

Doktori (Ph.D.) értekezés

Enantioszelektív szintézisek króm(II) aminosavkomplexeivel

Hajdu Csongor

Témavezető: Dr. Micskei Károly



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

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem, Kémiai Doktori Iskola Koordinációs Kémiai Programja keretében készítettem 2000-2004. között és ezúton benyújtom a Debreceni Egyetem doktori (Ph.D.) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen,

.....
Hajdu Csongor

Tanúsítom, hogy Hajdu Csongor doktorjelölt 2000-2004. között a fent megnevezett doktori program keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglaltak a jelölt önálló munkáján alapulnak, az eredményekhez önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen,

.....
Dr. Micskei Károly

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
2. Irodalmi előzmények.....	4
2.1. Ketoncsoport enantioszelektív redukciója	4
2.1.1. Katalitikus hidrogénezés	4
2.1.2. Hidrides redukció.....	6
2.1.3. Enantioszelektív Meerwein-Ponndorf-Verley típusú redukciók....	8
2.1.4. Enantioszelektív redukció fémekkel	8
2.1.5. Elektrolitikus módszerek	9
2.1.6. Enzimatis eljárások	9
2.1.7. α -Diketonok enantioszelektív redukciója.....	11
2.1.8. Ferrocenil-ke-tonok enantioszelektív redukciója	12
2.2. Oximcsoport enantioszelektív redukciója	12
2.3. Szén-szén kötés enantioszelektív kialakítása	14
2.3.1. Fémorganikus vegyületek addíciója aldehidekre	14
2.3.2. Aldehidek diasztereo- és enantioszelektív homokapcsolása.....	16
2.3.3. Szén-szén kötés kialakítása króm(II)sókkal	19
2.4. Aminosavak alkalmazása aszimmetrikus szintézisekben	21
2.5. Szelektív szintézisek vizes közegben és króm(II) segítségével.....	22
2.6. Aminosavak enantioszelektív előállítása aminosavakból származó királis információ segítségével	23
2.7. A biomolekulák homokiralitásának kémiai modellezése	25
3. Eredmények	27
3.1. Ketoncsoport enantioszelektív redukciója	27
3.1.1. Aromás ke-tonok enantioszelektív redukciója	27
3.1.2. Monobenzoil-ferrocén enantioszelektív redukciója	34
3.1.3. Benzil enantioszelektív redukciója	35

3.1.4. Krómorganikus vegyületek spektrofotometriás vizsgálata.....	38
3.1.5. A királis információ átadása prokirális ketonokra króm(II)- aminosav-komplexekkel: mechanizmusjavaslat.....	40
3.2. Aromás oximok enantioszelektív redukciója	45
3.2.1. Acetofenon-oxim kemoszelektív redukciója	45
3.2.2. Szubsztituált oximok kemoszelektív redukciója.....	48
3.2.3. Acetofenon-oxim enantioszelektív redukciója	49
3.3. Aminosavak enantioszelektív előállítására természetes aminosavak króm(II) komplexével.....	51
3.3.1. α -Oximino-karbonsavak enantioszelektív redukciója.....	52
3.3.2. A hőmérsékletváltozás hatása az α -oximino-fenil-ecetsav és króm(II)-aminosav-komplexek reakciójára.....	55
3.3.3. α -Oximino-karbonsavak redukciójának UV-látható spektrosz- kópiás vizsgálata	57
3.3.4. Oximcsoport enantioszelektív redukciója króm(II)-aminosav- komplexek segítségével: mechanizmusjavaslat.....	58
3.4. Aromás aldehidek sztereoselektív homokapcsolása	59
4. Kísérleti rész	68
4.1. Felhasznált anyagok	68
4.2. A kísérletek tervezése	69
4.3. A kísérletek végrehajtása	70
4.4. A termékek analízise	76
5. Összefoglalás	79
Summary	81
6. Irodalomjegyzék	86
Függelék: Az értekezésben előforduló rövidítések jegyzéke.....	96

1. Bevezetés

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.

Tiszta enantiomerek előállítása történhet a racém keverék rezolválásával is, de hatékonyabb, ha csak az egyik izomer szintézisére törekszünk. Különösen az elmúlt évtizedekben számos sztereoszelektív szintézismódszert fejlesztettek ki. Ezek egy részében a királis információt a szubsztrátum tartalmazza (szubsztrátumkontrollált diasztereoszelektív szintézis), más eljárásokban a prokirális molekulát királis reagensekkel alakítják át (reagenskontrollált enantioszelektív szintézis).

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.

Sztereoszelektív katalizátorok tervezésénél W. S. Knowles abból indult ki, hogy ezek a komplexek az enzimek aktív centrumaihoz hasonlóan működnek¹. A szubsztrátum és a ligandum megfelelő illeszkedése esetén a reakció nagy szelektivitással megy végbe. Erre támaszkodva állított elő különböző térkitöltésű

foszfinokat, amelyek szerkezetüktől függően eltérő enantomertisztaságú terméket eredményeztek.

Ezek az eljárások tehát 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.

Ketonok vizsgálatánál fel kívántuk tárnai azt, hogy a króm(II)-aminosav-komplex reagensek alkalmazhatóak-e különböző szerkezetű ketonok (alkil-aril-, gyűrűs és ferrocenil-ketonok, illetve α -diketonok) enantioszelektív redukciójára. Következtetéseket kívántunk levonni arra, hogy a különböző méretű és hosszúságú oldalláncok, a gyűrűs struktúra, a molekulában található egyéb funkciós csoportok, heteroatomok és a reagens komplexek minősége hogyan befolyásolják az enantiomerarányt.

Szén-szén kötés sztereoszelektív kialakíthatóságát aldehidek pinacol kapcsolási reakciójában tanulmányoztuk. Megvizsgáltuk, hogy a szubsztrátum kémiai viselkedését meghatározó sztérikus és elektronikus tényezők, valamint a ligandumok szerkezete milyen hatással van a reakció eredményére.

Munkánk következő részében arra kerestük a választ, hogy a ketonok esetében sikeresen működő szintézismódszer alkalmas-e oximcsoport átalakítására. Modellvegyületként acetofenon-oximot választva optimalizáltuk a reakciót, ezután pedig megvizsgáltuk néhány bonyolultabb szerkezetű szubsztrátum viselkedését. Mivel oximok redukciójával aminocsoport alakítható ki, kísérletet tettünk aminosavak enantioszelektív előállítására is.

Ismeretes, hogy a természetben megtalálható L-aminosavak és D-monoszacharidok gyakorlatilag enantiomertiszta (homokirális) formában vannak jelen. Nem ismerjük azonban azt a kémiai mechanizmust, mely az élő anyag önszerveződése során a kezdeti, feltehetően kis enantiomerfelesleget napjainkra gyakorlatilag 100%-osra növelte. Mind a mai napig egyetlen olyan szerves kémiai reakció ismert, amely autokatalitikusan képes enantiomertisztaságát növelni². Az általunk tanulmányozott enantioszelektív reakciók alkalmasnak látszanak a biohomokiralitás jelenségének magyarázatára, mivel a királis információ átvitele prokirális molekulákra lehetőséget ad annak megsokszorozására is.

2. Irodalmi előzmények

2.1. Karbonilcsoport enantioszelektív redukciója

Karbonilcsoport redukciójára számos eljárást dolgoztak ki. Az enantioszelektív megoldásokat a hagyományos (nem enantioszelektív) módszerekből fejlesztették ki, ún. királis „segédanyagok” alkalmazásával vagy aszimmetrikus szerkezeti elemek bevitelével a reagensmolekulákba.

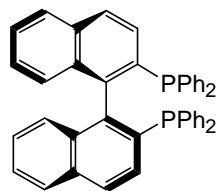
2.1.1. Katalitikus hidrogénezés

A karbonilcsoport hidrogénezése megvalósítható molekuláris hidrogén addíciójával, illetve hidrogéntranszferrel, hidrogéndonor vegyületek (alkoholok, szilánok) segítségével. A két reakció hasonló mechanizmussal játszódik le, és katalizátoraik sok esetben azonosak. Közös jellemzőjük az, hogy a reakció a komplex katalizátor koordinációs szférájában játszódik le hidridion migrációjával vagy zárt gyűrű mentén, a kötések koncertikus átrendeződésével³.

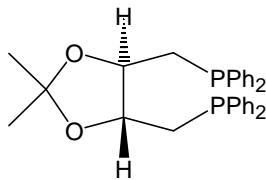
Katalitikus enantioszelektív hidrogénaddíciót homogén fázisban Wilkinson-típusú, királis ligandummal rendelkező ródiom-, ruténium- vagy iridiumkomplexekkel valósítottak meg. Ligandumként leggyakrabban kelátképző bidentát difoszfinoakat alkalmaztak^{4,5}.

Oldalláncban funkciós csoportot nem tartalmazó ketonok általában kisebb enantioszelektivitással redukálhatók⁴. Az acetofenon esetében csak néhány rendszer adott 70%-nál nagyobb enantiomerfelesleget. A Kagan által előállított DIOP (2.1. ábra) segítségével Markó és munkatársai 55-84%-os optikai hozammal redukáltak alkil-aril-ketonokat⁶. A Noyori által bevezetett BINAP (2.1. ábra) cikloalkanonok hidrogénezésénél adott >95%-os enantiomerfelesleget⁷. Ha a ketoncsoporthoz képest α -, β - vagy γ -helyzetben egy másik funkciós csoport található, a redukció kevésbé szelektív ligandumokkal (pl. BCPM, 2.1. ábra) is jó eredménnyel megy végbe⁸.

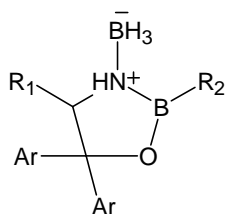
A klasszikus heterogén fázisú eljárásokat úgy módosították, hogy a katalizátorhoz (Raney-nikkel, platina) királis adalékanyagokat (pl. borkősav,



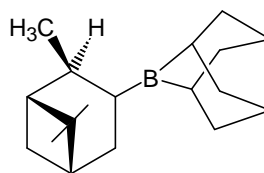
S-BINAP



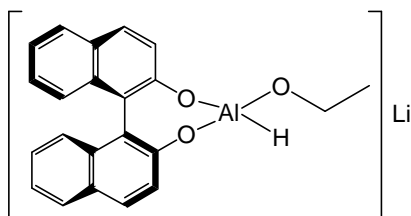
S,S-DIOP



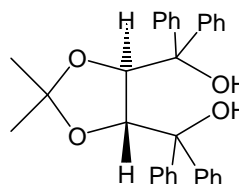
oxazaborolidinek



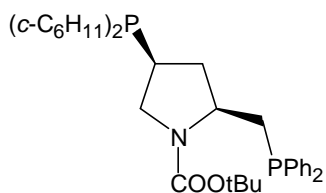
Alpine-Borane



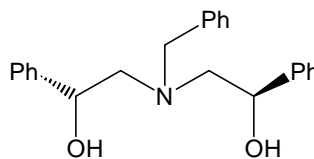
BINAL-H



S,S-TADDOL



BCPM



1R,5R-3-benzil-1,5-difenil-3-aza-pentán-1,5-diol

2.1. ábra Ketonok enantioszelektív redukciójánál alkalmazott ligandumok és reagensek

alkaloidok, aminosavak, peptidek)⁹ adtak. A kapott enantiomerfeleslegek azonban csak az elmúlt években emelkedtek 90% fölé¹⁰.

A hidrogéntranszfer sok tekintetben előnyösebb módszer, mivel a dihidrogén veszélyes és a gyakorlatban nehezen kezelhető, különösen nagy nyomáson. A hidrogéndonorok ezzel szemben enyhébb körülmények között használhatók, továbbá szerkezetük megfelelő megválasztásával a reakció sebessége és szelektivitása befolyásolható. Ennek ellenére a homogén katalitikus hidrogéntranszfer felé eleinte kevés figyelem fordult a reakciókban tapasztalt kismértékű katalitikus aktivitás miatt. A katalizátorok fejlődésével azonban ezen a területen is egyre jobb eredményeket értek el³. A hidrogénaddícióval ellentétben az aszimmetrikus hidrogéntranszfer ligandumai leggyakrabban nem foszfinok, hanem nitrogéndonorok (királis biperidin-, fenantrolin- és oxazolszármazékok, Schiff-bázisok, stb.).

Mandulasavból előállított oxigéndonor ligandumok kis enantiomerfelesleget indukáltak¹¹, alkalmazásuk azonban előrelépést jelentett az olcsó és könnyen hozzáférhető kiralitásforrások bevezetése felé. A közelmúltban ruténium-aminosav-komplexekkel 1-86%-os optikai tisztaságot értek el ketonok redukciójánál¹².

Hidrogénforrásként leggyakrabban az olcsó 2-propanolt vagy hangyasavat használják. A 2-propanol további előnye az, hogy az oxidációja során keletkező aceton a reakcióelegyből könnyen eltávolítható. Királis szekunder alkoholokat is sikerrel alkalmaztak enantioszelektív hidrogéntranszfernél³.

Gyakran használnak szilánokat is hidrogéndonorként. A szilícium-hidrogén kötés könnyen aktiválható, ezért a hidroszililezés kedvelt redukciós eljárás, de ketonok esetében enantioszelektív reakcióként – a többi módszerhez viszonyítva – ritkán alkalmazzák¹³.

2.1.2. Hidrides redukció

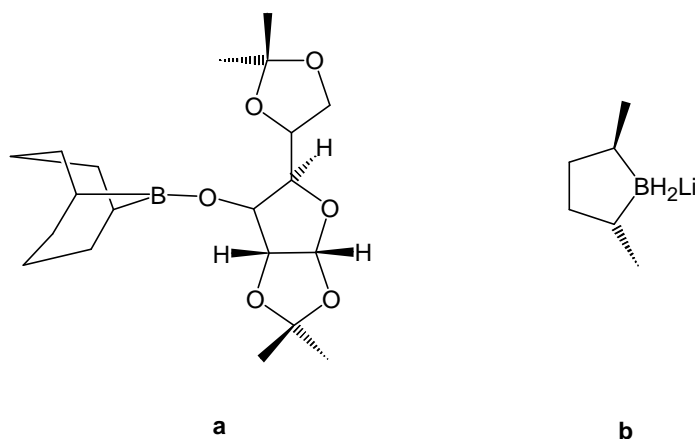
A hidridion igen erélyes redukálószer, ezért szintetikus kémiai alkalmazást csak az enyhe bór- és alumíniumhidridek nyertek.

A katalitikus hidrogénezéssel ellentétben ezek a reakciók sztöchiometrikusak, hidridion nukleofil támadásával játszódnak le vagy a kötések koncertikus átrendeződésével a reagens-szubsztrátum komplexen belül (2.4. ábra).

Li[AlH₄]-tal és Na[BH₄]-tal diasztereoszelektív redukció végezhető, ha a szubsztrátmolekulában a karbonilcsoport közelében található aszimmetrikus szénatom. Az α -királis oxovegyületek redukciójánál a termék konfigurációját elméleti úton meg lehet becsülni a Cram-szabály és a Felkin-Anh-modell segítségével¹⁴.

A királis bórhidridek közül leggyakrabban az oxazaborilidíneket (2.1. ábra) használják. Ezek a bór királis aminoalkollokkal képzett hidridokomplexei, amelyek az 1980-as évek elejétől vannak jelen az aszimmetrikus szintézismódszerek között¹⁵, és gyakorlatilag teljes enantioszelektivitást (e.e. >99%) indukálnak. Alkalmazhatók természetes anyagok (morfin, prosztoglandinok, antibiotikumok) totálszintézisében is¹⁶, a sikerek ellenére azonban felhasználásuk nem terjedt el az iparban.

Kevésbé elterjedtek, de szintén kiváló enantioszelektív redukálószerrek a szénhidrátszármazékkal (1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranóz, DIPGF, 2.2.a. ábra) módosított hidridoborátok és a 2,5-dimetil-borolán (2.2.b. ábra)¹⁷.



2.2. ábra Ketonok enantioszelektív redukciójában alkalmazott aszimmetrikus hidridoborátok: 9-*O*-[1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranozil]-9-boratabiciklo[3.3.1]nonán (**a**) és lítium-*(R,R)*-dihidrido-2,5-dimetil-borolát (**b**)

Királis alumíniumhidrideket diol, aminoalkohol vagy diamin ligandumok segítségével állítottak elő. Az egyik leghatékonyabb reagensnek a Noyori által előállított BINAL-H (2.1. ábra) bizonyult¹⁸. A ligandum a BINAP-hoz hasonló szerkezetű és hatékonyságú binaftilszármazék, amely 95% feletti enantiomerfeleslegeket is adott. A kitűnő optikai tisztaságot azonban csak igen alacsony hőmérsékleten (-100°C) tudták elérni. Később más, dietanol-amin típusú ligandumokkal is végeztek kísérleteket, de ezek is csak -100°C-on működtek hatékonyan. A hőmérséklet emelése itt is az enantioszelektivitás csökkenésével járt¹⁹.

2.1.3. Enantioszelektív Meerwein-Ponndorf-Verley típusú redukciók

A Meerwein-Ponndorf-Verley-redukció hidrogénátviteli folyamat egy oxovegyület és egy alkohol között Lewis-savak (elsősorban fémionok) katalitikus hatására. A reakció során a fém-alkoholát α -szénatomján levő hidrogén a kötések átrendeződése révén átkerül a karbonilcsoport szénatomjára.

Királis alkoholok részvételével a folyamat enantioszelektíven játszódik le. Megvizsgálták nagyszámú alkohol indukciós hatását, de a ketonredukció csak közepes enantiomerfeleslegeket eredményezett. Az alkalmazott szubsztrátumok és reagensek változatos szerkezete ellenére a termék optikai tisztasága csak kivételesen emelkedett 80% fölé²⁰.

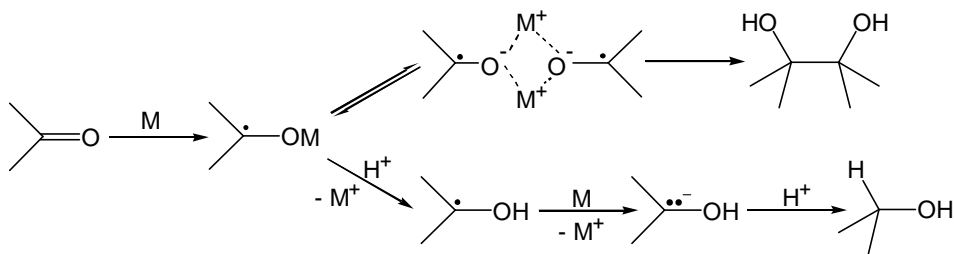
A ligandumok, mint királis induktorok bevezetése jelentős áttörést hozott, azonban alkalmazásukra mindeddig csak néhány példa ismert. Kezdetben egy nagy térkitöltésű oldalláncokat tartalmazó, axiális kiralitással rendelkező diol ligandum, a TADDOL (2.1. ábra) cirkóniumkomplexével próbálkoztak, de csak 40%-os enantiomerfelesleget sikerült elérni²¹. Egy tridentát aminodiol (1*R*,5*R*-3-benzil-1,5-difenil-3-aza-pentán-1,5-diol; 2.1. ábra) szamárium(III)komplexével az enantiomerfelesleg 97%-ra növekedett²², illetve egy heterogén katalitikus reakcióban zeolitok >95%-os enantiomertisztaságot eredményeztek²³.

Meerwein-Ponndorf-Verley-reakcióban redukálószerként boránok is alkalmazhatók. A folyamat során a bőrhez képest β -helyzetben levő hidrogénatom a karbonilcsoport szénatomjára vándorol. Enantioszelektív redukciós módszerként királis boránokat vezettek be, amelyek közül az α -pinénből előállított Alpine-Borane-t (2.1. ábra) használják elterjedten²⁴. Az utóbbi években sikerrel alkalmazták természetes anyagok totálszintézisében is^{25,26}.

2.1.4. Enantioszelektív redukció fémekkel

Fémekkel végzett redukcióknál a fém az elektrondonor szerepét tölti be, a proton egy Brønsted-savból származik. Ez lehet maga az oldószer (cseppfolyós ammónia, aminok, alkoholok, víz) vagy a rendszerhez adott erősebb protondonor (pl. ammónium-só). Redukcióra alkalmasak elemi állapotú fémek (lítium, ritkábban nátrium), illetve alacsony oxidációs állapotú 3d-átmenetifémek és lantanoidák.

A folyamat gyök-anionos mechanizmusú. A ketonból egyelektron-átmenettel ketil gyök-anionok keletkeznek. A képződött gyökök további elektronfelvétellel alkohollá alakulnak, illetve elegendő redukálószer hiányában rekombinálódhatnak. Az alkohol- és pinakolképződés a fémekkel történő redukcióban kompetitív folyamatok (2.3. ábra).



2.3. ábra Ketonok redukciója fémekekkel protondonor jelenlétében.

Sztereoszelektív redukciónak elsősorban szubsztrátum-kontrollal valósítottak meg. Ezekben a reakciókban a termodinamikailag stabilabb diasztereomer keletkezett nagyobb mennyiségben²⁷.

2.1.5. Elektrolitikus módszerek

Gyökök elektrokémiai úton is generálhatók. A sztereoszelektív katódos ketonredukciónak az 1970-80-as években széleskörűen kutatták²⁸, mivel azonban a kísérletek igen csekély eredményeket hoztak, később a kutatók figyelme más területek irányába fordult.

Az elektrolitikus redukció enantioszelektivitását általában három eljárással kívánták biztosítani: királis elektrolitok jelenlétével az oldatban, királisan módosított felületű elektródokkal vagy optikailag aktív oldószerek alkalmazásával. Induktorként leggyakrabban természetes alkaloidokat, ill. ezek hidrokloridjait használták. A kapott enantiomerfelesleg csak kivételesen haladták meg a 20%-ot, és a legtöbb esetben számolni kellett a kapcsolt termék (pinakol) keletkezésével is^{29,30}.

2.1.6. Enzimatis eljáráások

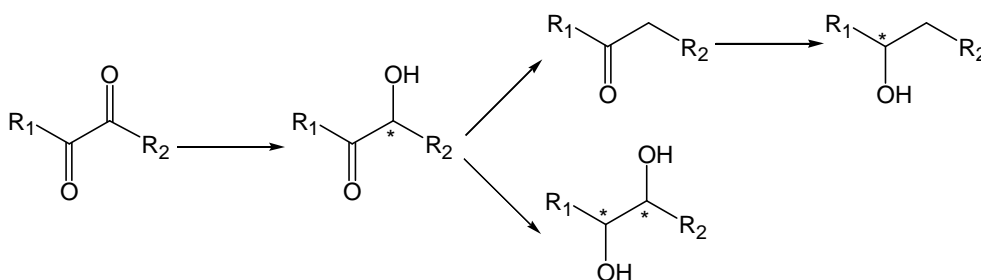
A szintetikus kémiában az enzimek használatának számos előnye van. A reakciók nagy kemo- és sztereoszelektivitással mennek végbe, enyhe körülmények között (szobahőmérséklet, pH = 5-8) játszódhatnak le, és felhasználásuk után a környezetet nem szennyezik. Nagy hátrányuk azonban, hogy mivel csak vizes közegben használhatók, a szerves vegyületek jelentős hányadának átalakítására – oldékonysági problémák miatt – nem alkalmasak³¹.

Ketonok redukciójában nagyszámú alkohol-dehidrogenáz enzimet kipróbáltak³², amelyeket természetes forrásokból (baktériumok, gombák, emlősök mája, stb.) izoláltak. Az eredmények az esetek többségében megfeleltek az

2.1.7. α -Diketonok enantioszelektív redukciója

Az α -diketonok szelektív átalakítása elsősorban természetes anyagok totálszintézisében kap jelentős szerepet. Számos, az élő szervezetekben megtalálható vegyület (pl. terpének, feromonok, szteroidok, stb.) α -hidroxi-keton, ill. vicinális diol csoportokat tartalmaznak. Az egymás közelében levő funkciócsoportok szelektív kialakítása a szintetikus kémiában gyakran problémát jelent.

Két, egymással kölcsönhatásban levő ketoncsoport reaktivitása és redukciós reakciókban való viselkedése eltér a monoketonokétól. Az egyik csoport redukciója során α -hidroxi-keton keletkezik, amely tovább reagálva diollá vagy monoketonná alakulhat át (2.5. ábra). Azt, hogy egy adott rendszerben melyik reakcióút kedvezményezett, a szubsztituensek (R_1 , R_2) és a redukciós módszer határozza meg. Az enantioszelektivitást az első lépésben a reagens szabályozza, a második ketoncsoport redukciójánál azonban már az előzőleg kialakult kiralitáscentrum indukciós hatása is érvényesül (szubsztrátumkontroll).



2.5. ábra α -Diketonok redukciójának lehetséges termékei

α -Diketonokat leggyakrabban enzimek segítségével redukálnak, mert nagy kemoselektivitásuk miatt a lehetséges termékek közül csak az egyik keletkezik. A kapott enantiomertisztaság pedig az enzimatis reakciónál megszokott 90% feletti³². Más módszerek alkalmazására jóval kevesebb példát találunk az irodalomban.

Oxazaborilidinnel történő redukció során a megfelelő diolok állíthatók elő. Benzil esetében a kapott hidrobenzoin diasztereomerei (*mezo*, ill. *R,R* és *S,S*) közel 1:1 arányban keletkeztek, és az enantiomerek százalékos különbsége 70-86% volt³⁴.

A monoketonok enantioszelektív redukciójánál elért sikerek után a ruténium-BINAP-komplexeiket diketonok esetében is kipróbálták. A katalitikus hidrogénaddíció eredményeként diacetilből 2,3-butándiolt kaptak 74:26 *mezo* : (*R,R* + *S,S*) diasztereoselektivitással és 100%-os enantiomerfelesleggel³⁵.

Hidrogénező katalizátorként, az igen drága 4d-, 5d-átmenetifémek és speciális ligandumok helyett, kísérletet tettek kobalt(II)-bisz(dimetil-glioximát) használatára királis „kokatalizátorok” (efedrin, kinin, brucin, α -metil-benzilamin, stb.) jelenlétében³⁶. A benzil redukciója ebben a rendszerben benzoinhoz vezetett. A ligandumok és más kísérleti paraméterek változtatásával³⁷ maximálisan 79% optikai tisztaságot sikerült elérni³⁸. Megfigyelték, hogy ligandum nélkül, kobalt(II) jelenlétében a benzoin racemizálódott.

2.1.8. Ferrocenil-ke-tonok enantioszelektív redukciója

A királis ferrocénszármazékok számos katalizátor hatékony ligandumai, ezért enantioszelektív előállításuk nagy jelentőséggel bír a szintetikus kémiában.

Ferrocenil-ke-tonok enantioszelektív redukciójára számos módszert kidolgoztak már³⁹, elsősorban a ligandumként használt aminokra és foszfinokra. Leginkább az enzimatisus eljárások terjedtek el ezen a területen is⁴⁰.

A más szerkezetű ke-tonok esetében korábban sikeresen alkalmazott oxazaborilidinek és egyéb királis bórhidridek itt is >95%-os enantiomerfelesleggel alakították át a vizsgált szubsztrátumokat^{41,42}. β -Ciklodextrin-szuszpenzió jelenlétében Na[BH₄]-tal 32-84%-ot értek el⁴³. Bár a reagenst tízszeres feleslegben kellett alkalmazni, a módszer előnye, hogy könnyen hozzáférhető, természetes kiralitásforrást használ fel.

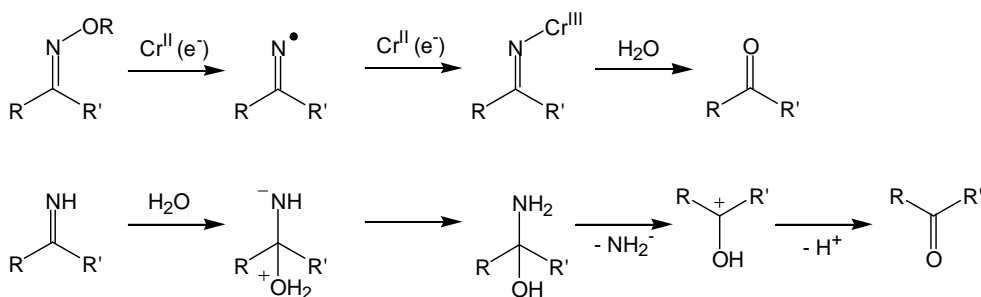
*Chiral*d ligandummal (2S,3R-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol) módosított Li[AlH₄] 53-86%-os enantiomertisztaságot biztosított⁴⁴.

2.2. Oximcsoport enantioszelektív redukciója

Az oximcsoport redukciója nagy jelentőséggel bír a szintetikus szerves kémiában, mivel aminok előállítása ke-tonokból oximokon keresztül valósul meg. Enantioszelektív módszereket iminek és oximok redukciójára mintegy négy évtizeddel ezelőtt kezdtek kutatni⁴⁵.

A ke-tonokhoz hasonlóan a C=N kötés is redukálható a 2.1. fejezetben bemutatott reagensekkel. Ennek ellenére számos eltérés mutatkozik a C=O csoporthoz képest. A szénatom eltérő elektrofilítása miatt a molekula reaktivitása is különböző⁴⁶, emiatt különbségek mutatkoznak a ke-moszelektivitásban: a redukció során nem kizárólag a kívánt aminok keletkeznek, hanem igen gyakran a megfelelő karbonilvegyület a fő termék. Ez azzal magyarázható, hogy a többlépéses folyamat

imin köztiterméke hidrolízissel ketonná vagy aldehiddé, illetve aldiminek esetében eliminációval nitrillé alakulhat át (2.6. ábra)^{47,48}.



2.6. ábra Melléreakciók oximok redukciójánál

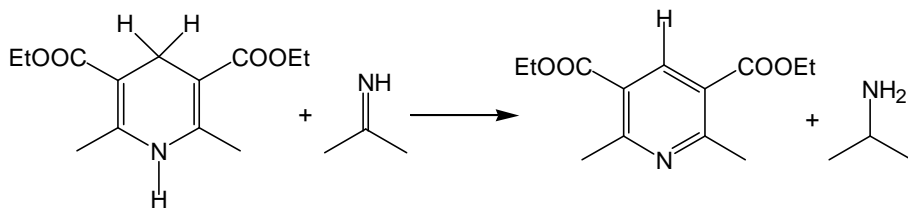
Sztereoszelektív redukciók esetén igen változatos és a ketonokétól eltérő arányban keletkeznek az enantiomerek⁴⁹. Általános tapasztalat, hogy oximok és iminek redukciója során jóval kisebb enantioszelektivitás érhető el, mint karbonilcsoport esetében⁵⁰.

A ketonok katalitikus hidrogénezésénél bevált DIOP ródiumkomplexe fenil-tercbutil-oxim redukciójánál csak 36% enantiomerfelesleget adott⁵⁰.

Sikeresebbnek bizonyultak a hidrides eljárások. Na[BH₄]-tal Lewis-sav (ZrCl₄, FeCl₃, AlCl₃, stb.) és aminosavakból előállított királis aminoalkoholok (*S*-valinol) jelenlétében acetofenon-oxim-*O*-metil-éterből 17-95%-os optikai tisztasággal állítottak elő 1-fenil-etil-amint. A jó enantioszelektivitás eléréséhez a redukálószer 3-4-szeres feleslegben kellett alkalmazni⁵¹. Természetes anyagokból (aminosavakból és alkaloidokból) előállított oxazaborilidinekkel 99% e.e.-t tudtak elérni⁵⁰, egy α -D-glükofuranózszármazékkal módosított lítium-tetrahidrido-aluminát azonban jóval alacsonyabb, maximálisan 56%-os enantiomertisztaságot eredményezett⁵².

C-H hidriddonorként Meerwein-Ponndorf-Verley-reakcióban iminek és imíniumsók diasztereoszelektív redukciójára jól alkalmazható a Hantzsch-észter (2.7. ábra) vagy hangyasav, oximredukciót azonban nem végeztek ezekkel a reagensekkel⁵³.

Fémekkel végzett redukcióra kevés példa található az irodalomban. A vizsgált rendszerekben (Na/EtOH, Zn/AcOH/Ac₂O, SmI₂/MeOH) a sztereogén egységet a szubsztrátumok tartalmazzák (szubsztrátumkontrollált diasztereoszelektív redukció). Ezek a reakciók csupán közepes diasztereoszelektivitást adnak⁵⁴. Nem találtunk példát arra, hogy fémek segítségével reagenskontrollált enantioszelektív oximredukciót végeztek volna.



2.7. ábra Iminek redukciója Hantzsch-észterrel

Az elektrokémiai módszerek oximok esetében sem adtak nagy enantiomertisztaságot. Sztrichnin jelenlétében vagy poli-L-valinnal bevont grafitelektród alkalmazásával 2-19% e.e.-t sikerült elérni⁵⁰.

2.3. Szén-szén kötés enantioszelektív kialakítása

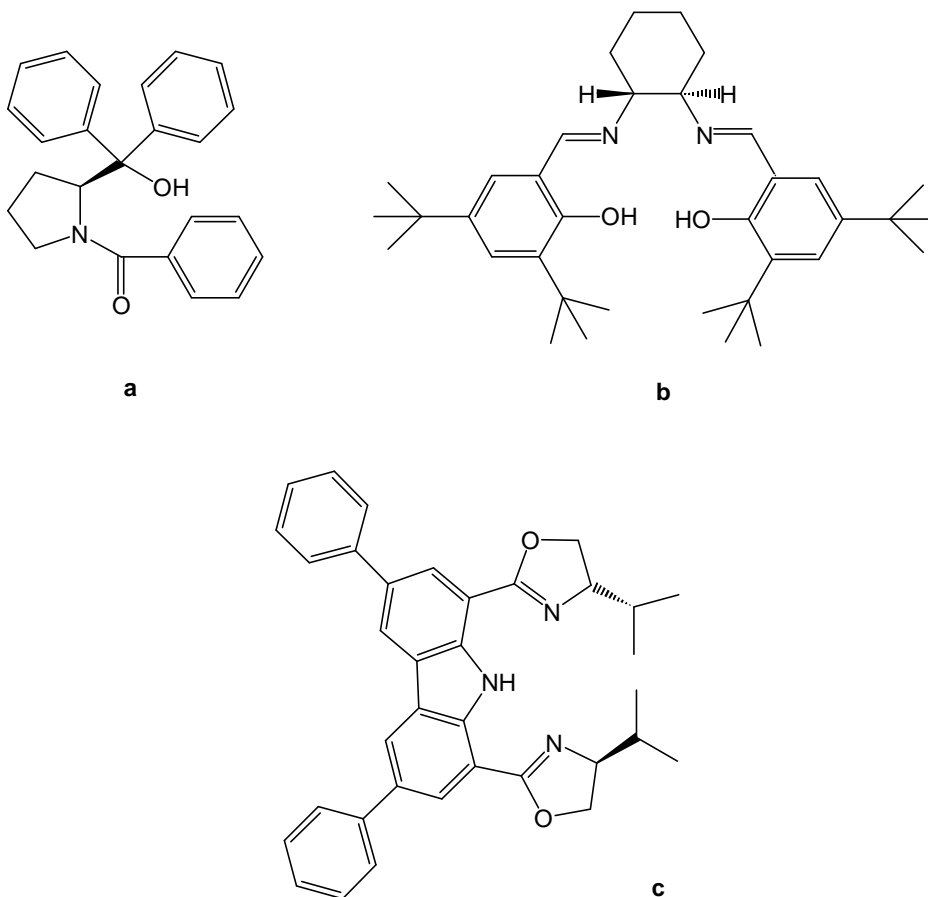
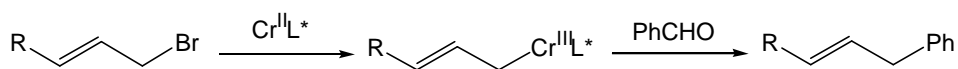
A szén-szén kötés kialakítása alapvető fontosságú a szintetikus kémiában. Ennek ellenére a klasszikus szerves kémiai módszerek közül csupán kevés játszódik le megfelelően nagy szelektivitással, hozammal, enyhe körülmények között. Az átmenetifémek segítségével számos nagy szelektivitású módszer bevezetésére nyílt lehetőség⁵⁵. Az 1940-es évektől egyre több fémiont (elsősorban átmenetifémeket: Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Ag, Au, Nb, Ru, stb.) használtak fel kapcsolási reakciókban⁵⁶.

A lehetséges reakciótipusok nagy száma miatt az alábbiakban csak a fémorganikus vegyületek aldehidekre történő addíciójának, illetve aldehidek homokapcsolásának az irodalomban található enantioszelektív megoldásai kerülnek bemutatásra.

2.3.1. Fémorganikus vegyületek enantioszelektív addíciója aldehidekre

Karbonilcsoportra történő nukleofil addíció enantioszelektív megvalósításáról az 1950-60-as évektől találunk utalásokat az irodalomban. Kezdetben királis oldószerek alkalmazásával próbálták aszimmetrikus információt bevinni a reakció során keletkezett molekulába. A (+)-*O,O*-dimetil-borkősav-diizopropilészterben végzett reakciókban azonban csekély eredményeket értek el (maximálisan 2.5% e.e.)⁵⁷.

Néhány évvel később elterjedt a királis „segédanyagok” használata, melyek az alkalmazott fémorganikus vegyületekben komplexképző ligandumként vesznek részt.



2.8. ábra Aromás aldehidek és króm(III)organikus vegyületek kapcsolásában enyhe körülmények között alkalmazott ligandumok

Grignard-, organolítium- és organokuprát-vegyületek karbonilcsoportra történő addíciójánál nagyszámú, elsősorban természetes forrásból származó ligandumot próbáltak ki^{58,59} (alkaloidok, borkősav- és furanózszármazékok, lásd még: 2.1.1. fejezet, 2.2. ábra), kezdetben azonban csak alacsony enantiomerfelesleget sikerült elérni a vizsgált rendszerekben. A reakcióelegy lehűtésével (-150°C) 40%-ra növekedett az optikai hozam.

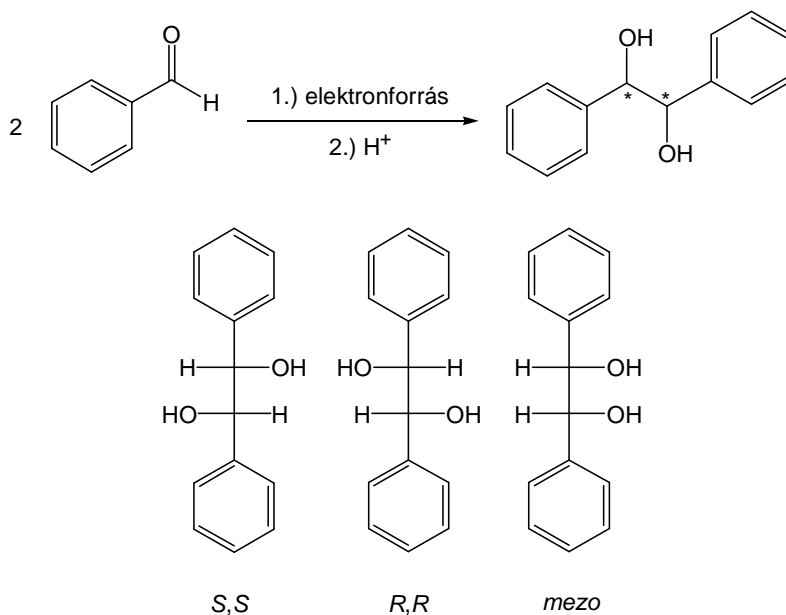
L-Prolinból előállított származékokat alkalmazva ligandumként, 95%-os enantiomerfelesleggel valósították meg dialkil-magnézium addícióját aldehidekre, de a módszer hátránya továbbra is az volt, hogy a magas enantioszelektivitás eléréséhez alacsony hőmérsékletre, -123°C -ra volt szükség⁶⁰.

A valódi áttörés az 1990-es évek végén következett be, amikor króm(III)organikus vegyületek és királis ligandumok alkalmazásával már szobahőmérsékleten is sikerült kiváló enantioszelektivitást elérni. Nagy térkitöltésű szubsztituenseket tartalmazó *N*-benzoil-aminoalkohol (2.8.a. ábra) 82⁶¹, míg a *salen* ligandum (2.8.b. ábra) 89%-os enantiomerfelesleget indukált^{62,63}.

A közelmúltban előállítottak egy C_2 -szimmetrikus tridentát bisz(oxazolinil)karbazolszármazékot (2.8.c. ábra). A szerkezetében porfirinvázra emlékeztető ligandum segítségével 46-96%-os optikai tisztaságot értek el allil-, ill. krotihalogenidek és aldehidek kapcsolásánál. A reakció természetes anyagok prekursorainak szintézisében is hatékonyak bizonyult⁶⁴.

2.3.2. Aldehidek diasztereo- és enantioszelektív homokapcsolása

Az aldehidek homokapcsolása, az ún. pinacol kapcsolás redukciós folyamat, amely elektronforrást igényel. Ez lehet alacsony oxidációs állapotú fém vagy elektromos áram. A reakció során keletkező diol két kiralitáscentrumot tartalmaz, így a termékben három sztereoizomer jelenlétével kell számolni (2.9. ábra).



2.9. ábra Pinacol kapcsolási reakcióban keletkező dimer diasztereomerek

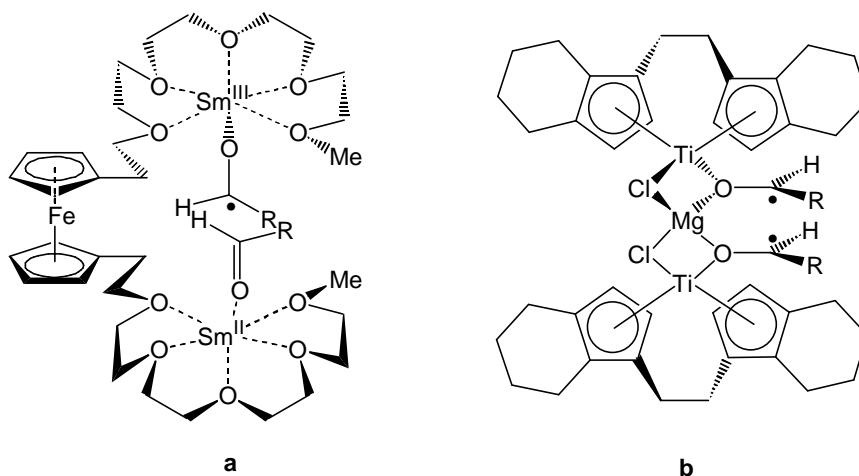
A sztereoszelektív homokapcsolási reakciók célja egyrészt az optikailag inaktív *mezo*-izomer arányának csökkentése a termékben, másrészt az *S,S* és *R,R* formák enantioszelektív előállítására. Az első esetben akirális reagensek segítségével is el lehet érni diasztereoselektivitást, amelyet az irodalomban az enantiomerek összege és a *mezo*-forma hányadosaként definiálnak:

$$\text{Diasztereoselektivitás} = \frac{[R,R] + [S,S]}{[mezo]}$$

Az *S,S* és *R,R* enantiomerek szelektív előállítása azonban csak királis környezetben történhet, optikailag aktív ligandumok jelenlétében. A két kiralitáscentrumot tartalmazó enantiomerek százalékos különbségét a termékben az enantiomerfelesleggel fejezik ki:

$$\text{Enantiomerfelesleg} = \frac{[R,R] - [S,S]}{[R,R] + [S,S]} \times 100$$

A szelektív pinacol kapcsolási eljárások közül először a diasztereoselektív megoldásokat vizsgálták. Evans 1969-ben elektrolízis segítségével vizsgálta a benzaldehid dimerizációját⁶⁵. Mivel a rendszerhez nem adott semmilyen induktort, a termékben az enantiomerek (*S,S* és *R,R*) és a *mezo* forma aránya 1/1 volt.



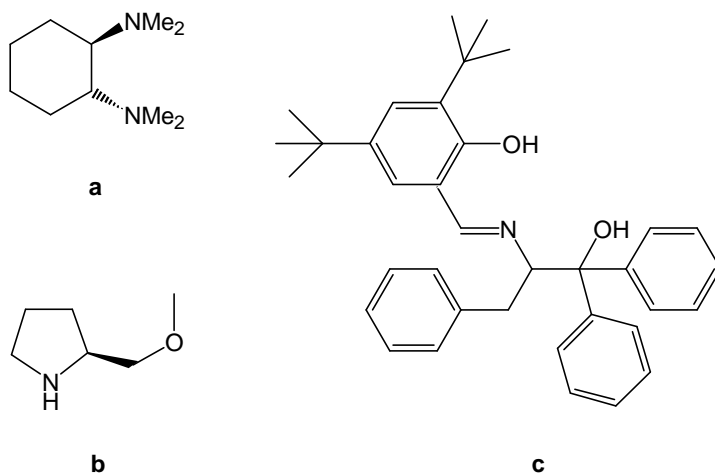
2.10. ábra Aldehid dimerizációjánál feltételezett intermediekek (**a**⁶⁹, **b**⁷⁰)

Később átmenetifém-tartalmú katalizátorokat és reagenseket felhasználva jelentős javulást sikerült elérni a diasztereoselektivitásban. VOCl_3 katalizátor alkalmazásával, fémalumíniummal végezve a redukciót, a diasztereomerek aránya

benzaldehyd kapcsolásánál 90/10, ill. egyes szubsztrátumoknál ennél nagyobb (>95/5) volt⁶⁶. Hasonlóan jó eredményt adott a CrCl₃ is katalizátorként fémmangán, mint elektronforrás jelenlétében⁶⁷. Cériumtartalmú katalizátorral 98/2 arányt sikerült elérni⁶⁸. A samárium(II) ferrocéntartalmú tetraglim ligandummal sztöchiometrikus reagensként (*S,S+R,R*)/*mezo*=14/1 arányt adott⁶⁹. A nagy diasztereoselektivitást azzal magyarázták, hogy a hídligandum által összekapcsolt két samáriumkomplex által kialakított „zsebben” (2.10.a ábra) az aldehidek csak megfelelő illeszkedés esetén kapcsolódhatnak össze.

Leghatékonyabb katalizátoroknak a titán(II)- és titán(III)komplexek bizonyultak, amelyek koordinációs szférája szimmetrikus szerkezetű, illetve nagy térkitöltésű csoportok szabályozzák a szubsztrátum illeszkedését. A 2.10.b ábrán látható többmagvú titanocénszármazék⁷⁰ a samárium(II)-tetraglim-komplexhez hasonlóan közös koordinációs szférában rögzíti az összekapcsolódó aldehideket. Schiff-bázis ligandumokkal hasonlóan jó diasztereoselektivitást lehetett elérni⁷¹.

A fentiekben bemutatott diasztereoselektív pinacol kapcsolási módszereket az elmúlt fél évtizedben dolgozták ki, enantioszelektív megoldások pedig először csak néhány éve jelentek meg. Az irodalomban megtalálható kisszámú munkában kivétel nélkül a titán (Ti^{II} és Ti^{III}) komplexeit alkalmazták katalizátorként.



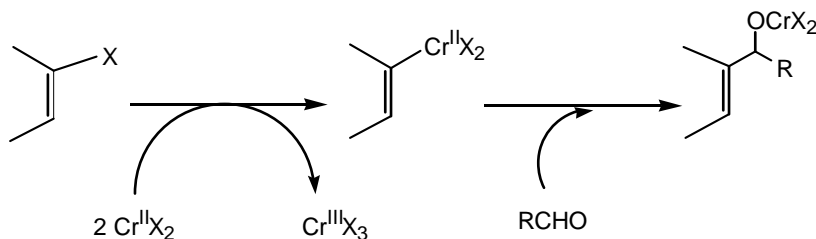
2.11. ábra Enantioszelektív pinacol kapcsolásnál titán(II)- és titán(III)komplexekben alkalmazott ligandumok

Királis diamín ligandumot (2.11.a ábra) használva 41%-os enantiomerfelesleget értek el⁷². Később egy prolinszármazék (2.11.b ábra) segítségével már 65%-ra növekedett a kapcsolt termék optikai tisztasága⁷³. Egy nagy térkitöltésű csoportokat tartalmazó, szerkezetileg a *salen* ligandumra hasonlító

Schiff-bázis (2.11.c ábra) 91%-os enantioszelektivitást mutatott, a reakció diasztereoselektivitása pedig 98/2 volt⁷⁴. Megjegyzendő azonban, hogy ezt a kiváló eredményt szigorúan csak az adott rendszerben tudták elérni: egy speciális komplex alkalmazásával, egyetlen szubsztrátum (*p*-metoxi-benzaldehid) esetében.

2.3.3. Szén-szén kötés kialakítása króm(II)sókkal

Nozaki és Hiyama^{75,76} az 1970-es évektől foglalkozott króm(II)vegyületek alkalmazásával szerves szintézisekben. 1977-ben leírták, hogy a króm(III)-kloridot sztöchiometrikus mennyiségű lítium-alumínium-hidrid króm(II)ionná redukálja, ami jól alkalmazható szelektív reagens szén-szén kötés kialakítására. Mivel a $\text{CrCl}_3\text{-Li}[\text{AlH}_4]$ alkalmazása a kívánatosnál reaktívabb közeget eredményezett, alkalmazása nem terjedt el. 1983-ban megjelent cikkükben⁷⁷ reagensként már króm(II)kloridot alkalmaztak telítetlen halogenidek és aldehidek kapcsolásánál. A reakció javasolt mechanizmusa szerint a halogenidek és a CrCl_2 reakciójában kialakul a C-Cr(III) kötés, majd ez addíciónálódik az aldehidre. Az így keletkezett alkoxid O-Cr(III) kötése termodinamikailag igen stabilis, vizes közegben hidrolizál (2.12. ábra).



2.12. ábra A Nozaki-Hiyama-reakció mechanizmusa

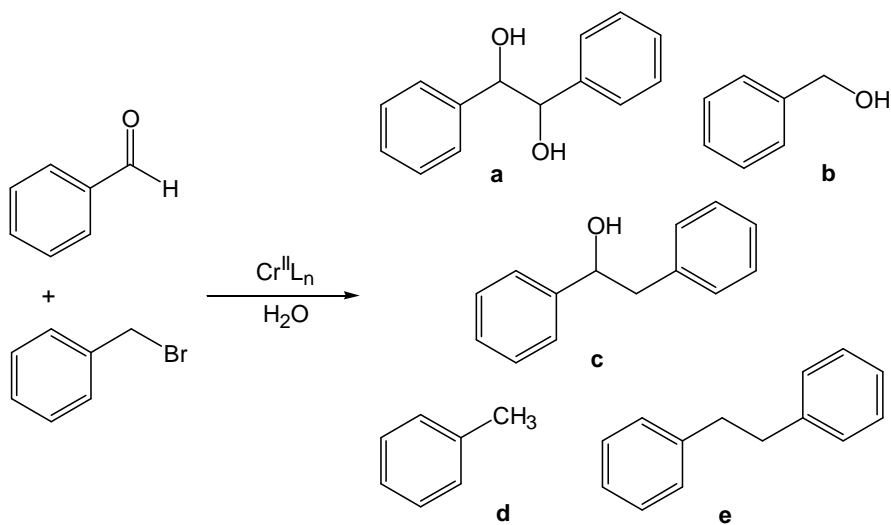
Kishi és Nozaki párhuzamosan, de egymástól függetlenül azt találták, hogy a nikkelsóknak katalitikus hatásuk van a reakcióra^{78,79}. Ezt azzal magyarázták, hogy a folyamat egyik lépésében fémorganikus C-Ni(II)-kötést jön létre, amely atomtranszferrel C-Cr(III)-má alakul át.

A króm(II)-t a megfelelő konverzió eléréséhez nagy mennyiségben kell alkalmazni⁸⁰, ezért a Nozaki-Hiyama-Kishi-reakció katalitikus megoldására számos kísérletet tettek fémek alkalmazásával. Ezek többsége azonban nem bizonyult hatékonynak. Fürstner⁸¹ azt javasolta, hogy elemi mangán és trimetil-szilil-klorid (TMSCl) kombinációjával egészítsék ki a reakciót. A mangán, mint elektronforrás lehetővé teszi, hogy a reakció katalitikus krómmennyiséggel is működjön, és a sztöchiometrikus mennyiségben adagolt TMSCl végzi el a króm(III)-alkoxi kötés

felhasítását. Az így kialakult közttermék vizes közegben hidrolizál. A Fürstner által javasolt megoldás elősegíti a szubsztrátumok gyors és tiszta terméké történő átalakulását. A reakció mindezek ellenére is szubsztrátumfüggő maradt, illetve a bonyolult redoxrendszerek költséges segédanyagokat is igényelnek.

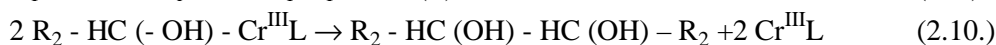
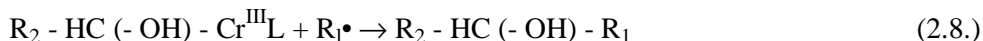
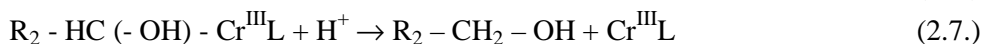
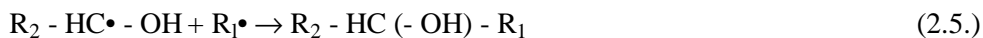
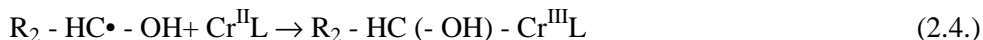
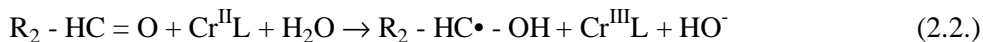
Kutatócsoportunk korábban részletesen foglalkozott a *Nozaki-Hiyama*-reakció tanulmányozásával^{82,83}. A munka célja a reakció módosítása volt úgy, hogy az vizes közegben is alkalmazható váljon szén-szén kötés szelektív kialakítására.

Vizsgálták a benzaldehid és benzil-bromid reakcióját króm(II)komplexekkel (EDTA, NTA, IDA, Gly, etilén-diamin ligandumok). A reakció várható termékei (2.13. ábra) az 1,2-difenil-etanol (**c**), a benzil-alkohol (**b**), a toluol (**d**), az 1,2-difenil-etán (**e**), valamint a hidrobenezoin (**a**). Megállapították, hogy a ligandum, a szubsztrátumok és a reagensek arányának megfelelő megválasztásával, az adagolási sorrend változtatásával a redukált vagy a kapcsolt termékek képződését tudták dominánssá tenni.



2.13. ábra Benzaldehid és benzil-bromid króm(II)komplexekkel történő reakciójában képződő lehetséges termékek

Megállapították, hogy a reakció során mindkét szubsztrátumból gyökképződés (2.1. és 2.2. egyenlet, ahol $R_1 = \text{Ph-CH}_2-$; $R_2 = \text{Ph-}$) után króm(III)organikus közttermék (2.3., 2.4.) alakul ki, amely gyóktároló-karbanionos jellegű. A C-Cr(III) kötéseknek a reakciókörülményektől függő homolitikus (2.5.), vagy heterolitikus (2.6., 2.7., 2.8.) bomlása határozza meg a termékösszetételt. Az azonos szerves csoportot tartalmazó fémorganikus közttermékek reakciója homokapcsolt termékekhez vezet (2.9. és 2.10. egyenlet).



A fenti folyamatok ismeretében elérhető, hogy megfelelő reakciókörülmények között, benzil-bromid távollétében csak a benzaldehid dimerizációja játszódjon le. Ez lehetővé teszi aromás aldehidek pinacol kapcsolását króm(II)komplexek segítségével.

2.4. Aminosavak alkalmazása aszimmetrikus szintézisekben

Az aminosavak minden élő szervezetben megtalálható esszenciális királis molekulák. Fehérjeláncokká kapcsolódva, enzimekként, a biológiai rendszerekben lejátszódó aszimmetrikus szintézisek katalizátorai. Kiralitásforrásként a szintetikus szerves kémiában is alkalmazást nyernek. Előnyük, hogy a természetes aminosavak olcsók, bár sok esetben a drága, mesterségesen előállított aminosavszármazékok adják a legjobb eredményeket. Mivel a reakcióban csak az a szerepük, hogy a királis információt átadják, az eljárás után visszanyerhetők⁸⁴.

Enantioszelektív szintézisekben aminosavak majdnem minden fontos reakciótípusnál alkalmazhatók⁸⁵. Az aminosavat általában a szubsztrátumhoz kapcsolják, legtöbbször imin, amid vagy imid formájában, így a királis induktor maga a kiindulási molekula lesz. Gyakori eljárás, hogy az aminosavat előbb átalakítják (pl. a karboxilcsoportot észteresítik vagy alkohollá redukálják, majd éterkötést képeznek). Erre egyrészt azért van szükség, mert az alkalmazott oldószerekben (pl. THF, diklór-metán, dietil-éter, stb.) az aminosavak nem oldódnak, másrészt egyes reagensek csak aprotikus közegben működnek⁸⁶. Egyes reakciórendszereknél poláris oldószerekben származékképzés nélkül sikerült aminosavak királis információját igen jó eredménnyel (e.e. max. = 93.4%) átadni⁸⁷.

Feltételezik, hogy az aszimmetrikus indukció egy hidrogénhidak által stabilizált szubsztrátum-aminosav asszociátumon keresztül jön létre.

Reagenskontrollált redukciót aminosavszármazékokat tartalmazó hidrido-aluminátokkal végeztek. Az enantiomerarányt az aminosavszármazék oldalláncainak változtatásával befolyásolták⁸⁸. A 2.1.2. fejezetben bemutatott oxazaborilidinek is ide sorolhatók, mint β -amino-alkoholokkal királisan módosított boránok.

Kevés példa van az aminosavak fémkomplexekben történő alkalmazására annak ellenére, hogy σ -donor ligandumként stabil komplexeket képeznek. Így azokban a reakciókban, amelyekben fémionok vesznek részt, alkalmasak lehetnek a királis információ átadására. Kezdetben cink(II)-aminosavészter-komplexeket használtak aldolkondenzációs reakciókban⁸⁹, jelentősebb enantiomerfelesleget (60-80%) azonban csak az utóbbi években tudtak elérni ruténium-aminosav-komplexek által katalizált hidrogéntranszferrel¹². N-Aril-L-prolin-amidokat alkalmazva ligandumként 98% feletti optikai tisztaságot kaptak⁹⁰.

2.5. Szelektív szintézisek vizes közegben és króm(II) segítségével

Az alacsony oxidációs állapotú átmentifém-ionok alkalmazása (Cr^{II} , V^{II} , Ti^{III} , Fe^{II}) általánosan elterjedt a szintetikus szerves kémiában, katalizátorként és sztöchiometrikus mennyiségben egyaránt. Felhasználhatók többszörös kötések (pl. $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$) telítésére, halogéneliminációra, valamint kapcsolási reakciókban⁹¹.

A króm(II)iont elterjedten alkalmazzák a preparatív kémiában enyhe körülmények között végzett szelektív szintézismegoldásokra. Előnye, hogy a $\text{Cr}(\text{III})/\text{Cr}(\text{II})$ rendszer standard redoxpotenciálja olyan érték (-0.41V), amely lehetővé teszi, hogy számos szerves funkciós csoporttal reakcióba lépjen. Alkalmas dehalogénezésre, telítetlen kötések redukciójára, szén-szén kötés szelektív kialakítására⁹².

A króm(II)ion szintetikus kémiai alkalmazása különböző funkciós csoportok többnyire nemvizes közegben történő átalakításához kapcsolódik⁹³. Megállapítást nyert ugyanakkor az, hogy a króm(II) vizes közegben is hatékony reagens⁹⁴. Kutatócsoportunkban sikerrel alkalmazták természetes anyagok⁹⁵ és szénhidrátszármazékok^{96,97} szintézisében, epoxidok kialakítására és felnyitására⁹⁸, szén-szén kötés kemoszelektív kialakítására⁸³ (részletesen lásd a 2.3.3. fejezetben).

Kimutatták, hogy a króm(II) reaktivitása vizes közegben ligandumok alkalmazásával (EDTA, NTA, IDA, malonsav, etilén-diamin, glicin) széles határok között változtatható.

