

## Bevezető

Az enantiomertiszta alkoholok számos gyógyszeripari, agrokémiai és vegyipari termék előállításához kulcsfontosságú köztitermékek. Gyógyszeripari jelentőségük alapvető, mivel a gyógyszermolekulák több mint fele egynél több királis központon tartalmaz. A vicinális diolok a legfontosabb királis alkoholok közé tartoznak, mivel molekuláris konfigurációjukban két aszimmetrikus centrumot tartalmaznak, amelyek különböző királis vegyületekké alakíthatók.[1] A vicinális diolok előállítására a leggyakrabban használt hagyományos útvonal a Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálás, alkénekből osmium-tetroxiddal. Annak ellenére hogy, kis mennyiségű osmium-tetroxidra van szükség, ennek az eljárásnak a hátránya, hogy az Os(VIII), nagyon mérgező és drága.[2] Nemrég fedezték fel, hogy a humán szénsavanhidrázok abiotikus reakciókban ketonokat is képesek redukálni. A folyamat előnye, hogy nagy enantioselectivitással képes katalizálni a hidridtranszfer szilánokról ketonokra, amely egy új enzimatiszta útvonalat jelent enantiomertiszta alkoholok előállítására[1,3,4].

**A tanulmány célja a hCA(II) enzim aktivitásának és szelektivitásának vizsgálata különböző 1-fenilpropán-1,2-dion;1-hidroxi-1-fenilpropán-2-on és 2-hidroxi-1-fenilpropán-1-on típusú vegyületek redukálása során.**

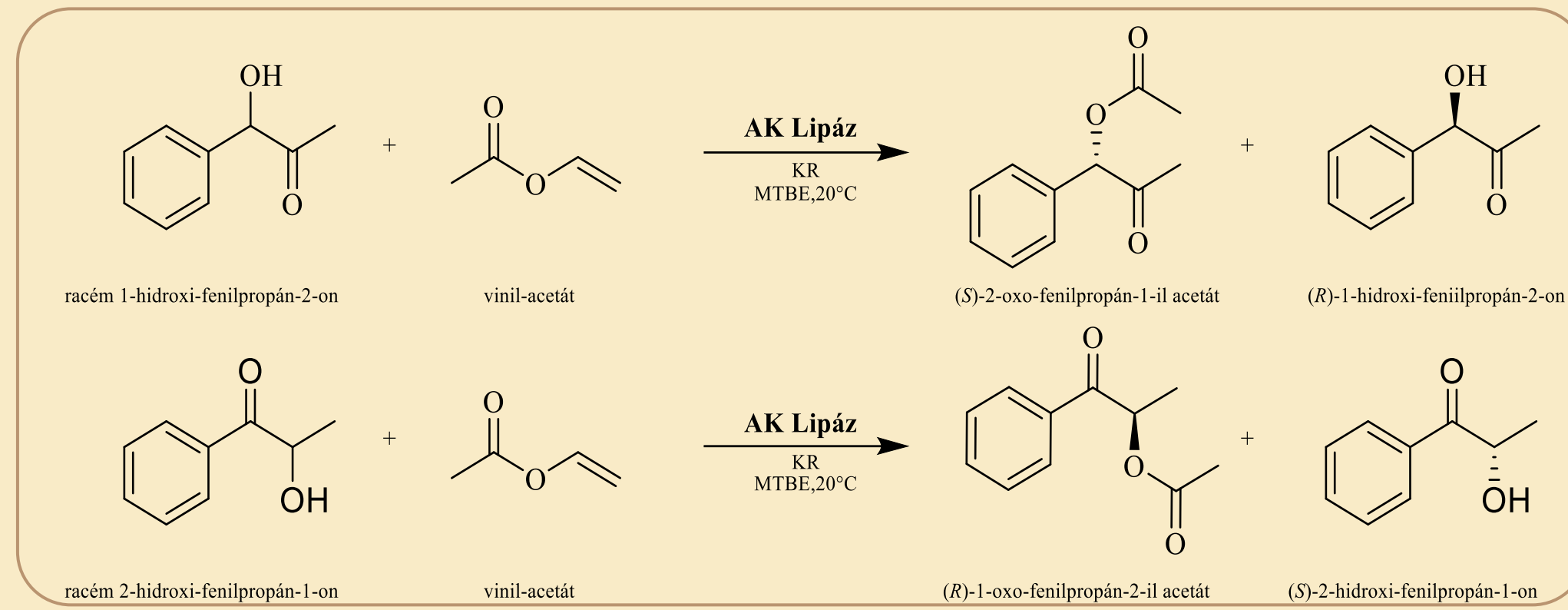
## Kísérleti rész

### Általános eljárás enantiomertiszta $\alpha$ -hidroxi ketonok előállítására

Ahhoz hogy hCAII szelektivitását vizsgáljuk, a különböző diasztereomerek azonosítása szükséges. Az enantiomertiszta  $\alpha$ -hidroxi-ketonok előállításához egy enzimatiszta módszert alkalmaztunk AK lipáz enzim segítségével. [4]

