

KÖRNYEZETKÍMÉLŐ KATALITIKUS RENDSZEREK FEJLESZTÉSE PROKIRÁLIS KETONOK ASZIMMETRIKUS TRANSZFER HIDROGÉNEZÉSÉRE

Kolcsár Vanessza Judit

Doktori értekezésének tézisei

Témavezető: Dr. Szőllősi György tudományos tanácsadó
ELKH-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport



ELKH
Eötvös Loránd
Kutatói Hálózat

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar
Kémia Doktori Iskola
Szerves Kémiai Tanszék
ELKH-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

Szeged

2022

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS

Napjainkban a forgalomba kerülő gyógyszerkészítmények közel 95%-a királis hatóanyagot tartalmaz. Az optikailag aktív vegyületek enantiomerei azonban eltérő hatást fejthetnek ki, így enantioszelektív előállításuk a szintetikus kémia egyik alapvető folyamata. A rezolválás és királis kiindulási anyagok használata elavult módszereknek tekinthetők a kis mennyiségű kiralitásforrás alkalmazásával végrehajtható, nagyhatékonyságú katalitikus folyamatok mellett. Az optikailag aktív vegyületek közül kiemelkedő jelentőséggel bírnak a királis alkoholok, melyek számos gyógyszeripari készítmény intermediereként használhatók. Erre kiváló példa az *(R)*-3',5'-bisz(trifluormetil)-fenil-etanol, mely fontos építőeleme a kemoterápiás kezelések, vagy posztoperatív időszak során fellépő hányingercsillapító aprepitant hatóanyagának. Ehhez hasonló, változatos szerkezetű alkoholok előállítását teszik lehetővé a fémkomplexek által katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezések. E célra az elmúlt évtizedekben kiemelkedő eredményekkel alkalmaztak szintetikus ligandumokat sztereoszelektív katalizátorok előállítására, azonban a környezetvédelem és fenntarthatóság megköveteli a módszerek újragondolását, továbbfejlesztését. A környezetkímélő megvalósítások felé új utakat nyithatnak a természetes eredetű, biológiailag lebomló királis ligandumok, olcsó, káros melléktermék képződése nélkül reagáló komponensek, valamint a zöld kémia alapelveinek megfelelő oldószerek használata. Mindemellett, egyre nagyobb teret hódítanak a szintetikus folyamatok körében, az alternatív energiaközlési módszerek, melyek nem csak a reakcióidő lényeges rövidítését teszik lehetővé, hanem sok esetben oldószer alkalmazása nélkül biztosítanak kiváló eredményeket.

A szakirodalom részletes ismeretének tükrében munkánk elsődleges célja egy környezetkímélő katalitikus rendszer kifejlesztése, mely során vizes közegben alkalmazhatunk természetes eredetű, biokompatibilis kiralitásforrást. Könnyű hozzáférhetőségének és előnyös szerkezeti tulajdonságainak köszönhetően, a kitin dezacilezésével nyerhető kitozánt választottuk a királis ligandum szerepének betöltésére. Célunk volt a Ru-komplex és a katalitikus ciklus megismerése mellett az optimális reakciókörülmények megtalálásával egy olyan katalitikus rendszer fejlesztése, melyben változatos szerkezetű, optikailag tiszta alkoholok állíthatók elő. A környezetkímélő megvalósítás érdekében nem csak a vizes közeg alkalmazása volt célunk, hanem a reakciókat alternatív energiaközlés segítségével is terveztük végrehajtani, ezzel lényegesen csökkentve a szükséges reakcióidőt és oldószermennyiséget.

2. KÍSÉRLETI RÉSZ

A vizsgálatok során kereskedelmi forgalomban kapható reaktánsokat alkalmaztunk, a további szükséges kiindulási ketonokat, alkoholokat, valamint a kitozán polimereket szakirodalom alapján állítottuk elő. A mágneses kevertetéssel végrehajtott aszimmetrikus transzfer hidrogénezéseket (deuterálásokat) és oxidatív kinetikus rezolválásokat zárható üvegreaktorokban végeztük el, míg a mechanokémiai kivitelezéshez Retsch MM 400 rázómalmost alkalmaztunk. A reakcióidő letelte után, mindkét módszer esetén etil-acetáttal választottuk el a termékeket a reakcióelegytől, melyek minőségi és mennyiségi analízisét GC-MSD és GC-FID segítségével hajtottuk végre. A konverziókat és az enantiomerek arányát GC-FID kromatogramok alapján határoztuk meg $\pm 1\%$ reprodukálhatósággal. Az alkoholokat oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással nyertük ki. A tisztított termékeket ^1H , ^2H és ^{13}C NMR vizsgálatokkal analizáltuk. Az előre előállított komplexet SEM, SEM-EDX és IR-spektroszkópia segítségével vizsgáltuk, az oldatban készített prekatalizátort pedig ^1H NMR spektroszkópiával analizáltuk.