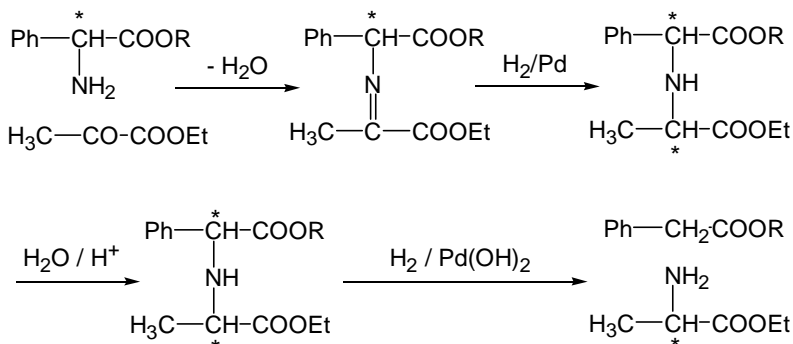
Napjainkban egyre nagyobb szerepet kap a szintetikus kémiában az a törekvés, hogy a szerves oldószereket a jóval olcsóbb, biztonságosabb és környezetvédelmi szempontból is előnyösebb vízzel helyettesítsék^{99,100}. Az elmúlt 5-10 évben ezen a területen számos jelentős előrelépés történt: sztereoszelektív megoldások minden fontosabb reakció típus esetében születtek¹⁰¹. A víz, mint oldószer bevezetése lehetővé tette a (szerves oldószerekben általában kevésbé oldódó) átmentifém-aminosav-komplexek enantioszelektív katalizátorként történő használatát. Engberts és munkatársai Diels-Alder reakcióban max. 74%-os enantiomerfelesleget értek el^{102,103}. A királis információ átvitelét a szubsztrátum és a katalizátor komplex illeszkedésével, a szubsztrátum és a ligandum oldalláncainak kölcsönhatásával magyarázták. Az ígéretes eredmények ellenére az irodalomban nem találtunk más példát aminosavkomplexek alkalmazására vizes közegben.

2.6. Aminosavak enantioszelektív előállításának aminosavakból származó királis információ segítségével

Enantiomertiszta aminosavakat általában racém keverékek rezolválásával kapnak, de számos enantioszelektív szintézismódszert is alkalmaznak. Igen kevés eljárás ismert azonban, melyben a királis induktor szerepét szintén aminosav tölti be.

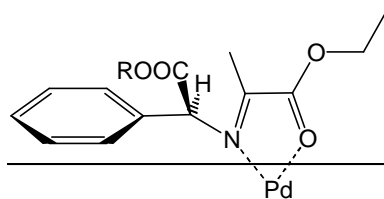
Az élő szervezetekben az aminosavak szintézise során gyakorlatilag enantiomertiszta termék keletkezik. Az enzimek, amelyek ezeket a folyamatokat irányítják, aminosavakból felépülő fehérjeláncok. Az aminosav-dehidrogenázok szubsztrátumai az α -keto-karbonsavak. A reakciólánc első lépésében transzaminálás során α -imino-karbonsavakká alakulnak át, majd redukció során α -amino-karbonsavak keletkeznek. A preparatív kémiában is jól alkalmazhatók az aminosav-dehidrogenázok, melyek szubsztrátumspecifikussága kicsinek bizonyult, így számos α -keto-karbonsav esetében használhatók jó eredménnyel¹⁰⁴. A módszer további előnye az, hogy a biológiai aktivitás körülményei között alkalmazható, és a folyamatban kizárólag természetes anyagok vesznek részt. Egy réz(II)komplex, mint „mesterséges” aminotranszferáz enzim segítségével kimutatták, hogy az átmentifém-ion koordinációs szférájában található aminosavak döntően befolyásolják a reakcióban keletkező aminosav hozamát és optikai tisztaságát¹⁰⁵.

Transzaminálás segítségével vitte át aminosavak királis információját α -ketosavakra Harada katalitikus hidrogénezés során¹⁰⁶ (2.14. ábra). *R*-fenil-glicin-észter és α -keto-propionsav-észter kondenzációjával nyert Schiff-bázist Pd-katalizátor jelenlétében hidrogéneztek, az így kapott vegyületet pedig az észterkötés hidrolízise után további hidrogénezéssel elhasították. A folyamat végén az alanin 1-32%-os enantiomerfelesleggel és 38-97%-os konverzióval keletkezett. A reakció eredményét az oldószer polaritásának és az észter (R)-csoportjának változtatásával tudták befolyásolni.



2.14. ábra Alanin enantioszelektív előállítása transzaminálás segítségével

Kimutatták¹⁰⁷, hogy az enantioszelektív lépés egy szubsztrátum-katalizátor komplex keletkezése (2.15. ábra), azaz a királis információ a Schiff-bázis redukciója során adódik át.



2.15. ábra Aminosavak és α -keto-karbonsav-észterek transzaminálása során keletkező szubsztrátum-katalizátor komplex

Alanint, hasonló eljárást alkalmazva, természetes aminosav-észterek segítségével is előállították¹⁰⁸. A reakciókörülmények és az induktor aminosavak megfelelő megválasztásával maximálisan 75%-os enantiomerfelesleget kaptak.

Figyelemre méltó eredményeket értek el enantioszelektív Strecker-szintézisekben¹⁰⁹. Ezekben a reakciókban aminosavakat és oligopeptideket alkalmazva királis induktorként 90%-os enantiomerfelesleggel sikerült cianohidrineket előállítani¹¹⁰. Ezek az eredmények azért jelentősek, mert feltételezések szerint az aminosavak Strecker-reakció során keletkeztek a Föld ősóceánjában, így modellezhetik az aminosavak királis információjának átadását és elterjedését a természetben.

2.7. A biomolekulák homokiralitásának kémiai modellezése

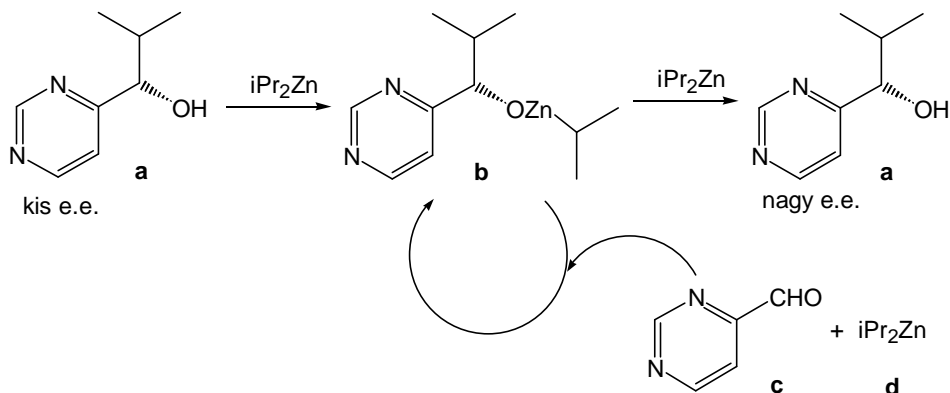
A természetben megtalálható L-aminosavak és D-monoszacharidok gyakorlatilag enantiomertiszta formában vannak jelen. Ennek oka a XIX. század közepe óta foglalkoztatja a kutatókat, amikor Pasteur felfedezte a természetes szerves anyagok (borkősav) optikai aktivitását. A jelenség magyarázatára alkalmasnak látszó kémiai folyamatok felé napjainkban egyre nagyobb figyelem fordul¹¹¹.

A biológiai homokiralitás eredetével kapcsolatban felmerülő egyik legjelentősebb kérdés az, hogy a kezdetben jelenlevő kis enantiomerfelesleg hogyan növekedett meg az evolúció során gyakorlatilag 100%-osra. A kémiában jelenleg ismert enantioszelektív reakciók többségére az jellemző, hogy a termék enantiomertisztasága kisebb az induktorénál, ezért a királis információ közvetítésének nem hatékony eszközei. A homokiralitás kialakulásához valószínűleg ezeknél hatékonyabb folyamatokra, *aszimmetrikus autokatalízis*re volt szükség.

Mintegy fél évszázaddal ezelőtt Frank¹¹² matematikai modellt állított fel ilyen rendszerekre, azonban a modellnek megfelelő valós kémiai rendszert nem találtak. Későbbi reakciókinetikai számítások szerint¹¹³ egyszerű autokatalitikus modellel nem magyarázható a homokiralitás kialakulása, hanem bonyolultabb folyamatok jelenlétét kell feltételeznünk, mint pl. oldatokból vagy olvadékokból történő aszimmetrikus kristályosodás.

Királis autokatalízisnek (királis önindukciónak) nevezzük azokat a reakciókat, amelyekben az aszimmetrikus információ forrása egyúttal a reakció terméke is. Ismerünk ilyen kémiai rendszereket is¹¹⁴, ezek közül azonban mindeddig csak egy bizonyult alkalmasnak az enantiomertisztaság növelésére.

Soai és munkatársai² pirimidin-5-karboxaldehidet vittek reakcióba diizopropil-cinkkel, kis enantiomertisztaságú termék, 2-metil-1-(5-pirimidil)-1-propanol jelenlétében (2.16. ábra).



2.16. ábra Soai aszimmetrikus autokatalitikus rendszere

A reakcióban egy olyan királis katalizátor (b) vesz részt, amely a termék alkoholból (a) keletkezik, és a katalitikus lépés enantioszelektív, ezért a termék enantiomertisztasága a reakció során növekszik. A folyamat alkalmas arra, hogy egy kezdeti kis enantiomerfelesleget nagymértékben megnöveljen. Egyes rendszereknél gyakorlatilag „abszolút” királis erősítést (e.e.>99,5%) és teljes konverziót (>99%) kaptak¹¹⁵. A módszer teljesítőképességét különböző szerkezetű pirimidil-aldehidek esetében bizonyították¹¹⁶, illetve megállapították, hogy a királis információ forrása gyakorlatilag bármilyen aszimmetrikus kémiai vagy fizikai rendszer lehet. Alkalmaztak aminosavakat¹¹⁶, kvarcot¹¹⁷, NaClO₃ királis kristályait¹¹⁸ polarizált fényt¹¹⁶, stb. A termék pirimidil-alkohol minden esetben 90% feletti enantiomerfelesleggel keletkezett. A reakció kinetikáját részletesen tanulmányozták¹¹⁹.

Ez a reakció – bár a királis információ átadására és növelésére nagymértékben alkalmas – hátránya az, hogy csak az adott speciális rendszerben működik; a reaktánsok szerkezetének változtatása csak igen szűk korlátok között lehetséges (a diizopropil-cinkre szigorúan specifikus). A biológiai homokiralitás kialakulását egy olyan autokatalitikus folyamat modellezné leginkább, melyben aminosavak a királis induktorok és egyben a reakció termékei is. Ilyen kémiai rendszer azonban tudásunk szerint mindeddig nem született.

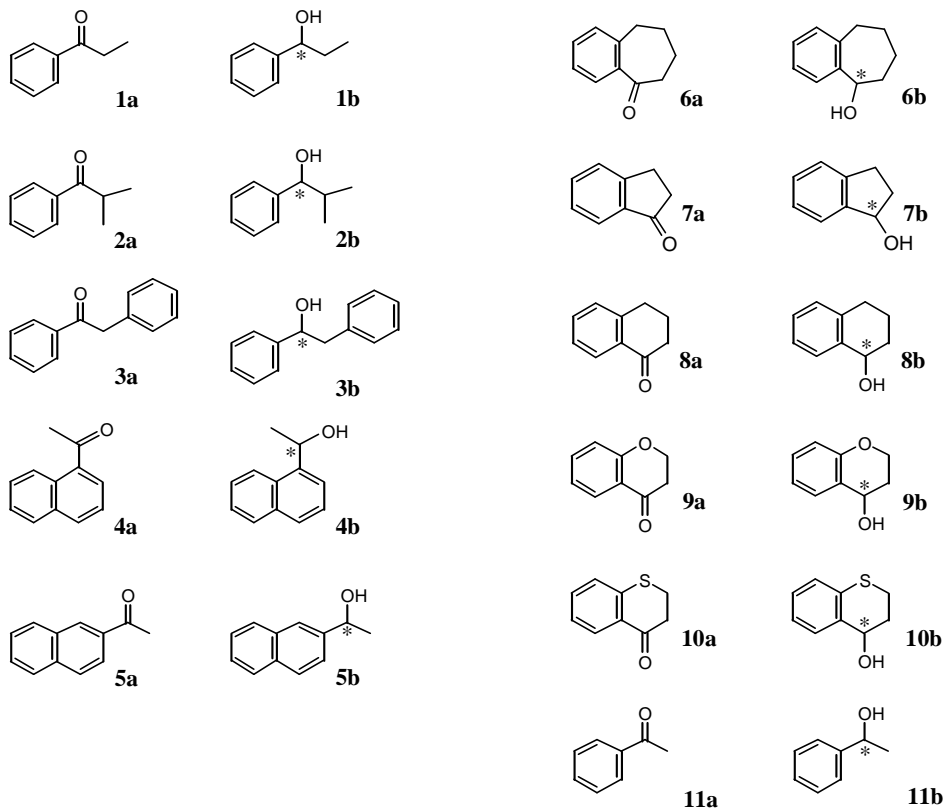
3. Eredmények

3.1. Ketoncsoport enantioszelektív redukciója

3.1.1. Aromás ketonok enantioszelektív redukciója

Korábbi munkánk során⁸² a ketonredukció optimalizálásához szubsztrátumként acetofenont választottunk, mivel ez az aszimmetrikus hidrogénezések és redukciók során általánosan alkalmazott modellvegyület, így módszerünk teljesítőképességét össze tudtuk mérni más, korábban alkalmazott eljárásokéval. Az acetofenon redukcióját tizenhárom eszenciális L-aminosav króm(II)komplexével vizsgáltuk meg, így általános képet kaptunk a ligandum szerkezete és az enantioszelektív indukció összefüggéseiről¹²⁰. Megállapítottuk, hogy a királis indukció mértékét és irányát döntően meghatározza az alkalmazott aminosav szerkezete, konfigurációja és a komplex koordinációs száma. Munkánk során célul tűztük ki a folyamat további kémiai összefüggéseinek feltárását. Ehhez ismernünk kell a szubsztrátum szerkezetének hatását is.

Az enantioszelektív indukció szubsztrátumfüggésének vizsgálatához aril-alkil-ketonokat **1a-5a** és benzo(hetera)ciklanonszármazékokat **6a-10a** a króm(II)ion természetes aminosavkomplexeivel reagáltattunk. A kísérletek során vizsgált ketonokat és a reakciók során kapott termék alkoholokat a 3.1. ábrán tüntettük fel. Munkánk során hat aminosav, az L-alanin, L-valin, és L-leucin biszkomplexét, illetve az L-hisztidin, L-aszparaginsav és L-glutaminsav monokomplexét használtuk királis redukálószerként. A komplex reagensek kialakítása és a reakció végrehajtása a Kísérleti részben (4.3.1. fejezet) leírtaknak megfelelően történt. Eredményeinket a 3.1.-3.6. táblázatokban foglaltuk össze. A könnyebb összehasonlíthatóság kedvéért az acetofenon **11a** is szerepel a bemutatott adatok között.



3.1. ábra A vizsgált prokirális ketonok és a keletkezett alkoholok

A táblázatok adataiból látható, hogy a króm(II)ion aminosavkomplexeivel a prokirális szubsztátumok széles skálája redukálható enantioszelektíven. Az enantioszelektivitás mértéke és iránya nagymértékben függ az alkalmazott aminosavtól és a kiindulási vegyülettől.

Az alanin, aszparaginsav és hisztidin króm(II)komplexei kiváló konverzióval (>95%) redukálják a ketonokat (lásd: 3.1., 3.4. és 3.5. táblázatok), míg a valin és leucin ligandummal kisebb mértékű átalakulást tapasztaltunk (3.2. és 3.3. táblázatok). Magas kémiai hozamokat értünk el az alanin és aszparaginsav ligandumok alkalmazásánál, ami a leucin komplexeinél számottevően csökkent.

A nagyobb enantiomerfeleslegeket a hisztidin ligandum eredményezte (7-55% e.e.), míg az alanin és valin segítségével alacsonyabb értékeket kaptunk (8-38%, ill. 5-39% e.e.). A legkevésbé hatékony induktornak a leucin bizonyult: ez eredményezte a legkisebb, 1-18% enantiomerfeleslegeket.

3.1. táblázat Szubsztituált ketonok enantioszelektív redukciója Cr(Ala)₂ komplexszel

Sorszám	Keton	pH	Konverzió %	Kitermelés %	Konfiguráció	e.e. %
1	1a	9,4	>95	65	<i>R</i>	8
2	3a	9,4	>95	81	<i>R</i>	8
3	4a	9,4	79	39	<i>R</i>	10
4	6a	9,4	>95	72	<i>R</i>	16
5	10a	9,4	>95	74	<i>R</i>	17
6	2a	9,4	>95	84	<i>R</i>	20
7	5a	9,4	>95	82	<i>R</i>	21
8	9a	9,4	>95	66	<i>R</i>	22
9	7a	9,4	>95	78	<i>R</i>	35
10	8a	9,4	>95	65	<i>R</i>	36
11	11a ¹²⁰	9,4	95	-	<i>R</i>	38

3.2. táblázat Szubsztituált ketonok enantioszelektív redukciója Cr(Val)₂ komplexszel

Sorszám	Keton	pH	Konverzió %	Kitermelés %	Konfiguráció	e.e. %
1	3a	9,5	>95	88	<i>R</i>	5
2	1a	9,5	>95	64	<i>R</i>	7
3	2a	9,5	90	50	<i>R</i>	9
4	10a	9,5	95	62	<i>R</i>	12
5	6a	9,5	>95	76	<i>R</i>	15
6	4a	9,5	>95	75	<i>R</i>	28
7	8a	9,5	>95	69	<i>R</i>	34
8	7a	9,5	>95	66	<i>R</i>	37
9	5a	9,5	76	62	<i>R</i>	39
10	9a	9,5	>95	55	<i>R</i>	40
11	11a ¹²⁰	9,5	67	-	<i>R</i>	75

3.3. táblázat Szubsztituált ketonok enantioszelektív redukciója Cr(Leu)₂ és Cr(*t*Leu)₂ komplexekkel

Sorszám	Keton	pH	Konverzió %	Kitermelés %	Konfiguráció	e.e. %
1	10a	9,3	>95	40	<i>R</i>	1
2	1a	9,5	65	35	<i>R</i>	3
3	4a	9,3	86	47	<i>S</i>	5
4	9a	9,3	81	22	<i>R</i>	5
5	8a	9,3	59	40	<i>R</i>	11
6	6a	9,3	89	30	<i>S</i>	13
7	5a	9,3	>95	45	<i>R</i>	14
8	7a	9,3	56	8	<i>R</i>	14
9	4a^a	9,5	84	-	<i>R</i>	14
10	11a¹²⁰	9,3	55	-	<i>R</i>	17
11	3a^a	9,3	85	34	<i>R</i>	18
12	9a^a	9,5	86	-	<i>R</i>	37
13	11a^a	9,5	94	-	<i>R</i>	58

^a) Az alkalmazott ligandum *L-terc*-leucin volt. Nem izoláltuk a tiszta alkoholt, az analízis a nyerstermékből történt.

A szubsztrátumok jelentős részénél a valin komplexe az alaninénál nagyobb enantiomerfelesleget indukált (3.1. és 3.2. táblázat). Feltételeztük, hogy a β -helyzetű elágazás az aminosav szerkezetében, azaz a ligandum oldalláncának nagy térkitöltése és az alkilcsoportok elektronikus hatása növeli a királis indukció mértékét. Ebből kiindulva megvizsgáltuk, hogy a nem természetes aminosav *L-terc*-leucint (L-2-amino-3,3-dimetil-butánsav) alkalmazva ligandumként, a *terc*butilcsoport jelenléte miként befolyásolja a redukció enantioszelektivitását. A 3.3. táblázat 9., 12. és 13. kísérletek eredményei azt mutatják, hogy az alaninhoz képest valóban nagyobb enantiomerfelesleget kaptunk, de a nagyobb sztérikus zsúfoltság nem adott jobb eredményeket, mint a valin.

A glutaminsav, az aszparaginsavhoz hasonló szerkezete miatt, a várakozásoknak megfelelően hasonló királis indukciót biztosított (3.4. táblázat).

A háromfogú aszparaginsav és hisztidin esetében az oldallánc koordinációja a fémion és a proton versengésének eredménye a harmadik funkciós csoportért. Alacsony pH-értékeknél az oldallánc protonált formában van jelen, míg a bázikus közeg a harmadik donortom koordinációjának kedvez. A közeg pH értéke tehát a reaktív komplex szerkezetét nagymértékben megváltoztathatja. Ennek a folyamatnak a hatását kívántuk feltárni aszparaginsav és hisztidin esetében pH=6.5, ill. 7 és 9.5-nél vizsgálva az enantioszelektivitás változását. Aszparaginsavnál enyhén bázikus közegben nagyobb enantiomertisztaságot kaptunk, mint semleges

pH-n (3.4. táblázat, 3., 10., 12., 13., 14. és 15. kísérletek), hisztidin ligandumnál viszont nem tapasztaltunk változást (3.5. táblázat, 2. és 5. kísérletek).

3.4. táblázat Szubsztituált ketonok enantioszelektív redukciója Cr(Asp) és Cr(Glu) komplexekkel

Sorszám	Keton	pH	Konverzió %	Kitermelés %	Konfiguráció	e.e. %
1	6a	7,0	>95	46	<i>S</i>	5
2	1a	7,0	>95	69	<i>S</i>	7
3	11a ¹²⁰	6,9	64	-	<i>S</i>	12
4	5a	7,0	>95	72	<i>S</i>	13
5	7a	7,0	>95	62	<i>S</i>	14
6	1a	9,5	>95	82	<i>S</i>	14
7	1a ^a	9,5	>95	76	<i>S</i>	16
8	4a	7,0	79	47	<i>R</i>	16
9	3a	7,0	>95	89	<i>S</i>	17
10	10a	7,0	>95	67	<i>R</i>	17
11	8a	7,0	>95	65	<i>R</i>	17
12	9a	7,0	>95	65	<i>R</i>	26
13	9a ^a	9,5	83	65	<i>R</i>	33
14	11a ¹²⁰	9,5	>95	-	<i>S</i>	34
15	10a	9,5	>95	90	<i>R</i>	35
16	11a ^{a,12} ₀	9,5	>95	-	<i>S</i>	39
17	9a	9,5	>95	35	<i>R</i>	48

^{a)} Az alkalmazott ligandum L-glutaminsav volt.

A 3.1. - 3.5. táblázatok eredményei egyértelműen mutatják, hogy a kétfogú és a háromfogú ligandumok eltérő abszolút konfigurációt indukálnak. Az L-valin és L-alanin *R*-konfigurációt, míg az L-hisztidin alkalmazása ligandumként *S*-konfigurációt eredményezett. E tapasztalatok lehetővé teszik azt, hogy a – megfelelően választott – olcsó, könnyen hozzáférhető természetes aminosavakból kialakított komplexek segítségével a királis indukció irányát meghatározzuk.

A króm(II)ion hisztidinkomplexének reakciói esetében sokkal jobb optikai hozamokat kaptunk az aril-alkil ketonoknál **1a**, **2a**, **3a**, **11a** és a konformációs szempontból jóval flexibilisebb benzoszuberonnal **6a** (3.5. táblázat, 7., 9., 10., 11. és 12. kísérletek), mint a merevebb szerkezetű benzociklanonokkal **7a**, **8a**, **10a** (3.5. táblázat, 3., 4., 5. kísérletek).

3.5. táblázat Szubsztituált ketonok enantioszelektív redukciója Cr(His)⁺ komplexszel

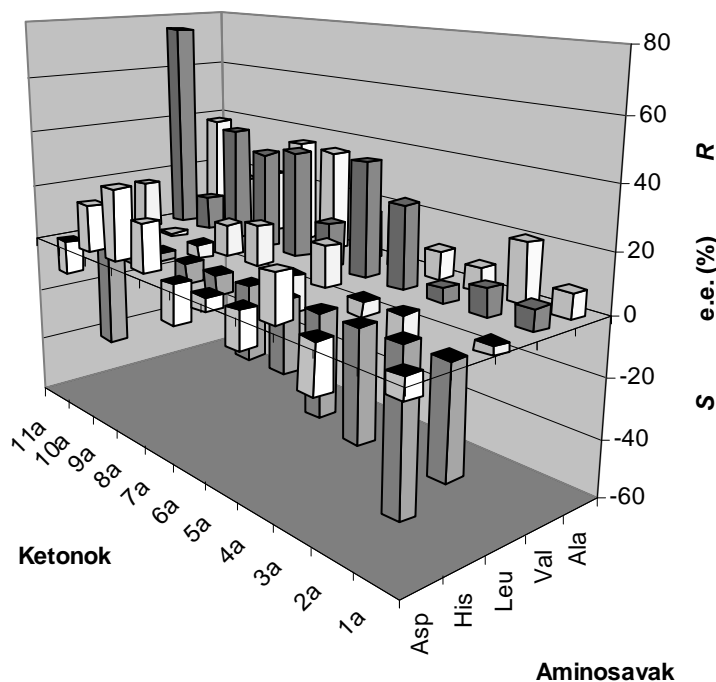
Sorszám	Keton	pH	Konverzió %	Kitermelés %	Konfiguráció	e.e. %
1	9a	9,5	90	46	<i>S</i>	3
2	10a	9,5	54	75	<i>S</i>	4
3	7a	6,5	>95	22	<i>S</i>	7
4	8a	6,5	>95	58	<i>S</i>	7
5	10a	6,5	>95	25	<i>S</i>	8
6	5a	6,5	>95	61	<i>S</i>	25
7	6a	6,5	94	56	<i>S</i>	25
8	4a	6,5	88	33	<i>S</i>	34
9	1a	6,5	>95	34	<i>S</i>	36
10	3a	6,5	>95	46	<i>S</i>	37
11	11a ¹²⁰	6,5	71	-	<i>S</i>	43
12	2a	6,5	>95	44	<i>S</i>	55

Ellentétes hatást tapasztaltunk az alanin és valin ligandumok alkalmazásakor, amikor a vizsgált szubsztrátumok közül a legmerevebb szerkezetűnek tekinthető 1-indanon **7a** és 1-tetralon **8a** nagyobb enantiomerfeleslegeket adott az aril-alkil ketonokhoz **1a**, **2a**, **3a** képest (vesd össze a 3.1. táblázat, 1., 2., 6, a 3.2. táblázat, 1., 2., 3. és a 3.1. táblázat 9., 10., a 3.2. táblázat, 7., 8. kísérleteket).

A 4-tiokromán-1-on **10a** redukciója során minden vizsgált aminosav esetében kisebb enantiomerfeleslegeket kaptunk, mint az analóg 4-kromán-1-onnál **9a**. Ez összhangban van a ródiom(I)katalizált hidroszililezési kísérletekkel¹²¹. Ezekben a reakciókban azt tapasztalták, hogy a CH₂-csoport cseréje oxigénatomra a hattagú gyűrűben nincs hatással az enantioszelektivitásra. Az általunk tanulmányozott rendszerben azonban az optikai hozam egyértelmű csökkenését tapasztaltuk az 1-tetralon **8a**, 4-kromán-1-on **9a**, 4-tiokromán-1-on **10a** szubsztrátumok sorrendjében alanin, valin és leucin ligandumok alkalmazásánál.

Az 1-acetonafton **4a** és a 2-acetonafton **5a** a királis indukció mértékét tekintve az aril-alkil ketonokkal azonos csoportba sorolható. A nagyobb térkitöltésű naftilcsoport nem okozott jelentős változást a sztereoselektivitásban, bár az analóg acetofenonhoz képest kisebb enantiomerfeleslegek adódtak. Kétfogú ligandumok (alanin, valin, leucin) alkalmazása esetén a 2-acetonafton mutatott nagyobb enantioszelektivitást, míg a háromfogú hisztidin és aszparaginsav az 1-acetonaftonnál bizonyult hatékonyabbnak.

A vizsgált prokirális ketonok és króm(II)-aminosav-komplexek reakcióiban kapott enantiomerfeleslegeket összefoglalóan mutatja be a 3.2. ábra.



3.2. ábra Szubsztituált ketonok enantioszelektív redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

A vizsgált szubsztrátumok közül általában az acetofenon **11a** eredményezte a legnagyobb enantiomerfeleslegeket. Bár más aromás ketonoknál a valin esetében alacsony értékeket kaptunk, az acetofenon $\text{Cr}^{\text{II}}(\text{Val})_2$ komplexszel kivételesen magas, 75%-os enantiomerfelesleget adott.

Annak érdekében, hogy a különböző aminosavak szerkezetének hatását megismerjük, a 4-kromanon **9a** esetében 12 aminosavkomplexszel végeztük el a kísérleteket. A 3.6. táblázatban feltüntetett eredmények azt mutatják, hogy a reakciók legtöbb esetben igen jó konverzióval játszódtak le. A kapott enantiomerfeleslegek nagymértékben függenek az alkalmazott aminosavkomplextől. A leucin, a lizinhez, fenil-alaninhoz és triptofánhoz hasonlóan, kismértékű enantioszelektivitást indukált. A valin ezekben a kísérletekben is jóval nagyobb enantiomerfelesleget adott, mint az alanin. A prolin és a *terc*-leucin használata is igen eredményesnek bizonyult, amely megerősíti azt a feltételezést, hogy a szénlánc elágazása a donoratomok közelében növeli az enantioszelektivitást.

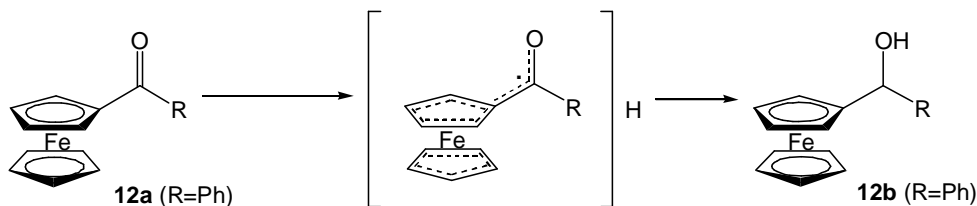
3.6. táblázat 4-Kromanon **9a** enantioszelektív redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

Sorszám	Aminosav	pH	Konverzió %	Kitermelés %	Konfiguráció	e.e. %
1	His	9,5	90	46	<i>S</i>	3
2	Leu	9,3	81	22	<i>S</i>	5
3	Lys	9,5	51	19	<i>R</i>	8
4	Phe	9,6	83	59	<i>R</i>	13
5	Trp	9,5	83	48	<i>R</i>	15
6	Ala	9,4	>95	66	<i>R</i>	22
7	Asp	7,0	>95	65	<i>R</i>	26
8	Glu	9,5	83	65	<i>R</i>	33
9	Pro	9,5	72	51	<i>R</i>	35
10	<i>l</i> Leu	6,5	87	81	<i>R</i>	37
11	Val	9,4	>95	55	<i>R</i>	40
12	Asp	6,5	>95	35	<i>R</i>	48

3.1.2. Monobenzoil-ferrocén enantioszelektív redukciója

Kutatócsoportunkban ferrocenil-kezonok króm(II)-aminopolikarboxilát-komplexekkel történő redukciójában ferrocenilketil-gyököket állítottak elő¹²². A várakozásokkal ellentétben azt tapasztalták, hogy a reakció során, az alkalmazott körülmények között nem keletkezett a megfelelő alkohol, hanem a folyamat a köztitermék képződésével ért véget (3.3. ábra). A keletkezett gyökök olyan stabilisnak bizonyultak, hogy sikerült őket szilárd formában kipreparálni, és inert atmoszférában hosszú ideig eltartani.

