitted.