



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Kémiai Technológia Tanszék

Diasztereoszелеktív heterogén katalitikus hidrogénezések

PhD értekezés

Készítette:

Háda Viktor

okleveles vegyészmérnök

Témavezető:

Dr. Tungler Antal

tanszékvezető egyetemi tanár

Budapest

2002

Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Tungler Antal professzornak a doktori munkám során nyújtott lelkiismeretes és hasznos szakmai és emberi segítségéért, tanácsaiért.

TARTALOMJEGYZÉK

1 BEVEZETÉS.....	5
2 IRODALMI RÉSZ.....	7
2.1 Sztereoselektív reakciók.....	7
2.2 Diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezések.....	8
2.2.1 C=C kettős kötések diasztereoselektív hidrogénezése.....	9
2.2.1.1 <i>N</i> -acil- α,β -dehidro- α -aminosavak.....	10
2.2.1.2 Ciklikus szerkezetű α,β -dehidro- α -aminosavak.....	10
2.2.1.3 α,β -Dehidro- β -aminosavak.....	11
2.2.1.4 Dehidrodi-, tri- és tetrapeptidek.....	12
2.2.1.5 Dehidrodiketopiperazinok.....	16
2.2.1.6 Egyéb endo- és exociklusos C=C kettős kötések hidrogénezése.....	17
2.2.1.7 A Baylis-Hillman addukt hidrogénezése.....	19
2.2.2 C=O kettős kötések diasztereoselektív hidrogénezése.....	19
2.2.3 C=N kettős kötések diasztereoselektív hidrogénezése.....	21
2.2.3.1 Oximok és hidrazonok.....	22
2.2.3.2 Iminek.....	23
2.2.4 Aromás gyűrűk diasztereoselektív hidrogénezése.....	27
2.2.4.1 Szubsztituált aromás vegyületek.....	27
2.2.4.2 Heteroaromás vegyületek.....	35
2.2.5 A 2,2'-piridoin és rokon vegyületek diasztereoselektív hidrogénezése.....	37
2.2.6 Általános tapasztalatok a diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezések körében.....	38
3 KÍSÉRLETI RÉSZ.....	39
3.1 Felhasznált anyagok.....	39
3.1.1 Reagensek.....	39
3.1.2 Oldószerek.....	39
3.1.3 Katalizátorok.....	40
3.2 Katalizátorok előállítása.....	40
3.2.1 A Pd korom katalizátor előállítása.....	40
3.2.2 Az 5% Rh/C, 10% Pd/TiO ₂ , 10% Pd/SiO ₂ , 5% Pt/TiO ₂ és 5% Pt/SiO ₂ katalizátorok előállítása.....	41
3.3 A hidrogénezések szubsztrátumainak előállítása.....	41
3.3.1 Az (<i>S</i>)-prolin metilészter hidroklorid előállítása.....	41
3.3.2 Az <i>N</i> -pikolinoil-(<i>S</i>)-prolin metil észter előállítása.....	42
3.3.3 Az <i>N</i> -nikotinoil-(<i>S</i>)-prolin metil észter előállítása.....	43
3.3.4 A kvaternerezett <i>N</i> -pikolinoil-(<i>S</i>)-prolin metil észter előállítása.....	44
3.3.5 Az (<i>S</i>)-glutaminsav dimetil észter előállítása.....	44
3.3.6 Az <i>N</i> -pikolinoil-(<i>S</i>)-glutaminsav dimetil észter előállítása.....	45
3.3.7 Az 1-metilpirrol-2-ecetsav előállítása.....	45
3.3.8 Az <i>N</i> -(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(<i>S</i>)-prolin metilészter előállítása.....	46
3.3.9 A 2,2'-piridoin (α -piridoin) előállítása.....	47
3.3.10 A 2,2'-piridil (α -piridil) előállítása.....	47
3.3.11 Az <i>O</i> -acetyl-2,2'-piridoin (<i>O</i> -acetyl- α -piridoin) előállítása.....	48
3.4 Katalitikus hidrogénezések.....	49
3.5 A hidrogénezések termékeinek vizsgálata.....	50
4 EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉS.....	52
4.1 <i>N</i> -Heterociklusos aromás gyűrűk diasztereoselektív hidrogénezése.....	52
4.1.1 Az <i>N</i> -pikolinoil-(<i>S</i>)-prolin metilészter hidrogénezése.....	52

