

Aminosavak diródiium-komplexeinek szintézise és szerkezetfelderítése kiroptikai módszerekkel

Doktori értekezés tézisei (Ph.D.)

Szilvágyi Gábor

okleveles vegyész

Témavezetők:

Dr. Hollósi Miklós, professor emeritus, D.Sc., az MTA rendes tagja

Dr. Majer Zsuzsanna, egyetemi docens, Ph.D.

Konzulens:

Dr. Vass Elemér, egyetemi docens, Ph.D.



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: *Dr. Inzelt György, egyetemi tanár, D.Sc.*

Szintetikus kémia, anyagtudomány, biomolekuláris kémia program

Doktori program vezetője: *Dr. Perczel András, egyetemi tanár, D.Sc., az MTA levelező tagja*

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Kiroptikai Szerkezetvizsgáló Laboratórium

Budapest, 2016

1. Bevezetés

A dinukleáris ródiump komplexekről elmondható, hogy rendkívül sokoldalú molekulák, így nem csoda, hogy az elmúlt évtizedekben jelentős hírnévre tettek szert. Népszerűségükhöz nagyban hozzájárult kimagasló stabilitásuk, jellegzetes szerkezetük és katalitikus aktivitásuk¹. A mai napig e vegyületek fő alkalmazási területe a katalízis, amely a laboratóriumi alapkutatótól a gyógyszeripari kutatásokig terjed². Mivel az aszimmetrikus katalitikus reakciók jelentős része oldatfázisban megy végbe, fontos a katalizátor, azaz a fémkomplex oldatbeli „aktív” térszerkezetének ismerete, hiszen a térszerkezet döntően befolyásolja a fémkomplex aktivitását és szelektivitását³. E vegyületek térszerkezetének vizsgálatára általánosan használt módszerek a röntgenkristallográfia illetve az NMR spektroszkópia. A röntgenkristallográfia az egykristályban kialakult szerkezetről ad információt, míg az oldatfázisú szerkezetről illetve a konformációs viszonyokról nem. Az oldatfázisban kialakuló konformációs viszonyokat NMR segítségével is nehéz, vagy lehetetlen feltérképezni. Az elmúlt 10 évben rohamosan nőtt az olyan publikációk száma melyben a kiroptikai szerkezetvizsgáló módszereket – elsősorban az ECD- és VCD-spektroszkópia – DFT szintű számításokkal kiegészítve a fémkomplexek sztereokémiájának megismerésére alkalmazták⁴.

2. Célkitűzések

Doktori munkám során célul tűztem ki számos, az irodalomban még nem ismert aminosav alapú királis ródiump komplex szintézisét. További cél volt, hogy bebizonyítsam a rezgési és az elektronikus cirkuláris dikroizmus spektroszkópia – mint komplementer technikák – együttes alkalmazása, kvantumkémiai számításokkal kiegészítve hatékony szerkezetfelderítő eszközök lehetnek a fémkomplexek körében is. Bízok benne, hogy doktori munkám erősíteni fogja a kiroptikai spektroszkópia helyét a szerkezetvizsgáló módszerek arzenáljában.

¹ D. J. Timmons, M. P. Doyle in *Multiple bonds between metal atoms* (Eds: F. A. Cotton, A. C. Murillo, A. R. Walton), Springer, New York, **2005**, vol. 13, p. 591.

² a) M. El-Defar, F.G. Adly, M. G. Gardiner, A. Ghanem *Curr. Org. Chem.*, **2012**, 16, 1808–1836. b) H. M. L. Davies, J. R. Manning *Nature*, **2008**, 451, 417–424.

³ H. M. L. Davies, D. Morton *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1857–1869.

⁴ T. Wu, X-Z. You, P. Bouř *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, 284, 1–18.

3. Alkalmazott módszerek

Nagyműszeres analitikai módszerek: VCD-, IR-, ECD-spektroszkópia, nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC), tömegspektrometria (MS)

Alkalmazott kvantumkémia: DFT szintű számítások a Gaussian programmal

4. Új tudományos eredmények (tézispontok)