#### 1.Észteresítés

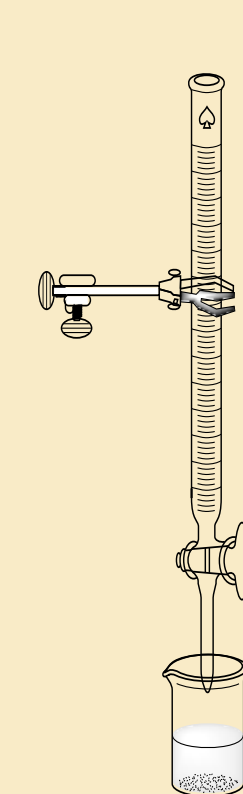
- Racémátok kinetikus rezolválása AK lipáz segítségével, a hidroxi-keton hidroxilcsoportja észtereződik



1.Ábra Az 1-hidroxi-1-fenilpropán-2-on és 2-hidroxi-1-fenilpropán-1-on kinetikus rezolválása.

#### 2.Elválasztás

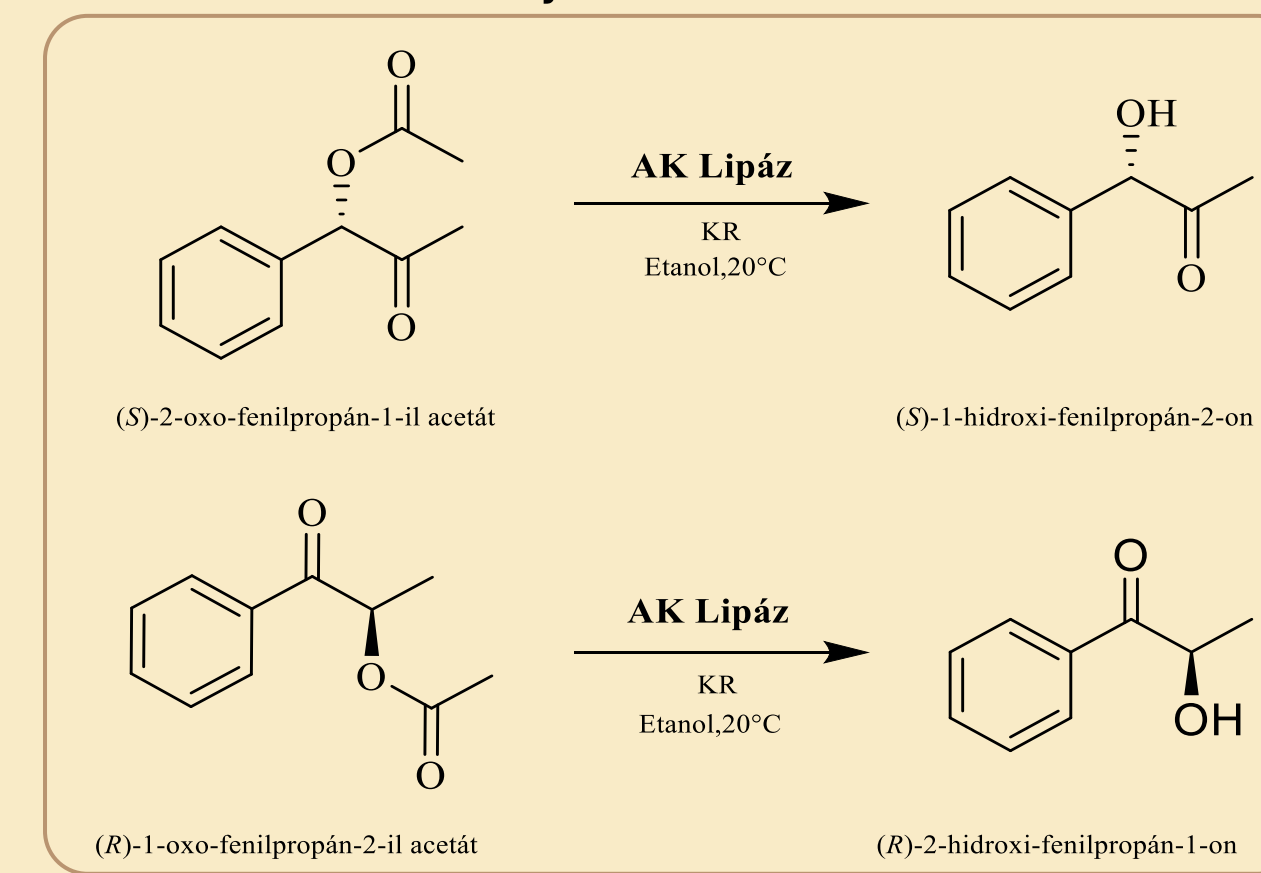
- A két anyag oszlopkromatográfiás elválasztása (eluens: diklórometán).



