

Környezetkímélő katalitikus rendszerek fejlesztése prokirális ketonok aszimmetrikus transzferhidrogénezésére*

KOLCSÁR Vanessza Judit^a és SZŐLLŐSI György^{b,**}

^aSzegedi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8., 6720 Szeged

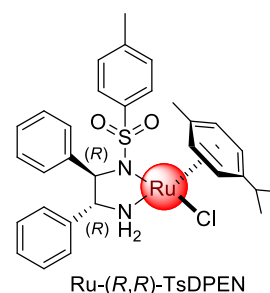
^bEötvös Loránd Kutatási Hálózat, Sztereokémiai Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös utca 6., 6720 Szeged

1. Bevezetés

Napjainkban a forgalomba kerülő gyógyszerkészítmények közel 95%-a királis hatóanyagot tartalmaz.¹ Az optikailag aktív vegyületek enantiomerei azonban eltérő hatást fejthetnek ki, így enantioszelektív előállításuk a szintetikus kémia egyik alapvető feladata. Az enantiomerpárok rezolválása és királis kiindulási anyagok alkalmazása, bár még mindig gyakran használt eljárások alapjait képezik, elavult módszereknek tekinthetők a kis mennyiségű kiralitásforrás alkalmazásával végrehajtható, nagy hatékonyságú katalitikus folyamatok mellett. Az optikailag aktív vegyületek közül kiemelkedő jelentőségük a királis alkoholok, melyek számos gyógyszeripari készítmény intermediereként használhatók.² Erre kiváló példa az (*R*)-3',5'-bisz(trifluormetil)fenil-1-etanol, mely fontos építőeleme a kemoterápiás kezelések, vagy posztoperatív időszak során fellépő hányingeresillapító aprepitant hatóanyagának.^{2,3} Változatos szerkezetű alkoholok előállítását teszik lehetővé a fémkomplexek által katalizált aszimmetrikus transzferhidrogénezések.⁴ E célra az elmúlt évtizedekben kiemelkedő eredményekkel alkalmaztak szintetikus ligandumokat tartalmazó sztereoselektív katalizátorokat. E katalizátorok közül úttörőnek számítanak a Noyori és Ikariya által előállított [RuCl(η^6 -arén)(királis ligandum)]-típusú, például az optikailag tiszta *para*-toluol-szulfonil-1,2-difeniletán-1,2-diaminokkal (TsDPEN) képzett, komplexek (1. ábra, az (*R,R*)-konfigurációjú ligandummal), melyek kiváló enantioszelektivitást biztosítanak számos prokirális keton redukciójában.^{5,6}

Az egyre szigorodó környezetvédelmi előírásoknak való megfelelés és az alkalmazott eljárások fenntarthatóságának javítása megköveteli a fenti aszimmetrikus katalitikus eljárások újragondolását, továbbfejlesztését. A környezetkímélő megvalósítások felé új utakat nyithatnak a természetes eredetű, biológiailag lebomló királis ligandumok használata. Ezek között van a kitozán, amely a tengeri ízeltlábúak vázából nagy mennyiségben kinyerhető kitin dezacetilezésével állítható elő és számos területen alkalmazható.⁷ Így, az elmúlt évtizedekben a kitozán a zöldkémiai kutatások középpontjába került. Származékainak katalitikus jelentő-

sége és széles körű használata jól ismert, de sok esetben funkcionalizálása sem szükséges ahhoz, hogy királis organokatalizátorként vagy ligandumként jó eredményeket szolgáltatson.^{8,9} Ugyancsak kiemelt jelentőségű a reakciók oldószermentes, vizes vagy megújuló forrásból származó oldószerekben való kivitelezése, valamint a termékek előállításának energiaigényének csökkentése. Ezért a zöld kémia alapelveinek megfelelő oldószerek használata mellett 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. Az aszimmetrikus transzferhidrogénezések tanulmányozása során bebizonyosodott, hogy vizes közegben is kiemelkedő eredmények érhetők el.^{10,11} Azonban enantioszelektív transzferhidrogénezéseket olyan, sok szempontból kedvező aktiválással, mint a mechanokémiai energiaközlés, amely alkalmazásával számos szerves reakció kedvezően kivitelezhető,¹²⁻¹⁴ munkánk megkezdéséig tudomásunk szerint még nem végeztek.



1. Ábra. Noyori, Ikariya és munkatársai által aszimmetrikus transzferhidrogénezésekre kifejlesztett királis Ru-katalizátor

A szakirodalom ismeretének tükrében munkánk elsődleges célja volt környezetkímélő katalitikus rendszerek kifejlesztése, melyek során vizes közegben alkalmazhatunk természetes eredetű, biokompatibilis és biológiailag lebomló kiralitásforrást. Könnyű hozzáférhetőségének és előnyös szerkezeti tulajdonságainak köszönhetően, a kitozánt választottuk királis ligandumként. Célunk volt prokirális ketonok redukciójában hatékony kitozán-fémkomplexek

* Kolcsár Vanessza Judit azonos című PhD értekezése és a kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