Későbbi munkánk során megállapítottuk, hogy a redukció folyamata és a kapott termék nagymértékben befolyásolható a körülmények változtatásával. Míg aminopolikarboxilátok (EDTA, IDA, NTA) jelenlétében, közel semleges pH-n kizárólag gyök keletkezését tapasztaltuk, addig a kétfogú aminosavligandumok és az enyhe bázikus közeg (pH \cong 9) az alkoholos redukciónak kedveztek. Ugyanakkor számottevő konverziót csak akkor sikerült elérnünk, ha a króm(II)komplexet a sztöchiometrikushoz képest ötszörös feleslegben alkalmaztuk, és a kiindulási keton oldatát cseppenként adtuk a reakcióelegyhez.



3.3. ábra Ferrocenil-ke-tonok redukciója króm(II)komplexe-kkel

Ferrocenil-ke-tonok enantioszelektív redukciójának tanulmányozásához a könnyen előállítható monobenzoil-ferrocén **12a** választottuk szubsztrátumként. A vizsgált reagensek króm(II) L-alaninnal, L-valinnal, L-hisztidinnel, L-aszparaginsavval és L-fenil-alaninnal képzett biszkomplexei voltak.

3.7. táblázat Monobenzoil-ferrocén enantioszelektív redukciója króm(II)-aminosav-komplexe-kkel

Ssz.	Aminosav	12a <i>mmol</i>	Cr(II) <i>mmol</i>	Aminosav <i>mmol</i>	pH	Konverzió %	Konfiguráció	e.e. %
1	Ala	0,24	2,4	12,0	6,0	89	<i>R</i>	25
2	Ala	0,24	2,4	12,0	9,5	>95	<i>R</i>	10
3	Val	0,18	1,8	4,2	9,5	88	<i>R</i>	3
4	His	0,25	2,5	12,5	6,0	66	<i>R</i>	6
5	His	0,25	2,5	12,5	9,5	>95	<i>S</i>	2
6	Asp	0,48	4,8	12,0	9,5	>95	<i>R</i>	4
7	Phe	0,17	1,7	4,2	9,5	49	<i>S</i>	13

A 3.7. táblázat adataiból látható, hogy a fent említett reakciókörülmények között a monobenzoil-ferrocén alkohollá redukálható. A fenil-alanin kivételével az aminosavak komplexei igen jó konverziót eredményeznek.

A reakciók kis enantioszelektivitást mutattak. A korábban vizsgált ke-tonok esetében hatékonyan bizonyult valin és hisztidin ligandumok itt gyakorlatilag hatástalanok voltak. Viszonylag jobb eredményeket adott az alanin és a fenil-alanin komplexe, de így is csak gyenge, maximálisan 25%-os enantiomerfelesleget értünk el.

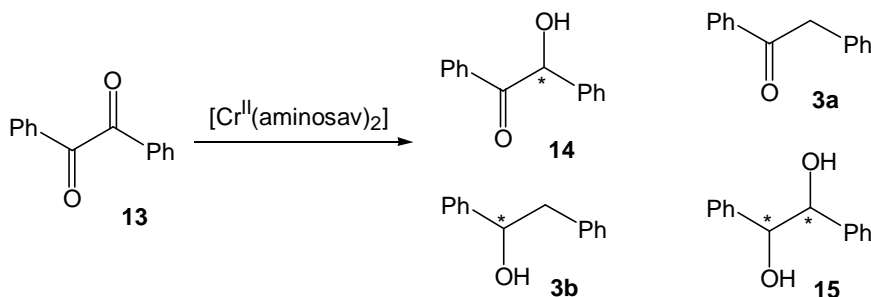
A tapasztalt kismértékű királis indukció valószínűleg a folyamat során képződő rendkívül stabilis, hosszú élettartamú gyök jelenlétével magyarázható (részletesen lásd a 3.1.5. fejezetben).

3.1.3. Benzil enantioszelektív redukciója

Az α -diketonok kemoszelektív redukcióját króm(II)-acetáttal korábban részletesen tanulmányozták¹²³. Megállapítást nyert, hogy szobahőmérsékleten, vizes

közegben a szubsztrátumok a reagens mennyiségétől függően α -hidroxi-ketonokká, illetve monoketonokká alakíthatók (2.5. ábra); vicinális diolok keletkezését nem mutatták ki. A két ketoncsoport közül a kedvezményezett reakciócentrumnak a nagyobb elektrofilitású karbonil szénatom bizonyult.

Benzil **13** enantioszelektív redukciójának (3.4. ábra) megvalósításához króm(II) aminosavakkal képzett biszkomplexeit alkalmaztuk a reakció sztöchiometriájának megfelelő diketon/Cr(II) = 1/2, 1/4 és 1/6 arányban. Kísérleteinkhez öt különböző szerkezetű aminosavat: L-alanint, L-valint, L-hisztidint, L-aszparaginsavat és L-fenil-alanint választottunk ligandumként.



3.4. ábra Benzil redukciója során keletkező lehetséges termékek

3.8. táblázat Benzil enantioszelektív redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

Szsz.	Aminosav	13/Cr(II)	Termékösszetétel					e.e.	
			13	14	3a	3b	15	14	3b
			%	%	%	%	%	%	%
1	Ala	1:2	21	69	2	0	8	7 (S)	-
2		1:4	11	0	2	42	45	-	6 (S)
3		1:6	6	0	0	52	42	-	5 (S)
4	Val	1:2	0	>95	0	0	0	5 (S)	-
5		1:4	4	12	8	21	55	0	1 (S)
6		1:6	4	0	0	32	64	-	2 (R)
7	His	1:2	52	26	3	4	15	0	6 (R)
8		1:4	14	3	2	55	26	2 (R)	7 (S)
9		1:6	5	0	0	60	35	-	15 (S)
10	Asp	1:2	91	6	3	0	0	2 (S)	-
11		1:4	9	0	2	46	43	-	6 (R)
12		1:6	5	0	0	47	48	-	8 (R)
13	Phe	1:2	21	76	2	0	1	4 (S)	-
14		1:4	5	6	7	32	50	5 (S)	30 (R)
15		1:6	5	0	0	41	54	-	27 (S)

Benzil/Cr(II) = 1/2 arányánál csak valin ligandum esetében képződött kvantitatíven a sztöchiometriának megfelelő benzoin **14** (3.8. táblázat, 4. kísérlet). Más aminosavaknál jelentős mennyiségű reagálatlan kiindulási anyag maradt a reakcióelegyben, különösen a háromfogú hisztidin és aszparaginsav alkalmazásakor (3.8. táblázat, 7. és 10. kísérletek). Ugyanakkor minden esetben igen nagy reagensfeleslegre (diketon/Cr^{II} = 1/6) volt szükség ahhoz, hogy a benzil közel teljes mennyiségben átalakuljon (3.8. táblázat, 3., 6., 9., 12. és 15. kísérletek).

A diketonhoz képest négyszeres mennyiségű redukálószerrel végezve a reakciót, nem tapasztaltuk a hidrobenzoin **3a** képződését. Ez összhangban van a 3.1.1. fejezetben leírt tapasztalatokkal: a króm(II)-aminosav-komplexek a monoketonokat szekunder alkoholokká redukálják. Ennek megfelelően valóban tapasztaltuk benzil/Cr(II) = 1/4 arányánál az 1/6-os sztöchiometriának megfelelő 1,2-difenil-etanol **3b** keletkezését. Emellett jelentős mennyiségű hidrobenzoin **15** is volt a termékelegyben.

A reakció során kis enantiomerfeleslegeket kaptunk. Különösen az első redukciós lépés enantioszelektivitása bizonyult alacsonynak (0-7%), míg az 1,2-difenil-etanol **3b** keletkezése nagyobb optikai hozamot (max. 30%) mutatott. A hidrobenzoin **15** két kiralitáscentrumot tartalmaz; sztereozomereinek meghatározása bonyolultabb analitikai feladat. Ebben a munkában ennek vizsgálatával nem foglalkoztunk.

A kapott alacsony enantioszelektivitás magyarázatára kézenfekvő, ha valamilyen racemizációs folyamat jelenlétét tételezzük fel. Ilyen lehet a benzoinmolekulában fellépő tautomerizációs egyensúly, amelyet a jelen levő Lewis-savként viselkedő króm(III) katalizálhat. Hasonló jelenség ismert az irodalomból: kobalt(II) jelenlétében, protikus oldószerkelegyben az enantiomertiszta benzoin racemizálódik³⁸.

A folyamat megismerése érdekében kontrollkísérleteket végeztünk. Enantiomertiszta *S*-benzoint különböző pH-értékekre pufferolt víz-DMF elegyben oldottunk kis mennyiségű Cr^{II}(Val)₂ komplex jelenlétében, illetve távollétében. A redukciók időtartamával azonos idő eltelte után az elegyből kinyert benzoin enantiomerfeleslegét a 3.9. táblázat mutatja be.

A kísérleti eredményekből látható, hogy racemizáció csak króm(II) jelenlétében játszódik le, ez azonban nem olyan mértékű, hogy a reakciók során kapott alacsony enantiomerfeleslegeket magyarázhatná. Valószínű, hogy a diketonok króm(II)-aminosav-komplexekkel történő redukciójának igen kis enantioszelektivitása inkább annak tulajdonítható, hogy – a monoketonokkal

összehasonlítva – bonyolultabb a szubsztrátum elektronszerkezete és a reakció mechanizmusa (lásd a 3.1.5. fejezetben).

3.9. táblázat *S*-Benzoin racemizációjának vizsgálata

Ssz.	pH	Cr(II)	Benzoin e.e. % (<i>S</i>)
1	2	nincs	>99
2	5	nincs	>99
3	7	nincs	>99
4	9	nincs	97
5	5	van	90
6	7	van	95
7	9	van	88

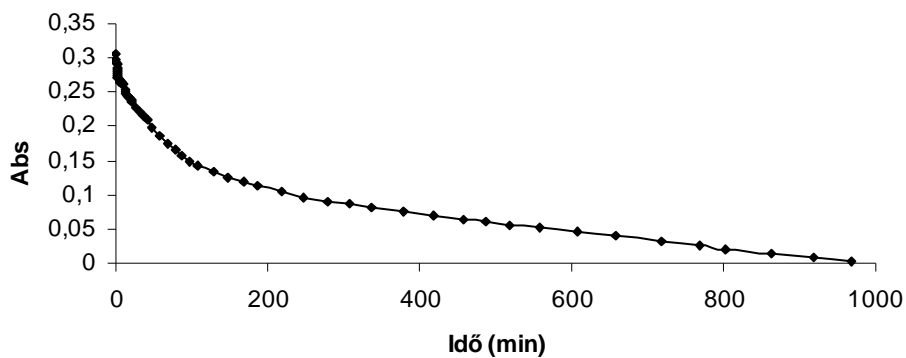
3.1.4. Krómorganikus vegyületek spektrofotometriás vizsgálata

A króm(III)organikus vegyületek detektálására legelterjedtebb az UV-látható spektrofotometria, melynek elsősorban az az oka, hogy a paramágneses krómvegyületek NMR-technikával nem vizsgálhatók¹²⁴⁻¹²⁶.

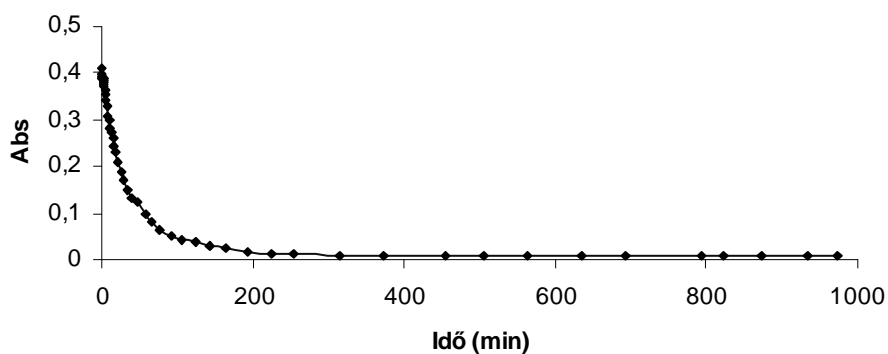
Az organokróm(III)komplex köztitermékek reagensként történő szintetikus kémiai alkalmazásához alapvetően szükséges képződési kinetikájuk, valamint átlagos élettartamuk ismerete vizes közegben. Korábbi munkáink⁹⁵ és az irodalmi előzmények¹²⁷ szerint a króm(II) segítségével végzett szerves kémiai reakciók – így feltehetően a ketonok redukciója is – gyökön és króm(III)organikus komplex köztitermékeken keresztül játszódnak le.

A króm(III)organikus vegyületek színe általában sárga, narancs, vörös vagy bordó, attól függően, hogy milyen ligandum, illetve karbanion építi fel a koordinációs szférát, valamint milyen koncentrációban van jelen a vegyület. Színük jelentősen eltér a szervetlen krómvegyületek tipikusan kék, ibolya vagy zöld színétől.

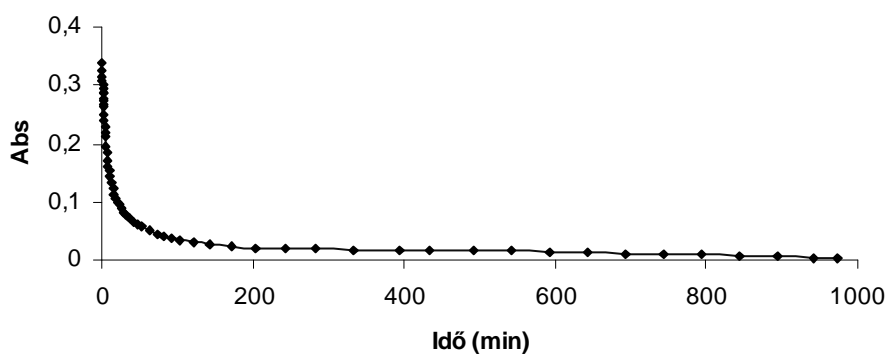
E vegyületek UV-látható spektrumaiban 500-560 nm között egy gyenge abszorpciós sávot találunk, melynek moláris abszorbanciája a d-d átmenetekre jellemző ($10\text{-}50\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). A második sáv, mely igen jellemző az organokróm vegyületekre, 385-400 nm között található és moláris abszorbanciájának értéke $200\text{-}300\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Bár ez a sáv is valószínűleg d-d átmenettől származik, intenzitása arra utal, hogy kölcsönhatás lép fel a d-d átmenet és a töltésátviteli sáv között. A spektrum legintenzívebb sávja az UV-tartományban található töltésátviteli sáv, amelynek helyzetét a szénváz szerkezete szabja meg. Általában 250-290 nm között található és moláris abszorbanciája ezres nagyságrendű.



3.5. ábra Acetofenon és Cr(Asp) reakciójában képződött krómorganikus intermedier kinetikai görbéje 277 nm hullámhossznál (a mérési adatokat lásd a 4.3.8. fejezetben).



3.6. ábra Acetofenon és Cr(His)⁺ reakciójában képződött krómorganikus intermedier



kinetikai görbéje 277 nm hullámhossznál (a mérési adatokat lásd a 4.3.8. fejezetben).

3.7. ábra Acetofenon és Cr(Val)₂ reakciójában képződött krómorganikus intermedier kinetikai görbéje 277 nm hullámhossznál (a mérési adatokat lásd a 4.3.8. fejezetben).

Spektrofotometriásan követtük aminosavak króm(II)komplexének acetofenonnal és néhány bonyolultabb szerkezetű ketonnal történő reakcióját (lásd a 4.1. táblázatot). A 3.5., a 3.6. és a 3.7. ábrák az acetofenon és három króm(II)-aminosav-komplex reakciójában képződött köztitermék koncentrációjának időbeli változását mutatják.

Mérési eredményeink alapján megállapítható, hogy mindegyik vizsgált szubsztrátumnál és minden aminosavkomplex esetében kialakul a fémorganikus köztitermék. A képződés pillanatszerű (a görbéknek nincs kezdeti emelkedő szakasza a vizsgált időskálán), az intermedier bomlásának sebességét pedig döntően az alkalmazott aminosav minősége határozza meg. A leggyorsabb bomlást a valin biszkomplexénél tapasztaltuk, míg aszparaginsav koordinációja esetén jóval nagyobb átlagos élettartammal kell számolnunk.

Vizsgálataink alapján arra következtethetünk, hogy az organokróm(III)-komplexek közel semleges kémhatású vizes közegben kialakíthatók. Különböző króm(II)komplexeket alkalmazva e köztitermékek bomlásának sebessége függ a komplexben található ligandum kémiai minőségétől.

3.1.5. A királis információ átadása prokirális ketonokra króm(II)-aminosav-komplexekkel: mechanizmusjavaslat

Az irodalmi előzmények¹²⁷ és saját spektrofotometriás méréseink (3.1.4. fejezet) egyaránt azt támasztják alá, hogy az általunk tanulmányozott rendszerben a ketonok redukciója krómorganikus köztiterméken keresztül játszódik le.

Az alacsony oxidációs állapotú fémekkel történő redukció mechanizmusának ismeretében (2.1.4. fejezet) és kísérleti tapasztalataink alapján feltételezzük, hogy a prokirális ketonok redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel az alábbi mechanizmus szerint történik.

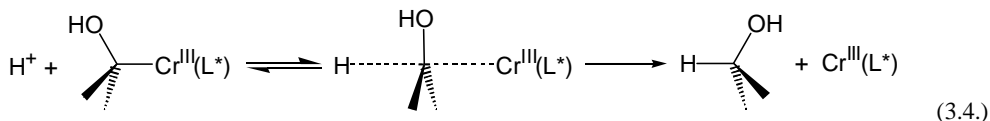
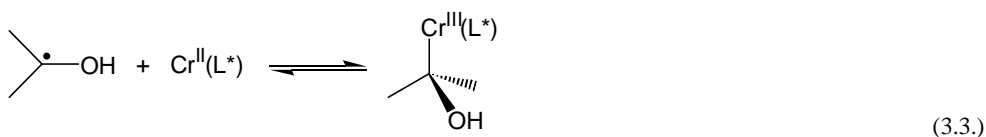
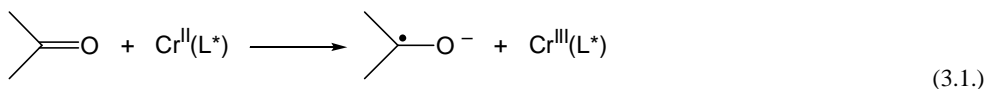
A folyamat első lépésében a 2.3. ábrán ismertetett mechanizmushoz hasonlóan egyelektron-átmenettel ketil gyök-anion keletkezik (3.1. egyenlet), amely vizes közegben gyorsan protonálódik (3.2. egyenlet). A keletkezett gyök jelenlétét gyökfogókkal mutatták ki¹²⁸.

A következő lépésben a gyök a króm(II)-aminosav-komplexszel reagálva organokróm(III)-intermediert¹²⁹ képez (3.3. egyenlet). A szén-króm kötés létét UV-VIS spektrofotometriás mérésekkel bizonyítottuk, és számos analóg reakcióban megfigyelték¹²⁸. A krómorganikus vegyület kialakulásakor a reaktív króm(II)komplex a síkszerkezetű gyököt az egyik oldalról megközelíti és hozzákapcsolódik. Feltételezésünk szerint a királis információ a szén-króm kötésen

keresztül adódik át úgy, hogy a szubsztrátumot az aminosav-oldalláncok másodlagos kölcsönhatások segítségével rögzítik a megfelelő helyzetben.

A szén-krom kötés kialakulása egyensúlyban van az intermedier homolitikus hasadásával (3.3. egyenlet). Míg a fémorganikus közttermék képződése az aszimmetrikus információ átadását elősegítő folyamat, addig a disszociáció, a gyök keletkezése racemizációhoz vezet. A termék optikai tisztaságára jelentős hatása van annak, hogy az egyensúlyi folyamat melyik irányban kedvezményezett. Korábbi munkánkban¹²⁰, a reagensek adagolásával a homolitikus bomlást elősegítő körülményeket kialakítva, az enantioszelektivitás jelentős csökkenését tapasztaltuk: amikor a komplex oldatát csepegtettük a szubsztrátum oldatához, a keletkezett alkohol számottevően kisebb enantiomerfeleslegét kaptuk.

Ez a folyamat magyarázhatja a monobenzoil-ferrocén és a benzil redukciójánál mért alacsony enantiomerfeleslegeket is. Vélhetően mindkét szubsztrátum esetében igen kis reaktivitású ketilgyökök képződnek, mivel a kiterjedt delokalizált elektronpályák stabilizálják a párosítatlan elektront. Ezért a 3.3. egyenletben bemutatott egyensúly nagymértékben eltolódik a közttermék disszociációja irányába. A síkszerkezetű, nem királis gyök geometriája miatt nem őrzi meg az intermedier aszimmetrikus információját, ez pedig az enantioszelektivitás csökkenéséhez vezet.



Az irodalmi adatok szerint a szén-króom kötéshez képest transz-helyzetű ligandum és a króm(III)ion közötti kötés hosszabb, mint a megfelelő szerves (szén-króom kötés nem tartalmazó) komplexekben¹³⁰. Ennek következményeként ez a ligandum labilis, gyorsabban kicserélődik az oldatban jelenlevő oldószer- vagy más molekulákra, ionokra. A cisz-helyzetű induktor ligandumok azonban a króm(III)komplexeknél szokásosan inerteek, és a kötéstávolságok is a vártnak megfelelőek¹²⁷.

A karbonilcsoport redukciójának utolsó lépése a köztitermék hidrolízise, amely során a megfelelő alkohol keletkezik (3.4. egyenlet). A szén-króom kötésben a szénatom nagyobb elektronegativitása miatt parciális negatív töltéssel rendelkezik, ezért a króm(III)organikus vegyületek könnyen reagálnak elektrofilekkel. A formálisan a króm(III)hoz koordinálódott karbanion, kinetikai sajátosságait tekintve, inertebb a króm(II)komplexekhez viszonyítva, de axiális elhelyezkedése miatt labilisabb, mint a hasonló króm(III)komplexek ligandumai általában. Emiatt a szén-króom kötés az oxóniumion csak lassan hidrolizálja, így az organokróm(III) intermedierek vizes közegben is hosszú élettartamúak¹²⁷. A hidrolízis sebessége függ a szerves csoport szerkezetétől és az alkalmazott ligandumtól.

Abban az esetben, ha az oldatban jelenlevő oxóniumionok bimolekuláris elektrofil szubsztitúciós (S_E2) mechanizmusnak megfelelően támadják meg a köztiterméket, az aszimmetriacentrum inverziót szenved (3.4. egyenlet). A heterolízist azonban kiválthatja a króm(III) koordinációs szférájában található vízmolekula is (3.5. egyenlet). Ebben az esetben a konfiguráció változatlan marad (retenció). A termék enantiomertisztaságát az is meghatározza, hogy a hidrolízis fenti két mechanizmusa közül melyik dominál. A krómorganikus vegyületek hidrolízisének mechanizmusára vonatkozó irodalmi eredmények az inverzióval járó folyamatot valószínűsítik¹³¹.

Az irodalmi megállapítások szerint a szén-króom kötés heterolízisére a transz-ligandum minősége is hatással van¹²⁷. Attól függően, hogy a koordinációs szférában az organikus csoporttal szemben milyen anion található, más-más sebességek adódnak a hidrolízisre: minél bázikusabb az anion, annál nagyobb a sebességi állandó¹³². Korábban közölt kísérleti tapasztalataink¹²⁰ szerint ez a fent ismertetett folyamatokon keresztül a királis indukció mértékét is számottevően befolyásolhatja. Amikor a hidrolízist ecetsavoldat hozzáadásával végeztük, magasabb enantiomerfelesleget kaptunk, mint sósavoldat alkalmazásánál.

Feltételezésünk szerint a reakció során keletkezett alkohol konfigurációját és az enantioszelektivitás mértékét a fémorganikus vegyület szerkezete, a szubsztrátum és a króm(III)komplex aminosav-oldalláncainak illeszkedése

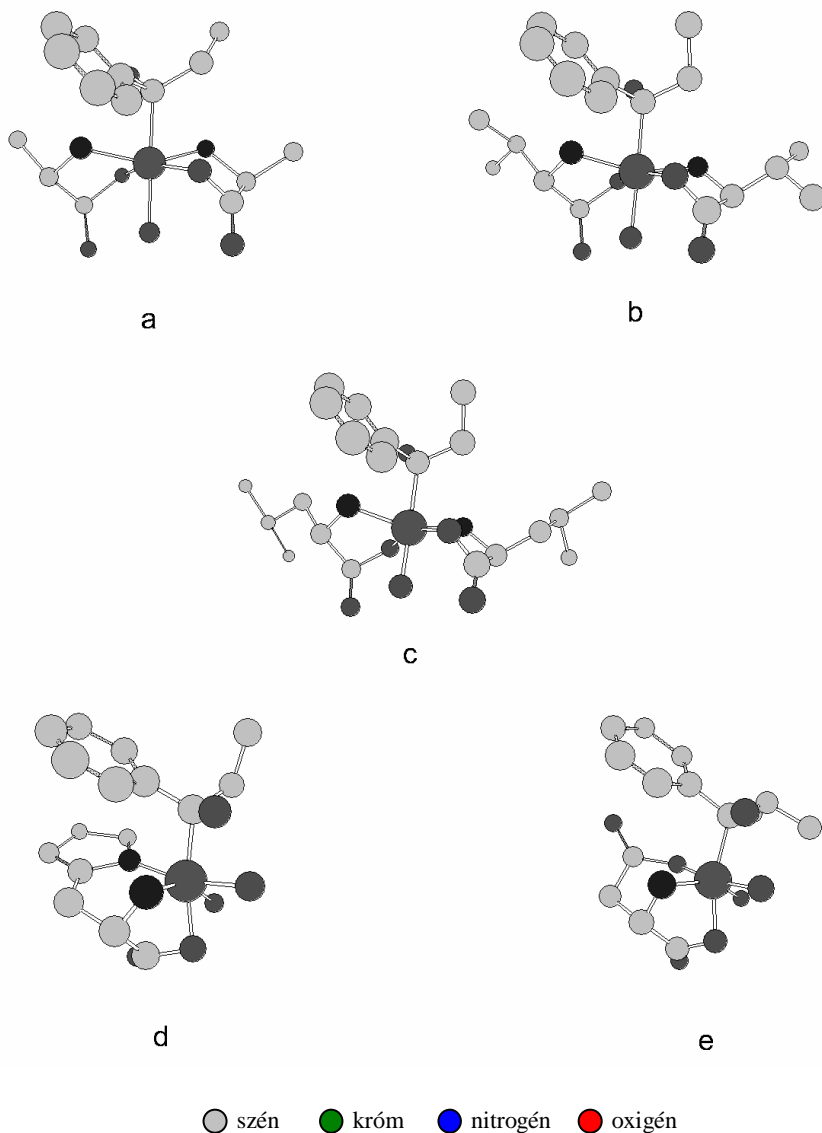
határozza meg. Mivel röntgenkristallográfiás méréseket króm(III)organikus aminosavkomplexek esetében nem végeztek, ezek valószínű szerkezetét szemempirikus módszerrel végzett modellszámításokkal becsültük meg a *CambridgeSoft Chem 3D Pro* számítógépes program segítségével. Számításaink során nem vettünk figyelembe másodlagos kölcsönhatásokat (szolvatáció, intermolekuláris hidrogénhidak, stb.); célunk az intermedierek szerkezetének illusztrálása volt.

A köztitermékben fellépő sztérikus hatások szemléltetésére a 3.8. ábrán a propiofenon és az öt vizsgált aminosavkomplex reakciójában keletkező fémorganikus vegyület számított szerkezetét tüntettük fel. Látható, hogy az alanin, valin és leucin esetében az apoláris alkil-oldalláncok taszító hatása miatt a szubsztrátum oldallánca eltávolodik a komplex belsejétől. A hisztidin és az aszparaginsav azonban három donoratommal koordinálódik a központi fémionhoz, ezért az oldalláncot a króm(III)ion rögzíti, így az kisebb mértékben taszítja a szubsztrátumot. A hisztidin imidazolcsoportja ezen kívül *stacking*-kölcsönhatás segítségével is rögzíti a szerves gyököt a koordinációs szférában.

A szubsztrátum illeszkedése a komplexhez a szén-króm távolsággal jellemezhető. Az irodalomból ismertek egyes makrociklusos króm(III)organikus vegyületek röntgendiffrakciós mérésekkel meghatározott C–Cr kötéshosszai¹³³⁻¹³⁵. A modellszámításaink eredményeként kapott 1.988 és 2.025Å közötti értékek jó összhangban vannak az irodalmi 2.0-2.2Å mért kötéstávolságokkal.

A két- és háromfogú ligandumok közötti különbség a C–Cr távolságok változásában is nyomon követhető. Figyelembe véve minden vizsgált prokirális keton esetében kapott eredményt, megállapítható, hogy az alanin, valin és leucin aminosavaknál a C–Cr kötéshosszak számított értékei egy jól meghatározott tartományban, 2.014 és 2.025Å között helyezkednek el. A hisztidin és az aszparaginsav komplexeinél azonban jóval kisebb, 1.988-2.006Å közötti értékek adódtak, ami a szubsztrátum szorosabb illeszkedésére utal.