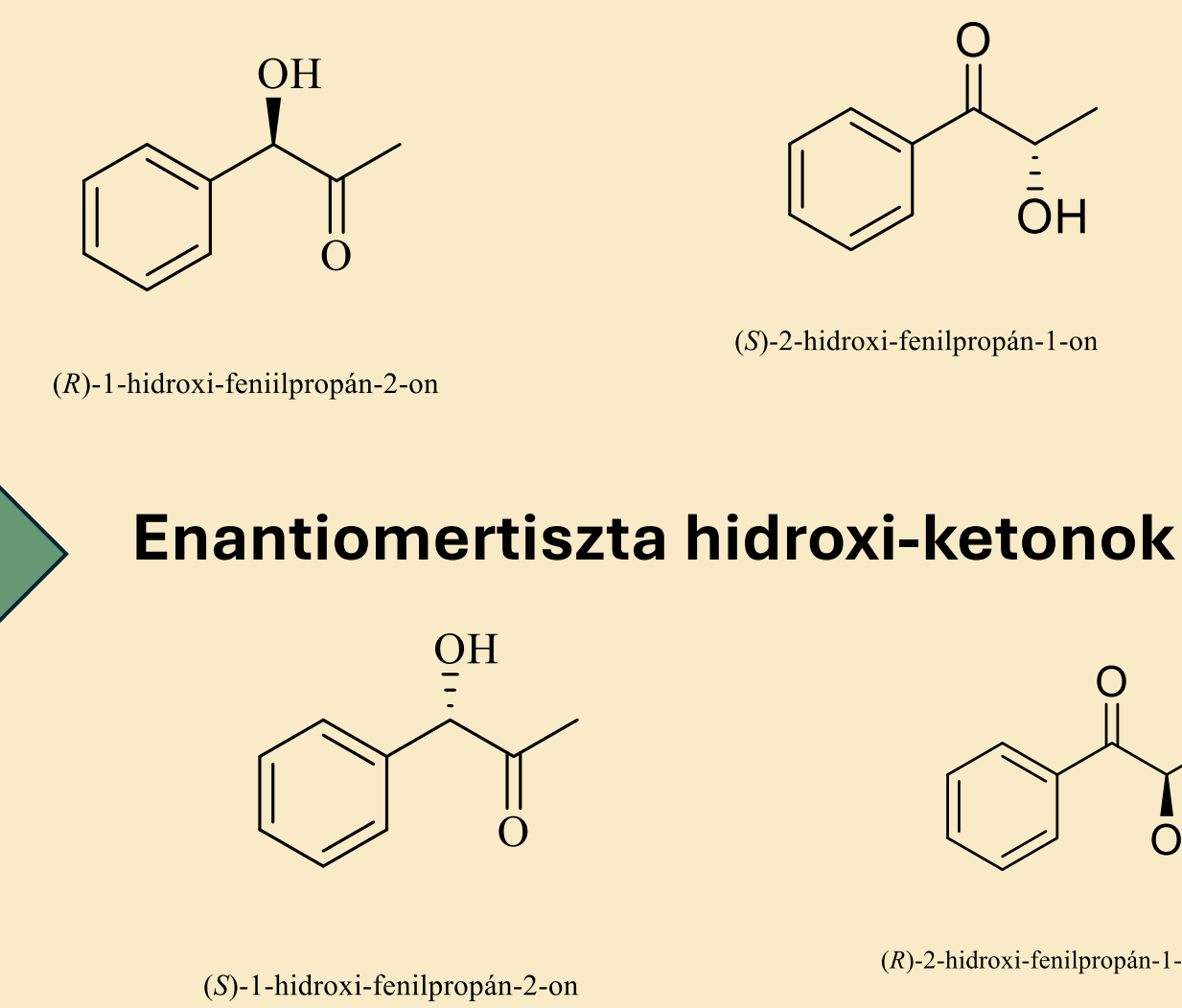
2.Ábra Az (S)-2-oxo-1-fenilpropil acetát és (R)-1-oxo-1-fenilpropán-2-yl acetát hidrolízise.