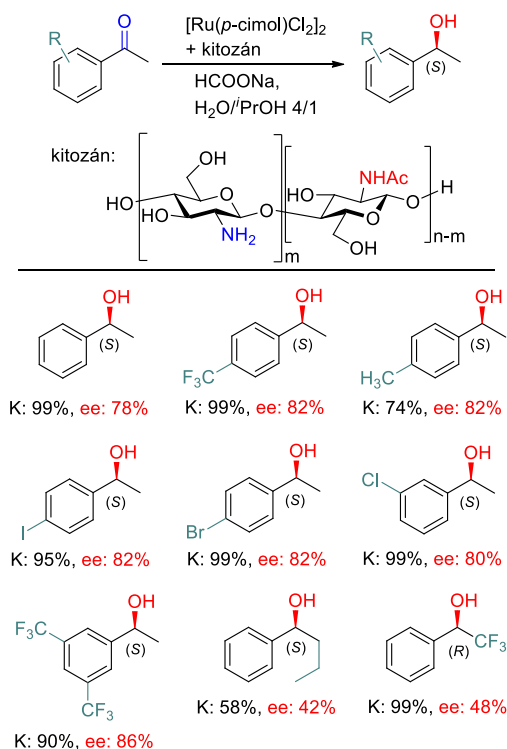
** Tel.: +36 62 545 561; e-mail: szollosi@chem.u-szeged.hu

előállítására és alkalmazására, valamint a katalitikus ciklus megismerése mellett az optimális reakciókörülmények megtalálásával egy olyan rendszer fejlesztése, melyben változatos szerkezetű, optikailag tiszta alkoholok állíthatók elő. A környezetkímélő megvalósítás érdekében nem csak vizes közeg használatát tartottuk szem előtt, hanem a reakciókat alternatív energiaközlés segítségével, mechanokémiai energiaközléssel is terveztük végrehajtani, amely lehetőséget adhat a szükséges reakcióidő és oldószermennyiség lényeges csökkentésére.¹⁵⁻¹⁹

2. Eredmények

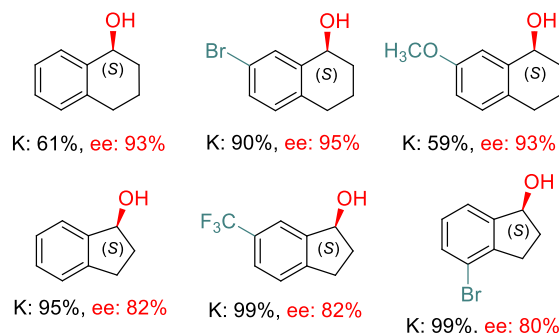
2.1. Aszimmetrikus transzferhidrogénezések kitozán királis ligandum alkalmazásával

Bár kitozánt már számos szerves katalitikus reakcióban alkalmazták, sok esetben mindössze hordozóként volt jelen, vagy csak szerkezetileg módosított származékai bizonyultak hatékonynak. Munkánk során, a reakciókörülmények hatásának vizsgálatát követően, sikeresen hajtottuk végre számos acetofenon-származék Ru-katalizált aszimmetrikus transzferhidrogénezését HCOONa hidrogén donorral, kevés szerves oldószert tartalmazó vízben, módosítás nélküli kitozánt használva királis ligandumként, amely *in situ* kötődik a fémhez. Először mutattuk ki, hogy aril-metil-ketonok jó eredménnyel alakíthatók a megfelelő alkoholokká ebben a rendszerben, azonban a hosszabb vagy elágazó alifás lánc szterikus gátlása nem kedvez a reakciónak, akárcsak a metilcsoport cseréje elektronszívó csoportra (2. ábra).¹⁵



2. Ábra. Néhány aromás prokirális keton transzferhidrogénezése során kitozánt tartalmazó ruténiumkomplex használatával elért eredmény (K: konverzió, ee: enantiomerfelesleg)

A kiindulási anyagok körét kiterjesztettük karbociklusos ketonokra, mely vizsgálatok kimutatták a gyűrű kedvező hatását az enantiodifferenciálásra (3. ábra).¹⁵ 1-Tetralon és 1-indanon származékainak transzferhidrogénezéseiben addig még nem tapasztalt, 90% feletti enantioszelektivitásokat is sikerült elérni a biopolimert használva ligandumként.



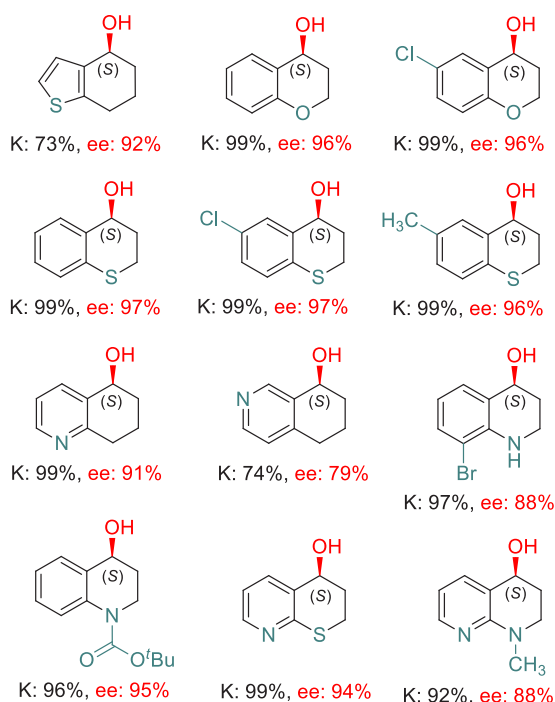
3. Ábra. Karbociklusos prokirális ketonok transzferhidrogénezésének eredményei kitozánt tartalmazó ruténiumkomplex használatával.