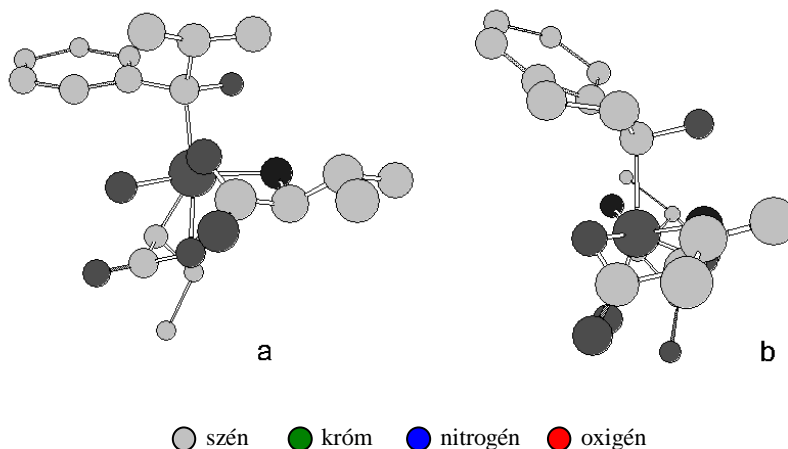
Az intermedierek háromdimenziós ábráin (3.9. ábra) megfigyelhető, hogy a nyílt láncú aril-alkil-ketonok (**1a-5a, 11a**) nagy térkitöltésű fenilcsoportja „kitér” az aminosav-oldalláncok taszító hatása elől, az alkilánc pedig olyan konformációt vesz fel, hogy helyzete az aminosav ligandumhoz képest sztérikusan kedvezményezett legyen (3.9.a. ábra). A benzo(hetera)ciklanonszarmazékoknál (**6a-10a**) azonban a cikloalkilánc szabad mozgására nincs lehetőség, ezért ezeknél a szubsztrátumoknál a teljes molekula eltávolodik az aminosavaktól (3.9.b. ábra).



3.8. ábra Propiofenon és $[\text{Cr}(\text{Ala})_2]$ (**a**), $[\text{Cr}(\text{Val})_2]$ (**b**), $[\text{Cr}(\text{Leu})_2]$ (**c**), $[\text{Cr}(\text{His})]$ (**d**), $[\text{Cr}(\text{Asp})]$ (**e**), komplexek reakciójában keletkezett intermedierek modellezett szerkezete. (A könnyebb áttekinthetőség kedvéért a hidrogénatomok nincsenek feltüntetve.)

A C–Cr távolságokat összehasonlítva megállapítható, hogy – azonos aminosav esetén – a kötéshosszak a gyűrűs származékoknál kisebbek, mint a nyílt láncú aril-alkil-ketonoknál. A merevebb szerkezetű benzo(hetera)ciklanonok tehát úgy koordinálódnak a komplexhez, hogy az aminosav ligandumoktól távol, de a

központi króm(III)ionhoz közel helyezkednek el. Ez kedvező a fémorganikus vegyület stabilitására nézve, de kedvezőtlen lehet az enantioszelektivitás szempontjából, mivel a szubsztrátum nem illeszkedik megfelelően a komplex királis részeihez.



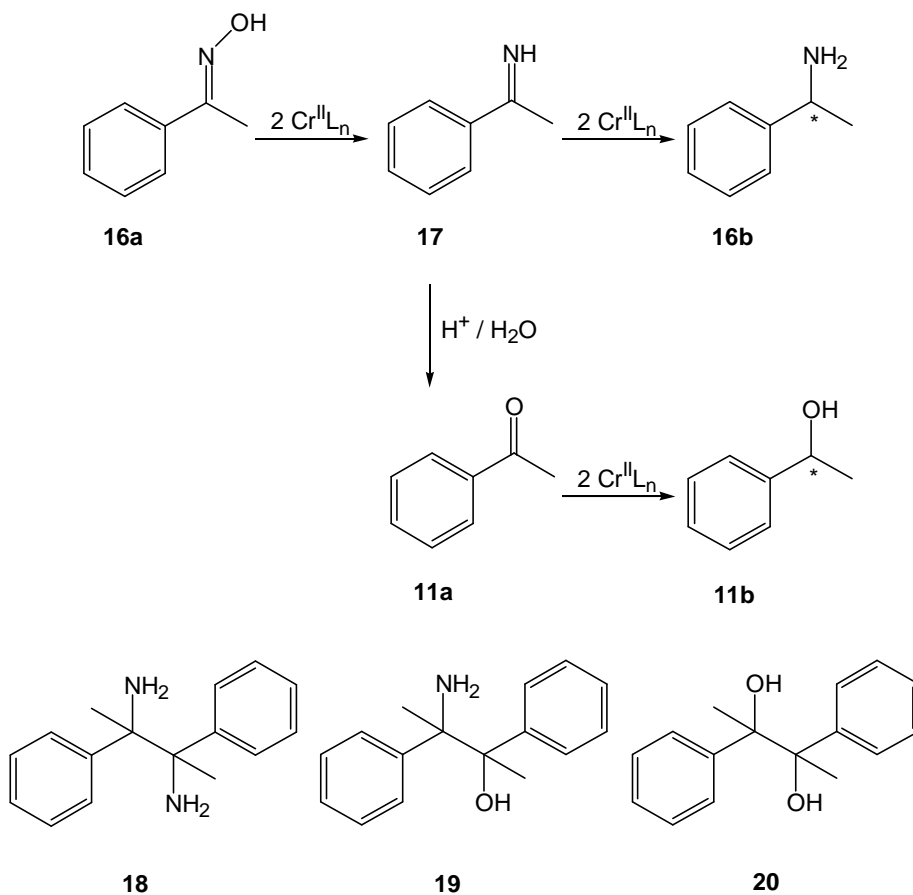
3.9. ábra Izobutirofenon (a) és 1-indanon (b) $[\text{Cr}(\text{Val})_2]$ komplexszel történő reakciójában keletkezett intermedierek modellezett szerkezete. (A könnyebb áttekinthetőség kedvéért a hidrogénatomok nincsenek feltüntetve.)

3.2. Aromás oximok enantioszelektív redukciója

3.2.1. Acetofenon-oxim kemoszelektív redukciója

A prokirális oximok és króm(II)komplexek reakcióira korábbi irodalmi előzmények nem álltak rendelkezésünkre. Az oximok aminná történő átalakítása négyelektronos redukció, jóval bonyolultabb, mint a ketonoké (3.10. ábra). A többlépéses reakcióban az acetofenon-oxim (**16a**) imin (**17**) köztiterméken keresztül hidrolízis során ketonná (**11a**) alakulhat át¹³⁶, amely tovább redukálódhat a megfelelő alkohollá (**11b**). Ezen kívül a termékben azonosítottunk dimer származékokat is (**18**, **19**, **20**). A redukció során így nem csak amin (**16b**) keletkezik, hanem számolnunk kell nagyszámú melléktermék képződésével is (lásd még: Irodalmi előzmények, 2.2. fejezet, 2.6. ábra).

Az enantioszelektív reakcióút keresése előtt ezért olyan reakciókörülményeket kellett kidolgoznunk, amelyek az amin képződését eredményezte.



3.10. ábra Lehetséges termékek oximok redukciójánál vizes közegben

A redukció optimális körülményeinek megállapítására kísérletsorozatot végeztünk, melyben azt vizsgáltuk, hogyan változik a termékek aránya a szubsztrátum/króm(II)ion aránytól, illetve az adagolástól függően. Szubsztrátumként az acetofenon-oximot választottuk, a kísérleteink során alkalmazott ligandum pedig az akirális EDTA volt. A közeg pH-ját nátrium-acetát-acetsav puffer alkalmazásával 5-re állítottuk be, hogy a hidrolízist kiváltó oxónium- és hidroxidionok koncentrációja minimális legyen.

Eredményeink a 3.10. táblázatban láthatók. A kapott adatok azt mutatják, hogy ligandum távollétében a króm(II)ionok nem képesek redukálni az oximot, a termék csak a ketont **11a** és a kiindulási oximot **16a** tartalmazza (1. kísérlet). Víz/DMF = 1/1 arányú elegyében végezve a redukciót 1/2.4 oxim/Cr(II) arány mellett, EDTA ligandumot alkalmazva, a termékek között kis mennyiségű amin mellett főleg a dimer származékok és nem reagált oxim található (2. kísérlet).

Mindkét reakcióban a DMF-ban feloldott oximot egyszerre adtuk hozzá a komplexhez. A szubsztrátum/Cr(II) arányt 1/6.6-ra változtatva, a szubsztrátum oldatába csepegtetve a komplexet (3. kísérlet), a termékegyben az amin **16b**, az alkohol **11b** és a kapcsolt termékek **18**, **19**, **20** találhatóak. Amikor azonban a DMF-ben feloldott oximot csepegtettük a komplex oldatát, megtartva az 1/6.6 szubsztrátum/Cr(II) arányt, a redukció a kívánt amint **16b** adta főtermékként (4. kísérlet).

3.10. táblázat Acetofenon-oxim redukciója króm(II)-EDTA-komplexszel

Ssz.	Oxim <i>mmol</i>	Cr(II) <i>mmol</i>	EDTA <i>mmol</i>	Oldó- szer	Adago- lás	16a %	16b %	11a %	11b %	18,19,20 %
1	5,0	12,0	-	A	a	22	-	78	-	-
2	5,0	12,0	13,2	A	a	34	3	15	-	48
3	3,0	20,0	22,0	A	b'	-	17	-	28	55
4	3,0	20,0	22,0	A	b	-	>95	-	-	-
5	5,0	20,0	22,0	A	b	-	-	10	3	87
6	3,0	20,0	22,0	B	a'	20	10	34	17	18
7	3,0	20,0	22,0	B	b''	7	75	10	8	-

Jelmagyarázat:

Oldószer: A): víz/DMF = 1/1; B): víz

Adagolás: a): az oximot DMF-ban oldva, egyszerre adtuk hozzá a komplex oldatához; a'): az oximot szilárdan, egyszerre adtuk hozzá a komplex oldatához; b): az oximot DMF-ban oldva, csepegtetve adtuk hozzá a komplex oldatához, 60 perc alatt; b'): a komplex oldatát csepegtetve adtuk az oxim DMF-os oldatához, 60 perc alatt; b''): az oximot dietil-éterben oldva, csepegtetve adtuk hozzá a komplex oldatához, 60 perc alatt.

Kísérleteket végeztünk 1/6.6 szubsztrátum/Cr(II) arány mellett, csak vizet használva oldószerként. Egyszerre hozzáadva az oximoldatot a komplexhez, közel azonos mennyiségben keletkeztek a termékek (6. kísérlet). A reagenshez csepegtetve az oximot, a főtermék az amin **16b**, de jelen vannak a **16a**, **11a** és **11b** vegyületek is (7. kísérlet). Megállapítható, hogy a víz-DMF elegyben végzett redukció igen jó kemoszelektivitással jár, míg vízben számottevő mennyiségben keletkeznek melléktermékek.

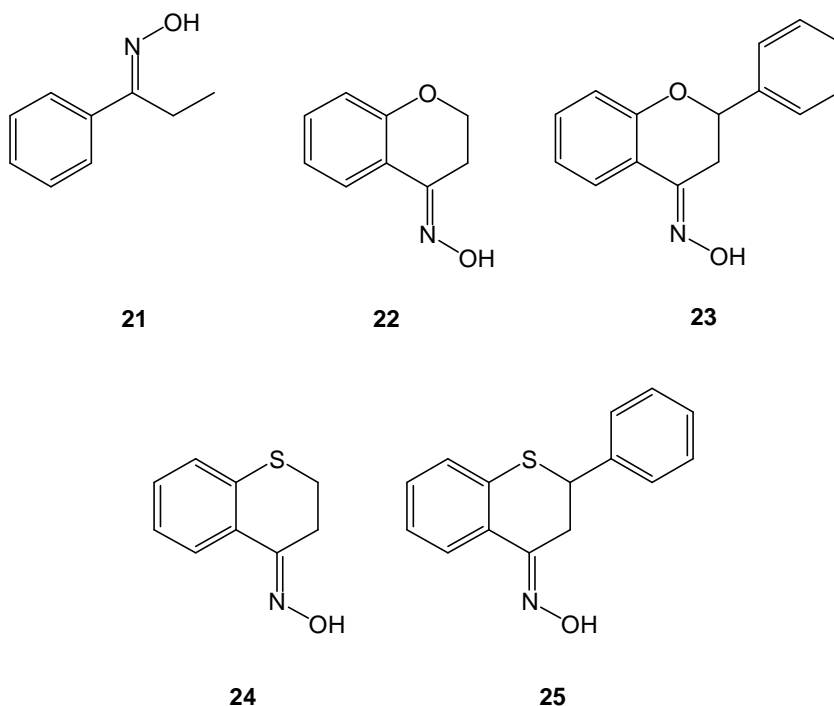
A DMF jelenléte az oldhatósági viszonyok miatt szükséges, az amin kinyerésénél azonban extrakciós problémákat vet fel. Ennek megoldására a redukciót vizes közegben végezve, DMF helyett diklór-metánban oldva csepegtettük be az oximot. Mivel termékegy extrakciója diklór-metánnal volt a leghatékonyabb, feltételeztük, hogy a diklór-metán használatával megoldható a DMF jelenléte miatt felmerült elválasztási probléma. Ezzel szemben azt

tapasztaltuk, hogy a redukció diklór-metán jelenlétében nem megy végbe, mivel a rendszer kétfázisú, és az oxim nem oldódik át a vizes fázisba.

Megállapítható, hogy az acetofenon-oxim aminná történő redukciója akkor játszódik le optimálisan, ha a redukálószer csekély, de elegendően nagy feleslegben van jelen. Ehhez a sztöchiometrikusnál mintegy másfélszer nagyobb mennyiségű króm(II)kompleyre van szükség (oxim/Cr(II) = 1/6.6), az oxim cseppenkénti adagolása pedig biztosítja, hogy a komplex minden pillanatban nagy feleslegben legyen jelen. A szubsztrátum megfelelő szolvatációja a víz-DMF elegyben szintén feltétele a jó kemoszelektivitásnak.

3.2.2. Szubsztituált oximok kemoszelektív redukciója

A reakció optimalizálása után megvizsgáltuk, hogy króm(II)-EDTA-komplexszel szemben hogyan viselkednek bonyolultabb szerkezetű oximok. A kísérleteinkben felhasznált szubsztrátumok a 3.11. ábrán láthatók.



3.11. ábra Króm(II)-EDTA-komplexszel redukált szubsztituált oximok

Munkánk során olyan körülményeket alkalmaztunk, amelyek az acetofenon-oxim redukójánál a leghatékonyabbnak bizonyultak (oxim/Cr(II) = 1/6.6 arány, a

szubsztrátum DMF-os oldatának csepegtetése a komplex oldatához, oldószer: víz/DMF = 1/1). A nyerstermék összetételét a 3.11. táblázatban tüntettük fel.

Látható, hogy a propiofenon-oxim **21**, a 4-kromanon-oxim **22** és a 4-tiokromanon-oxim **24** redukciója kiváló konverzióval játszódik le (3.6. táblázat, 1., 2., és 5. kísérletek). Ezzel szemben a nagy térkitöltésű fenilcsoport bevitele a molekulába az izoflavon-oxim **23** és az izotioflavon-oxim **25** esetében, a kemoszelektivitás jelentős csökkenéséhez vezetett (3.11. táblázat, 4., és 6. kísérletek).

Amikor a redukálószer és az oxim arányát az optimális 6.6/1-ről a sztöchiometrikusnak megfelelő 4/1-re csökkentettük, azt tapasztaltuk, hogy a termékösszetétel eltolódik a hidrolitikus termékek (keton, alkohol) és a dimer származékok képződésének irányába (3.11. táblázat, 3. kísérlet). Az izotioflavon **25**, amely még króm(II)felesleg alkalmazásával is csak közepes hozammal adta a kívánt amint, a redukálószer mennyiségének csökkentésével kizárólag ketonná alakult át (3.11. táblázat, 7. kísérlet).

3.11. táblázat Szubsztituált oximok redukciója króm(II)-EDTA-komplexszel

Ssz.	Szubszt- rátum	Oxim <i>mmol</i>	Cr(II) <i>mmol</i>	EDTA <i>mmol</i>	Oxim %	Amin %	Keton %	Alkohol %	Dimer %
1	21	3,0	2,0	22,0	-	95	-	5	-
2	22	3,0	20,0	22,0	2	89	2	2	3
3	22	3,0	12,0	18,0	-	79	-	9	12
4	23	3,0	20,0	22,0	1	38	1	52	8
5	24	3,0	20,0	22,0	-	>95	-	-	-
6	25	3,0	20,0	22,0	-	66	-	44	-
7	25	5,0	20,0	22,0	-	-	>95	-	-

A különböző szerkezetű oximokkal végzett kísérletek alapján megállapítottuk, hogy amíg a Cr²⁺-ionok önmagukban nem, addig ligandumok hozzáadásával megnövelt redukációs potenciálú króm(II)komplexek változatos szubsztrátumok esetén felhasználhatók aminokká történő redukcióra. Hasonló, vizes közegben lejátszódó oximredukciót tudomásunk szerint eddig nem írtak le.

3.2.3. Acetofenon-oxim enantioszelektív redukciója

A kemoszelektív oximredukció körülményeinek kidolgozása után a királis indukció átvitelének lehetőségét vizsgáltuk meg. Az oximcsoport enantioszelektív redukcióját acetofenon-oxim **16a** modellvegyületen tanulmányoztuk, hét különböző szerkezetű természetes aminosavat alkalmazva ligandumként.

Eredményeinket a 3.12. táblázat foglalja össze. Megállapítható, hogy oximcsoport esetében a króm(II)-aminosav-komplexek által létrehozott királis indukció nagymértékben eltér a ketonoknál kapott eredményektől.

3.12. táblázat Acetofenon-oxim **16a** enantioszelektív redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel^a

Ssz.	Amino- sav	16a <i>mmol</i>	Cr(II) <i>mmol</i>	Amino- sav <i>mmol</i>	16a %	16b %	11a %	11b %	18,19,20 %	Kon- figu- ráció	e.e. %
1	Asp	3,0	20,0	40,0	-	83	-	-	17	R	50
2	Asp	1,5	10,0	20,0	-	83	-	-	17	R	45
3	Asp	1,5	10,0	80,0	-	84	-	-	16	R	39
4	Ala	1,5	10,0	20,0	-	92	-	-	8	R	9
5	Val	1,1	4,4	8,8	14	41	25	-	20	S	5
6	His	1,5	10,0	10,0	2	63	1	9	25	R	1
7	Pro	1,5	10,0	20,0	-	40	-	26	34	R	13
8	Asn	1,1	6,7	13,3	-	47	6	40	7	R	15
9	Glu	1,5	10,0	20,0	13	61	9	8	9	S	9

^a) A kísérletek során a pH egységesen 5,0 volt, a 3.2.1. fejezetben bemutatott optimalizált reakciókörülményeknek megfelelően.

Az aminosavak komplexei változó kemoszelektivitással alakítják át az acetofenon-oximot 1-fenil-etil-aminná. Alanin és aszparaginsav alkalmazásával igen jó konverzió érhető el, míg a prolin és valin kevésbé bizonyult hatékonynak.

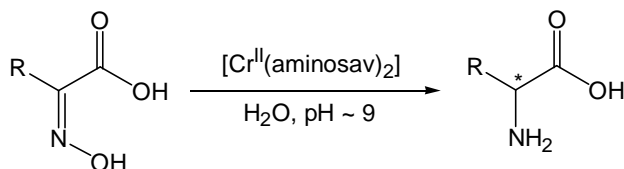
Minden vizsgált aminosavkomplex képes átvinni királis információját acetofenon-oximra. A kapott enantiomerfeleslegek nagysága és iránya egyaránt változatos. Az acetofenon **11a** redukciójánál leghatékonyabbnak bizonyult L-valin komplexe itt csupán igen kismértékű királis indukciót eredményezett, amelynek előjele ellentétes a ketonnál tapasztalttal (vesd össze a 3.2. táblázat, 11. és 3.12. táblázat, 5. kísérleteket). A hisztidin, melynek segítségével korábban szintén jó eredményeket értünk el, acetofenon-oximnál gyakorlatilag hatástalannak bizonyult (3.12. táblázat, 6. kísérlet). Igen jó enantioszelektivitást mutat azonban a króm(II) aszparaginsav-komplexe (3.12. táblázat, 1. és 2. kísérlet), amellyel 50%-os enantiomerfelesleget értünk el – ellentétben az acetofenonnál tapasztaltakkal, ahol pH=7-nél csak 12% volt az indukció mértéke. A kísérletet az aszparaginsav nagy feleslegével elvégezve, nem tapasztaltunk változást az enantioszelektivitásban (3.12. táblázat, 3. kísérlet). Ez arra utal, hogy ligandumfelesleggel megváltoztatva a komplex szerkezetét, nem képződik olyan részecske, amely nagyobb mértékű királis indukciót eredményez.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a króm(II) természetes aminosavkomplexei alkalmasak az oximcsoport enantioszelektív átalakítására, de a korábban vizsgált ketonokkal összehasonlítva, az esetek többségében kisebb enantiomerfeleslegeket kaptunk. Ez összhangban van az irodalmi tapasztalatokkal, amelyek azt mutatják, hogy az oximok és iminek redukciója általában kisebb enantioszelektivitással játszódik le, mint ketoncsoport esetében (2.2. fejezet). Feltételezésünk szerint erre a reakció összetett mechanizmusa ad magyarázatot (részletesen lásd a 3.3.4. fejezetben).

3.3. Aminosavak enantioszelektív előállítása természetes aminosavak króm(II)komplexeivel

Természetes aminosavakat ligandumként korábban csak ritkán használtak fémekkel végzett enantioszelektív szintézisekben (2.4. fejezet), arra pedig egyáltalán nem találtunk példát az irodalomban, hogy ilyen módszerrel aminosavakat állítottak elő. Munkánk során célul tűztük ki, hogy a korábban primer amin csoport kialakítására kidolgozott módszert (3.2. fejezet) aminosavak enantioszelektív előállítására használjuk fel α -oximino-karbonsavak átalakításával.

Feltételezések szerint az átmenetifém-ionok fontos szerepet játszottak a Földön a prebiotikus kémiai folyamatokban. Kis biomolekulákkal képzett komplexeik kulcsfontosságúak lehetnek további szerves vegyületek keletkezésében (2.7. fejezet). Ezért az aminosavak enantioszelektív előállítása aminosavakból származó királis információ segítségével alkalmas lehet a biológiai homokiralitás kémiai modellezésére.



R= C ₆ H ₅ –	α -oximino-fenil-ecetsav (26a)	fenil-glicin (26b)
C ₆ H ₅ –CH ₂ –	α -oximino- β -fenil-propánsav (27a)	fenil-alanin (27b)
CH ₃ –	α -oximino-propánsav (28a)	alanin (29b)

3.12. ábra α -Aminosavak enantioszelektív előállítása α -oximino-karbonsavakból természetes aminosavak króm(II)-komplexeivel

Fenil-glicin, fenil-alanin és alanin előállítását a 3.12. ábrán látható reakcióban kívántuk megvalósítani. A királis információ forrásaként öt természetes aminosavat választottunk ki (Asp, His, Ala, Phe, Val).

3.3.1. α -Oximino-karbonsavak enantioszelektív redukciója

Az α -oximino-karbonsavak kémiai viselkedése különbözik az aromás oximokétól, ezért kísérleteinkben a 3.2. fejezetben leírtaktól eltérő eljárást alkalmaztunk. A tapasztalatok azt mutatták, hogy elegendő volt oldószerként vizet használni, mivel az oximino-karbonsavak oldhatósága nagyobb, és pH=9 közelében is jó konverzióval játszódott le a reakció.

Munkánk során először α -oximino-fenil-ecetsav (**26a**) redukcióját valósítottuk meg króm(II)-aminosav-komplexekkel. A reakció terméke, a fenil-glicin, nem tartozik a természetes aminosavak közé. Választásunkat az indokolta, hogy az α -oximino-fenil-ecetsav egyszerű szerkezete miatt modellvegyületként kezelhető és szintézise a legegyszerűbben megvalósítható, a reakció mechanizmusa ugyanakkor hasonló a „természetes” aminosavakéhoz.

A reakció vizes közegben megy végbe, ami az aminosav kémiai tulajdonságaiból adódóan „természetes” reakciókörülménynek tekinthető. A termék vizsgálata szempontjából ugyanakkor ez nehézségeket vet fel, mivel az aminosavakat vizes közegből szerves oldószerrel nem lehet közvetlenül elválasztani. A termék aminosavak mennyiségi meghatározására és az enantiomerarány megállapítására nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) módszert honosítottunk meg (lásd: Kísérleti rész, 4.4. fejezet). Módszerünkkel a reakcióelegy elválasztás nélkül, közvetlenül mérhető, származékképzést követően.

Kísérleti eredményeinket a 3.13. táblázatban foglaltuk össze. Megállapítottuk, hogy az α -oximino-fenil-ecetsav **26a** az alkalmazott komplexekkel közvetlenül α -aminosavvá (fenil-glicin) alakítható. A kromatogramok elemzése azt mutatta, hogy a reakciók 8-95%-os konverzióval mentek végbe. A legnagyobb enantiomerfelesleget az L-fenil-alanin induktor esetében kaptuk. A kísérleti körülmények megfelelő választásával (ligandum/Cr(II)=3) maximálisan 30.5 %-os enantiomerfelesleget detektáltunk.

A ligandum aminosavat feleslegben alkalmaztuk, hogy a króm(II)-aminosav-komplex hidrolízisét visszaszorítsuk. A ligandum/fém arány növelésével (L/Cr(II)=3) azt tapasztaltuk, hogy nőtt az enantiomerfelesleg.

3.13. táblázat α -Oximino-fenil-ecetsav (**26a**) redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

Ssz.	Aminosav	26a	Cr(II)	Aminosav	pH	Ligandum/Cr(II)	Konverzió ^a	Konfiguráció	e.e.
		<i>mmol</i>	<i>mmol</i>	<i>mmol</i>	%	arány	%	ráció	%
1	Asp	0,25	1,0	2,0	8,9	2	57,6	S	1,2
2	Asp	0,25	0,67	2,0	9,3	3	12,6	S	4,5
3	Val	0,25	1,0	2,0	9,5	2	21,6	S	7,3
4	Val	0,25	0,67	2,0	9,1	3	32,7	S	4,8
5	Ala	0,25	1,0	2,0	9,1	2	44,7	S	6,7
6	Ala	0,25	0,67	2,0	9,3	3	22,0	S	11,7
7	His	0,25	1,0	2,0	9,4	2	94,9	S	2,2
8	His	0,25	0,67	2,0	9,4	3	60,1	S	4,5
9	Phe	0,25	1,0	2,0	9,5	2	12,0	S	23,3
10	Phe	0,25	0,67	2,0	9,4	3	8,23	S	30,5

^a) A konverziót a HPLC kromatogramok segítségével számítottuk ki az alábbi összefüggés alapján:

$$\text{Konverzió} = \frac{A(\text{termék aminosav R + S}) [\text{bemért induktor aminosav}]}{A(\text{induktor aminosav}) [\text{bemért karbonsav oxim}]} \times 100$$

,ahol „A” a csúcs alatti terület; a szögletes zárójelek a koncentrációt jelölik a reakcióelegyben.

Tanulmányoztuk az α -oximino- β -fenil-propánsav (**27a**) redukcióját is króm(II)-aminosav-komplexekkel. A reakció terméke az α -fenil-alanin, amely a természetes aminosavak közé tartozik. Megállapítottuk, hogy az α -oximino- β -fenil-propánsav 9-98%-os konverzióval alakítható át fenil-alaninná (3.14. táblázat). Az indukció irányában és mértékében eltérést tapasztaltunk az α -oximino-fenil-ecetsav (**26a**) redukciójában kapott értékekhez képest. A legnagyobb enantiomerfelesleget akkor kaptuk, amikor Cr(L-Ala)₂ komplexszel végeztük a reakciót.

3.14. táblázat α -Oximino- β -fenil-propánsav (**27a**) redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

Ssz.	Aminosav	27a	Cr(II)	Aminosav	pH	Ligandum/Cr(II)	Konverzió ^a	Konfiguráció	e.e.
		<i>mmol</i>	<i>mmol</i>	<i>mmol</i>	%	arány	%	ráció	%
1	Asp	0,25	1,0	2,0	9,5	2	91,6	R	6,4
2	Val	0,25	1,0	2,0	9,4	2	31,6	R	0,7
3	Ala	0,25	1,0	2,0	9,4	2	24,3	R	10,4
4	His	0,25	1,0	2,0	9,4	2	98,4	S	5,2
5	Phe	0,25	1,0	2,0	9,4	3	8,80	-	-

^a) A konverzió számítását lásd a 3.13. táblázatnál

Amikor az induktor aminosav fenil-alanin volt, nem tudtuk meghatározni a kromatogram alapján az enantiomerfelesleget, mivel az induktor és a termék L-

aminosav azonos, így a csúcsok egybeesnek. Ezekben az esetekben az analitikai probléma megoldása jelenleg is folyamatban van.

A harmadik vizsgált oximino-karbonsav az α -oximino-propánsav (**28a**) volt, amelynek króm(II)aminosav-komplexekkel végzett redukciójában alanin képződik. A reakcióban megvalósítható alanin előállítás, azonban a konverzióra és az enantiomerfeleslegre kisebb értékeket kaptunk, mint az előző két szubsztrátum esetében (3.15. táblázat).

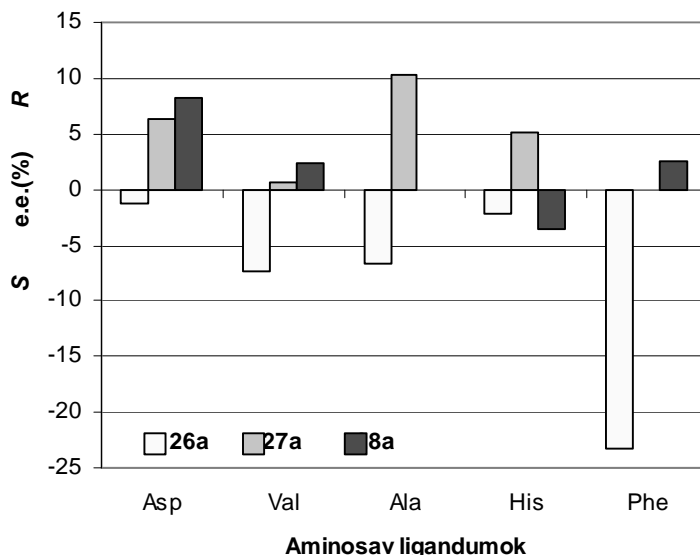
3.15. táblázat α -Oximino-propánsav (**28a**) redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

Sz.	Aminosav	28a <i>mmol</i>	Cr(II) <i>mmol</i>	Aminosav <i>mmol</i>	pH %	Ligandum/Cr(II) arány	Konverzió ^a %	Konfiguráció	e.e. %
1	Asp	0,25	1,0	2,0	9,3	2	41,2	R	8,2
2	Val	0,25	1,0	2,0	9,3	2	36,4	R	2,4
3	Ala	0,25	1,0	2,0	9,3	2	27,8		-
4	His	0,25	1,0	2,0	9,3	2	38,6	S	3,6
5	Phe	0,25	1,0	2,0	9,3	3	15,3	R	2,5

^a) A konverzió számítását lásd a 3.13. táblázatnál

A három különböző szerkezetű oximino-karbonsav esetében kapott eredmények alapján látható, hogy az enantioszelektív redukció alapvetően függ az induktor aminosav minőségétől és a szubsztrátum szerkezetétől. Az adatok könnyebb áttekinthetősége kedvéért a három rendszer azonos reakció- és mérési körülmények között kapott eredményeit együtt mutatja be a 3.13. ábra.

