

SZELEKTÍV SZINTÉZISMÓDSZEREK KIFEJLESZTÉSE VIZES KÖZEGBEN ÁTMENETIFÉM-KOMPLEXEK JELENLÉTÉBEN

1. Bevezetés.....	1
2. A <i>Nozaki-Hiyama</i> reakció módosítása: szén-szén kötés enantioszelektív kialakítása.....	2
3. Szénhidrátok anomer centrumának reaktivitása Cr(II) komplexek jelenlétében.....	3
4. Természetes aminosavak királis információjának átadása Cr(II) komplexeikkel.....	4
5. A királis információ sokszorozása: a Soai-reakció tanulmányozása.....	5

1. Bevezetés

A Debreceni Egyetemen az elmúlt másfél évtizedben kutatásainkat annak szellemében folytattuk, hogy a szerves szintézismódszerek fejlesztésébe a biológiai folyamatok megismerése során szerzett egyszerű tapasztalatokat beépítsük. Olyan szintézismódszerek kifejlesztését tűztük ki célul, amelyek vizes (vizes-oldószerkelezes) közegben, közel semleges enyhe reakciókörülmények között, szobahőmérsékleten hatékonyan működnek. A reakciókhoz olyan átmenetifémion tartalmú reagenseket terveztünk, amelyek természetes származású ligandumai (pl. aminosavak) könnyen hozzáférhetők, *in situ* vizes közegben előállíthatók.

Kutatásaink során megállapítottuk, hogy az alacsony oxidációs állapotú átmenetifémionok közül a króm(II)-ion és komplexei alkalmasak a "biomimetikus" szintézisek reagenseiként. A reakciók szabályozásában, a kívánt szelektivitás elérésében kulcsszerepet játszanak a kialakuló és a felbomló fémorganikus kötések és a fémion koordinációs szféráját betöltő ligandumok. A reakciók szabályozásánál nincs lehetőség az oldószer, a hőmérséklet, a sav-bázis erősség (pH) számottevő változtatására és korlátozott a szerves szintézisek klasszikus reagenseinek alkalmazhatósága is. A szabályozás eszközéül leginkább a fémionok, a ligandumok minőségét és mennyiségét valamint a reakciókinetikai paramétereket használhatjuk. Az általunk kidolgozott szintézismódszerek várhatóan biológiailag aktív molekulák előállításánál, természetes molekulák totálszintézisének részlépéseinél alkalmazhatók a korábbi módszereknél nagyobb hatékonysággal.

A kutatómunkát a Debreceni Egyetemen Dr. Somsák László egyetemi tanár által vezetett szénhidrátkémiai kutatócsoporttal együttműködve végeztem a szénhidrátszármazékok anomer centrumán végzett szintézismódszerek fejlesztésének témakörében.

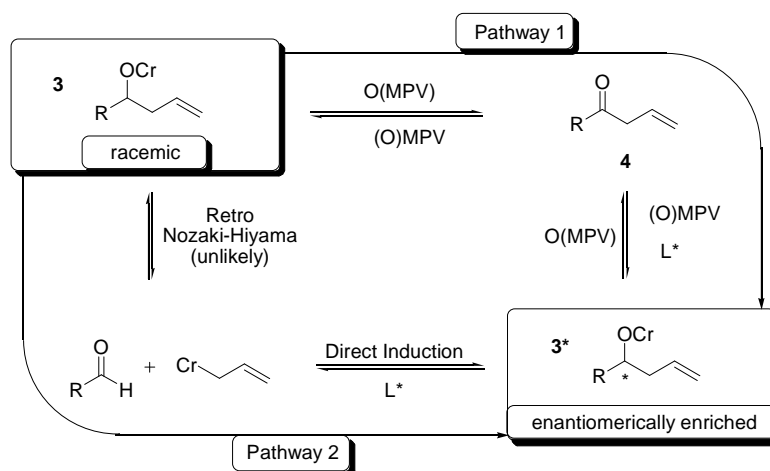
A kutatást nemzetközi együttműködés keretében is folytattuk. Egyik célunk a szén-szén kötések kialakítására alkalmas *Nozaki-Hiyama* reakció enantioszelektív megvalósítása

volt. (Prof. Ludger A. Wessjohann, Leibniz-Institute of Plant Biochemistry, Halle, Németország).

Az enantioszelektív autokatalízis törvényszerűségeinek feltárásához kapcsolódó kutatásokat Prof. Pályi Gyula (University of Modena, Department of Chemistry, Modena, Olaszország) és munkatársaival már évek óta folytatott kutatási együttműködésünk keretében végeztük.