A továbbiakban sikeresen alkalmaztuk a Ru(II)-kitozán katalizált aszimmetrikus transzferhidrogénezést optikailag aktív heterociklusos alkoholok előállítására.^{15,16} Kiemelkedő eredményeket értünk el 4-kromanon és 4-tiokromanon származékainak reakcióiban a természetes eredetű királis ligandum használatával, mely teljes konverzió mellett akár 97%-os enantiomerfelesleget is biztosított (4. ábra).¹⁵ Szintén sikeresnek bizonyult számos kinolinonszármazék vizes közegű transzferhidrogénezése. Megállapítottuk, hogy az *N*-heterociklust tartalmazó kiindulási vegyületek kötődése a fémhez gátolja a reakciót, azonban a dezaktiválás nem tapasztalható tercier-aminoketonok reakcióiban, szekunder aminocsoport védelmével kapott vegyületek vagy az aminocsoport közelében lévő tergitató szubsztituensek hatásának következtében. A fenti tapasztalatok alapján előállítottunk két heteroatomot tartalmazó biciklusos ketonokat, amelyek kiváló eredményekkel redukálhatók ebben a rendszerben (4. ábra).¹⁶ Fontos megjegyezni, hogy ez utóbbiakkal hasonló szerkezetű aminoalkoholok enantioszelektív előállítására ezideig csak enzimkatalizált reakciókban volt lehetőség.

2.2. A Ru(II)-kitozán komplex szerkezete és működési mechanizmusa

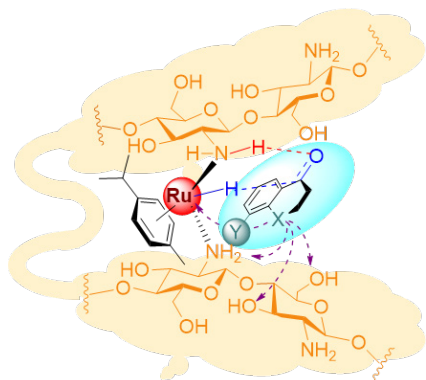
A hatásos komplex kialakulásának és működésének ismerete igen fontos további rendszerek megtervezéséhez. A változatos szerkezetű ketonokkal elért eredmények alapján következtettünk az átmeneti állapotban kialakuló kölcsönhatásokra. Eredményeink jól mutatták, hogy a karbociklusos ketonok merev szerkezete elősegítette az enantiodifferenciálást. A heterociklusos ketonok aszimmetrikus transzferhidrogénezésében elért kiváló eredmények arra engednek következtetni, hogy a heteroatom másodlagos kölcsönhatásokat alakíthat ki a kitozán funkciós csoportjaival, ezzel irányítva a koordinációt, így a hidrogén átadást. Bár a nitrogéntartalmú vegyületek katalizátorméregként

viselkedhetnek,²⁰ egy védőcsoporttal, vagy a nitrogén közelében található szubsztituenssel gátolható az erős N-Ru kölcsönhatás (5. ábra).



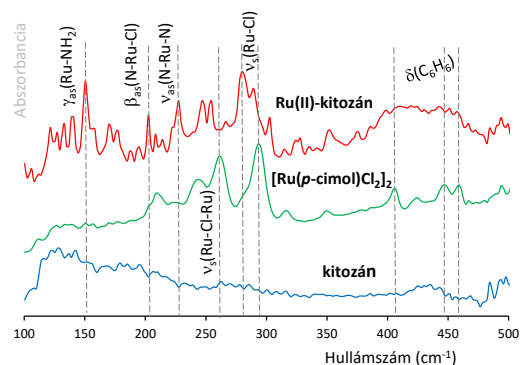
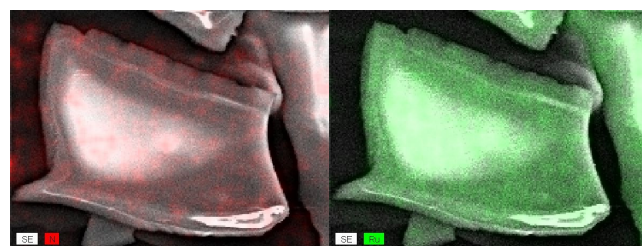
4. Ábra. Heterociklusos prokirális ketonok transzferhidrogénezésének eredményei kitozánt tartalmazó ruténiumkomplex használatával

Ugyanakkor szubsztituált kitozányszármazékok, kitin, valamint monomer cukoregységek használatával feltérképeztük a biopolimer hidroxil-, illetve aminosóportjainak szerepét a komplex kialakulásában, valamint a polimerlánc jelentőségét a katalízis során. Vizsgálataink eredményei arra engedtek következtetni, hogy a szabad aminosóportok jelenléte fontosabb az aktív prekatalizátor létrejötté szempontjából, mint a hidroxilcsoportoké, valamint a polimerlánc megléte is döntő jelentőségű. A Ru/kitozán arány változtatásával kapott eredmények azt mutatták, hogy a nagy enantioszelektivitást biztosító komplexben a központi fém két monomeregységhez kötődik.¹⁵



5. Ábra. A Ru(II)-kitozán komplex lehetséges szerkezete és a hattagú periciklusos átmeneti állapotban kialakulható irányító kölcsönhatások (szaggatott nyilak)