20 cm³ térfogatú, megfelelő hőmérsékletre melegített olajfürdőbe merített üvegreaktorban hajtottuk végre a kitin dezacilezését, a kapott termékek dezacilezettségi fokát ^1H NMR, IR és UV-Vis spektroszkópia segítségével határoztuk meg. A polimerek átlagos molekulatömegét viszkozimetriás mérések, kristályossági fokát és látszólagos kristálméretét pedig XDR alapján számoltuk ki.

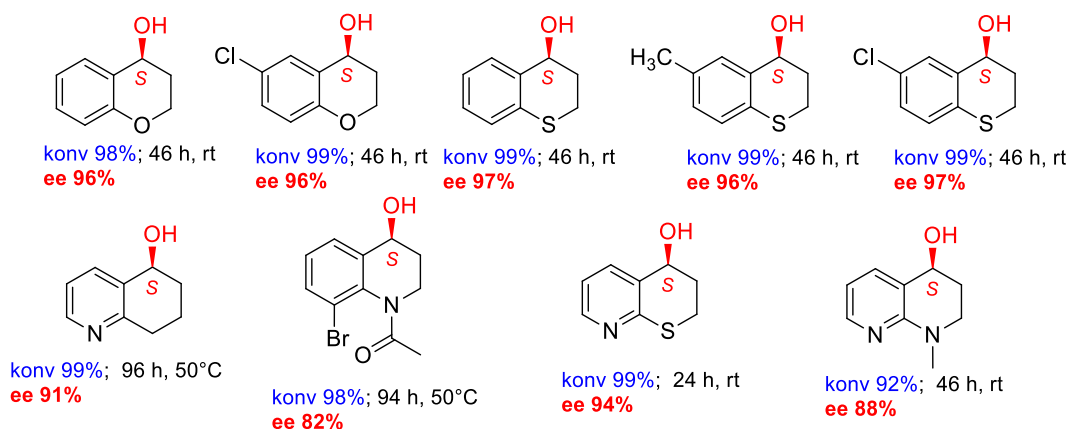
3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

T1. Kifejlesztettünk egy környezetkímélő katalitikus rendszert kitozán királis ligandum alkalmazásával acetofenon-származékok és karbociklusos ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésére.

Bár a kitozánt már számos katalitikus ciklusban alkalmazták, sok esetben mindössze hordozóként volt jelen, vagy csak szerkezetileg módosított származékai bizonyultak hatékonynak. Munkánk során elsőként sikeresen hajtottuk végre változatos acetofenon-származékok Ru-katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezését vizes közben, HCOONa hidrogén donor jelenlétében, kitozánt alkalmazva királis ligandumként, a polimer további módosítása nélkül. A transzfer hidrogénezések során a kiindulási anyagok körét kiterjesztettük karbociklusos ketonokra, mely vizsgálatok jól mutatják a gyűrű kedvező hatását az enantiodifferenciálásra [1].

T2. Sikeresen alkalmaztuk a Ru(II)-kitozán katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezést optikailag aktív heterociklusos alkoholok előállítására.

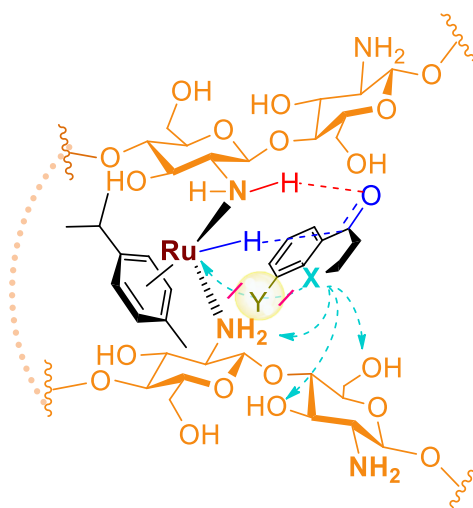
Kiemelkedő eredményeket értünk el 4-kromanon és 4-tiokromanon származékainak reakcióiban a természetes eredetű királis ligandum alkalmazásával, mely teljes konverzió mellett akár 97%-os enantiomerfelesleget biztosított [1]. Szintén sikeresnek bizonyult a kinolinon-származékok vizes közegű transzfer hidrogénezése, valamint az általunk előállított, két heteroatomot tartalmazó biciklusos ketonok is kiváló eredményekkel redukálhatók ebben a rendszerben (**1. ábra**). Fontos megjegyezni, hogy ez utóbbiakkal hasonló szerkezetű aminoszerek enantioszelektív előállítására ezideáig csak enzimkatalizált reakciókban volt lehetőség [2].