Látható, hogy a $\text{Cr}^{\text{II}}(\text{L-Phe})_2$ komplex alkalmazásával α -oximino-fenil-ecetsav (**26a**) redukciójában mintegy 23%-os enantiomerfelesleget kaptunk, ugyanakkor α -oximino-propánsav (**28a**) redukciójában az enantiomerfelesleg eltérő előjelű és jóval kisebb érték. Hasonlóan, L-alanin, L-valin és L-aszparaginsav alkalmazásával az indukció iránya nem minden esetben azonos a különböző szubsztrátumok reakciójában. Mindhárom α -oximino-karbonsav redukciójánál azt tapasztaltuk, hogy a különböző króm(II)-aminosav-komplexek eltérő mértékű indukciót eredményeznek, és az α -oximino- β -fenil-propánsav (**27a**), ill. az α -oximino-propánsav (**28a**) redukciójánál pedig az indukció irányában is eltérést tapasztaltunk. Ezért feltételezhetjük, hogy a szubsztrátummal kialakuló fémorganikus komplex szerkezete az indukciót érzékenyen befolyásolja.



3.13. ábra α -Oximino-fenil-ecetsav (**26a**), α -oximino- β -fenil-propánsav (**27a**) és α -oximino-propánsav (**28a**) króm(II)-aminosav-komplexekkel történő reakcióiban keletkezett aminosavak enantiomerfeleslege (ligandum/Cr(II) arány = 2)

3.3.2. A hőmérsékletváltozás hatása az α -oximino-fenil-ecetsav és króm(II)-aminosav-komplexek reakciójára

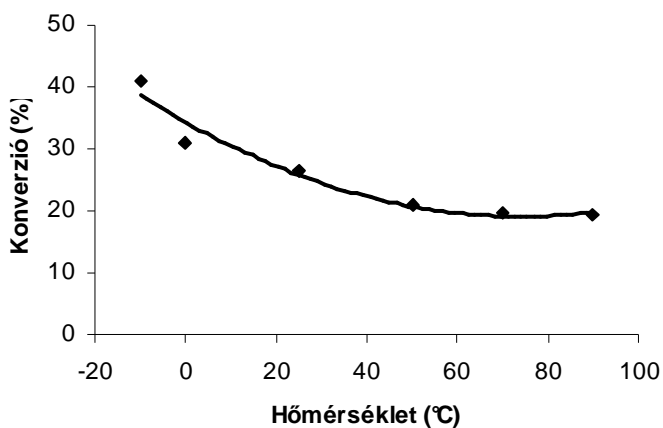
Enantioszelektív reakcióknál általános tapasztalat, hogy a hőmérsékletváltozás a termék optikai tisztaságára hatással van. α -Oximino-karbonsavak króm(II)-aminosav-komplexekkel történő redukációjában a hőmérséklet hatásának vizsgálatához szubsztrátumként az α -oximino-fenil-ecetsavat (**26a**) választottuk ki. Kísérleteinket L-alanin ligandummal végeztük pH=9,3-nál, ligandum/Cr(II)=3 aránynál. A reakciót hat különböző hőmérsékleten ismételtük meg.

Azt tapasztaltuk, hogy magasabb hőmérsékleten (50-90°C) az enantiomerfelesleg jelentősen megnő, ugyanakkor a konverzió csökkenő tendenciát mutat (3.16. táblázat, 3.14. és 3.15. ábra).

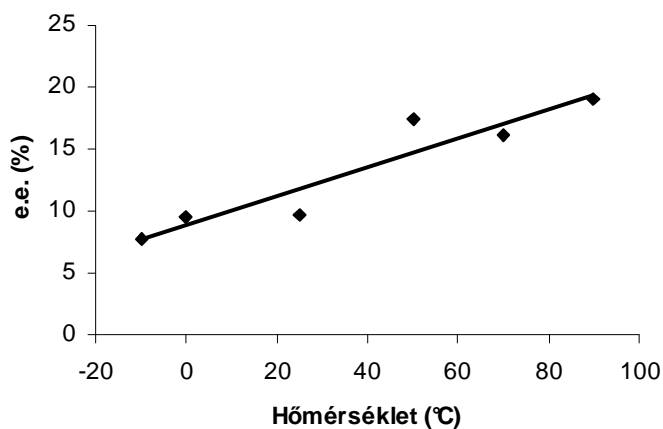
Az eredmények alapján, a magasabb hőmérsékleten lejátszódó reakciók nagyobb enantioszelektivitást mutattak, ezért a továbbiakban a többi négy induktor aminosavkomplexszel is elvégeztük az α -oximino-fenil-ecetsav (**26a**) redukációját 90°C-on. Azt tapasztaltuk, hogy a királis indukció minden ligandum esetében nőtt, vagy közel azonos értéken maradt, mint a szobahőmérsékleten (25°C) végzett kísérleteknél. A $\text{Cr}^{\text{II}}(\text{L-Val})_2$ és a $\text{Cr}^{\text{II}}(\text{L-Asp})_2$ komplexek esetében az e.e. mintegy 10%-kal növekedett. Az eredményeket a 3.17. táblázat mutatja be.

3.16. táblázat A hőmérsékletváltozás hatása **26a** és $\text{Cr}^{\text{II}}(\text{L-Ala})_2$ komplex reakciójában

Hőmérséklet	Konverzió	Kon- figu- ráció	e.e.
°C	%		%
-10	43,1	S	11,4
0	36,9	S	9,1
25	23,0	S	10,2
50	19,0	S	15,0
70	20,5	S	15,6
90	23,2	S	19,8



3.14. ábra A hőmérsékletváltozás hatása a konverzióra **26a** és $\text{Cr}^{\text{II}}(\text{L-Ala})_2$ komplex reakciójában



3.15. ábra A hőmérsékletváltozás hatása az enantiomerfeleslegre **26a** és $\text{Cr}^{\text{II}}(\text{L-Ala})_2$ komplex reakciójában

3.17. táblázat A hőmérsékletváltozás hatása **26a** és króm(II)-aminosav-komplexek reakciójában

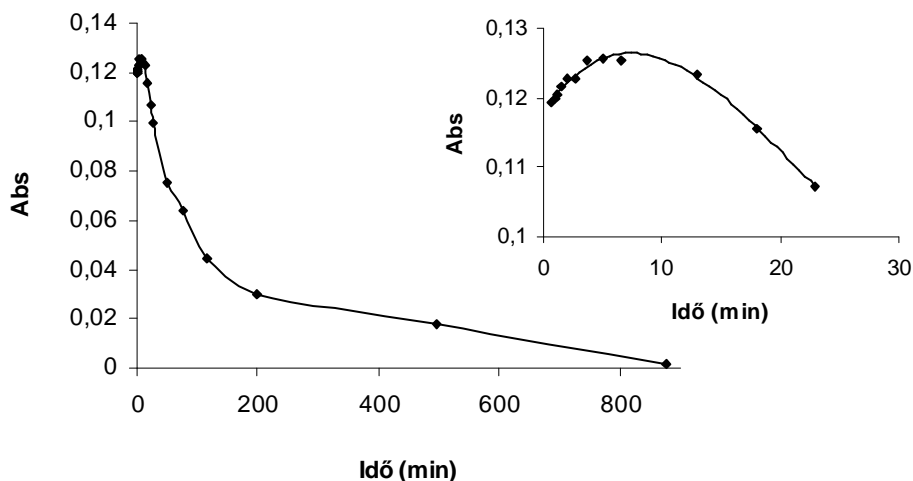
Amino- sav	Konverzió %		Kon- figu- ráció	e.e. %	
	25°C	90°C		25°C	90°C
Asp	12,6	15,6	S	4,5	13,5
Val	32,7	9,7	S	4,8	15,0
Ala	22,0	15,3	S	11,7	19,8
His	60,1	28,4	S	4,5	6,4
Phe	8,2	14,7	S	30,5	27,5

A konverzió változásában nem tapasztaltunk egyértelmű tendenciát. Valin, alanin és hisztidin alkalmazásakor csökkent, aszparaginsav és fenil-alanin esetében azonban növekedett az átalakulás mértéke.

Kísérleti eredményeinket összegezve megállapítható, hogy bár az α -oximino-karbonsavak redukciójában csak gyenge, ill. közepes enantioszelektivitást tudtunk elérni, az általunk vizsgált rendszerben sikerült természetes aminosavakból származó királis információt akirális prekursorokból előállított α -aminosavakra átvinni. A reakcióban nő a királis aminosav mennyisége, bár nem autokatalitikusan, mint Soai rendszerében (2.7. fejezet). Az ilyen típusú folyamatok hozzásegíthetnek annak megértéséhez, hogy hogyan terjed a természetben a biomolekulákban kódolt királis információ.

3.3.3. α -Oximino-karbonsavak redukciójának UV-látható spektroszkópiás vizsgálata

Feltételezhető, hogy az oximok redukciója króm(II)komplexekkel a ketonokéhoz hasonlóan króm(III)organikus intermedieren keresztül játszódik le. Ennek igazolására spektrofotometriásan követtük króm(II)-aminosav-komplexek α -oximino-fenil-ecetsavval (**26a**) történő reakcióját. Mérési eredményeink alapján megállapítható, hogy a vizsgált szubsztrátummal is kialakul a fémorganikus köztitermék (3.16. ábra). Képződése a króm(III)-ketil intermedierekhez viszonyítva lassúbb: a maximális koncentrációt 7.5 perc alatt éri el. A részecske felezési ideje mintegy 20 perc. Vizsgálataink alapján arra következtethetünk, hogy az organokróm(III) komplex vizes közegben oximcsoport redukciója során is kialakul.

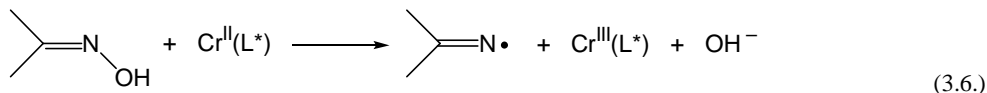


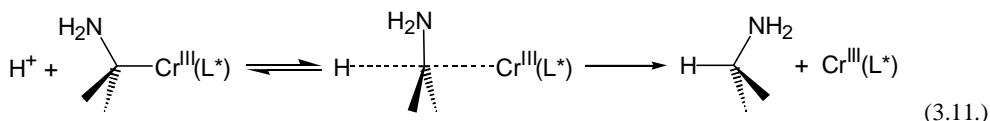
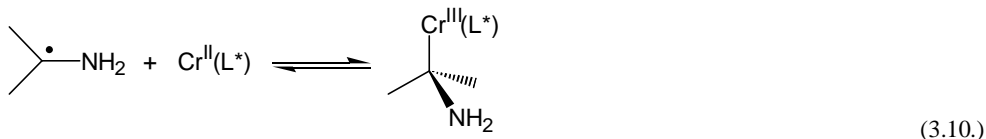
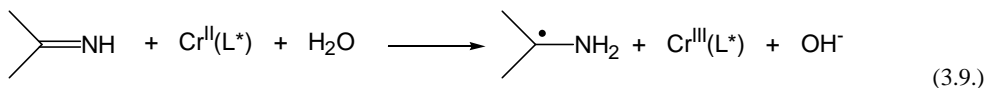
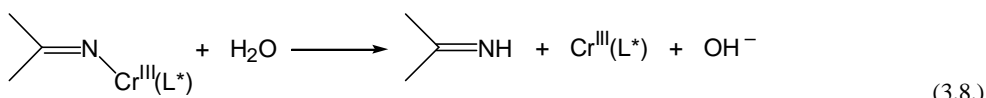
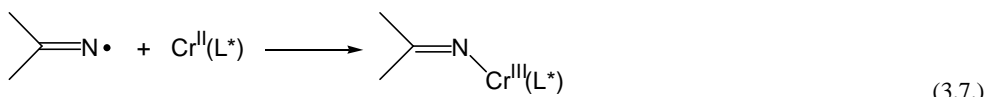
3.16. ábra α -Oximino-fenil-ecetsav (**26a**) és Cr(Asp) reakciójában képződött krómorganikus intermedier kinetikai görbéje 277 nm hullámhossznál (a mérési adatokat lásd a 4.3.8. fejezetben).

3.3.4. Oximcsoport enantioszelektív redukciója króm(II)-aminosav-komplexek segítségével: mechanizmusjavaslat

A C=N rendszer redukciójának mechanizmusát jóval kevésbé tanulmányozták, mint a C=O csoport reakcióit. Az irodalomban található kisszámú adat és saját kísérleti eredményeink, illetve spektrofotometriás méréseink (3.3.3. fejezet) alapján feltételezzük, hogy az oximcsoport redukciója a ketonokéhoz hasonló részfolyamatokon keresztül megy végbe.

Az oxim egy elektron felvételével iminil gyökké alakul át (3.6. egyenlet). Ezt a folyamatot analóg reakciókban is megfigyelték⁴⁷, és részletesen tanulmányozták az iminil gyökök reakcióit, valamint feltárták szintetikus kémiai alkalmazhatóságukat¹³⁷⁻¹³⁹. A gyök újabb króm(II)kompleksszel reagálva egy feltételezhetően kis hidrolitikus stabilitású Cr-N kötést tartalmazó intermedieren⁴⁷ keresztül alakul át iminné (3.7. és 3.8. egyenletek).





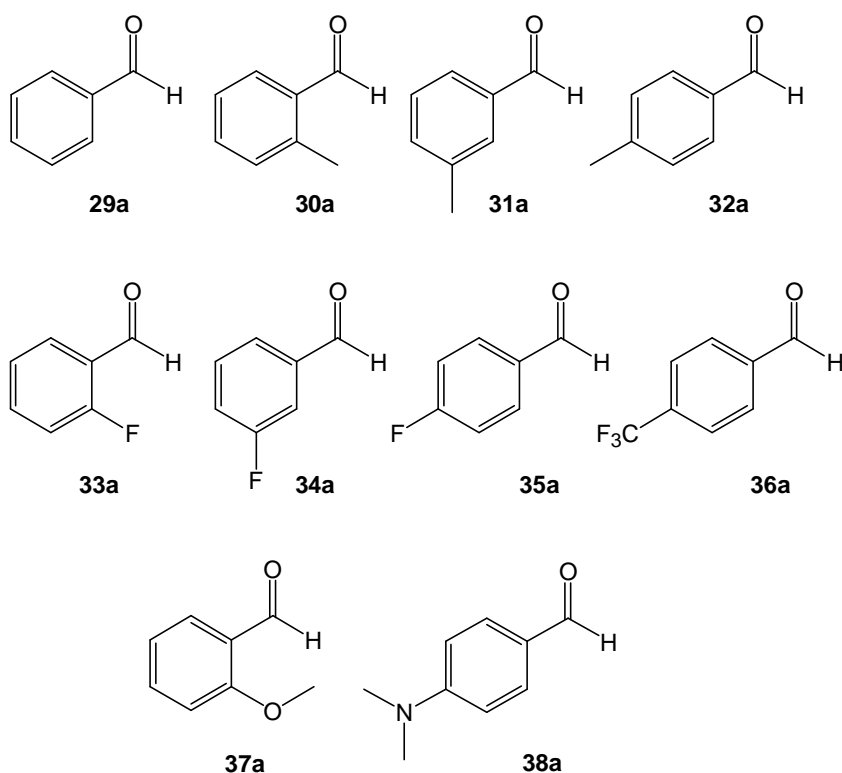
Az imin, a ketonokhoz hasonlóan, egy további króm(II)komplex elektronját felvéve gyököt képez a szénatomon (3.9. egyenlet), majd a gyök a fölős reagenssel adja a királis fémorganikus intermediert (3.10. egyenlet). Az aminocsoport a közeg pH-jától függően protonálódik. A fémorganikus vegyület hidrolízise eredményezi végül a termék amin enantiomereit. A króm(III)organikus köztitermék hidrolízise a 3.1. fejezetben bemutatott módon feltehetően inverzióval és retencióval is végbemehet a 3.11. és 3.12. egyenleteknek megfelelően.

3.4. Aromás aldehidek sztereoszелеktív homokapcsolása

Kutatócsoportunkban korábban sikeresen alakítottak ki szén-szén kötést vizes közegben, a *Nozaki-Hiyama*-reakció módosításával (2.3.3. fejezet). Természetes aminosavakat alkalmazva ligandumként 0-10% enantiomerfelesleget értek el a reakcióban¹⁴⁰, ami felvetette az enantioszelektív megoldások lehetőségét.

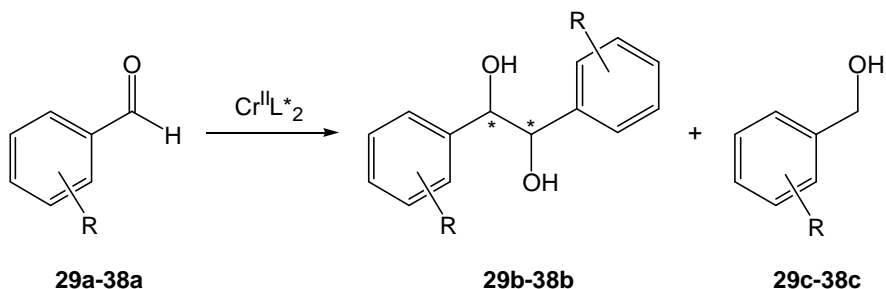
További munkánk során aromás aldehidek enantio- és diasztereoselektív homokapcsolását kívántuk megvalósítani króm(II)-aminosav-komplexelek segítségével.

Kísérleteinkhez olyan szubsztrátumokat használtunk (3.17. ábra), amelyekben az aldehidcsoport reaktivitását az aromás gyűrű szubsztituenseinek elektronikus és szterikus hatásai befolyásolják. Benzaldehid (**29a**) esetében nyolc, különböző szerkezeti sajátosságokkal rendelkező aminosav biszkomplexével vizsgáltuk a reakciót. A szubsztrátum szerkezetének hatásáról kilenc további aldehiddel (**30a-38a**) kívántunk információt kapni.



3.17. ábra Enantioszelektív homokapcsolási reakciók szubsztrátumai

A redukció során két termék keletkezésére van lehetőség (3.18. ábra). Ha a szubsztrátum és a reagens azonos mennyiségben vannak jelen, akkor a sztöchiometriai viszonyok alapján a diol (kapcsolt termék) képződése várható, míg a reagens feleslege tovább viszi a reakciót a monoalkohol keletkezése irányába.



3.18. ábra Lehetséges termékek aromás aldehidek redukciójánál

A 3.18. táblázatban összefoglalt kísérletekben benzaldehidet reagáltattunk $\text{Cr}(\text{His})_2$ komplexszel különböző benzaldehid/Cr(II) arányoknál. Látható, hogy a redukálószer kétszeres feleslegének alkalmazásánál jelentős mennyiségű benzil-alkohol (**29c**) keletkezett, míg ha a szubsztrátum és a komplex közel azonos mennyiségben volt jelen, gyakorlatilag csak a kapcsolt termék (**29b**) jelenlétével kellett számolnunk. A reakció kemoszelektivitása tehát az aminosavkomplexek mennyiségével szabályozható.

3.18. táblázat Benzaldehid reakciója $\text{Cr}(\text{His})_2$ komplexszel benzaldehid/Cr(II)=1/2 és 1/1 arányánál

Sz.	Hisztidin <i>mmol</i>	Cr(II) <i>mmol</i>	Benzaldehid <i>mmol</i>	Konverzió %	29b %	29c %
1	18.0	7.2	3.0	>95	61	39
2	18.0	7.2	6.0	>95	97	3

A 3.19. táblázatban aromás aldehidek sztereoselektív homokapcsolási reakcióinak eredményeit foglaltuk össze szubsztrátum/komplex = 1/1 arányánál. A konverziót és a kemoszelektivitást a nyerstermék ^1H NMR-spektruma alapján számoltuk a tiszta kiindulási vegyület és a termékek spektrumainak ismeretében.

Látható, hogy csak hisztidin ligandum alkalmazásakor kaptunk nagy kemoszelektivitást; a többi aminosav a monoalkohol (**29c-38c**) keletkezésének kedvezett. Az alanin- és a valinkomplex volt a legkevésbé hatékony a kapcsolt termék kialakulása szempontjából: minden vizsgált szubsztrátumnál igen alacsony kemoszelektivitást kaptunk; az *o*-metil-benzaldehid (**30a**), az *o*-metoxi-benzaldehid (**37a**) és a *p*-dimetilamino-benzaldehid (**38a**) esetében pedig gyakorlatilag nem képződött a kívánt diol (3.19. táblázat, 9., 10., 19., 20., 23. és 24. kísérletek). A *p*-dimetilamino-benzaldehidnél (**38a**) egyetlen vizsgált aminosavkomplexszel sem

következett be a szén-szén kötés kialakulása számottevő mértékben (3.19. táblázat, 23.-26. kísérletek).

3.19. táblázat Aromás aldehidek enantioszelektív homokapcsolása króm(II)-aminosav-komplexekkel

Ssz.	Aldehyd	Aminosav	pH	Konverzió %	Kemo- szelektivitás ^a %	Konfi- guráció	e.e. %	Mezot/ (R,R+S,S)
1	29a	Ala	9,5	>95	28	S,S	2	1,1
2		Val	9,5	56	3	S,S	3	1,8
3		His	9,5	>95	>95	S,S	67	4,7
4		Asp	9,5	>95	50	S,S	2	1,2
5		Glu	9,5	21	18	S,S	3	0,8
6		Asn	9,5	22	20	S,S	1	2,1
7		Phe	9,5	93	2	S,S	7	1,2
8		Trp	9,5	76	2	S,S	3	1,6
9	30a	Ala	9,5	36	0	–	–	–
10		Val	9,5	32	0	–	–	–
11		His	9,5	>95	53	– ^b	– ^b	– ^b
12	31a	His	9,5	93	74	R,R	62	2,6
13	32a	His	9,5	>95	29	R,R	55	2,3
14	33a	His	9,5	>95	90	R,R	31	1,9
15	34a	His	9,5	>95	>95	R,R	60	1,0
16	35a	His	9,5	>95	>95	R,R	50	1,0
17		Asp	9,5	82	6	R,R	3	3,2
18	36a	His	9,5	>95	>95	R,R	27	0,6
19	37a	Ala	9,5	37	0	–	–	–
20		Val	9,5	33	1	–	–	–
21		His	9,5	>95	65	– ^b	– ^b	– ^b
22		Asp	9,5	42	7	– ^b	– ^b	– ^b
23	38a	Ala	9,5	16	0	–	–	–
24		Val	9,5	18	0	–	–	–
25		His	9,5	31	4	–	–	–
26		Asp	9,5	31	0	–	–	–

^a) A kemoszelektivitást az alábbi összefüggés alapján számítottuk ki:

$$\text{Kemoszelektivitás} = \frac{n(\text{kapcsolt termék})}{n(\text{kapcsolt termék}) + n(\text{monoalkohol})} \times 100$$

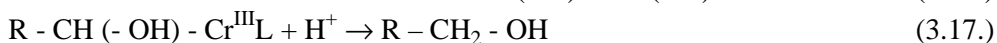
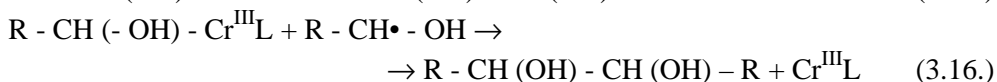
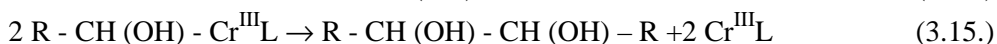
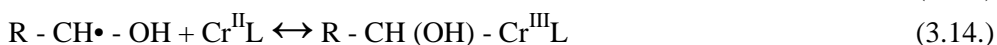
,ahol n az egyes vegyületek relatív anyagmennyisége a termékben.

^b) A sztereoizomerek nem váltak szét az alkalmazott kolonnán.

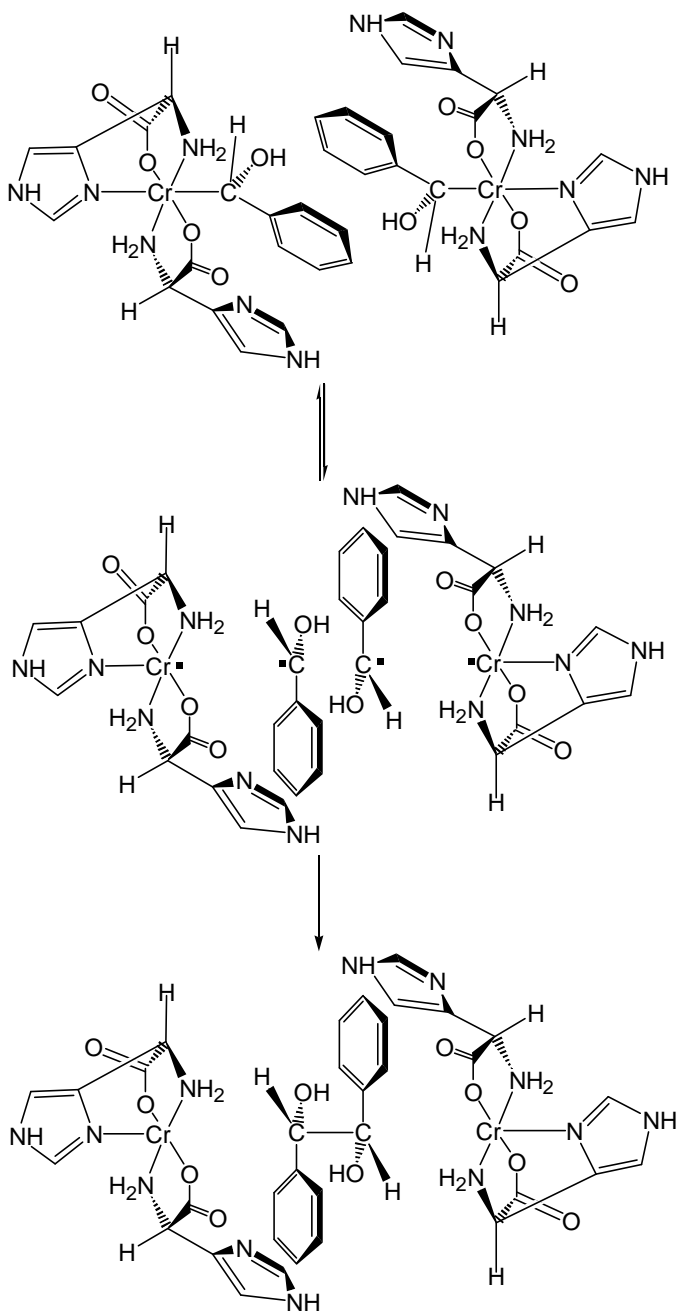
A kapcsolási reakcióban képződött termékeket királis nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) segítségével választottuk el. Az alkalmazott Chiralcel OJ kolonna (lásd: Kísérleti rész, 4.4. fejezet) nem volt megfelelő mindegyik termék esetében a sztereoizomerek szétválasztására, így az *o*-metil-benzaldehyd (**30a**) és az *o*-metoxi-benzaldehyd (**37a**) szubsztrátumoknál nem tudtuk meghatározni a különböző sztereoizomerek mennyiségét. Más esetben (*p*-dimetilamino-benzaldehyd **38a**, 3.19. táblázat, 25. kísérlet) a keletkezett **38b** diol kis mennyisége nem volt elegendő a sztereoizomerek detektálásához.

A többi szubsztrátumnál a hisztidin biszkomplexe kiugróan jó eredményeket adott a kapcsolt termék *R,R* és *S,S* enantiomereinek feleslegében a többi aminosavhoz viszonyítva (3.19. táblázat, 3., 12.-16., 18. és 21. kísérletek). Ezzel ellentétesen alakult a reakció diasztereoszelektivitása. Benzaldehydnél éppen a hisztidin ligandum eredményezte a legtöbb optikailag inaktív *mezo*-forma keletkezését (3.19. táblázat, 3. kísérlet). Más aldehidek esetén jobb diasztereoszelektivitást sikerült elérni, de a *p*-(trifluor-metil)-benzaldehyd (**32**) kivételével minden esetben nagyobb (vagy azonos) mennyiségű *mezo*-izomer képződött, mint az optikailag aktív formák (3.19. táblázat, 11. kísérlet).

A szén-szén kötés króm(II)komplexe segítségével történő kialakításának mechanizmusa ismert (lásd: Irodalmi előzmények). A 2.3.3. fejezetben bemutatott reakciólépések alapján a homokapcsolás feltételezésünk szerint a következő folyamatokon keresztül játszódik le:



Az enantioszelektív pinacol kapcsolási reakció kulcslépése úgy képzelhető el, hogy a két gyök a rekombináció pillanatában egy időben, egy helyen, királis környezetben van. Ez a feltétel a 3.15 és 3.16. egyenlet esetében egyaránt teljesül. Az előbbi szerint két króm(III)organikus köztitermék ütközése során alakul ki a kapcsolt termék, míg a 3.16. egyenlet azt feltételezi, hogy egy króm(III)organikus köztitermék és egy szabad gyök kölcsönhatása során keletkezik a diol. A 3.18. táblázatban feltüntetett preparatív eredményeink az első változatot valószínűsítik, mivel a reakció kemoszelektivitása akkor a legnagyobb, amikor a szubsztrátum és a

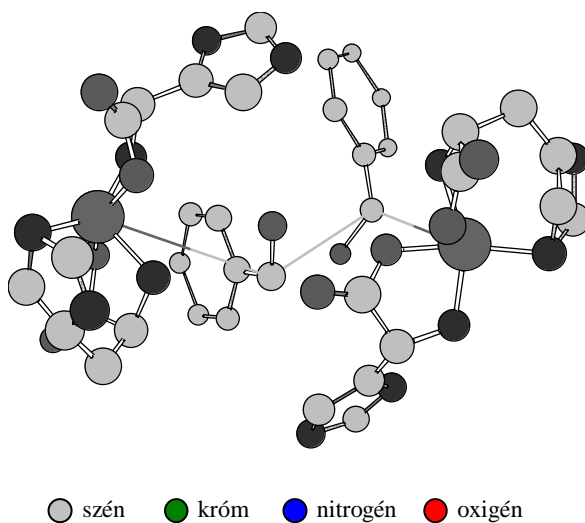


3.19. ábra Sztereoselektív pinakol kapcsolás feltételezett mechanizmusa $\text{Cr}(\text{His})_2$ komplex és benzaldehid reakciójában

reagens komplex közel azonos mennyiségben vannak jelen.