További szerkezetvizsgálatokra nyílt lehetőségünk a Ru(II)-kitozán prekatalizátor *ex situ* előállításával. Az előre előállított komplex lemezes szerkezete pásztázó elektronmikroszkópia segítségével figyelhető meg, valamint energiadiszperzív röntgenanalízis révén a rendszerben található N és Ru egyenletes eloszlásáról is megbizonyosodhattunk (6. ábra). A komplexben kialakuló kölcsönhatásokat infravörös spektroszkópiával határoztuk meg, a minták színképeit széles hullámszám tartományban vizsgáltuk. A $[\text{Ru}(p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$, a kitozán és az *ex situ* előállított prekatalizátor spektrumai alapján meggyőződünk arról, hogy a prekursor dimer felhasad a komplex kialakulása során, amint a távoli infravörös tartományban mutatott elnyelések alapján jól látható (6. ábra). Megállapítottuk, hogy a kitozán elsősorban aminosóportokon keresztül kapcsolódik a központi fémhez. NMR vizsgálatok segítségével kimutattunk egy merev és egy flexibilis szerkezetű fémkomplexet. Előbbiben a polimer egy-egy monomere bidentát ligandumként viselkedhet, de akár két szomszédos cukoregység kapcsolódásával is létrejöhet ilyen komplex. A flexibilis szerkezet a polimerláncon távol eső monomerek, vagy több poliszacharidlánc koordinációjával jön létre.¹⁵⁻¹⁷



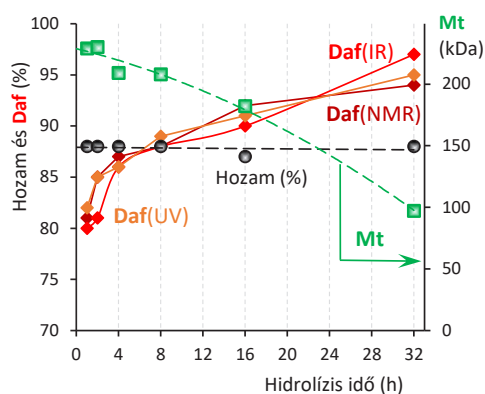
6. Ábra. Az *ex situ* előállított Ru(II)-kitozán energiadiszperzív röntgenanalízissel (EDX) meghatározott N- és Ru-eloszlása (felül), valamint a kitozán, a $[\text{Ru}(p\text{-cimol})_2]_2$ és a Ru(II)-kitozán távoli infravörös tartományban mért színképei (alul)

Deuterált reakciókomponensek alkalmazásával elért eredményeink alátámasztották, hogy az általunk alkalmazott Ru(II)-kitozán komplex hasonlóan működik, mint a Noyori-Ikariya-féle katalizátor (Ru(II)-TsDPEN, például az 1. ábra), valamint hogy ebben az esetben is a hidridátadás a sebességmeghatározó lépés. A reakció a külső koordinációs szférában játszódik le, hattagú periciklusos átmeneti állapoton keresztül, azonban a folyamat szekvenciális, nem koncertikus. Az aktív centrum körül a polimer által kialakított királis környezet szerepét és irányító hatását néhány racém alkohol oxidatív kinetikus rezolválásával térképez-

tük fel. Ezekben a reakciókban is tapasztaltunk enantio-differenciálást Ru(II)-kitozán alkalmazásával. Kimutattuk, hogy az (*S*)-enantiomerek oxidációs sebessége nagyobb, mint az (*R*)-alkoholoké, valamint a heterociklusnak ezekben a reakciókban is pozitív hatása van. Bár az oxidációs folyamatok során is tapasztaltunk sztereoselektivitást, az aszimmetrikus transzferhidrogénezések során elért enantioszelektivitásokat nem értük el, a redukcióban részt vevő C=O, valamint az oxidációban reagáló CH-OH csoportok eltérő geometriája miatt.¹⁷

2.3. Kitozán sorozat előállítás, jellemzése és alkalmazása transzferhidrogénezésekben

A kitin és a kitozán megnevezéseket *N*-acetyl-D-glükózamin és D-glükózamin monomeregységekből, változatos arányban felépülő polimerek gyűjtőneveként használjuk. Mivel ez számos variációt jelent mind a dezacetilezettségi fokot, mind a lánchosszt tekintve, igen fontos egy adott alkalmazás szempontjából a kitozánok szerkezeti tulajdonságainak hatását megvizsgálni. A kitozán előállítására szolgáló lúgos hidrolízis reakciókörülményeinek változtatásával a termékpolimerek tulajdonságai finomhangolhatók. Munkánk során feltérképeztük a kitin-hidrolízis reakciókörülményeinek hatását, mely során 23 eltérő dezacetilezettségi fok – molekulatömeg – kristályossági fok – látszólagos kristályméret értékekkel rendelkező polimert kaptunk. A kinyert anyagok dezacetilezettségének mértékét (Daf: dezacetilezettségi fok) ¹H-NMR-, IR- és UV-Vis-spektroszkópiai módszerek segítségével határoztuk meg, a polimerlánc hosszára viszkozitásmérés alapján számolt átlagos molekulatömegekből (Mt) következtettünk. Vizsgáltuk a hidrolízis idejének (7. ábra), hőmérsékletének, a lúgkoncentráció, az egymást követő sorozatos hidrolízisek hatását a kapott anyag mennyiségére és jellemzőire. Így, az eddig közölt tanulmányokhoz viszonyítva, egy tudomásunk szerint egyedülálló kitozán sorozatot állítottunk elő, mely lehetővé tette, hogy feltérképezhessük a polimer szerkezeti jellemzőinek hatását az aszimmetrikus transzferhidrogénezésre. A kitozán dezacetilezettségi foka jelentősen befolyásolhatja a komplexképző tulajdonságait; molekulatömege, ezáltal lánchossza hatással lehet az aktív centrum körül kialakított királis környezetre.