#### 3.Észter hidrolízise

- Az észter bontása lipázzal más körülmények között

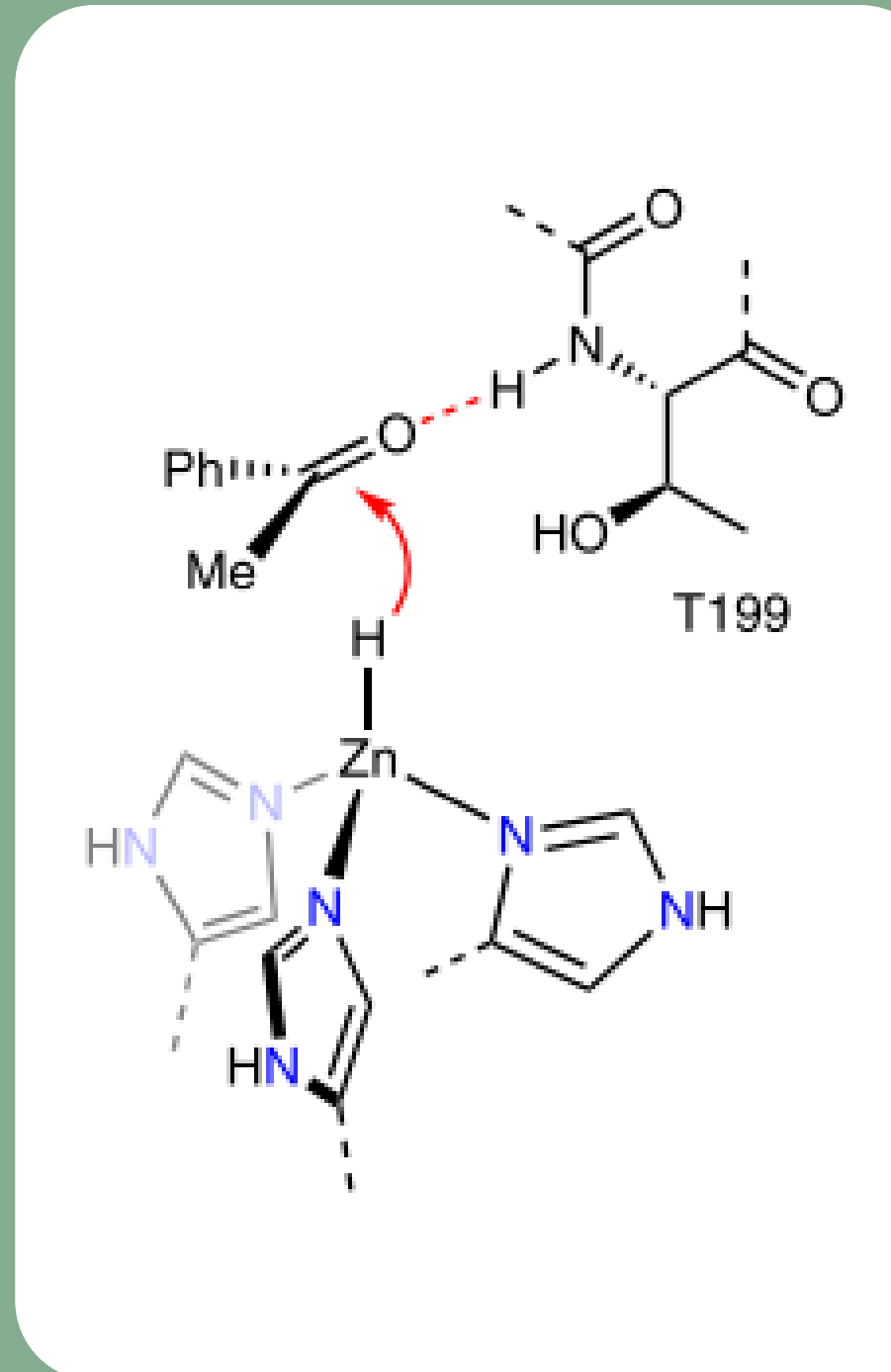


### Enantiomertiszta hidroxi-ketonok



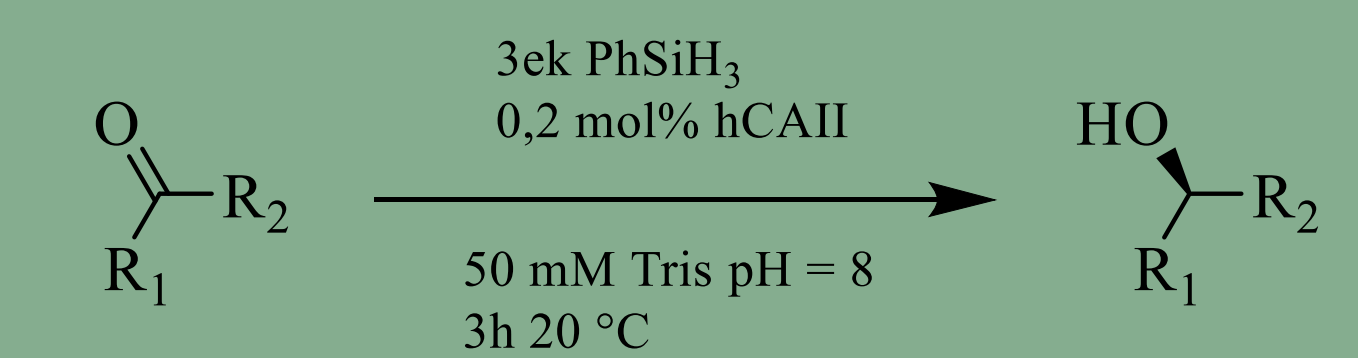
## Ketonok abiotikus redukciója hCAII-vel