4.1.1.1	<i>A katalitikusan aktív fémek hatása</i>	53
4.1.1.2	<i>Az oldószerek hatása</i>	54
4.1.1.3	<i>A hőmérséklet és nyomás hatása</i>	56
4.1.2	Az <i>N</i> -nikotinoil-(<i>S</i>)-prolin metilészter hidrogénezése	58
4.1.3	Az <i>N</i> -pikolinoil- és <i>N</i> -nikotinoil-(<i>S</i>)-prolin metilészterek hidrogénezése savas körülmények között	61
4.1.4	A kvaternerezett <i>N</i> -pikolinoil-(<i>S</i>)-prolin metilészter hidrogénezése	62
4.1.5	Az <i>N</i> -pikolinoil-(<i>S</i>)-glutaminsav dimetil észter hidrogénezése	63
4.1.6	Az <i>N</i> -(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(<i>S</i>)-prolin metilészter hidrogénezése	65
4.1.6.1	<i>A katalitikusan aktív fémek hatása</i>	66
4.1.6.2	<i>Az oldószerek hatása</i>	69
4.1.6.3	<i>A hőmérséklet hatása</i>	71
4.1.7	Molekulamodellezési számítások	72
4.1.7.1	<i>A hidrogénezések szubsztrátumai</i>	72
4.1.7.2	<i>A hidrogénezések termékei</i>	76
4.2	A 2,2'-piridoin és származékai kemo- és diasztereoselektív hidrogénezése	78
4.2.1	A 2,2'-piridoin hidrogénezése	78
4.2.1.1	<i>A katalitikusan aktív fémek hatása</i>	80
4.2.1.2	<i>A katalizátorhordozók hatása</i>	83
4.2.1.3	<i>Az oldószerek és a savadalék hatása</i>	84
4.2.1.4	<i>Az előhidrogénezés és a nyomás hatása</i>	86
4.2.2	A 2,2'-piridil hidrogénezése	88
4.2.3	Az <i>O</i> -acetyl-2,2'-piridoin hidrogénezése	89
5	ÖSSZEFOGLALÁS	90
6	IRODALOMJEGYZÉK	94

1 BEVEZETÉS

Doktori munkám során új kutatási témát kezdtünk el, *N*-heteroaromás vegyületek diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezését. A nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek között számos olyan optikailag aktív származék található, amely fontos és értékes gyógyszeripari intermedier vagy termék. Például pikolinsav származékok heterogén katalitikus hidrogénezésével helyi érzéstelenítő hatású molekulák (Mepivacain, Bupivacain) építőkövei állíthatók elő. Általában a heterogén katalitikus hidrogénezést követő reszolválással állítják elő a kívánt, optikailag aktív terméket, ilyen esetben alternatív útként kínálkozik az aszimmetrikus hidrogénezés lehetősége.

Tanszéki kutatócsoportunkban több éve foglalkoznak nitrogéntartalmú heteroaromás vegyületek savmentes közegű, heterogén katalitikus hidrogénezésével. Különböző prokirális pirrol- és piridinszármazékok hidrogénezését vizsgálták hordozós nemesfém-katalizátorokon. A másik témakör, amivel mintegy 20 éve foglalkoznak, az enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések. Részletesen tanulmányozták α,β -telítetlen ketonok (*S*)-prolin királis adalékanyag jelenlétében végrehajtott enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezését. Adott esetben kondenzációs reakció megy végbe a hidrogénezendő szubsztrátum és a királis segédanyag között, ilyenkor tulajdonképpen diasztereoselektív hidrogénezésről beszélhetünk. A két kutatási területen szerzett tapasztalatok illetve elért eredmények alapján kezdtünk bele az (*S*)-prolin szerkezeti részt tartalmazó *N*-heteroaromás vegyületek, így különböző pirrol- és piridinszármazékok diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezésébe. Királis vegyület prokirális *N*-heteroaromás gyűrűjének diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezésével elsőként kezdtünk el foglalkozni.