1. Sikeresen előállítottam különböző mértékben szubsztituált diródiumkomplexeket Z illetve Ac-fenilalanin aminosav ligandumot alkalmazva. Kromatográfias eljárásokat dolgoztam ki a komplex keverékek szétválasztására, amelyeket a későbbiekben szintetizált vegyületek tisztítására alkalmaztam.
2. Irodalomban elsők között ECD-spektroszkópia segítségével jellemeztem a különböző szubsztitúciós fokú Ac- és Z-védőcsoportot tartalmazó komplexeket. Megállapítottam, hogy a szubsztitúció mértéke nincs hatással az ECD-görbék alakjára csupán amplitúdójukra. Az egyszeresen szubsztituált komplexek esetében az ECD mellett VCD méréseket is végeztem, amelyeket DFT szintű kvantumkémiai számításokkal egészítettem ki. Így lehetőségem nyílt az oldatfázisban jelenlevő konformációs viszonyok feltárására.
3. Az egyszeresen szubsztituált Z-Phe-O⁻ ligandumot tartalmazó komplex ECD-, VCD- és IR-spektrumainak oldószer- és hőmérsékletfüggése alapján kloroform oldószerben kialakuló szupramolekuláris asszociátum egy lehetséges szerkezetére tettem javaslatot.
4. Sikeresen előállítottam számos csavartlapátkerék-szerkezettel rendelkező diródiumkomplexet. Ezek a vegyületek C₂-es szimmetriával rendelkeznek és minden esetben két aminokarboxilát ligandumot tartalmaznak.
5. Felismertem, hogy a 4. pontban említett vegyületek inherensen is királisak (Az irodalomban ez idáig e kérdéssel nem foglalkoztak). A kísérleti tapasztalatok alapján megállapítottam, hogy a ligandumként alkalmazott aminosavak előre meghatározzák a kialakuló fémcentrum abszolút konfigurációját. Ebből következik, hogy a

komplekképzési reakciók optikailag aktív ligandum alkalmazása mellett diasztereoselektíven játszódtak le. Elsőként állapítottam meg szabályszerűséget a ligandum kiralitása és a kialakuló fémkomplex kiralitása között. Abban az esetben, ha optikailag inaktív ligandumot használtam, racém kevérekhez jutottam. Egy esetben sikerült a keletkező komplex racém keverékét királis HPLC segítségével elválasztani és izolálni az enantiomerpár komplexeket.

6. A fémcentrumhoz koordinálódó nitrogénatom abszolút konfigurációját ECD-spektroszkópia segítségével bizonyítottam. Az ECD-spektrumban 400 nm körül észlelhető *Cotton*-effektus előjele egyértelmű kapcsolatba hozható a koordinálódott nitrogén abszolút konfigurációjával, aminek alapján egy empirikus kiroptikai szabály megalkotására tettem javaslatot. A kísérleti tapasztalatokat DFT szintű számításokkal támasztottam alá.
7. Az ECD-spektroszkópia mellett a vele komplementer technikának tekinthető VCD-spektroszkópiát is alkalmaztam, ami lehetőséget adott a szintézis során kialakuló fémcentrum abszolút konfigurációjának eldöntésére. A komplexben jelenlevő ligandumok karboxilátsoportjainak rezgéseiből adódó csatolás az *exciton*-csatolású VCD-spektroszkópia alkalmazását tette lehetővé. A komplexek VCD-spektrumaiban 1660 cm^{-1} -nél észlelhető *exciton-couplet* egyértelmű kapcsolatba volt hozható a két aminosav ligandum karboxilátsoportjának térbeli helyzetével, amely egyértelműen magadta a fémcentrum abszolút konfigurációját. A kísérleti tapasztalatokat DFT szintű számításokkal támasztottam alá. A fentiek alapján javaslatot tettem egy *exciton* kiralitáson alapuló kiroptikai szabály felállítására, amely lehetőséget ad ilyen típusú vegyületek fémcentrumának abszolút konfigurációjának eldöntésére, akár DFT számítások nélkül. Az intenzív *exciton*-csatolás miatt ez a módszer alkalmazható akár rövid mérési idők (1-2 perc) illetve híg oldatban történő (1 mg/ ml) mérések során is.

5. Tudományos közlemények

A Ph.D. értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

1. **Gábor Szilvági**, Miklós Hollósi, László Tölgyesi, Jadwiga Frelek, Zsuzsa Majer, Dirhodium complexes of amino acid derivatives: separation and characterization by circular dichroism spectroscopy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2594–2599.
IF: 2,796
2. **Gábor Szilvági**, Zsuzsa Majer, Elemér Vass, Miklós Hollósi, Conformational Studies on Chiral Rhodium Complexes by ECD and VCD Spectroscopy, *Chirality*, **2011**, *23*, 294–299. IF: 2,35
3. Hollósi Miklós, Knapp Krisztina, Majer Zsuzsa, **Szilvági Gábor**, Vass Elemér, A VCD-spektroszkópia alkalmazása peptidek, peptidmimetikumok és királis átmenetifém-komplexek térszerkezetének felderítésében, *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2012**, *118*, 145–150. IF: 0
4. Zsuzsa Majer, **Gábor Szilvági**, László Benedek, Antal Csámpai, Miklós Hollósi, Elemér Vass, Chelate Structure of Dirhodium-Amino Acid Complex Identified by Chiroptical Spectroscopy and NMR, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2013**, 3020–3027.
IF: 2,965
5. **Gábor Szilvági**, Balázs Brém, Gábor Báti, László Tölgyesi Miklós Hollósi, Elemér Vass, Dirhodium complexes: determination of absolute configuration by exciton chirality method using VCD spectroscopy, *Dalton Transactions*, **2013**, *42*, 13137–13144.
IF: 4,097