A hidroxi-ketonok redukciója humán szénsavanhidráz II által katalizálva kiemelkedő enantioselectivitással katalizálja a hidridtranszfer a szilánokról a ketonokra. A reakcióban a Zn közvetlenül a fehérjéhez kötődik egy elektro-pozitív fém monomer hidridjének közvetítésével. Mivel egy, a természetben nem található intermedieren keresztül megy végbe a reakció, bizonyítéka annak, hogy abiotikus enzimatiszta reakciók szilánokkal megvalósíthatók. [4]



3.Ábra A reakció mechanizmusa

## Reakció



4.Ábra A fenil-szilán jelenlétében történő hCA II katalizált abiotikus redukció általános reakcióeseméje

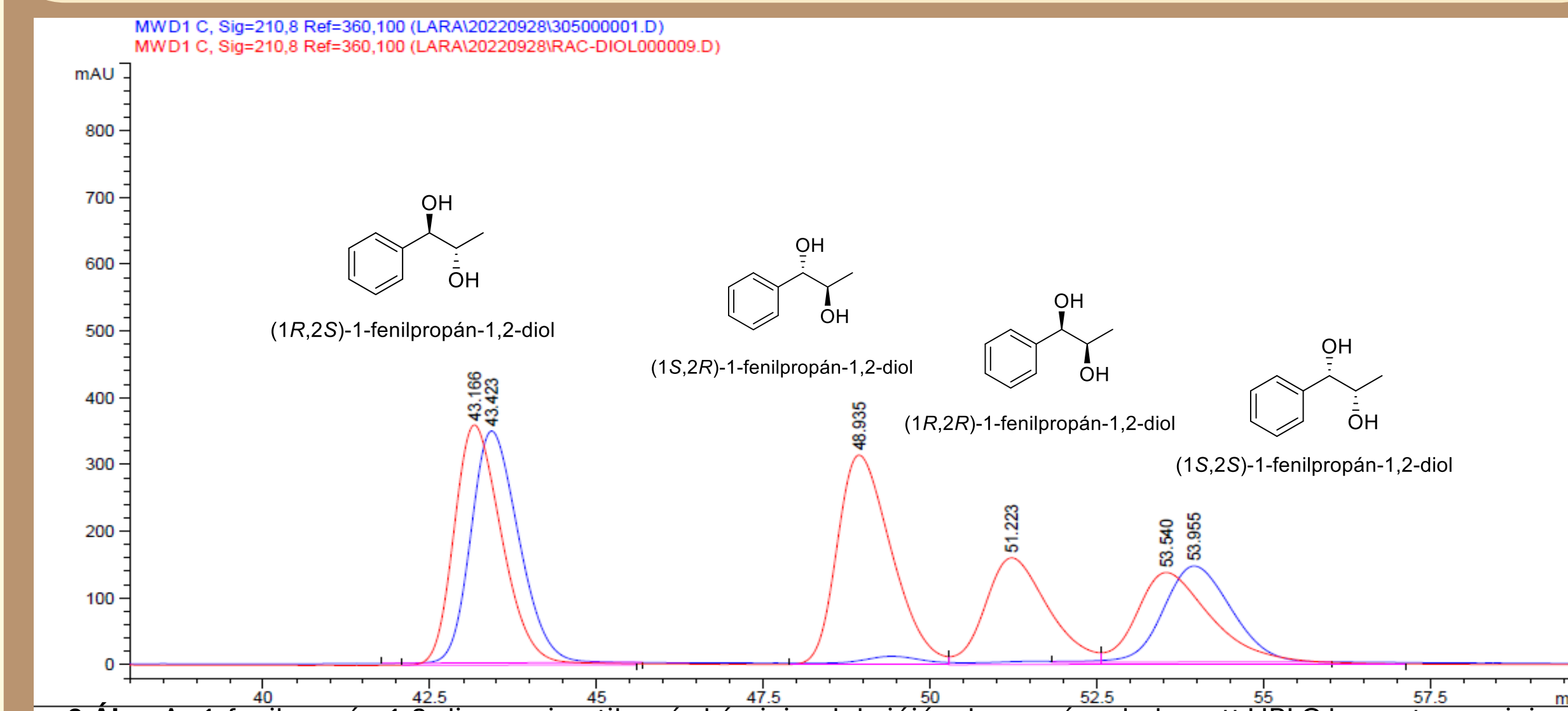
## Eredmények

### Diasztereomerek diketonok redukciója esetén

Ha nem szelektív a redukció, mind a négy diasztereomerből keletkezik, de a hCA II szelektivitásából adódóan, a képződő diasztereomerek aránya eltérő lesz a kémiai redukcióhoz képest.