7. Ábra. A hidrolízis idő hatása az előállított kitozánok hozamára, dezacetilezettségi fokára (¹H-NMR-, UV-Vis- és IR-spektroszkópiával meghatározott) és átlagos molekulatömegére

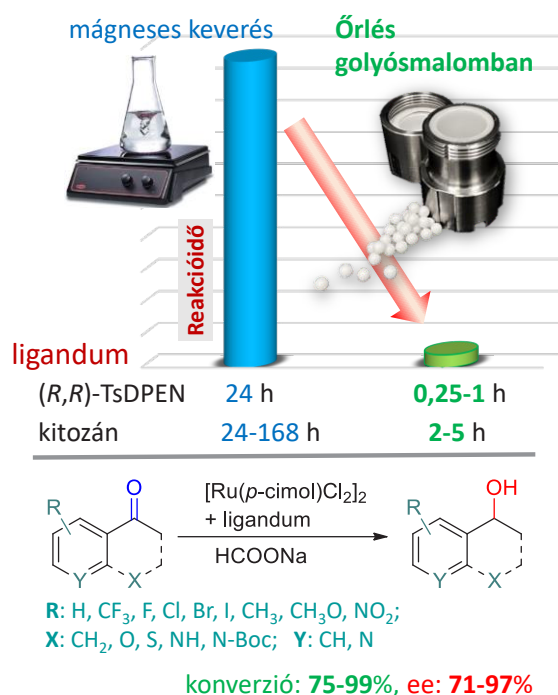
4-Kromanon és (3'-trifluormetil)acetofenon transzferhidrogénezésében alkalmaztuk az általunk előállított biopolimereket. A királis ligandumok minden esetben kiemelkedő enantioszelektivitást biztosítottak, a kitozán tulajdonságainak hatása azonban az elért konverziók változásán jól megfigyelhető. A transzferhidrogénezések során azt tapasztaltuk, hogy nem a közel teljes mértékben dezacetilezett polimerek biztosítják a legjobb eredményeket, emellett a poliszacharidok lánchossza is döntő jelentőségű. Az előállított kitozánok a Daf-Mt párok változatos és széles skáláját biztosították, azonban a reakcióeredményekből jól látható, hogy csak a bizonyos mértékben dezacetilezett (Daf 80-95%), szűk molekulatömeg-tartományba (210-230 kDa) eső anyagok adtak megfelelő konverziókat és enantioszelektivitásokat. A kitozánok kristályossági foka, valamint a látszólagos kristálymérete nem befolyásolta a reakciót. Hasonló következtetésekre jutottunk az oxidatív kinetikus rezolválás során, azonban megfigyeltük, hogy a molekulatömeg, azaz a polimerlánc hossza fontosabb az enantioszelektív szempontjából ez utóbbi reakciókban. A fentiek alapján arra következtettünk, hogy nem csak a fémhez közvetlenül kapcsolódó monomerek befolyásolják az addíció irányát, hanem a poliszacharid távolabbi lánchrészei által kialakított királis környezet is hozzájárul a kiindulási anyag koordinációjának irányításához.¹⁷

2.4. Aszimmetrikus transzferhidrogénezések mechanokémiai aktiválással

A kitozánok részletes vizsgálatát követően képet kaphattunk a katalizátor lehetséges működéséről, mely kiváló kiindulópont a rendszer továbbfejlesztésére, újabb lehetőségeket keresve a környezetkímélő, fenntartható megvalósítás felé. E célból tudomásunk szerint elsőként végeztünk el aszimmetrikus transzferhidrogénezéseket golyósmalomban. A Noyori-Ikariya-féle komplex alkalmazása vizes közegű reakciókban már ismert volt, azonban a környezetkímélő megvalósítások között hiánypótlónak bizonyult a folyamat alternatív energiaközléssel történő végrehajtása. Ru(II)-(*R,R*)-TsDPEN komplex (1. ábra) használatával a golyósmalomban történő örlés során keletkező mechanikai energia kiváló eredményeket biztosított (8. ábra). A módszer előnye, hogy általában oldószermentesen hajthatók végre a reakciók, a hozzáadott kis mennyiségű folyadék, elsősorban az energia közvetítését biztosítja. Esetünkben is nagymértékben csökkenthető volt a szükséges oldószer mennyisége, mi több vizet alkalmaztunk, így a rendszer környezetkímélő jellege nem csökkent.¹⁸ A fenntarthatóság növelésének érdekében tanulmányoztuk a Ru(II)-kitozán komplex által katalizált transzferhidrogénezéseket is mechanokémiai aktiválás alkalmazásával.¹⁹

Mindkét katalitikus rendszerben a reakciókörülmények optimalizálását követően kiváló eredményeket értünk el tesztreakcióinkban, azaz acetofenon és 4-kromanon enantioszelektív transzferhidrogénezéseiben. Ezt követően sikeresen kiterjesztettük a módszer alkalmazhatóságát számos acetofenon-származék, karbo- és heterociklusos keton reakció-

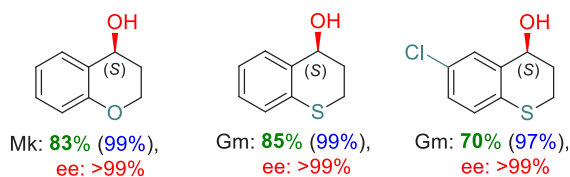
jára. Mindkét katalizátor alkalmazásával a mágnesesen kevertetett reakciók eredményeit nem csak megközelítették, de néhány esetben meg is haladták a golyósmalomban elért eredmények, a reakcióidő lényeges csökkentése mellett (8. ábra). A feldolgozás során használt szerves oldószer mennyisége is csökkenthetővé vált a hagyományos reakciókhoz képest, ezzel javítva az eljárás atom-gazdaságosságát, ugyanakkor lehetőség nyílt fenntartható forrásból származó, a gyógyszeriparban javasolt oldószer választására.^{18,19}