A Ph.D. értekezés alapjául szolgáló tudományos előadások

1. **Gábor Szilvági**, Elemér Vass, Zsuzsa Majer, Miklós Hollósi, Structure Analysis of Chiral Dirhodium Complexes by ECD and VCD Spectroscopy, XVI. Nemzetközi Vegyészkonferencia (2010), Kolozsvár, Románia
2. **Gábor Szilvági**, Elemér Vass, Miklós Hollósi, Zsuzsa Majer, Chiroptical studies on chiral dinuclear rhodium complexes, Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés — XIV. Hungarian–Italian Symposium on Spectrochemistry (2011), Sümeg
3. **Szilvági Gábor**, Vass Elemér, Csámpai Antal, Hollósi Miklós, Majer Zsuzsa, Új ródiumkomplexek: szerkezetvizsgálat kiroptikai spektroszkópiával, XVII. Nemzetközi Vegyészkonferencia (2011), Kolozsvár, Románia
4. **Szilvági Gábor**, Brém Balázs, Báti Gábor, Vass Elemér, Hollósi Miklós, Majer Zsuzsa, Eredendően királis diródium komplexek – indukált kiralitás,

XVIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia (2012), Kolozsvár, Románia

5. **Szilvágyi Gábor**, Majer Zsuzsa, Hollósi Miklós, Vass Elemér,
Fémkomplexek szerkezetének nyomában kiroptikai módszerekkel,
MTA Koordinációs Kémiai Munkabizottság & Peptidkémiai Munkabizottság (2013
október 28.), Budapest
6. **Szilvágyi Gábor**, Hollósi Miklós, Vass Elemér,
VCD spektroszkópia alkalmazása fémkomplexek abszolút térszerkezetének
meghatározására, XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia (2013), Nagybánya, Románia

A Ph.D. értekezés alapjául szolgáló tudományos poszterek

1. Benedek László, **Szilvágyi Gábor**, Hollósi Miklós, Jadwiga Frelek, Majer Zsuzsa,
Kétmagvú átmenetifém komplexek: diródium-aminosav komplexek elválasztása és
kiroptikai jellemzése,
Vegyészkonferencia (2008), Hajdúszoboszló
2. Zsuzsa Majer, **Gábor Szilvágyi**, Miklós Hollósi, Jadwiga Frelek,
Dinuclear Transition Metal Complexes: Separation and Characterisation of Dirhodium-
Amino Acid Complexes, 38th International Conference on Coordination Chemistry
(ICCC38, 2008), Israel
3. László Bendek, **Gábor Szilvágyi**, Miklós Hollósi, László Tölgyesi, Zsuzsa Majer,
Effect of the structure of chiral ligands on the ECD of dinuclear complexes,
10th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, (ISABC10, 2009),
Debrecen
4. **Gábor Szilvágyi**, Zsuzsa Majer, Elemér Vass, Andrea Bodor, László Benedek, Miklós
Hollósi, Spectroscopic studies on the chiral dinuclear rhodium complexes,
12th International Conference on Circular Dichroism (2009), Brescia, Olaszország
5. **Gábor Szilvágyi**, Balázs Brém, Gábor Báti, Elemér Vass, Miklós Hollósi, Zsuzsa Majer,
Twisted chiral paddlewheel structure: synthesis and structure determination of dirhodium
complexes by chiroptical spectroscopy,
4th EuCheMS Chemistry Congress (2012), Prague, Czech Republic
6. Szabó Márk, **Szilvágyi Gábor**, Vass Elemér, Hollósi Miklós, Majer Zsuzsa, Eredendően
királis diródiumkomplexek: szerkezet és katalitikus aktivitás,
XVIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia (2012), Kolozsvár, Románia
7. Kleineisel Márk, **Szilvágyi Gábor**, Hollósi Miklós, Vass Elemér,

N-fenil- α -aminosavakkal képzett diródium-aminosav komplexek előállítása és szerkezetvizsgálata, XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia (2013), Nagybánya, Románia