1. ábra Heterociklusos ketonok Ru(II)-kitozán katalizált transzfer hidrogénezésében elért kiemelkedő eredmények

T3. Feltérképeztük a Ru(II)-kitozán komplex szerkezetét és működési mechanizmusát.

A változatos szerkezetű ketonokkal elért eredmények alapján következtettünk az átmeneti állapotban kialakuló kölcsönhatásokra. Eredményeink jól mutatták, hogy a karbociklusos ketonok merev szerkezete elősegítette az enantiodifferenciálást. A heterociklusos ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében elért kiváló eredmények arra engednek következtetni, hogy a heteroatom másodlagos kölcsönhatásokat alakíthat ki a kitozán funkciók csoportjaival, ezzel irányítva a koordinációt, így a hidrogén átadást. Bár a nitrogéntartalmú vegyületek katalizátorméregként viselkedhetnek, egy védőcsoporttal, vagy a N közelében található szubsztituenssel gátolható az erős N-Ru kölcsönhatás (**2. ábra**). A folyamat során kialakuló interakciókról és a reakciómechanizmusról tett felvetéseinket oxidatív kinetikus rezolválással és kinetikus izotóphatás vizsgálatokkal is alátámasztottuk. Mindemellett, elvégeztük a komplex részletes spektroszkópai vizsgálatát, melyek segítségével képet kaphattunk a kitozán és a fématom közt kialakuló kölcsönhatásokról [1,2,3].



2. ábra A Ru(II)-kitozán komplex lehetséges szerkezete és a hattagú periciklusos átmeneti állapotban kialakuló irányító kölcsönhatások

T4. Egyedülálló kitozán-sorozat célzott előállítását és részletes jellemzését végeztük el, majd vizsgáltuk a polimerek tulajdonságainak hatását aszimmetrikus transzfer hidrogénezésben.

Munkánk során feltérképeztük a kitin-hidrolízis reakciókörülményeinek hatását, mely során 23 eltérő dezacilezettségi fok – molekulatömeg – kristályossági fok – látszólagos kristálméret értékekkel rendelkező polimert kaptunk. Így, az eddig közölt tanulmányokhoz viszonyítva, egy egyedülálló kitozán sortatot állítottunk elő, mely lehetővé tette, hogy a polimer szerkezeti jellemzőinek a reakciókra gyakorolt hatását feltérképezhessük. A kitozán dezacilezettségi foka

jelentősen befolyásolhatja a komplexképző tulajdonságait; molekulatömege, ezáltal láncossza hatással lehet az aktív centrum körül kialakított királis környezetre. 4-Kromanon és 3'-trifluormetil-acetofenon transzfer hidrogénezésében alkalmaztuk az általunk előállított biopolimereket. A királis ligandumok minden esetben kiemelkedő enantioszelektivitást biztosítottak, a kitozán tulajdonságainak hatása azonban az elért konverziók változásán jól megfigyelhető. Tapasztalataink alapján elmondható, hogy bár az aminocsoportok jelenléte fontos a kitozán fémhez való koordinációja szempontjából, nem a teljes mértékben dezacilezett polimerek adták a legjobb eredményeket. A 80-95%-os dezacilezettségi fokkal rendelkező poliszacharidok bizonyultak a legelőnyösebbeknek, abban az esetben, ha molekulatömegük a 210-230 kDa tartományba esett. A kitozánok kristályossági foka, valamint a látszólagos kristálmérete nem befolyásolta a reakciót [3].

T5. Az előállított biopolimer-sorozat használatával elsőként hajtottuk végre racém alkoholok oxidatív kinetikus rezolválását kitozán-komplex alkalmazásával.