2. A Nozaki-Hiyama reakció módosítása: szén-szén kötés enantioszelektív kialakítása

A Nozaki-Hiyama reakció a modern szintetikus szerves kémia enyhe körülmények között végzett egyik legeredményesebb, szén-szén kötés szelektív kialakítására alkalmas reakciója. A szigorúan vízmentes körülmények között, CrCl_2 -al végzett reakciók aldehidek és aktivált halogénszármazékok kapcsolására alkalmasak. Korábbi, az OTKA által támogatott kutatásunk eredményeként a fenti reakciót semleges-vizes közegben is alkalmassá tettük szén-szén kötés kialakítására (K. Micskei *et al. Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7711.). Az előzményekkel összhangban célkitűzésünk volt a Nozaki-Hiyama reakció enantioszelektív megoldásának kidolgozása.



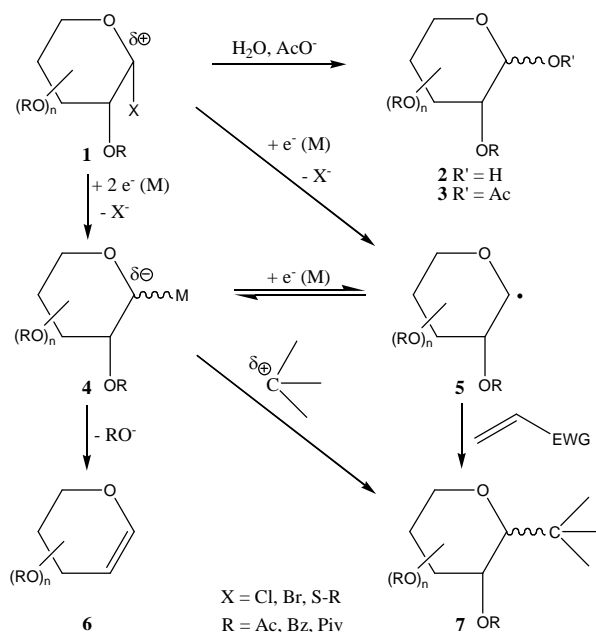
1. Ábra

Nemzetközi együttműködés keretében (Leibniz-Institute of Plant Biochemistry, Halle, Németország) elsők között sikerült megvalósítanunk a szén-szén kötés enantioszelektív kialakítását (K. Micskei, L. A. Wessjohann *et al., Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 731.), igaz még nem vizes közegben. Tapasztalataink szerint oxidációs-redukciós egyensúly játszik alapvető szerepet az enantioszelektív Nozaki-Hiyama reakcióban (1. Ábra). A reakciót gyakran kíséri oxidációs melléktermék, így pl. allil-ke-ton képződése. Megállapítottuk, hogy ennek kialakulása *Oppenauer-(Meerwin-Ponndorf-Verley)* mechanizmussal értelmezhető.

Enantiomertiszta ligandum hatására a racém króm(III) homoallil alkohol intermedierekben enantiomerfőlölséget tudunk kialakítani (e.e.=32%). Vizsgálataink azt támasztották alá, hogy az OMPV oxidációs-redukációs egyensúly nem csak magában a *Nozaki-Hiyama* reakcióban, hanem annak enantioszelektív megoldásában is kulcsszerepet játszik.

3. Szénhidrátok anomer centrumának reaktivitása Cr(II) komplexek jelenlétében

Korábbi, az OTKA által támogatott kutatásaink eredményeként megmutattuk, hogy a króm(II) komplexek vizes közegben alkalmasak gyökök generálására szénhidrátok anomer centrumán (**5**), ami a reakciókörülményektől függően szén-szén kötés kialakítását (**7**) vagy cukorkróm(III) komplex intermediereken (**4**) keresztül eliminációt ($E1_{cb}$) eredményez. (K. Micskei, L. Somsák *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1293; *Tetrahedron*, **1999**, 55, 5253; *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 225.). Mivel a kísérletek során a gyököt glikozil-halogenidekből (R: Cl, Br) állítottuk elő, melyek hidrolitikus stabilitása csekély, ezért előállítottuk a vizes közegben stabil, az anomer centrumon szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát származékokat. Bizonyítottuk, hogy ezek is alkalmasak gyökök generálására króm(II) komplexekkel és a króm(III)organikus intermediereken keresztül glikált (**6**) eredményez (K. Micskei, L. Somsák *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6117–6120.).