### Redukálás $\text{NaBH}_4$ -el

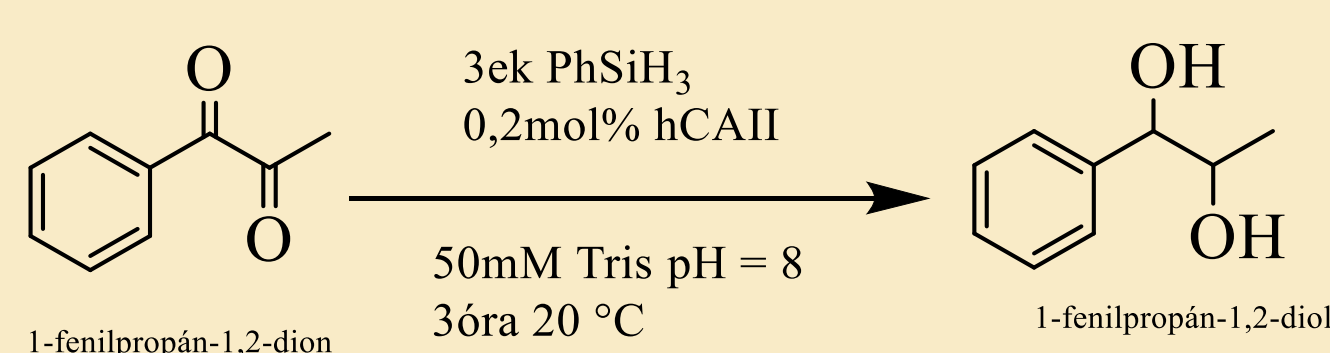
Nemszelektív redukálás esetén, 1-fenilpropán-1,2-dion esetében mind a négy diasztereomerből keletkezik, az (1R,2S) (30%) és (1S,2R) (30%) aránya nagyobb mint az (1S,2S) (20%) és (1R,2R) (20%) a sztérikus hatásokból adódóan.



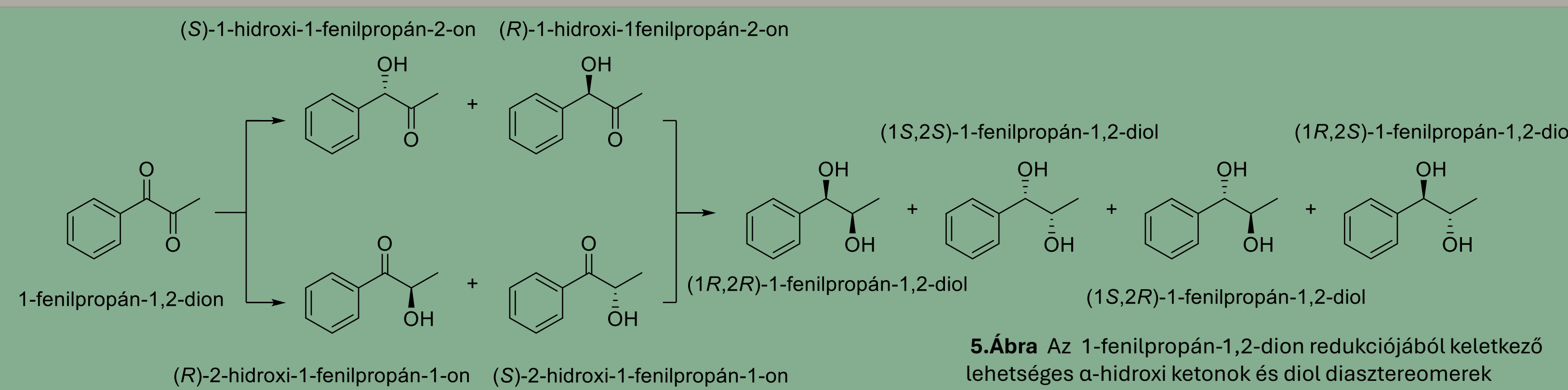
6.Ábra Az 1-fenilpropán-1,2-dion enzimatiszta és kémiai redukciójának egymásra helyezett HPLC kromatogramjai

### Redukálás humán szénsavanhidráz II által katalizálva

Az aromás gyűrű távolabb található karboxilcsoport redukálása esetén csak az S enantiomer keletkezése kedvezményezett.