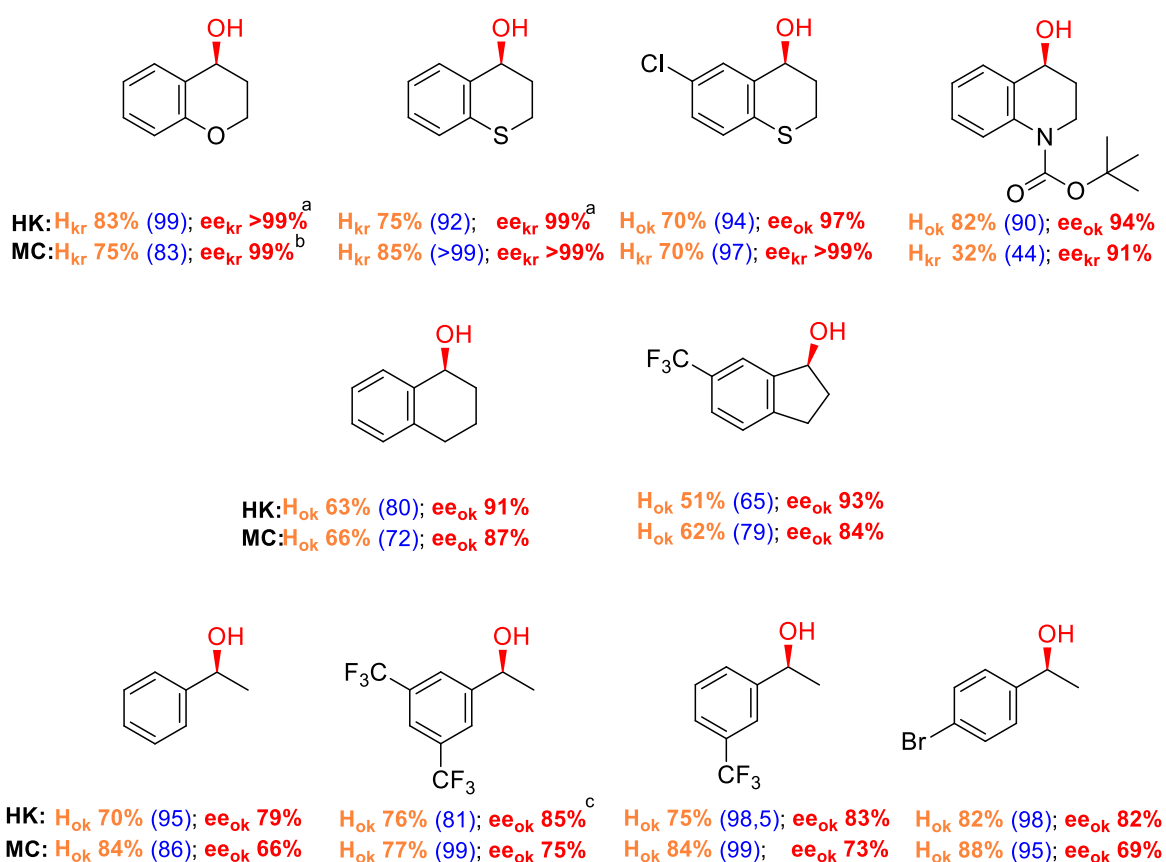
Ebben a reakcióban is tapasztaltunk enantiodifferenciálást Ru(II)-kitozán alkalmazásával. A dezacilezettségi fok függvényében az oxidatív kinetikus rezolválások során hasonló változást tapasztaltunk az eredményekben, azonban megfigyeltük, hogy a molekulatömeg, azaz polimerlánc hossza fontosabbnak bizonyult az enantiodifferenciálás szempontjából. Feltehetően nem csak a fémhez közvetlenül kapcsolódó monomerek biztosítják a folyamat enantioszelektivitását, hanem a poliszacharid további részei által kialakított királis környezet is hozzájárul a kiindulási anyag megfelelő koordinációjához [3].

T6. Végrehajtottuk az első mechanokémiai katalitikus aszimmetrikus transzfer hidrogénezéseket golyósmalomban.

Elsőként végeztünk el aszimmetrikus transzfer hidrogénezéseket golyósmalomban. A Noyori-Ikariya-féle komplex alkalmazása vizes közegű reakciókban már ismert, azonban a környezetkímélő megvalósítások közt hiánypótlónak bizonyult a folyamat alternatív energiaközléssel történő végrehajtása, így a Ru(II)-kitozán komplex mellett, e katalizátort is vizsgáltuk. A reakciókörülmények optimalizálását követően kiváló eredményekkel terjesztettük ki a módszer alkalmazhatóságát, acetofenon-származékok, karbo- és heterociklusos ketonok reakcióira. A mágnesesen kevertetett reakciók eredményeit néhány esetben nem csak megközelítették, de meg is haladták a golyósmalomban végrehajtott folyamatok során, a reakcióidőt lényegesen lecsökkentve, mindkét katalizátor alkalmazásával [4,5].