8. Ábra. Aszimmetrikus transzferhidrogénezések mechanokémiai aktiválással

2.5. A vizsgált katalitikus rendszerek alkalmazhatósága

A szintetikus folyamatok környezetkímélő megvalósítása egyre fontosabbnak bizonyul, így a Ru(II)-kitozán komplex használatával hagyományos mágneses kevertetéssel és a mechanokémiai rendszerben végzett aszimmetrikus transzferhidrogénezések gyakorlati alkalmazhatóságának vizsgálata érdekében elvégeztük a reakciókat 1-8 mmol kiindulási anyag használatával, azaz 4-34-szeres méretnövelést vizsgáltunk. A módszer sikerességét a méretnövelések során elért eredmények alátámasztották. A nagyobb lépékű reakciók során is jó konverziók érhetők el, megtartva a sorozatmérésekben, 0,25 mmol keton használatával kapott enantiomerfelesleg értékeket. 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, így néhány esetben optikailag tiszta terméket kaptunk jó kitermeléssel (9. ábra).



9. Ábra. Optikailag tiszta termékek hozama (zárójelben az elért konverzió) méretnövelt reakciókat követő egyszeri átkristályosítással (Mk: mágneses keverés, Gm: golyós malom)

3. Kísérleti rész

A vizsgálatok során kereskedelmi forgalomban kapható reaktánsokat alkalmaztunk, a nem hozzáférhető kiindulási ketonokat, alkoholokat, valamint a kitozán polimereket szakirodalom alapján állítottuk elő. A mágneses kevertetéssel végrehajtott aszimmetrikus transzferhidrogénezéseket (-deuterálásokat) és az oxidatív kinetikus rezolválásokat zárható üvegreaktorokban végeztük el, míg a mechanokémiai kivitelezéshez Retsch MM 400 rázómalom, 10 cm³ térfogatú ZrO₂ belső borítású edényeket és különböző méretű ZrO₂ örlőgolyókat alkalmaztunk. A reakcióidő letelte után, mindkét módszer esetén etil-acetátban oldottuk a termékeket, melyek minőségi és mennyiségi analizisét GC-MSD és GC-FID segítségével hajtottuk végre. A konverziókat és az enantiomerek arányát GC-FID kromatogramok alapján határoztuk meg ± 1% reprodukálhatósággal. Az alkoholokat oszlop-kromatográfiával vagy átkristályosítással nyertük ki. A tisztított termékeket ¹H- (deuterált termékeket ²H- is) és ¹³C-NMR vizsgálatokkal analizáltuk. Az előre előállított komplexet SEM, SEM-EDX és IR-spektroszkópia segítségével vizsgáltuk, az oldatban készített prekatalizátort pedig ¹H-NMR spektroszkópiával analizáltuk. Megfelelő hőmérsékletre melegített olajfürdőbe merített üvegreaktorban hajtottuk végre a kitin dezacetilezését N₂ atmoszférában, a kapott termékek dezacetilezettségi fokát ¹H-NMR-, IR- és UV-Vis-spektroszkópia segítségével határoztuk meg. A polimerek átlagos molekulatömegét viszkozimetriás mérések, kristályosságát és látszólagos kristályméretét pedig XRD alapján számoltuk ki.

4. Összefoglalás

Kutatásunk célja aszimmetrikus transzferhidrogénezésekben sikeresen alkalmazható, környezetkímélő katalitikus rendszerek fejlesztése és részletes megismerése volt. A fenntartható megvalósítás érdekében vizes közegben hajtottuk végre a reakciókat, kitozán természetes eredetű biopolimert alkalmazva kiralitásforrásként. Munkánk során több mint 60, változatos szerkezetű keton aszimmetrikus transzferhidrogénezését hajtottuk végre *in situ* képződő Ru(II)-kitozán katalizátor használatával. Az aril-metil-ketonok jó eredménnyel transzferhidrogénezhetőek, de kiemelkedő eredményeket biciklusos, elsősorban heterociklusos ketonok redukcióiban értünk el, mivel a heteroatomok másodlagos kötéseket alakíthatnak ki a királis ligandummal, ezzel segítve és irányítva a keton koordinációját a sztereoselektív aktív centrumokhoz.

Különböző mértékben szubsztituált kitozányszármazékok, kitin, és monomer cukoregységek alkalmazásával feltérképeztük a hidroxil-, illetve aminocsoportok szerepét a komplex kialakulásában, valamint a polimerlánc jelentőségét. A szabad aminocsoportok jelenléte elengedhetetlenek bizonyult az aktív prekatalizátor létrejöttéhez, de a polimerlánc megléte is döntő jelentőségű. A Ru(II)-kitozán prekatalizátor *ex situ* előállításával számos vizsgálatra nyílt lehetőségünk. A komplexben kialakuló kölcsönhatásokat vizsgálva infravörös spektroszkópiával megállapítottuk, hogy a kitozán elsősorban aminocsoportokon keresztül kapcsolódik a központi fématomhoz. Tapasztalataink és a szakirodalomban leírt eredmények alapján arra következtettünk, hogy a Ru(II)-kitozán komplex hasonlóan működik, mint a Noyori-Ikariya-féle ligandummal képzett katalizátor, azaz a reakció a külső koordinációs szférában, hattagú periciklusos átmeneti állapotban keresztül játszódik le. Vizsgáltuk a kitozánok szerkezetének hatását az aszimmetrikus transzferhidrogénezésre. A lúgos hidrolízis reakciókörülményeinek változtatásával finomhangoltuk a termékpolimerek szerkezeti tulajdonságait. Azt tapasztaltuk, hogy az előállított kitozánok közül csak a bizonyos mértékben dezacetilezett (Daf 80-95%), szűk molekulatömeg-tartományba (210-230 kDa) eső anyagok adnak jó eredményeket.