2. Ábra

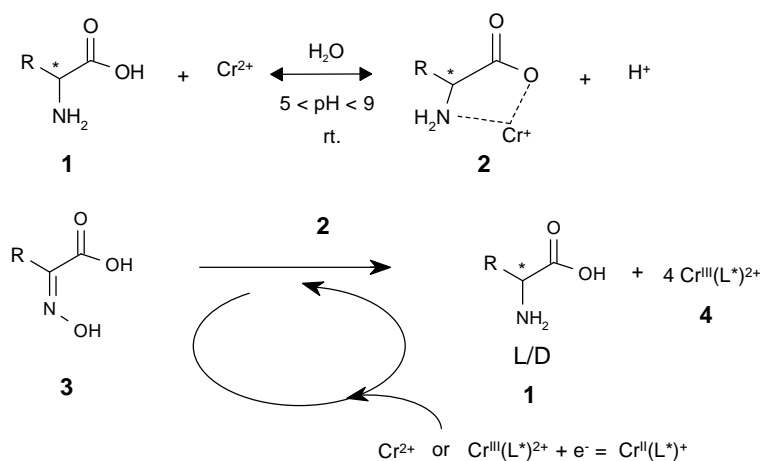
Kutatási tervünkkel összhangban megvalósítottuk szén-szén kötés kialakítását neutrális, vizes közegben, szénhidrátok anomer centrumán, Cr(II) komplexek jelenlétében. (K. Micskei, Somsák *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7351-7353.). Megállapítottuk, hogy a

fémorganikus intermedier (4) kialakulását glikozil-gyök (5) képződése előzi meg, így a reakció megfelelő irányításával lehetőség volt a gyök befogására vagy a szén-fém kötésre történő addícióra. A szénhidrátváz és a króm(II) komplexek szerkezetének függvényében olyan reaktáns intermediereket alakítottunk ki, amelyek megfelelően választott szubsztrátumokkal (pl. reaktív alkének, karbonilvegyületek) a kívánt szerkezetű C-glikozid (7) képződéséhez vezettek.

4. Természetes aminosavak királis információjának átadása Cr(II) komplexeikkel

A természetes aminosavak molekuláris szintű homokiralitása és az általuk felépített élő szervezetek szimmetriaviszonyai közötti kapcsolat jól ismert. Kémiai szempontból továbbra is nyitott kérdésnek tekinthetők a prebiotikus időszakban zajló, a későbbi biológiai önszerveződés irányába mutató enantioszelektív reakciók. Ezen a területen az elmúlt években áttörést jelentett Soai munkássága, aki bizonyította, hogy kémiai reakciókban lehetőség van a királis információ autokatalitikus jellegű erősítésére. Az általa tanulmányozott kémiai rendszer csak nagyon speciális feltételek mellett (cinkorganikus vegyületek, tökéletesen vízmentes oldószer, alacsony hőmérséklet stb.) képes erősítésre. Ezek tükrében különösen aktuális lehet egy aminosav alapú kémiai modellreakció megalkotása, amelyben a királis információ aminosavról terjed aminosav képződése során.

E fejezetében arra kívántunk választ adni, hogyan sokszorozható meg természetes aminosavak királis információja. Korábbi, OTKA által támogatott kutatásaink eredményeként (K. Micskei *et al.*, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 682, 143.) sikerült egy olyan reakciórendszert kialakítanunk, amelyben az aminosav királis információját hordozó Cr^{II}L* komplex (2) egy újabb aminosav képződését (1) eredményező reakcióban enantiomerfőléleg indukálva vesz részt. Az eddigi eredményeink alapján megvan a lehetőség arra, hogy a prokirális szubsztrátra (3) (pl. oxim-származékok) nézve katalitikus mennyiségű aminosav komplex növelje a teljes kiralitást, a királis aminosavak mennyiségét (1).



3. Ábra

A modellrendszerünkhöz kapcsolódó további kísérleti információk bővítéséhez változatos szerkezetű oximokat állítottunk elő, és vizsgáltuk króm(II) aminosav komplexekkel végzett redukcióját (K. Micskei, *et al.*, *Chirality*, **2005**, *17*, 511.). Megállapítottuk, hogy a természetes aminosavak komplexei jó kemoszelektivitással alakítják át az oximokat aminokká. Minden vizsgált aminosav komplex képes, bár különböző mértékben átadni királis információját. A kapott enantiomerfeleslegek nagyságát (2-50% e.e.) és irányát (R/S) a szubsztrátok szerkezete és az induktor aminosav minősége változatosan befolyásolta.