T7. Bizonyítottuk a Ru(II)-kitozán katalizált rendszerek szintetikus alkalmazhatóságát.

A szintetikus folyamatok környezetkímélő megvalósítása egyre fontosabbnak bizonyul, így a mágnesesen kevertetett és a mechanokémiai rendszer gyakorlati alkalmazhatóságának vizsgálata érdekében elvégeztük a reakciókat 1-8 mmol kiindulási anyag használatával, azaz 4-34-szeres méretnövelést is vizsgáltunk. A nagyobb léptékű reakciók során is jó konverziók érhetők el, a 0,25 mmol keton alkalmazásával kapott enantiomerfeleslegekhez hasonló értékekkel. A királis alkoholok a választott tisztítási módszereknek megfelelő hozammal nyerhetők ki a termékelegyekből. A szilárd termékek átkristályosítással történő elválasztásával a királis alkoholok optikai tisztasága tovább növelhető (3. ábra) [1,2,4,5].



3. ábra A gyakorlati alkalmazhatóság vizsgálata során nagyobb mennyiségekkel végrehajtott reakciók eredményei (HK: hagyományosan kevertetett, MC: mechanokémiai reakció, H_{kr} : hozam átkristályosítás után, H_{ok} : hozam oszlop-kromatográfia után, ee_{kr} , ee_{ok} : átkristályosítással, illetve oszlop-kromatográfiával tisztított termékek enantiomerfeleslege)

4. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

(MTMT azonosító:10065012)

[1] Szöllősi, Gy.; **Kolcsár, V. J.:**

Highly enantioselective transfer hydrogenation of prochiral ketones using Ru(II)-chitosan catalyst in aqueous media

ChemCatChem **2019**, 11, 820-830.

IF: 4,853

[2] **Kolcsár, V. J.**; Fülöp, F.; Szöllősi, Gy.:

Ruthenium(II)-chitosan, an enantioselective catalyst for transfer hydrogenation of N-heterocyclic ketones

ChemCatChem **2019**, 11, 2725-2731.

IF: 4,853

[3] **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:

Chitosan as a chiral ligand and organocatalyst: preparation conditions-property-catalytic performance relationships

Catal. Sci. Technol. **2021**, 11, 7652-7666.

IF: 6,119*

[4] **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:

Mechanochemical, water-assisted asymmetric transfer hydrogenation of ketones using Ruthenium catalyst;

ChemCatChem **2022**, 14, e202101501.

IF: 5,686*

[5] **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:

Ru-catalyzed mechanochemical asymmetric transfer hydrogenations in aqueous media using chitosan as chirality source

Mol. Catal. **2022**, 520, 112162.

IF: 5,062*

Összesített IF: 26,573

*2020-as impakt faktor

5. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

Előadások:

1. **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:
Enantioszelektív transzfer hidrogénezések ruténium-kitozán királis komplex használatával
XL. Kémiai Előadói Napok, **2017**, Szeged.
2. **Kolcsár, V. J.**:
Természetes biopolimerek kiralitásának használata ketonok enantioszelektív transzfer hidrogénezésében
Országos Tudományos Diákköri Konferencia, **2017**, Miskolc.
3. **Kolcsár, V. J.**:
Ru-kitozán katalizátor alkalmazása nitrogéntartalmú prokirális vegyületek aszimmetrikus transzfer hidrogénezésére
Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány, a SZAB Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottság és a Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoportjának 17. tudományos előadóülése, **2018**, Szeged.
4. **Kolcsár, V. J.**:
Ru-kitozán katalizátor alkalmazása nitrogéntartalmú prokirális vegyületek aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében
Országos Tudományos Diákköri Konferencia, **2019**, Budapest.
5. **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:
The mechanochemical implementation of the environmentally friendly asymmetric transfer hydrogenation of ketones
26th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, **2020**, Szeged.
Konferenciakiadványban megjelent közlemény: Proceedings of the 26th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 30-34.
6. **Kolcsár, V. J.**:
Fenntartható szintézisek: mechanokémiai aszimmetrikus transzfer hidrogénezés természetes kiralitásforrással
Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány, a SZAB Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottság és a Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoportjának 21. tudományos előadóülése, **2021**, Szeged.