Kimutattuk, hogy mind a Ru(II)-(R,R)-TsDPEN, mind a Ru(II)-kitozán komplex alkalmazásával hatékonyan hajthatók végre enantioszelektív redukciók golyósmalomban történő örléssel. A rendszerhez kis mennyiségű folyadék hozzáadása szükséges, amely az adott komplex kialakulását, a megfelelő keveredést és az energia-átadást segíti elő. A feldolgozás során használt szerves oldószer mennyisége csökkenthető a hagyományos reakciókhoz képest, amellett, hogy a szükséges reakcióidő jelentősen kisebb. A kifejlesztett módszerek szintetikus hasznát alátámasztotta az alkalmazhatóság vizsgálatának érdekében végrehajtott méretnövelés. Mind a hagyományosan kevertetett, mind a mechanokémiai energiaközlés révén végrehajtott aszimmetrikus transzferhidrogénezés jó hozammal és kiváló enantioszelektivitással biztosítja a kívánt királis alkoholokat, a szilárd termékek átkristályosítással történő tisztítása pedig optikailag tiszta vegyületekhez vezetett.

Összefoglalva, munkánk során jelentős lépéseket tettünk az aszimmetrikus transzferhidrogénezések fenntartható megvalósítása felé. A vizes közegben alkalmazható Ru(II)-kitozán katalizátor részletes ismeretének tükrében lehetőség nyílik további, környezetkímélő fejlesztésekre, míg a kifejlesztett mechanokémiai megvalósítás tudomásunk szerint egyedülálló a szakirodalomban. Reméljük, hogy munkánk eredményei a jövőben további laboratóriumi kutatások, majd később ipari alkalmazások ösztönzői lehetnek.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA K138871) és a Nemzeti Erőforrás Minisztérium (NTP-NFTŐ-20-B-0186 és 20391-3/2018/FEKUSTRAT) pályázatai támogatták.

Hivatkozások

1. *Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural Products*; Nag, A., Ed.; Taylor & Francis Group, CPR Press, Boca Raton, **2018**.
2. Patel, R. N.; *Biomolecules* **2013**, *3*, 741-777. <https://doi.org/10.3390/biom3040741>
3. Xu, L.; Huang, Z.-H.; Sandoval, C. A.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1137-1141. <https://doi.org/10.1021/op500148k>
4. *Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation*; Ratovelomanana-Vidal, V.; Phansavath, P.A., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2021**.
5. Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563. <https://doi.org/10.1021/ja00133a037>
6. Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522. <https://doi.org/10.1021/ja954126l>
7. *Chitosan: Derivatives, Composites and Applications*; Ahmed, S.; Ikram, S., Eds.; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken and Scrivener Publ. LLC, Beverly, **2017**.
8. Mahé, O.; Brière, J.-F.; Dez, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2559-2578. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403396>
9. Molnár, Á. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *388*, 126-171. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.018>
10. Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821. <https://doi.org/10.1039/b403627a>
11. Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2449-2466. <https://doi.org/10.1039/b618340a>
12. Wang, G.-W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668-7700. <https://doi.org/10.1039/c3cs35526h>
13. Margetić, D.; Štrukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*; Elsevier, Amsterdam, **2016**.
14. Ying, P.; Yu, J.; Su, W. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1246-1271. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001245>
15. Szöllösi, Gy.; Kolcsár, V. *J. ChemCatChem* **2019**, *11*, 820-830. <https://doi.org/10.1002/cctc.201801602>
16. Kolcsár, V. J.; Fülöp, F.; Szöllösi, Gy. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2725-2731. <https://doi.org/10.1002/cctc.201900363>
17. Kolcsár, V. J.; Szöllösi, Gy. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 7652-7666. <https://doi.org/10.1039/d1cy01674a>
18. Kolcsár, V. J.; Szöllösi, Gy. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202101501. <https://doi.org/10.1002/cctc.202101501>
19. Kolcsár, V. J.; Szöllösi, Gy. *Mol. Catal.* **2022**, *520*, 112162. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2022.112162>
20. Hegedűs, L. *Magy. Kém. Folyóirat* **2007**, *113*, 139-144.

Development of environmentally benign catalytic systems for the asymmetric transfer hydrogenation of prochiral ketones

Asymmetric catalytic processes are convenient methods for preparing optically pure chiral compounds. Among these, chiral alcohols have a major role as intermediates in the pharmaceutical industry. Optically pure alcohols can be efficiently obtained by metal-catalysed asymmetric transfer hydrogenations. To stereoselectively promote these reactions several synthetic ligands were developed in the past decades. Recent regulations concerning the sustainability and the protection of the environment of the industrial processes may be fulfilled by application of natural, biocompatible, biodegradable chiral ligands, green solvents from renewable sources and alternative, efficient energy transmission methods. The main goal of our work was to develop an environmentally benign catalytic system, using a biocompatible chiral ligand from natural sources, aqueous reaction media and convenient energy transmission, thereby reducing the necessary amount of organic solvent, the time and cost of the preparation of optically pure alcohols.