E kutatási részterület eddigi irodalmi és saját eredményeit „*Chromium(II) Complexes of Natural Amino Acids in Enantioselective Reactions*” cím alatt könyvfejezetben foglaltuk össze (K. Micskei, *et al.*, *New Developments in Organometallic Chemistry Research*, **2006**, Chapter 4, 91.).

5. A királis információ sokszorozása: a Soai-reakció tanulmányozása

Az aminosavak királis információjának sokszorozásához kapcsolódó kutatásaink során nyilvánvalóvá vált, hogy számottevő áttörés akkor várható, ha enantioszelektíve nemlineáris erősítés érhető el. A biológiai kiralitás eredetének, valamint egyes gyakorlati célú enantioszelektív szintézisek lehetőségének vizsgálata kapcsán felmerült az úgynevezett királis amplifikáció lehetősége. Ez lényegét tekintve olyan folyamat, melyből több mol enantiomer felesleget kapunk, mint amennyit bevittünk. Ideális esetben a „bevitt” (kevesebb) és a „kapott” (több) kiralitás ugyanazon anyagtól származik – ekkor a rendszert királisan autokatalitikusnak mondjuk.

Mind a mai napig, legjobb tudásunk szerint egyetlen ilyen reakció ismeretes, a *Soai-reakció* (Soai, K. *et al.*, *Nature*, **1995**, *378*, 767-768.). E reakció *N*-heterociklikusok α -aldehid-csoportjának cink-dialkil (általában di-izopropil) vegyülettel való alkilezése, ami heteroaril-izopropil-*sec.*-alkoholokat eredményez. A „királis autokatalízist” ezen alkohol végzi, valószínűleg a fémorganikus reagens Zn atomjaihoz koordinálva, bonyolult kinetikai feltételeknek eleget téve. Érdeemes megemlíteni, hogy ezen feltételek körvonalazására azután került sor, hogy Soai és munkacsoportja e rendkívül érdekes jelenséget megtalálta. A Soai csoport a reakció minden királis hozzátét, illetve aszimmetrikus fizikai behatás nélkül mutatott viselkedését vizsgálva kísérletet tettek a legszigorúbban megfogalmazott „abszolút aszimmetrikus szintézis” megvalósítására. E kísérletek első eredményeit 2003-ban publikálták (Soai, K. *et al.*, *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 185-188.).

A kutatásunk célja az enantioszelektív autokatalízis törvényszerűségének mélyebb megismerése volt. Ennek érdekében a Soai reakció mellett újabb autokatalitikus reakció létrehozásának feltételeit kívántuk kidolgozni. Fel kívántuk tárni azokat a már ismert enantioszelektív reakciókat, melyek mechanizmusában benne rejlik az „autokatalízis” lehetősége. A jelen pályázat öt évvel ezelőtt kitűzött céljai még nem tartalmazták kiemelten az enantioszelektív autokatalízis tanulmányozását, de az elmúlt évek friss eredményei nélkülözhetetlenné tették a 3. fejezethez kapcsolódó célkitűzéseink megvalósításához.

Az elméleti munka fő célja az volt, hogy feltárjuk a jövőbeli kísérletek tervezéséhez szükséges ismereteket. Elkészítettük a rendelkezésre álló kísérleti eredmények felhasználásával a királis autokatalízis egy empirikus leírását (K. Micskei, G. Pályi *et al. J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 5982.), ami egyszerű összefüggést teremt a kiindulási enantiomerfölösleg, az autokatalitikus lépések száma és a megnövekedett enantiomerfölösleg között. Bemutattuk azt az empirikus formulát is (K. Micskei, G. Pályi *et al. Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2960; K. Micskei, L. Caglioti *et al. Viva Origino (Japan)*, **2007**, in press.) amely alkalmas királis induktor hozzáadása nélkül is abszolút enantioszelektív erősítést elérni. Rámutattunk arra, hogy a racemátok klasszikus megközelítése épp a Soai-reakció felfedezése miatt pontosítandó, mivel a statisztikus fluktuáció miatt a két enantiomer molekula száma nem azonos (Micskei K., Pályi Gy. és mtsi., *Magyar Kémikusok Lapja*, **2005**, *1*, 17; K. Micskei, G. Pályi *et al., Viva Origino (Japan)*, **2006**, *34*, 62.). Elvégeztük a rendelkezésre álló kísérleti eredmények statisztikus elemzését (K. Micskei, B. Barabas *et al. J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, 11506-11510; K. Micskei, M. Maioli *et al. J. Math. Chem.*, **2007**, in press.) és megállapítottuk, hogy a két enantiomer (*R/S*) képződésében *S* preferencia jelentkezik, ami az ehhez vezető reakcióút paritás-sértését jelentheti.