Poszterek:

1. **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:
Chitosan, a natural ligand for highly enantioselective Ru catalyzed transfer hydrogenation of ketones
13th European Congress on Catalysis, **2017**, Firenze, P3.64.
2. **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:
Ketonok enantioszelektív transzfer hidrogénezése Ru-kitozán királis katalizátorral
Magyar Kémikusok Egyesülete, Vegyészkonferencia, **2017**, Hajdúszoboszló, P-26.
3. **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:
Environmentally benign catalysis: Chitosan, a natural ligand for highly enantioselective Ru catalysed transfer hydrogenation of ketones
23th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, **2017**, Szeged, P85.
4. **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:
Chitosan, a natural ligand for highly enantioselective Ru catalysed transfer hydrogenation of ketones
14th Pannonian International Symposium on Catalysis, **2018**, Starý Smokovec P-1.1, 104.
5. **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:
Chitosan, a natural ligand for sustainable and environmentally benign asymmetric transfer hydrogenation
25th International Symposium on Analytical and Environmental problems, **2019**, Szeged, P86.
Konferenciakiadványban megjelent közlemény: Proceedings of the 25th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 338-341.

6. A DOKTORI ÉRTEKEZÉSBEN NEM SZEREPLŐ PUBLIKÁCIÓK

1. Szöllősi, Gy.; Kovács, L.; Kozma, V.; **Kolcsár, V. J.**:
Asymmetric Michael addition catalyzed by a cinchona alkaloid derivative non-covalently immobilized on layered inorganic supports
Reac. Kinet. Mech. Cat. **2017**, 121, 293-306.
IF: 1,515
2. Sápi, A.; Halasi, Gy.; Kiss, J.; Dobó, D. G.; Juhász, K. L.; **Kolcsár, V. J.**; Ferencz, Zs.; Vari, G.; Matolín, V.; Erdőhelyi, A.; Kukovecz, Á.; Kónya, Z.:
In Situ DRIFTS and NAP-XPS Exploration of the Complexity of CO₂ Hydrogenation over Size-Controlled Pt Nanoparticles Supported on Mesoporous NiO
J. Phys. Chem. C **2018**, 122, 5553-55565.
IF: 4,309
3. Varga, G.; Kozma, V.; **Kolcsár, V. J.**; Kukovecz, Á.; Kónya, Z.; Sipos, P.; Pálinkó, I.; Szöllősi, Gy.:
 β -isocupreidinate-CaAl-layered double hydroxide composites-heterogenized catalysts for Michael addition
Mol. Catal. **2020**, 487, 110675.
IF: 5,062

Összesített IF: 10,886

7. A DOKTORI ÉRTEKEZÉSHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

Poszterek:

1. Szöllősi, Gy.; Mogyorós, A. Zs., Gombkötő, D.; Fancsali, B.; **Kolcsár, V. J.**; Kozma, V.; Kőhl G.:
Heterogeneous asymmetric Michael additions catalyzed by proline-inorganic oxide hybrid materials
14th Pannonian International Symposium on Catalysis, **2018**, Starý Smokovec, P-2.16.
2. Szöllősi, Gy.; Kovács L.; Kozma, V.; **Kolcsár, V. J.**:
Asymmetric Michael-addition catalyzed by a cinchona alkaloid derivative non-covalently immobilized over layered materials
13th Pannonian International Symposium on Catalysis, **2016**, Siófok, P40.
3. Szöllősi, Gy., **Kolcsár V. J.**; Kozma, V.; Fancsali, B.; Mogyorós, A. Zs.; Gombkötő, D.; Kőhl, G.:
Heterogeneous asymmetric Michael additions using environmentally friendly catalysis: application of chiral inorganic-organic hybrid materials
25th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, **2019**, Szeged, P108.
Konferenciakiadványban megjelent közlemény: Proceedings of the 25th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 409-413.
4. **Kolcsár, V. J.**; Szöllősi, Gy.:
Preparation of N-heterocyclic compounds by environmentally benign cascade reactions
27th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, **2021**
Konferenciakiadványban megjelent közlemény: Proceedings of the 27th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 171-176.

8. ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTOROK

Az értekezés alapját képező publikációk összesített impakt faktora:	26,573
Az értekezéshez nem kapcsolódó publikációk összesített impakt faktora:	10,886
Az összes publikáció összesített impakt faktora:	37,459
Az összes hivatkozás száma:	87
Az összes hivatkozás száma önhivatkozás nélkül:	59

(MTMT, 2022. 05. 02.)