Az irodalomban több helyen találkozunk azzal a feltételezéssel, hogy a két aldehidmolekula redukciója egy többmagvú komplex kiterjedt koordinációs szférájának belsejében szimultán játszódik le^{69,70} (lásd az Irodalmi előzmények 2.10. ábráját). Ezek alapján feltételezhető, hogy króm(II)-aminosav-komplexek esetében létrejön egy két fémorganikus köztitermékkel álló asszociátum, amelyet másodlagos kölcsönhatások (pl. *stacking*-kölcsönhatás vagy intermolekuláris hidrogénhidak) stabilizálnak (3.19. ábra). A dimer belsejében, a 3.1.5. fejezetben bemutatott mechanizmusnak megfelelően, a C–Cr kötés és a gyökökre disszociált forma egyensúlyban van egymással. A két króm(III)komplex közös koordinációs szférájában, mint egy királis „zsebben”, létrejöhet a rekombináció, amely a kapcsolt termék diasztereoselektív képződéséhez vezet.

Ilyen többmagvú asszociátumok, bonyolult komplex struktúrák jelenlétét egzakt szerkezetvizsgáló módszerekkel nagyon nehéz kimutatni. Tudomásunk szerint az idézett irodalmi munkákban sem foglalkoztak ezzel, így létezésüket csak feltételezni tudjuk. A *CambridgeSoft Chem 3D Pro* program számításai alapján azonban modellezhetőek (3.20. ábra).



3.20. ábra Cr(His)₂ komplex és benzaldehid reakciójában létrejövő dimer modellezett szerkezete. A könnyebb áttekinthetőség kedvéért a hidrogénatomok nincsenek feltüntetve. Az asszociátum központi részén található Cr...C...C...Cr kötéseket szaggatott vonal jelöli.

A két komplex által meghatározott közös koordinációs szféra belseje az enzimek szubsztrátkötő helyeire emlékeztet. Ez az analógia magyarázatot adhat arra, hogy hisztidin ligandum alkalmazásával kiugróan jó eredményeket kaptunk a kemo- és enantioszelektivitásban egyaránt. A reakció átmeneti állapota nagyfokú rendezettséget igényel, és ez csak bizonyos struktúrák esetében teljesül, így a folyamat ligandum- és szubsztrátumspecifikus.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok

A króm(II)ion oxigénre érzékeny, ezért kísérleteinket oxigénmentes körülmények között (argonatmoszféra alatt), Schlenk-technikával végeztük. A króm(II)-t szilárd $[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ formájában adtuk a reakcióelegyhez. A vegyületet $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -ból kiindulva cinkkel történő redukcióval állítottuk elő¹⁴¹. A téglavörös $[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ dimer szerkezete miatt levegőn csak lassan oxidálódik, ami használatát a laboratóriumi gyakorlatban megkönnyíti.

A spektrofotometriás mérésekhez használt CrCl_2 -oldatot szintén egy korábban kidolgozott eljárás alapján¹⁴² készítettük el. Első lépésben $[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ből tömény sósavban szilárd $\text{CrCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -t állítottunk elő. A CrCl_3 szennyeződés eltávolítására a $\text{CrCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -t vizes BaCO_3 -szuszpenzióban kevertettük, majd speciálisan erre a célra tervezett az oxigénmentes tárolást és kivételt lehetővé tévő edénybe szűrtük. A törzsoldatot pH~2 értéken argon alatt kis túlnyomással tároltuk. Így a zárt tárolóedényben a CrCl_2 törzsoldat évekig eltartható mérhető mértékű oxidáció nélkül. A törzsoldat Cr^{2+} -ion koncentrációját jodometriásan határoztuk meg. KIO_3 -ból KI feleslege mellett savas közegben ismert mennyiségű jódot állítottunk elő, mely a Cr^{2+} -t kvantitatíve Cr^{3+} -má oxidálta. A jód feleslegét nátrium-tioszulfáttal mértük. A teljes Cr^{2+} - és Cr^{3+} -koncentrációt szintén jodometriás titrálással állapítottuk meg. A Cr^{2+} -iont lúgos közegben H_2O_2 -dal CrO_4^{2-} -tá oxidáltuk. Ezután savas közegben a képződött $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ -tal ekvivalens jódot állítottunk elő, melynek teljes mennyiségét nátrium-tioszulfáttal mértük. A Cr^{2+} - és a teljes krómkoncentráció ($\text{Cr}^{2+} + \text{Cr}^{3+}$) $\pm 1\%$ pontossággal egyezett meg. A Ba^{2+} -koncentrációt atomabszorpciós spektroszkópiával határoztuk meg, amely általában nem haladta meg a teljes krómkoncentráció 10%-át. A törzsoldat savtartalmát pH-metriásan mértük.

A kísérletek során minden esetben Millipore Milli-Q[®] típusú készülékkel tisztított vizet használtunk, az *N,N*-dimetil-formamidot frissen desztilláltuk. Az inert atmoszférát biztosító argont telített CrCl₂-oldaton átvezetve oxigénmentesítettük. A pH beállításához használt KOH a.l.t. minőségű volt.

A Na₂EDTA.2H₂O, a természetes aminosavak (L-hisztidin, L-fenil-alanin, L-alanin, L-valin, L-leucin, L-aszparaginsav, L-aszparagin, L-glutaminsav, L-lizin, L-prolin, L-triptofán) a.t. minőségűek voltak. A nem természetes aminosavakat (L-*terc*-leucin, D- és L-fenil-glicin) az Aldrichtól vásároltuk.

Az aromás ketonokat **1a-10a**, a benzilt **13** és az *S*-hidrobenzoint (Aldrich) további tisztítás nélkül használtuk fel. A monobenzoil-ferrocént **12a** a Kragujevaci Egyetemen (Szerbia) állították elő. Az aromás oximokat (**16a**, **21-25**), valamint az α-oximino-aminosavakat (**26a**, **27a**, **28a**) a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén szintetizálták¹⁴³. A kapcsolási reakcióknál használt aromás aldehidek (**29a-38a**) Aldrich gyártmányúak voltak; a benzaldehydet **29a** frissen desztilláltuk (vákuum). A kapcsolt termékek (**29b-38b**) sztereoizomerei kereskedelmi forgalomban nem kaphatók. Ezek előállítására szintén a DE Szerves Kémiai Tanszékén történt¹⁴⁴.

A reakcióelegyek feldolgozásánál használt dietil-éter, diklór-metán és a Na₂SO₄ szárítószer (Spektrum 3D) a.l.t. minőségű volt. A HPLC-s elválasztásoknál eluensként alkalmazott oldószerek (n-hexán, 2-propanol, metanol, acetonitril) Merck gyártmányúak és gradiens HPLC minőségűek voltak, a puffer készítéséhez használt NaH₂PO₄.2H₂O-t és Na₂HPO₄.7H₂O-t a Mercktől vásároltuk. A származékképzésnél a *Marfey*-reagens Aldrich gyártmányú, a NaCO₃ és az aceton a.l.t. tisztaságúak voltak.

4.2. A kísérletek tervezése

Kísérleteink során króm(II)komplexeket reagáltattunk szerves szubsztrátumokkal. A megfelelő komplexet *in situ* állítottuk elő az oldategyensúlyi rendszer ismeretében.

Az egyensúlyi rendszert a PSEQUAD számítógépes program¹⁴⁵ segítségével modelleztük. A króm(II)ion és az aminosav arányát úgy állítottuk be, hogy a választott pH-értéken a kívánt komplex legyen jelen döntő mennyiségben.

A számításokhoz szükséges króm(II)-aminosav-komplexek stabilitási állandói a legtöbb esetben nem álltak rendelkezésünkre. L-Aszparaginsavra, DL-alaninra, DL-leucinra, L-prolinra és DL-valinra ismeretesek ugyan pH-potenciometrián

meghatározott bruttó stabilitási állandók¹⁴⁶, a lépcsőzetes konstansok azonban nem. Ezért a kísérleteink során felhasznált komplexképződési állandókat az irodalomban javasolt eljárás alapján becsültük a réz(II)- és króm(II)komplexek stabilitási állandóinak logaritmusai közötti lineáris összefüggést felhasználva^{147,148}.

Bár az irodalomban talált állandókat vizes közegben határozták meg, kísérleteinket víz és N,N-dimetil-formamid 1:1 arányú elegyében végeztük a szubsztrátumok vízben való oldhatósága miatt a mono-, di- és ferrocenil-ke-tonok, (3.1. fejezet) ill. az aromás oximok redukciójánál (3.2. fejezet) és a szén-szén kötés kialakításánál (3.4. fejezet). A stabilitási állandók értékei az oldószerelegyben nem ismeretesek ugyan, de néhány átmenetifém-ionnál (Ni(II), Zn(II), Mn(II)) kimutatták, hogy az állandók értékének eltérése víz, illetve víz-DMF elegy esetében fél logaritmus egységnél nem nagyobb¹⁴⁹.

4.3. A kísérletek végrehajtása

4.3.1. Aromás ketonok (1a-10a) redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

Kísérleteinkben a reagens komplexeket a ketonokra nézve sztöchiometrikus mennyiségben, azaz szubsztrátum/króm(II) = 1/2 molarányban alkalmaztuk.

Egy tipikus kísérlet leírása: háromnyakú gömblombikba bemértünk 45,0 ml vizet és 50,0 ml DMF-ot, majd az elegyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettük. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 1,336 g (15,0 mmol) L-alanint, 5,40 ml 2,203 M KOH-oldatot a 3.1. táblázatban feltüntetett pH-érték (pH=9,4) beállításához és 1,32 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (7,0 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután 0,40 ml propiofenont **1a** (3,0 mmol, 0,403 g) adtunk a reakcióelegyhez egy részletben. A krómorganikus intermedier megjelenését rozsdabarna szín jelezte, mely később kékes-ibolyára változott. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk. A reakcióedény felnyitása után az elegyet 3×50 ml diklór-metánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat 5×50 ml vízzel mostuk, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk.

A reakciókban kapott alkoholokat **1b-10b** oszlopkromatográfias módszerrel különítettük el (eluens: hexán/aceton = 6/1, v/v az **1b-5b**, **8b-10b** alkoholok esetében és toluol/etilacetát = 4/1, v/v a **6b**, **7b** vegyületeknél). Az alkoholok

azonosítása a kapott és a tiszta alkohol ^1H és ^{13}C NMR spektrumainak összehasonlításával történt.

4.3.2. Monobenzoil-ferrocén (12a) redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

Egy tipikus kísérlet leírása: háromnyakú gömblombikba bemértünk 28,0 ml vizet és 30,0 ml DMF-ot, majd az elegyet argon átbuborékolásával oxigénmentesítettük. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 0,492 g (4,2 mmol) L-valint, 1,80 ml 2,157 M KOH-oldatot a 3.7. táblázatban feltüntetett pH-érték (pH=9,5) beállításához és 0,339 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (1,8 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután 0,052 g monobenzoil-ferrocént **12a** (0,18 mmol) 5,0 ml DMF-ban oldottunk, majd oxigénmentesítés után a komplex oldatához csepegtettük 30 perc alatt. A csepegtetés ideje alatt kék színű reakcióelegy fokozatosan kékes-ibolyára változott. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk. A reakcióedény felnyitása után az elegyet 3×20 ml éterrel extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat 3×30 ml vízzel mostuk, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A nyers termék elemzése, a keletkezett alkohol azonosítása vékonyrétegekromatográfiával (Merck Kieselgel 60 F_{254} lemez, eluens: toluol/etil-acetát = 8/2, $R_f(\mathbf{12a})=0.72$; $R_f(\mathbf{12b})=0.97$) és ^1H NMR segítségével történt a tiszta **12a** és **12b** vegyületek spektrumainak ismeretében.

4.3.3. Benzil (13) redukciója króm(II)-aminosav-komplexekkel

Egy tipikus kísérlet leírása: háromnyakú gömblombikba bemértünk 21,0 ml vizet és 25,0 ml DMF-ot, majd az elegyet argon átbuborékolásával oxigénmentesítettük. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 1,397 g (9,0 mmol) L-hisztidint, 1,80 ml 2,157 M KOH-oldatot a 3.8. táblázatban feltüntetett pH-érték (pH=9,5) beállításához és 0,677 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (3,6 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután 0,105 g benzilt **13** (0,5 mmol) 1,0 ml DMF-ban oldottunk, majd oxigénmentesítés után a komplex oldatához adtuk egy részletben. A krómorganikus intermedier megjelenését rozsdabarna szín jelezte, mely később kékes-ibolyára változott. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk. A reakcióedény felnyitása után az elegyet 3×20 ml éterrel extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat 3×30 ml vízzel mostuk, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A

nyerstermék elemzése ^1H NMR segítségével történt a tiszta **13**, **14**, **15**, **3a** és **3b** vegyületek spektrumainak ismeretében.

S-Benzoin racemizációjának vizsgálata: az enantiomertiszta S-benzoin költséges vegyület, ezért kísérleteinket kis mennyiségekkel, erre a célra kidolgozott technikával végeztük.

A komplex kialakításához króm(II)-t és L-valint tartalmazó törzsoldatot készítettünk. Háromnyakú gömblombikba bemértünk 15,0 ml vizet és 15,0 ml DMF-ot, majd az elegyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettük. Állandó kevertetés és folyamatos argonáram mellett hozzáadtunk 0,070 g (0,3 mmol) L-valint és 0,045 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (0,12 mmol króm(II)ion).

Szeptumos dugóval lezárt kisméretű (5 ml-es) üvegedényt a szeptumon átszűrt injekciós tűkön keresztül folyamatos argonáram alatt tartottunk. A fenti törzsoldatból 2,0 ml-t az üvegedénybe vittünk át argonnal töltött fecskendő segítségével. Egy újabb injekciós tűn keresztül 0,10 ml oxigénmentesített 0,220 M KOH oldatot juttattunk az edénybe a 3.9. táblázatban feltüntetett pH-érték (pH=7) beállításához. A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután 0,5 ml 0,1 M DMF-os S-benzoin-oldatot adtunk a komplexhez injekciós tű segítségével. Rozsdabarna szín jelent meg, amely néhány perc múlva kékes-ibolyára változott. Az edényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk, és 18 órán át kevertettük. A reakcióedény felnyitása után az elegyet 5×6 ml éterrel extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat 4×6 ml vízzel mostuk, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A nyerstermék elemzése ^1H NMR segítségével történt a tiszta benzoin **14** és a kis mennyiségben keletkező dezoxi-benzoin **3a** spektrumainak ismeretében.

4.3.4. Aromás oximok (16a, 21-25) redukciója króm(II)-EDTA-komplexszel

Oximok aminná történő redukciójához szükséges négy ekvivalens komplex helyett szubsztrátum/króm(II) = 1/6.6 arányban króm(II)felesleget használtunk.

Egy tipikus kísérlet leírása: háromnyakú gömblombikba bemértünk 20,0 ml vizet és 25,0 ml DMF-ot, majd az elegyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettük. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 8,19 g (22,0 mmol) Na_2EDTA -t, 5,00 ml 2,462 M KOH-oldatot és 3,28 g (40,0 mmol) nátrium-acetátot a pH=5,0 beállításához, majd 3,76 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (20,0 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután 0.406 g acetofenon-oximot **16a** (3,0 mmol) 10 ml éterben oldva, cseppenként adtunk a reakcióelegyhez 60 perc alatt. A csepegtetés

ideje alatt a kék színű reakcióelegy fokozatosan kékes-ibolyára változott. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk. A reakcióedény felnyitása után az elegyet KOH-oldat hozzáadásával $\text{pH} \approx 10$ -re lúgosítottuk, 4×20 ml diklór-metánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat 4×20 ml vízzel mostuk, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A nyerstermék elemzése ^1H NMR segítségével történt a tiszta **16a**, **16b**, **11a**, **11b**, **18**, **19** és **20** vegyületek spektrumainak ismeretében.

4.3.5. Acetofenon-oxim (16a) redukciója Cr(II)-aminosav-komplexekkel

Egy tipikus kísérlet leírása: háromnyakú gömblombikba bemértünk 14,0 ml vizet és 40,0 ml DMF-ot, majd az elegyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettük. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 5,325 g (40,0 mmol) L-aszparaginsavat, 26,50 ml 2,462 M KOH-oldatot a $\text{pH}=5,0$ beállításához, majd 3,76 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (20,0 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután 0,406 g acetofenon-oximot **16a** (3,0 mmol) 10 ml éterben oldva, cseppenként adtunk a reakcióelegyhez 60 perc alatt. A csepegtetés ideje alatt a kék színű reakcióelegy fokozatosan kékes-ibolyára változott. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk. A reakcióedény felnyitása után az elegyet KOH-oldat hozzáadásával $\text{pH} \approx 10$ -re lúgosítottuk, 4×20 ml diklór-metánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat 4×20 ml vízzel mostuk, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A nyerstermék elemzése ^1H NMR segítségével történt a tiszta **16a**, **16b**, **11a**, **11b**, **18**, **19** és **20** vegyületek spektrumainak ismeretében.

4.3.6. α -Oximino-karbonsavak (26a, 27a, 28a) redukciója Cr(II)-aminosav-komplexekkel

α -Oximino-fenil-ecetsav (26a) redukciója szobahőmérsékleten $\text{Cr}(\text{His})^+$ komplexszel: háromnyakú gömblombikba bemértünk 9,20 ml vizet, amelyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettünk. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 0,310 g (2,0 mmol) L-hisztidint, 0,80 ml 2,157 M KOH-oldatot a 3.13. táblázatban feltüntetett pH -érték ($\text{pH}=9,4$) beállításához és 0,125 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (0,67 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín kialakulása jelezte. Ezután 0,041 g α -oximino-fenil-ecetsavat (**26a**) (0,25 mmol) adtunk a reakcióelegyhez szilárd formában. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk.

α -Oximino- β -fenil-propánsav (27a) redukciója szobahőmérsékleten $\text{Cr}(\text{Val})_2$ komplexszel: háromnyakú gömblombikba bemértünk 9,10 ml vizet, amelyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettünk. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 0,234 g (2,0 mmol) L-valint, 0,90 ml 2,157 M KOH-oldatot a 3.14. táblázatban feltüntetett pH-érték (pH=9,5) beállításához és 0,188 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (1,0 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután 0,045 g α -oximino-fenil-ecetsavat (26a) (0,25 mmol) adtunk a reakcióelegyhez, amelyet előzőleg 3,00 ml oxigénmentesített vízben 0,381 g nátrium-acetát (4,65 mmol) mellett feloldottunk. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk.

α -Oximino-fenil-ecetsav (26a) redukciója -10°C -on: háromnyakú gömblombikba bemértünk 4,20 ml vizet, 5,00 ml DMF-ot, és az elegyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettük. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 0,178 g (2,0 mmol) L-alanint, 0,80 ml 2,157 M KOH-oldatot a 3.13. táblázatban feltüntetett pH-érték (pH=9,3) beállításához és 0,125 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (0,67 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután a lombikot só-jég keverékbe helyezve -10°C -ra hűtöttük le. Hozzáadtunk 0,041 g α -oximino-fenil-ecetsavat (26a) (0,25 mmol) 1,00 ml -10°C -ra lehűtött, oxigénmentesített DMF-ban feloldva. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 48 órán át folytattuk -10°C -on.

α -Oximino-fenil-ecetsav (26a) redukciója 90°C -on: háromnyakú gömblombikba bemértünk 9,20 ml vizet, amelyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettünk. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása mellett hozzáadtunk 0,330 g (2,0 mmol) L-fenil-alanint, 0,80 ml 2,157 M KOH-oldatot a 3.13. táblázatban feltüntetett pH-érték (pH=9,3) beállításához és 0,125 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (0,67 mmol króm(II)ion). A reakcióelegy színe rózsaszínre változott, ami a komplex kialakulását jelezte. Ezután a lombikot olajfürdőbe helyezve 90°C -ra hűtöttük le. Hozzáadtunk 0,041 g α -oximino-fenil-ecetsavat (26a) (0,25 mmol) szilárd formában. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk 90°C -on.

4.3.7. Aromás aldehidek (29a-38a) pinakol kapcsolása króm(II)-aminosav-komplexekkel

Egy tipikus kísérlet leírása: háromnyakú gömblombikba bemértünk 47,0 ml vizet és 50,0 ml DMF-ot, majd az elegyet argon átbuborékolatásával oxigénmentesítettük. Állandó kevertetés és az argon folyamatos átbuborékolatása

mellett hozzáadtunk 1,120 g (7,2 mmol) L-hisztidint, 3,15 ml 2,157 M KOH-oldatot a 3.19. táblázatban feltüntetett pH-érték (pH=9,5) beállításához és 0,50 g $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot (2,88 mmol króm(II)ion). A komplex kialakulását sötétkék szín jelezte. Ezután 0,250 ml benzaldehidet **29** (3,0 mmol) adtunk a reakcióelegyhez egy részletben. A krómorganikus intermedier megjelenését rozsdabarna szín jelezte, mely később kékes-ibolyára változott. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomással lezártuk. A keverést 18 órán át folytattuk. A reakcióedény felnyitása után az elegyet 3×50 ml dietil-éterrel extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat 3×50 ml vízzel mostuk, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A nyerstermék elemzése ^1H NMR segítségével történt a tiszta kiindulási anyag (**29a**) és a várható termékek (**29b**, **29c**) spektrumainak ismeretében.

4.3.8. Az UV-látható spektroszkópiás mérések kivitelezése

A szén-fém kötést tartalmazó organokróm köztitermékek kimutatására UV-VIS spektrofotometriát alkalmaztunk. A méréseket argonatmoszféra alatt, pH=5-9 tartományban, víz/DMF = 1/1 arányú elegyében, 0,1 M KCl ionerősség mellett, 25° C-on végeztük.

Elkészítettük az aminosav vizes oldatát, és a pH beállítására KOH-oldatot adtunk hozzá (a mintaösszetételt lásd a 4.1. táblázatban). A szubsztrátumot DMF-ban oldottuk. Az oxigénmentesített aminosav- és KCl-oldatot, valamint DMF-ot az argonnal átöblített kvarc tandemküvetta (optikai úthossza 1,00 cm) egyik oldalába mértük, a szubsztrátum DMF-os oldatát pedig a másikba. A küvetta gumidugóval lezártuk, majd ezen átszűrt injekciós tűkön keresztül a küvetta tartalmát folyamatos argonáram alatt tartottuk. A küvettaiba ismert térfogatú CrCl_2 -oldatot juttattunk egy másik injekciós tűn keresztül, majd kis túlnyomás alatt (0,2 bar) lezártuk.

A küvetta tartalmának összerázásával indítottuk a reakciót. A folyamatban részt vevő vegyületek abszorbanciájának időbeli változását HP 8453 diódasoros spektrofotométerrel követtük.

4.1. táblázat UV-VIS spektrofotometriás mérések mintáinak összeállítása

Ssz.	Szubsztrátum	Aminosav	c (Cr ^{II}) 10^{-3} mol/dm^3	c (aminosav) 10^{-2} mol/dm^3	c (szubsztrátum) 10^{-4} mol/dm^3	pH
1	2a	His	1,597	8,00	5,28	6,3
2	7a	His	1,597	8,00	6,77	6,3
3	11a	Asp	1,597	8,00	6,47	6,4
4	11a	Ala	1,597	8,00	6,47	9,5
5	11a	His	1,597	8,00	6,47	6,3
6	11a	Val	1,597	8,00	6,47	9,5
7	26a	Asp	7,98	30,0	10,0	6,4

4.4. A termékek analízise

A reakciók során képződött termékek ¹H és ¹³C NMR spektrumait Bruker AM 360 készülékkel (¹H, 360 MHz) mértük deuterált kloroformos oldatban, amely TMS belső standardot tartalmazott.

Az aromás ketonok redukciójánál (3.1.1. fejezet) kapott alkoholok enantiomerfeleslegét királis HPLC mérésekkel határoztuk meg JASCO PU-980 folyadékkromatográf segítségével, Chiralcel OB kolonnán, eluens: hexán/2-propanol = 90/10 az **1b-5b**, **7b-9b** és hexán/2-propanol = 95/5 a **6b** és **10b** alkoholok esetében; detektor: JASCO MD-910 (diódasoros), detektálás hullámhossza: 240 nm.

A monobenzoil-ferrocén **12a** (3.1.2. fejezet) redukciójánál kapott **12b** enantiomereit JASCO PU-980 folyadékkromatográf segítségével, Chiralcel OD kolonnán választottuk el, eluens: hexán/2-propanol = 90/10, detektor: JASCO MD-910 (diódasoros), detektálás hullámhossza: 240 nm.

A benzil redukciós termékeit **14**, **15**, **3a**, **3b** (3.1.3. fejezet) Agilent 1100 LC/MS készülékkel vizsgáltuk, Chiralcel OD kolonnán, eluens: hexán/2-propanol = 95/15; detektor: MS (kémiai ionizáció, +Q1).

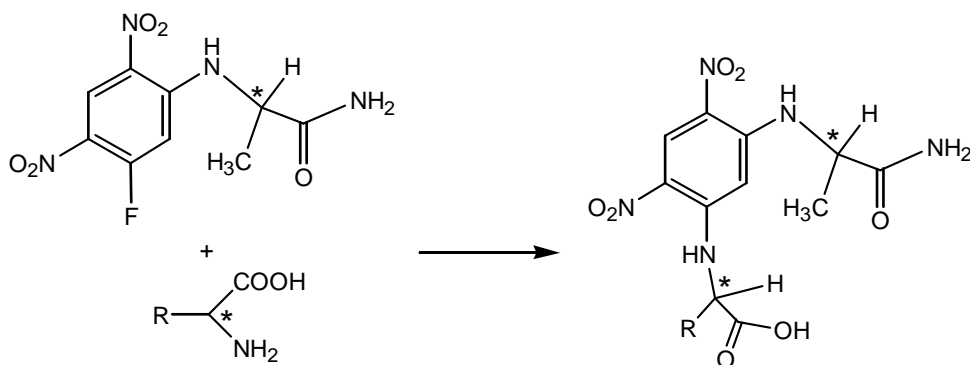
Pinacol kapcsolási reakciók esetében (3.4. fejezet) JASCO PU-980 HPLC készüléket, Chiralcel OJ kolonnát használtunk az enantiomerfelesleg meghatározására, eluens: hexán/2-propanol = 90/10 a **29a-38a** szubsztrátumok esetében, detektor: JASCO MD-910 (diódasoros), detektálás hullámhossza: 240nm.

Acetofenon-oxim **16a** redukciójánál (3.2.3. fejezet) a termék **16b** enantiomertisztaságát forgatóképesség alapján határoztuk meg (Perkin-Elmer 241

készülék; *R*-(+)-1-fenil-1-etil-amin: $[\alpha_D^{23}]$: +38, *S*-(-)-1-fenil-1-etil-amin; $[\alpha_D^{23}]$: -39, Aldrich Katalógus 2003/2004, 1211. old.).

Az α -oximino-karbonsavak **26a**, **27a**, **28a** redukciója (3.3. fejezet) során kapott termékek analízisére a hagyományos szerkezetvizsgáló módszerek, amelyek megkövetelik a termék tiszta formában történő izolálását, nem alkalmasak, illetve nagyon körülményessé teszik a munkát, hiszen az aminosavakat vizes közegből nem lehet közvetlenül elválasztani.

A termék aminosavak mennyiségének, minőségének és enantiomerarányának meghatározását HPLC segítségével végeztük. Az analízisre *Marfey* származékképzésen alapuló módszerét¹⁵⁰ alkalmaztuk. A *Marfey*-reagens (1-fluor-2,4-dinitrofenil-5-L-alanin-amid) aromás nukleofil szubsztitúciós reakcióba lép az aminosavak aminocsoportjával (4.1. ábra). A reakció közel semleges, vizes közegben megy végbe, így közvetlenül alkalmazható reakcióelegyeink elemzésére. Az aminosav-enantiomerekből képződött származékok diasztereomerek, így akirális környezetben is elválaszthatók.



4.1. ábra Származékképzés aminosavakból *Marfey*-reagenssel

A származékképzést a *Szókán* és munkatársai¹⁵¹ által optimalizált reakciókörülmények között végeztük. Az alábbiakban egy tipikus származékképzési módszert mutatunk be. A 4.3.6. fejezetben leírt módon kapott reakcióelegy 0,20 ml-ét 1,60 ml 1,0 M NaHCO_3 -oldattal elegyítettük. Ebből további 0,20 ml-es részletet vettünk ki, és hozzáadtunk 0,25 ml-t a *Marfey*-reagens 0,02 M acetonos oldatából. Ezután a mintát 90 percig 40°C-os vízfürdőn tartottuk, majd lehűtöttük, és 65 μl 2,516 M HCl oldattal a pH-t ~2-re állítottuk be. Injektálás előtt a mintát az eluenssel hűsszorosóra hígítottuk.

4.2. táblázat Az oldószerkelet összetételének változása aminosavszármazékok gradiens elúciós HPLC mérésénél

Idő <i>min</i>	Metanol %	Acetonitril %	Puffer %
0	5	3	92
10	16	12	72
20	20	15	65
25	22	17	61
30	40	30	30
40	40	30	30
42	5	3	92

A HPLC méréseket JASCO PU 980 készülékkel, Supelco RP-C18 kolonnán végeztük. Eluensként metanolt, acetonitrilt és 0,05 M foszfátpuffert (pH=7,2) használtunk gradiens elúciós módszerrel (4.2. táblázat). A detektálás JASCO UV-975 egycsatornás detektorral, 340 nm-en történt.

5. Összefoglalás

Munkánk során megállapítottuk, hogy a króm(II) természetes aminosavakkal képzett komplexei vizes közegben alkalmasak az aszimmetrikus információ továbbítására.