During our work, we have developed a catalytic system for the asymmetric transfer hydrogenations of aromatic prochiral ketones catalysed by ruthenium complexes in aqueous media in the presence of a natural biopolymer, *i.e.* chitosan, as the chirality source. Following optimization of the reaction conditions, the mixture of H₂O/*i*PrOH 4/1 was proved to be the best solvent and HCOONa was found to be an appropriate hydrogen donor. We extended the scope of the *in situ* formed Ru(II)-chitosan-catalysed reaction to over 50 prochiral ketones with various structural properties. The aryl methyl ketones gave good results, while longer aliphatic chains instead of methyl group had a negative effect on the reaction. However, if the aliphatic hydrocarbon chain is closed into a ring condensed to the aromatic cycle, the hydrogen transfer will be more stereoselective. Even better enantiomeric excesses were achieved by using heterobicyclic ketones, such as 4-chromanone, 4-thiochromanone and derivatives thereof. Based on these results, we suggested that the heteroatoms of the ketone may form secondary bonds with the –OH and –NH₂ groups of the chiral ligand, assisting and directing the coordination of the unsaturated compound. *N*-heterobicyclic ketones were also saturated with high enantioselectivities if the cycloaliphatic amine group was protected or has a bulky substituent near the *N*-heteroatom, which can hinder the detrimental *N*-Ru interaction leading to the deactivation of the catalyst. Based on the results we have synthesized two bicyclic ketones containing a heteroatom in each ring, which could be hydrogenated to the corresponding optically enriched alcohols in good yields and high enantioselectivities.

By using chitin, chitosan derivatives and amino sugar monomers, the role of the hydroxyl and amino groups and the importance of the polymer chain during the catalysis were studied. We concluded that the amino groups have a major role in the coordination of the chiral ligand to the Ru centre, forming the active pre-catalyst. Results of reactions carried out using various Ru/chitosan ratios led to the conclusion that in the presence of only a small amount of polymer an active complex can be achieved, in which probably just one Ru-chitosan bond is formed. Although this complex is active, a more stereospecific catalyst is obtained if the chitosan concentration is high enough to create a complex having two Ru-monomer bonds. Further measurements were carried out to study the interaction between the complex and the starting ketone by the use of deuterated components. These confirmed that the Ru(II)-chitosan complex works similarly to the Noyori-Ikariya type catalysts (*i.e.* Ru(II)-TsDPEN) and the rate-limiting step is the hydride transfer. The *ex situ* preparation of the Ru(II)-chitosan pre-cata-

lyst allowed further characterization of the complex. To study the bonds formed during preparation of the pre-catalyst, the spectra of the complex, of the [Ru(*para*-cymene)Cl₂]₂ precursor and of the commercial chitosan in middle- and far-infrared range were examined. These indicated that the precursor dimer splits during the complex formation and the polymer bonds to the metal centre primarily through its amino groups. NMR spectroscopic studies showed the formation of a rigid and a more flexible complex, the latter by the interaction of two separate polymer chains or the coordination of two distant monomer units.

Next, we have studied the effect of the properties, such as the deacetylation degree and molecular weight, of the biopolymers built up from *N*-acetyl-D-glucosamine and D-glucosamine monomers in various ratios on their performance as ligands in the asymmetric transfer hydrogenations. To this end a series of materials were prepared by varying the conditions used in the alkaline deacetylation of chitin or chitosan. To characterise the products several analytical methods are available such as NMR, IR, and UV-Vis spectroscopy to determine the degree of deacetylation, or viscosimetry to study the average chain length. Based on the results obtained in the asymmetric transfer hydrogenations we conclude that the best performances can be achieved by applying chitosans having a narrow range of deacetylation degree (80-95%) and fitting into a small range of molecular weights (210-230 kDa). In contrast, the crystallinity and the apparent crystallite size of the materials did not affect the reactions.

The detailed study of the prepared chitosans provided an insight into the catalytic cycle, which is a great starting point to further improve the system to achieve an environmentally benign process. For this purpose we have applied various activation methods. Both the Ru(II)-(R,R)-TsDPEN and Ru(II)-chitosan catalysts gave the best result in mechanochemical reactions carried out in a mixing mill. These reactions have many advantages such as can be carried out neat, or in the presence of a small amount of liquid which has an energy mediating role. In our reactions the amount of the solvent could be decreased significantly as well, moreover aqueous media was used in both catalytic systems. More importantly, in mechanochemical asymmetric transfer hydrogenations the reaction time was decreased drastically compared to the conventional reactions. We extended the scope of the mechanochemical method to over 22 ketones, which were previously studied in the magnetically stirred system as well. Most of these could be transformed with high turnover frequencies, affording the enantiomerically enriched alcohols. The practical value of the methods developed during our work were evidenced by studying their synthetic applicability. Both the magnetically stirred and the mechanochemical transfer hydrogenations were carried out at larger scale achieving good yields and enantioselectivities. The solid products could be purified by crystallisation to obtain optically pure chiral alcohols.

In summary, during our study we made significant steps towards the development of environmentally friendly asymmetric transfer hydrogenations using a natural, biodegradable chirality source, *i.e.* chitosan. The detailed study of the Ru(II)-chitosan catalyst allowed the development of a sustainable catalytic system using aqueous media and an alternative activation method. The highly efficient enantioselective transfer hydrogenations described here to our knowledge are unprecedented, thus we hope our investigations may motivate further academic research and larger-scale applications.