8. **Szilvágyi Gábor**, Szabó Márk, Kleineisel Márk, Csámpai Antal, Hollósi Miklós, Vass Elemér, Twisted dirhodium complexes of natural and modified amino acids: synthesis and structure determination using chiroptical methods (ECD, VCD), International Conference on Organic Synthesis, ICOS-20 (2014), Budapest
9. Márk Szabó, **Gábor Szilvágyi**, Elemér Vass, Antal Csámpai, Miklós Hollósi Predetermination of chirality by *N*-alkylated amino acids – Investigation of stereochemistry of the coordinated amino group in rhodium complexes, 26th International Symposium on Chiral Discrimination, ISCD-26, Prague, Czech Republic
10. Márk Kleineisel, **Gábor Szilvágyi**, Elemér Vass, Antal Csámpai, Miklós Hollósi, Synthesis and structure determination of twisted chiral rhodium complexes from *N*-phenyl- α -amino acids, 26th International Symposium on Chiral Discrimination, ISCD-26, Prague, Czech Republic
11. **Gábor Szilvágyi**, Márk Szabó, Márk Kleineisel, Elemér Vass, Antal Csámpai, Miklós Hollósi, AC determination of twisted rhodium complexes: can the coordinated amino group be chiral? 26th International Symposium on Chiral Discrimination, ISCD-26, Prague, Czech Republic

Egyéb tudományos közlemények

1. **Gábor Szilvágyi**, Gábor Varga
A kátrány, mint nyersanyag a római kori Pannóniában, infravörös spektroszkópiai (FT-IR) azonosítása és összehasonlítása (Birch bark pitch identified in Roman Age Pannonia) *Communicationes Archaeologicae Hungariae*, **2007**, 165–174. IF:0
2. E. Vass, U. Strijowski, K. Wollschläger, I. M. Mándity, **G. Szilvágyi**, M. Jewgiński, K. Gaus, S. Royo, Z. Majer, N. Sewald, M. Hollósi
VCD studies on cyclic peptides assembled from L-alpha-amino acids and a *trans*-2-aminocyclopentane- or *trans*-2-aminocyclohexane carboxylic acid
Journal of Peptide Science, **2010**, 16, 613–620. IF: 1,954
3. Miklós Hollósi, Elemér Vass, **Gábor Szilvágyi**, Anrea Jakas, Ilona Laczkó
Structure analysis of proteins, peptides and metal complexes by vibrational circular dichroism
ARKIVOC, **2012**, 5, 291–300. IF: 1,057

- Zsuzsa Majer, Szilvia Bősze, Ildikó Szabó, Viktor G. Mihucz, Anikó Gaál, **Gábor Szilvágyi**, Giancarlo Pepponi, Florian Meirer, Peter Wobrauschek, Norbert Szoboszlai, Dieter Ingerle, Christina Strelt
Study of dinuclear Rh(II) complexes of phenylalanine derivatives as potential anticancer agents by using X-ray fluorescence and X-ray absorption,
Microchemical Journal, **2015**, *120*, 51–57. IF: 2,746 (2014)

Egyéb tudományos előadások

- Ignace Hanssens, Ann Vanhooren, Bart Devreese, Kris De Vriendt, Zsuzsa Majer, Eszter Illyés, **Gábor Szilvágyi**
Tryptophan-mediated photolysis of disulfide bonds in proteins and peptides,
International Congress of Radiation Research (ICRR, 2007), CA, USA
- Szilvágyi Gábor**, Illyés Eszter, Ignace Hanssens, Majer Zsuzsa
A triptofán szerepe a ciklopeptidek diszulfidhídjainak fotolízisében,
XXX. Kémiai Előadói Napok (KEN, 2007), Szeged

Egyéb tudományos poszterek

- Szilvágyi Gábor**, Illyés Eszter, Ignace Hanssens, Majer Zsuzsa
Triptofán-tartalmú modellpeptidek tervezése, szintézise és fluoreszcencia tulajdonságainak vizsgálata
XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia (2005), Kolozsvár, Románia
- Gábor Szilvágyi**, Eszter Illyés, Kata Horváti, Ignace Hanssens, Zsuzsa Majer
Modeling and Synthesis: Tryptophan-mediated photolysis by near-UV light
1st European Chemistry Congress (2006), Budapest
- Szilvágyi Gábor**, Illyés Eszter, Ignace Hanssens, Majer Zsuzsa
UV fény hatása a Triptofán-tartalmú modellpeptidekre
Centenárium Vegyészkonferencia (2007), Sopron
- Domonkos Celesztina, **Szilvágyi Gábor**, Bősze Szilvia, Vass Elemér, Tobias Bogner, Benedek László, Harmat Veronika, Majer Zsuzsa
Kétmagvú átmenetifém komplexek szerkezetvizsgálata és *in vitro* funkcionális hatása
Vegyészkonferencia (2010), Hajdúszoboszló
- Szabó Márk, **Szilvágyi Gábor**, Rábai József, Hollósi Miklós, Vass Elemér
2-(fluoralkil)-alkoxi-2-fenilecetsav észterek ródiumpatalizált aszimmetrikus szintézise
XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia (2013), Nagybánya, Románia