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. Az alanin, hisztidin és aszparaginsav komplexei kiváló konverzióval (>95%) reagáltak a legtöbb ketonnal. A két- és háromfogú ligandumok eltérő abszolút konfigurációt indukáltak a legtöbb szubsztrátumnál: az L-valin és L-alanin *R*-konfigurációt, míg az L-hisztidin alkalmazása ligandumként az *S*-alkohol feleslegét eredményezte. 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.

Kidolgoztuk a monobenzoil-ferrocén alkohollá történő redukciójának kísérleti körülményeit. Az enantioszelektív indukció mértéke igen alacsonynak bizonyult, amit a hosszú élettartamú gyök képződésének tulajdonítottunk.

Benzil redukciójánál hasonlóan kis enantiomerfeleslegeket és alacsony konverziót kaptunk. Feltételezésünk szerint ennek oka a második ketoncsoport jelenlétében, illetve a gyök delokalizációjában keresendő.

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.

Tanulmányoztuk aminosavak enantioszelektív előállítását természetes aminosavak króm(II)komplexeivel. A különböző termék aminosavak enantiomerarányának meghatározására HPLC-módszert honosítottunk meg. Megállapítottuk, hogy a vizsgált három α -oximino-karbonsav esetében a króm(II)-aminosav-komplexe 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. Eredményeinkből arra következtettünk, hogy az aminosavak enantioszelektív előállítása aminosavakból származó királis információ segítségével alkalmas lehet a biológiai homokiralitás kémiai modellezésére.

Megvalósítottuk aromás aldehidek diasztereoselektív pinakol kapcsolását. Kísérleteink eredményei azt mutatták, hogy szén-szén kötés kialakításánál, benzaldehydből 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 benzaldehyd-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.

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

Az olcsó, könnyen előállítható króm(II)-aminosav-komplexe, mint sztöchiometrikus enantioszelektív reagensek, a jövőben alkalmazást nyerhetnek a szintetikus szerves kémiában, katalitikus megoldások kidolgozása után pedig várhatóan az iparban is.

Summary

Chiral molecules play an essential role in the chemistry of biological processes and because of this reason all biochemical reactions are highly enantioselective. In the biosynthesis of natural products amino acids are used as chiral inductors as they build up enzymes, the catalysts of these processes.

Here we describe a system consisting of chromium(II) as reducing agent and amino acid ligands as chiral inductors which proved to be an effective reagent in enantiomeric reduction of prochiral functional groups in aqueous medium.

In our earlier work¹²⁰ we found that acetophenone was reduced by chromium(II) amino acid complexes with excellent chemoselectivity (>95%) and enantioselectivities up to 75% e.e. The most remarkable conclusion of these results was that the obtained chiral induction is highly variable with the structure of the ligands.

In order to study the effect of the structure of various prochiral substrates, aryl alkyl ketones and benzo(hetera)cyclanones were treated with chromium(II) amino acid complexes in a DMF-water solvent mixture at room temperature¹⁵². Our experiments revealed that both yields and enantioselectivities strongly depend on the substrates and ligands. L-alanine, L-histidine and L-aspartic acid gave high conversions while L-valine and L-leucine reacted more sluggishly. The highest enantioselectivities were achieved using L-histidine (up to 55% e.e.), while L-leucine gave significantly worse (maximum 18% e.e.). Data show a difference in the action of bi- and tridentate ligands: L-alanine and L-valine generated *R* alcohols while L-histidine and L-aspartic acid lead mostly to *S* products. This finding allows the use of natural amino acids for production of both *R* and *S* alcohols. The structure of the substrates also affects the obtained optical purity. We observed that aryl alkyl ketones usually gave higher enantioselectivities than the conformationally more rigid benzo(hetera)cyclanones.

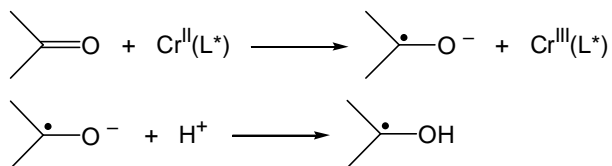
Chiral ferrocene derivatives as ligands play crucial role in homogeneous catalysis. Ferrocenyl ketones and alcohols are key intermediates for various transformations of racemates of ferrocene derivatives with configurational chirality. Enantioselective synthesis of ferrocenyl alcohols under mild conditions is questionable in many cases. Formerly it was found in our group that by reduction of ferrocenyl ketones with chromium(II) complexes stable ferrocenylketyl radicals were obtained instead of the expected alcohols. By modification of the conditions,

using an excess of the reagent we could bring the reaction towards the formation of the alcohol. Thus, using amino acid complexes, it was possible to reduce monobenzoyl ferrocene with 2-25% e.e. The low stereochemical outcome can be explained by the formation of the stable radical that allows racemization processes.

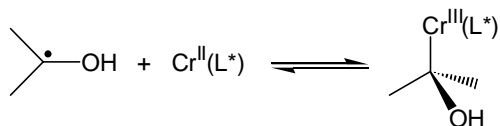
Selective transformation of α -diketones plays an important role in synthesis of natural products. Numerous terpenes, pheromones and steroids contain chiral α -hydroxy-ketone and vicinal diol groups. We reduced benzil with chromium(II) amino acid complexes in order to obtain the corresponding products selectively. In these reactions low conversion of the starting material was observed, unless an excess of the reducing agent was used. The enantioselectivities remained under 30%. Considering the presence of the chromium(III) as Lewis acid, it was likely that a tautomerization equilibrium leads to racemization of the product. Our control experiments, however, didn't support this assumption.

Some recent works support that the studied reactions occur via organochromium(III) complex intermediates. Using them as reagents in chemical synthesis requires more details about the kinetics of their formation and lifetime in aqueous medium. The formation of the intermediates was demonstrated by UV-VIS spectrophotometry. We monitored the reaction of several ketones with chromium(II) amino acid complexes detecting the absorption band in the 250-290 nm region, characteristic for C-Cr bonds. We found that the intermediates form with all studied substrates and complexes. The formation is fairly rapid (we could not detect an initial ascending section of the curves using classical UV-VIS technique) and the rate of decomposition is determined by the structure of the amino acid ligand. The complex of the valine showed the fastest decomposition and the reaction was much slower using aspartic acid and histidine. We found that organochromium(III) compounds can be prepared in aqueous medium with considerable stability and the lifetime of the intermediates depends on the ligand and the substrate.

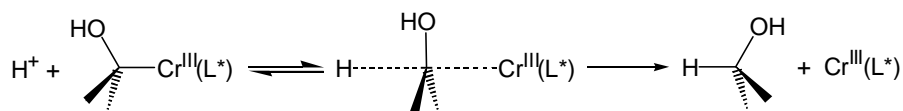
We propose the following mechanism for reduction of ketones with chromium(II) amino acid complexes. The first step is a single electron transfer process when a radical anion (ketyl) is formed and it is rapidly protonated by water:



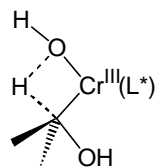
In the following step the radical reacts with the chromium(II) complex and forms the organochromium(III) intermediate:



When the carbon-metal bond is formed the chiral complex approaches the planar radical at one of its enantiotopic surfaces. The configuration of the intermediate is determined when the organometallic bond is formed. The carbon atom in the C–Cr bond reacts readily with electrophilic agents. However, the bond is hydrolyzed slowly by the oxonium ion and because of this reason the intermediates have a long lifetime in aqueous medium. The last step of the reduction of ketones is the heterolysis of the C–Cr bond when the final product, an alcohol is formed.



The intermediate can be hydrolyzed either by bulk water (see above) or by one in the coordination sphere of the chromium(III) as shown below. Thus, these two mechanisms of the hydrolysis may result in retention or inversion of the asymmetric center.



The reduction of oximes proved to be more difficult than the one of the ketones because it requires four electrons, that is, a more complicated mechanism. In reduction of acetophenone oxime with chromium(II) complexes, our first experiments lead to unwanted side products like acetophenone (formed from hydrolysis of the oxime), 1-phenyl-ethanol and several coupling products. After optimization of the reaction (using excess of the reagent and adding the substrate dropwise to the complex) it was possible to obtain the 1-phenyl-ethyl-amine with >95% chemoselectivity. The application of several amino acids as ligands the amine formed with enantiomeric excesses up to 50%. Comparing these results with those obtained in case of the ketones we found that the chiral induction is basically affected by the reduced functional group, too.

Considering the essential role of amino acids in life phenomena and the possibility that transition metal ions might have played a key role in the prebiotic as well as in the early biotic phase of the origin of life, the asymmetric synthesis of amino acids using also amino acids as chiral inductors, might have special importance. We performed reduction of the C=N double bond of oxime precursors of α -amino acids in aqueous medium by chromium(II) complexes of amino acids, using the reaction conditions developed formerly for the aromatic oximes¹⁵³. The reduction of oximes of α -ketophenylacetic, α -keto- β -phenylpropionic and α -ketopropionic acids proceeded up to 90% conversion and 2-30% enantiomeric excess. As reducing agents CrL₂ type complexes of L-alanine, L-valine L-aspartic acid, L-histidine and L-phenylalanine were used. The mechanism of the reaction is probably much more complicated than in the case of the prochiral ketones. Our UV-VIS spectrophotometric measurements demonstrated the presence of the organochromium(III) intermediate in the reduction of the amino acid oximes as well. This means that the reaction undergoes mostly through the basic steps unveiled formerly for the ketones. The reduction of α -ketophenylacetic acid showed increasing enantioselectivity and decreasing conversion with increasing temperature. This rare behavior is reflecting to a complicated mechanism of typically non-linear character — an outstanding characteristic of life phenomena.

Our research group already developed an effective method for carbon-carbon bond formation with chromium(II) complexes in aqueous medium⁸³. In this work we performed the diastereoselective pinacol coupling of several aromatic aldehydes. Our results showed that in carbon-carbon bond formation reaction starting from benzaldehyde the conversion and the asymmetric induction strongly

depends on the amino acid ligand. The most effective one was L-histidine that gave much better chemo- and enantioselectivity (e.e. = 67%) than other amino acids. We investigated the behavior of other aromatic aldehydes with chromium(II) L-histidine complex. In most cases we obtained conversions above 90% and enantiomeric excesses between 30-62%. Starting from literature data and our preparative results we suppose that in an enantioselective coupling reaction the formation of the carbon-carbon bond occurs inside the common (chiral) coordination sphere of two associated organometallic intermediates.

In this work we demonstrated that the chiral information of natural amino acids can be transferred to prochiral molecules using their chromium(II) complexes. Choosing the appropriate amino acid and preparing different complexes we achieved the enantioselective reduction of various functional groups and formation of C-C bonds. With this method amino acids can be used also in the design and synthesis of drugs and biomaterials. Due to the nature of the reagent and the applied conditions this reaction system can be a model of biochemical processes that transfer and multiply chiral information.

6. Irodalomjegyzék

1. Knowles, W.S. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 106-112.
2. Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K., *Nature*, **1995**, *378*, 767-768.
3. Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S., *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1051-1069.
4. Seyden-Penne, J.: *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. John Wiley & Sons Inc., New York, **1995**.
5. Brunner, H.: Formation of C-H Bonds by Reduction of Carbonyl Groups via Hydrogenation with Molecular Hydrogen. In: *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*, 4th Ed., Vol. E21d. (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.) G. Thieme, Stuttgart, New York, **1995**, p. 3945-3966.
6. Toros, S.; Heil, B.; Kollár, L.; Markó, L., *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *197*, 85-86.
7. Zhang, X.; Taketomi, T.; Yoshizumi, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Mashima, K.; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3318-3319.
8. Harada, K.; Munegumi, T.: Reduction of C=X to CHXH by Catalytic Hydrogenation. In: *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 8. (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.) Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 139-158.
9. Izumi, Y.: *Angew. Chem.*, **1971**, *83*, 956-966.
10. Sugimura, T.; Nakagawa, S.; Tai, A.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2002**, *75*, 355-363.
11. Heil, B.; Kvintovics, P.; Tarszabó, L.: *J. Mol. Cat.*, **1985**, *33*, 71-75.
12. Kathó, Á.; Carmona, D.; Viguri, F.; Remacha, C. D.; Kovács, J.; Joó, F.; Orò, L. A.: *J. Organomet. Chem.*, *2000*, *593-594*, 299-306.

13. Davis, A. P.; Brunner, H.: Formation of C-H bonds by reduction of carbonyl groups via hydrosilylation and subsequent hydrolysis. In: *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*. 4th Ed. Vol. E21d. (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.) G. Thieme, Stuttgart, New York, **1995**, p. 4067-4081.
14. Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N.: *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199-2204.
15. Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N.: *Chem. Commun.*, **1981**, 315-317.
16. Corey, E. J.; Helal, C. J.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1986-2012.
17. Midland, M. M.; Morrell, L. A.: Enantioselective reductions. In: *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*. 4th Ed. Vol. E21d. (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.) G. Thieme, Stuttgart, New York, **1995**, p. 4049-4066.
18. Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6709-6716.
19. de Vries, E. F. J.; Brussee, J.; Kruse, C. G.; van der Gen, A.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 377-386.
20. Krohn, K.: Metal Alkoxide Reagents. In: *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*. 4th Ed. Vol. E21d. (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.) G. Thieme, Stuttgart, New York, **1995**, p. 4099-4142.
21. Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.: *Helv. Chim. Acta*, **1992**, 75, 2171-2209.
22. Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagne, M. R.; Muci, A. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9800-9801.
23. Creighton, E. J.; Ganeshie, S. D.; Downing, R. S.; van Bekkum, H.: *J. Mol. Cat. A*, **1997**, 115, 457-472.
24. Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.: *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 500, 1-19.
25. Murakami, N.; Nakijama, T.; Kobayashi, M.: *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1941-1943.
26. Roberts, J. L.; Chan, C.: *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7679-7682.

27. El-Khawaga, A. M.; Hoffmann, H. M. R.: Formation of C-C bonds by the reduction of C-C double bonds and of carbonyl groups with metals ("dissolving metal reduction"). In: *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*. 4th Ed. Vol. E21d. (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.) G. Thieme, Stuttgart, New York, **1995**, p. 3967-3987.
28. Tallec, A.: *Bull. Soc. Chim. France*, **1985**, 743-761.
29. Horner, L.; Degner, D.: *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5889-5892.
30. Brown, D.; Horner, L.: *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 77-87.
31. Gottwald, M.: Formation of C-H bonds via enzyme-catalyzed and biomimetic reductions of carbonyl groups. In: *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*. 4th Ed. Vol. E21d. (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.) G. Thieme, Stuttgart, New York, **1995**, p. 4143-4197.
32. Santaniello, E.; Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A.: *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1071-1140.
33. Heiss, C.; Laivenieks, M.; Zeikus, J. G.; Phillips, R. S.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1659-1666.
34. Quallich, G. J.; Keavey, K. N.; Woodall, T. M.: *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4729-4732.
35. Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 629-631.
36. Ohgo, Y.; Takeuchi, S.; Natori, Y.; Yoshimura, J.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54, 2124-2135.
37. Ohgo, Y.; Tashiro, Y.; Takeuchi, S.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 1549-1551.
38. Waldron, R. W.; Weber, J. H.: *Inorg. Chem.*, **1977**, 16, 1220-1225.
39. Togni, A.; Hayashi, T. (Eds.): *Ferrocenes. Homogenous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*. VCH, Weinheim, **1995**.
40. Ryabov, A. D.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 931-941.
41. Wright, J.; Frambes, L.; Reeves, P.: *J. Organomet. Chem.*, **1994**, 476, 215-217.

42. Schwink, L.; Knochel, P.: *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3711-3714.
43. Kawajiri, Y.; Motohashi, N.: *Chem. Commun.*, **1989**, 1336-1337.
44. Nefedova, M. N.; Mamedyarova, I. A.; Petrovski, P. P.; Sokolov, V. I.: *J. Organomet. Chem.*, **1992**, 425, 125-130.
45. Goldberg, S. I.; Lam, F.-L.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5113-5118.
46. Hutchins, R. O.: Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides. In: *Comprehensive Organic Syntheses*. Vol. 8. Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 25-78.
47. Takai, K.; Katsura, N.; Kunisada, Y.: *Chem. Commun.*, **2001**, 1724-1725.
48. March, J.: *Advanced Organic Chemistry*. 4th Ed. John Wiley & Sons, New York. **1992**, p. 884-885.
49. Hutchins, R. O.; Su, W.-Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P.: *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3412.
50. Martens, J.: Reduction of Imino Groups. In: *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*. 4th Ed. Vol. E21d. (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.) G. Thieme, Stuttgart, New York, **1995**, p. 4199-4238.
51. Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Shimizu, K.; Ito, K.: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1990**, 1, 1859-1863.
52. Landor, S. R.; Sonola, O. O.; Tatchell, A. R.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, **1974**, 1902-1904.
53. Kellogg, R. M.: Reduction of C=X to CHXH by Hydride Delivery from Carbon. In: *Comprehensive Organic Syntheses*. Vol. 8. Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 79-106.
54. Huffman, J.W.: Reduction of C=X to CHXH by Dissolving Metals and Related Methods. In: *Comprehensive Organic Syntheses*. Vol. 8. Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 107-127.
55. Colquhoun, H. M.; Holton, J.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V.: Formation of Carbon-Carbon Bonds. In: *New Pathways for Organic Synthesis*. Plenum Press, New York, **1984**, p. 9-65.
56. Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayar, N. K.: *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 519-564.

-
57. Bruer, H.-J.; Haller, R.: *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *51*, 5227-5230.
 58. Zweig, JS; Luche, JL; Barreiro, E; Crabbe, P: *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *28*, 2355-2358.
 59. Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Bastani, B.; Crass, G.; Daum, H.; Doerr, H.; DuPreez, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; Nuessler, C.; Oei, H.-A.; Schmidt, M.: *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 301-325.
 60. Mukiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1455-1460.
 61. Sugimoto, K.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C.: *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2322-2323.
 62. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A.: *Angew. Chem.*, **1999**, *38*, 3357-3361.
 63. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A.: *Angew. Chem.*, **2000**, *39*, 2327-2330.
 64. Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 1140-1141.
 65. Puglisi, V. J.; Clapper, G. L.; Evans, D. H.: *Anal. Chem.*, **1969**, *41*, 279-282.
 66. Hirao, T.; Hatano, B.; Imamoto, Y.; Ogawa, A.: *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7665-7667.
 67. Svatoš, A.; Boland, W.: *Synlett*, **1998**, 549-551.
 68. Groth, U.; Jeske, M.: *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 586-588.
 69. Christensen, T. B.; Riber, D.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T.: *Chem. Commun.*, **1999**, 2051-2052.
 70. Gansäuer, A.: Highly diastereoselective titanocene catalysed pinacol coupling. *Synlett*, **1997**, 363-364.
 71. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Morganti, S.; Umani-Ronchi, A.: *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1997-2000.
 72. Matsubara, S.; Hashimoto, Y.; Okano, T.; Utimoto, K.: *Synlett*, **1999**, 1411-1412.
 73. Enders, D.; Ullrich, E. C.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3861-3865.
 74. Bensari, A.; Renaud, J.-L.; Riant, O.: *Organic Letters*, **2001**, *3*, 3863-3865.

75. Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, H.: *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3829-3830.
76. Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3179-3181.
77. Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H.: *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5281-5284.
78. Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5644-5646.
79. Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6048.
80. Fürstner, A.; Shi, N.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12349-12357.
81. Fürstner, A.: *Pure and Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 1071-1076.
82. Gyarmati, J.: Szelektív szintézis biomimetikus körülmények között krómorganikus koordinációs kémiai szabályozással. Ph.D. értekezés, Debreceni Egyetem, TTK, **2000**.
83. Micskei, K.; Kiss-Szikszai, A.; Gyarmati, J.; Hajdu, C.: *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7711-7713.
84. Coppola, G. M.; Schuster, H. F.: *Asymmetric Synthesis*. Wiley, New York, **1987**.
85. Drauz, V. K.; Kleemann, A.; Martens, J.: *Angew. Chem.*, **1982**, *94*, 590-613.
86. Studer, A.: *Synthesis*, **1996**, 793-815.
87. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.: *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615-1621.
88. Asami, M.; Mukaiyama, T.: *Heterocycles*, **1979**, *12*, 499-502.
89. Nagawa, M.; Nakao, H.; Watanabe, K.-I.: *Chem. Lett.*, **1985**, 391-394.
90. Rhyoo, H. Y.; Yoon, Y.-A.; Park, H.-J.; Chung, Y. K.: *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5045-5048.
91. Ho, T. L.: *Synthesis*, **1979**, 1-20.
92. Wessjohann, L. A.; Scheid, G.: *Synthesis*, **1999**, 1-36.
93. Hodgson, D. M.: *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *476*, 1-5.
94. Micskei, K.; Gyarmati, J.; Kovács, G.: *Chimia*, **1997**, *51*, 463.

-
95. Micskei, K.; Gyarmati, J.; Kovács, G.; Makleit, S.; Simon, C.; Szabó, Z.; Marton, J.; Hosztafi, S.; Reinke, H.; Drexler, H.-J.: *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 149-153.
 96. Kovács, Gy.; Gyarmati, J.; Somsák, L.; Micskei, K.: *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1293-1296.
 97. Kovács, G.; Tóth, K.; Dinya, Z.; Somsák, L.; Micskei, K.: *Tetrahedron*, **1999**, 55, 5253-5264.
 98. Kovács, G.; Micskei, K.: *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 9055-9056.
 99. Li, C. J.: *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2023-2035.
 100. Lubineau, A.; Augé, J.; Queneau, Y.: *Synthesis*, **1994**, 741-760.
 101. Lindström, U. M.: *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 2751-2772.
 102. Otto, S.; Boccaletti, G.; Engberts, J. B. F. N.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4238-4239.
 103. Otto, S.; Engberts, J. B. F. N.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6798-6806.
 104. Jones, J. B.: Reduction of C=X to CHXH Using Enzymes and Microorganisms. In: *Comprehensive Organic Syntheses*. Vol. 8., Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 183-209.
 105. Kikuchi, J.-I.; Zhang, Z.-Y.; Murakami, Y.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5383-5384.
 106. Harada, K.; Kataoka, Y.: *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2103-2106.
 107. Osawa, M.; Hatta, A.; Harada, K.; Suetaka, W.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, 49, 1512-1516.
 108. Yamada, S.; Hashimoto, S.: *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 13, 997-1000.
 109. Harada, K.: *Nature*, **1963**, 200, 1201.
 110. Oku, J.-I.; Inoue, S.: *Chem. Commun.*, **1981**, 229-230.
 111. Pályi, G.; Zucchi, C.; Caglioti, L. (Eds.): *Advances in BioChirality*. Elsevier, Amsterdam. **1999**.
 112. Frank, F. C.: *Biochim. et Biophys. Acta*, **1953**, 11, 459-463.
 113. Országh, I.; Beck, M.: *Magy. Kém. Foly.*, **1980**, 86, 248-252.
 114. Alberts, A. H.; Wynberg, H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 7265-7266.

115. Shibata, T.; Yonekubo, S.; Soai, K.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 659-661.
116. Soai, K.; Shibata, T.; Sato, I.: *Acc.Chem.Res.*, **2000**, *33*, 382-390.
117. Soai, K.; Osanai, S.; Kadowaki, K.; Yonekubo, S.; Shibata, T.; Sato, I.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11235-11236.
118. Sato, I.; Kadowaki, K.; Soai, K.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 1510-1512.
119. Sato, I.; Omiya, D.; Tsukiyama, K.; Ogi, Y.; Soai, K.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1965-1969.
120. Gyarmati, J.; Hajdu, C.; Dinya, Z.; Micskei, K.; Zucchi, C.; Pályi, G.: *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *586*, 106-109.
121. Brunner, H.; Kürzinger, A.: *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *346*, 413-424.
122. Ratković, Z. R.; Somsák, L.; Micskei, K.; Zucchi, C.; Pályi, G.: *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *637-639*, 813-819.
123. Kiss, E.: 1,2-Diketonok szelektív redukciója Cr(II)-komplexekkel. Diplomamunka, Debreceni Egyetem, TTK, **2002**.
124. Kochi, J. K.; Davis, D. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5264-5271.
125. Bakač, A.; Butkovič, V.; Espenson, J. H.; Marceč, R.; Orhanovič, M.: *Inorg. Chem.*, **1986**, *25*, 2562.
126. Huston, P.; Espenson, J. H.; Bakač, A.: *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 4826-4830.
127. Espenson, J. H.: *Acc.Chem.Res.*, **1992**, *25*, 222-227.
128. Espenson, J. H.: Reactions and Reaction Mechanisms of Organochromium(III) Complexes. In: *Advances in Inorganic and Bioinorganic Mechanisms*. Vol. 1. (Ed: Sykes, A. G.) Academic Press, New York, **1982**, p. 1-63.
129. Sevčík, P.; Cieker, J.: *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1973**, *38*, 2855.
130. Bushey, W. R.; Espenson, J. H.: *Inorg. Chem.*, **1977**, *16*, 2772-2776.
131. Rotman, A.; Cohen, H.; Meyerstein, D.: *Inorg. Chem.*, **1985**, *24*, 4158-4164.
132. Gaede, W.; van Eldik, R.; Cohen, H.; Meyerstein, D.: *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 1997.

-
133. Ogino, H.; Shoji, M.; Abe, Y.; Shimura, M.; Shimoi, M.: *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 2542-2546.
134. Abe, Y.; Ogino, H.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 56-60.
135. Shi, S.; Espenson, J. H.; Bakač, A.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 1841-1846.
136. Balachander, N.; Wang, S.-S.; Sukenik, C. N.: *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4849-4852.
137. Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z.: *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1745-1756.
138. Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z.: *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1757-1768.
139. Boivin, J.; Fouquet, E.; Schiano, A.-M.; Zard, S. Z.: *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1769-1776.
140. Kövér, A.: Szelektív szén-szén kötés kialakítása vizes közegben. Diplomamunka, Debreceni Egyetem, TTK, **2001**.
141. Booth, H. S.: Chromous Acetate. In: *Inorganic Syntheses*. Vol. 1. (Ed: Booth, H. S.) McGraw-Hill Book Company, New York and London, **1939**, p. 122-124.
142. Micskei, K.; Debreczeni, F.; Nagypál, I.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1983**, 1335-1338.
143. Marchis, V.: Oximok kemo- és sztereoszelektív redukciója Cr(II)-reagensekkel. Diplomamunka, Debreceni Egyetem, TTK, **2001**.
144. Mona, A.: Szén-szén kötés szelektív kialakítása króm(II)aminosavkomplexekkel. Diplomamunka, Debreceni Egyetem, TTK, **2002**.
145. Zékány, L.; Nagypál, I.: *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*. (Ed: Leggett, D. J.) Plenum Press, New York, **1985**, p. 291-353.
146. Farooq, O.; Malik, A. U.; Ahmad, N.: *J. Electroanal. Chem.*, **1970**, 24, 233-236.
147. Kiss, T.: Complexes of amino acids. In: *Biocoordination Chemistry: Coordination Equilibria in Biologically Active Systems*. 1st Ed. (Ed: Burger, K.) Ellis Horwood, New York, **1990**, p. 57-134.
148. Micskei, K.; Nagypál, I.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1986**, 2721-2723.

149. Mui, K. K.; McBryde, W. A. E.; Nieboer, E.: *Can. J.Chem.*, **1974**, *52*, 1821.
150. Marfey, P.: *Carlsberg Res. Commun.*, **1984**, *49*, 591-596.
151. Szókán, G.; Hadfi, S.; Krizsán, K.; Liembeck, A.; Krecz, I.; Almás, M.; Somlai, C.: *J. Liquid Chrom.*, **1994**, *17*, 2759-2775.
152. Patonay, T.; Hajdu, C.; Jekő, J.; Lévai, A.; Micskei, K.; Zucchi, C.: *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1373-1374.
153. Micskei, K.; Holczknecht, O.; Hajdu, C.; Patonay, T.; Marchis, V.; Meo, M.; Zucchi, C; Pályi, G.: *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *682*, 143-148.

Függelék

Az értekezésben előforduló rövidítések jegyzéke

Ala	L-alanin
Asn	L-aszparagin
Asp	L-aszparaginsav
DMF	N,N-dimetil-formamid
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
Glu	L-glutaminsav
Gly	glicin
His	L-hisztidin
IDA	imino-diecetsav
Leu	L-leucin
Lys	L-lizin
NTA	nitrilo-triecetsav
Phe	L-fenil-alanin
Pro	L-prolin
THF	tetrahidro-furán
<i>t</i> Leu	L- <i>terc</i> -leucin (L-2-amino-3,3-dimetil-butánsav)
TMSCl	trimeti-szilil-klorid
Trp	L-triptofán
Val	L-valin

Köszönetnyilvánítás

Dolgozatom elkészítésében nyújtott segítségükért őszinte köszönettel tartozom:

Dr. Micskei Károly

témavezető

egyetemi docens

DE, TTK, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

Prof. Pályi Gyula

egyetemi tanár

University of Modena, Department of Chemistry, Olaszország

Prof. Ludger A. Wessjohann

egyetemi tanár

Institute of Plant Biochemistry, Halle, Németország

Dr. Patonay Tamás

egyetemi docens

DE, TTK, Szerves Kémiai Tanszék

Dr. Claudia Zucchi

University of Modena, Department of Chemistry, Olaszország

Dr. Zoran Ratković

University of Kragujevac, Szerbia

Dr. Dinya Zoltán

tudományos főmunkatárs

DE, MTA Antibiotikumkémiai Kutatócsoport

Dr. Jekő József

ICN-Alkaloida Rt., Tiszavasvári

Dr. Lévai Albert
egyetemi docens
DE, TTK, Szerves Kémiai Tanszék

Dr. Fred Stevens
Insitute of Plant Biochemistry, Halle, Németország

Kiss-Szikszai Attila
Ph.D. hallgató
DE, TTK, Szerves Kémiai Tanszék

Henri S. Schrekker
Ph.D. hallgató
Insitute of Plant Biochemistry, Halle, Németország

Holczknecht Orsolya
okleveles vegyész

Kövér Andrea
okleveles vegyész

Marchis Valér
okleveles vegyész, kémiantanár

Milena Meo
okleveles vegyész

Mona Anikó
okleveles vegyész

Biró Istvánné
vegyésztechnikus
DE, TTK, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

Vonza Ilona
vegyésztechnikus
DE, TTK, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

Martina Lerbs
vegyésztechnikus
Insitute of Plant Biochemistry, Halle, Németország