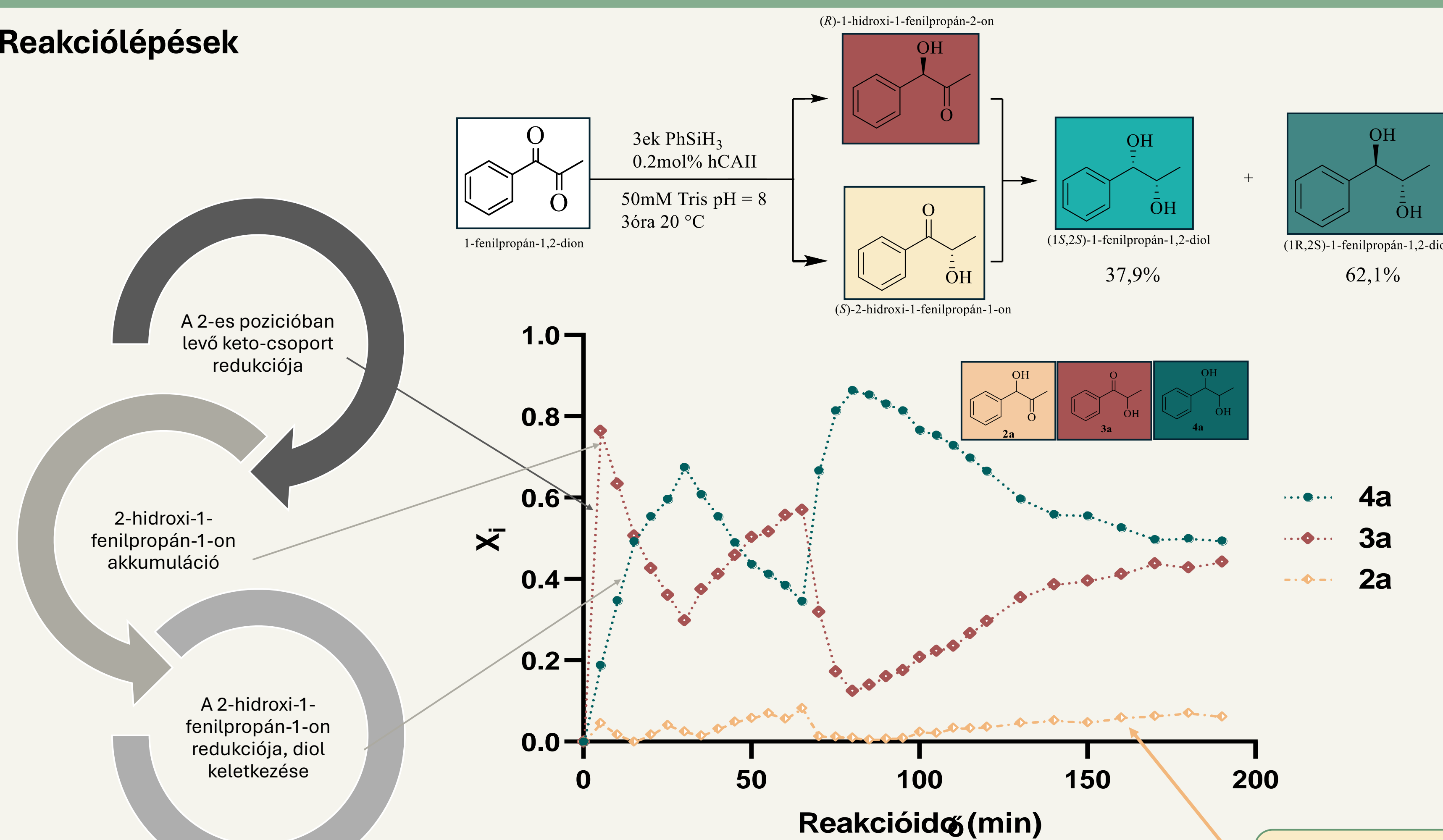


7.Ábra 1-fenilpropán-1,2-dion redukálása hCAII és fenil-szilán segítségével



5.Ábra Az 1-fenilpropán-1,2-dion redukációjából keletkező lehetséges  $\alpha$ -hidroxi ketonok és diol diasztereomerek

## Reakciólépések

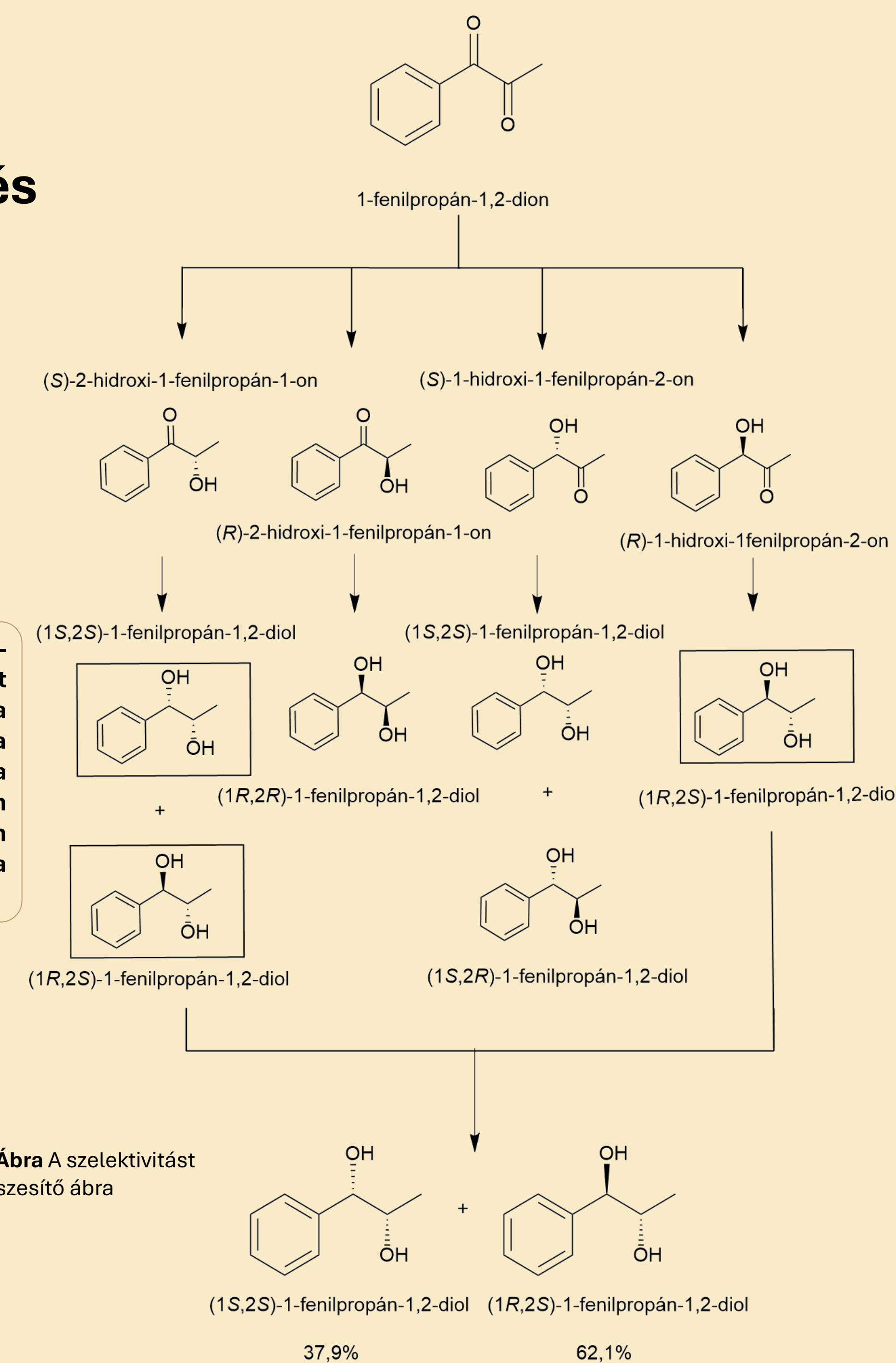


8.Ábra A mólarányok változása a reakcióegyben 1-fenilpropán-1,2-dion hCAII katalizált redukálása során – 3 óra reakcióidő után

Alacsony 1-hidroxi-1-fenilpropán-2-on mólarány

## Következtetés

A prekonfigurált hidroxi-ketonok esetében sikerült meghatározni a szelektivitást, valamint a diketon teljes redukálása esetében a hidroxi-keton köztitermékeket, amelyen keresztül végbemegy a reakció.



9.Ábra A szelektivitást összesítő ábra

## Bibliográfia

- [1] B. S. Chen, F. Z. Ribeiro de Souza, *RSC Adv.* **2019**, 9, 2102
- [2] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, M. Esfandyari, T. B. Lashaki, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, 8, 987-1043
- [3] W. Adam, M. T. Diaz, R. T. Fell, C. R. Saha-Miiller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2207-2210
- [4] P. Ji, J. Park, Y. Gu, D. S. Clark, J. F. Hartwig, *Nat. Chem.* **2021**, 13, 312-318