Az irodalmi részben a diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezések példáit a hidrogénezendő funkciós csoport szerinti felosztásban tárgyalom, így a C=C, C=O és C=N kettős kötések hidrogénezését, a szénaromások hidrogénezésének körében az utóbbi időben elért fontos eredményeket emeltem ki.

A kutatómunka során először a hidrogénezések modellvegyületeit szintetizáltam. A szubsztrátumok hidrogénezése során azt vizsgáltam, hogy az adott molekula hidrogénezése milyen reakciókörülmények között valósítható meg, illetve tanulmányoztam a különböző kísérleti paraméterek, így a katalitikusan aktív fém, az oldószer, a hőmérséklet és a nyomás

hatását a reakció diasztereoselektivitására. A hidrogénezett termékek minőségi és mennyiségi elemzését NMR-, CD- és HPLC-mérésekkel végeztem el.

Ipari megbízás keretében a 2-pikolin heterogén katalitikus oxidációjával foglalkoztunk. A termék 2-pikolinaldehidből kondenzációs reakcióban 2,2'-piridoint kaptunk. A szubsztrátum érdekes molekulaszervezete és a tény, hogy a hidrogénezéssel előállítható királis piridilglikolok farmakológiai hatással rendelkeznek, indokoltá tették, hogy érdemes a 2,2'-piridoin heterogén katalitikus hidrogénezését részletesen tanulmányozni.

A 2,2'-piridoin hidrogénezésére van irodalmi példa, de nem tanulmányozták részletesen a reakció sztereoselektivitását. Az irodalmi részben külön fejezetben érintem a 2,2'-piridoin és rokon vegyületek hidrogénezését, illetve a terméként nyerhető hidropiridoin előállítására irányuló egyéb kémiai reakcióutakat.

A 2,2'-piridoin hidrogénezése azért érdekes sztereokémiai szempontból is, mert a molekulában enolizáció megy végbe, így tulajdonképpen C=O és C=C kettős kötések kompetitív hidrogénezése zajlik, a hidropiridoin *meso* és racém formája keletkezik különböző arányokban. A hidrogénezések során a kísérleti paraméterek hatását vizsgáltam a diasztereo- és a kemoselektivitásra, mivel lehetséges a C-O hidrogenolízis és a gyűrűtelítődés is.

2 IRODALMI RÉSZ

2.1 Sztereoszelektív reakciók

Sztereoszelektívnek nevezzük azokat a reakciókat, amelyekben a sztereoizomerek az 1:1-től eltérő arányban képződnek. Sztereoizomerek azok a molekulák, melyeknek az összegképletük és konstitúciójuk azonos, de térszerkezetükben különböznek.

Egy molekula királis, ha nem hozható fedésbe a tükörképével. Két olyan sztereoizomert, amelyek tükörképei egymásnak, enantiomereknek nevezzük. Minden olyan sztereoizomer vegyülepárt, amelyek nem állnak egymással tükörképi viszonyban, diasztereomernek nevezünk. Az enantiomer vegyületek fizikai és fizikai-kémiai tulajdonságai azonosak, míg a diasztereomer vegyületek fizikai és fizikai-kémiai tulajdonságai különbözőek.

A diasztereomerek általában 1:1-től eltérő arányban keletkeznek, mert csak diasztereomer átmeneti állapotokon keresztül keletkezhetnek, ezek egymással diasztereomer viszonyban vannak, azaz energiatartalmuk különböző és különböző sebességgel vezetnek a különböző termékekhez. A reakcióban az új aszimmetriacentrum kialakulására hatással lehet a molekulában már meglévő kiralitáselem. A jelenséget aszimmetrikus indukciónak nevezzük.

Egy reakció sztereoszelektivitását jellemezhetjük a kapott termék optikai tisztaságával, amely a mért fajlagos forgatás és a tiszta enantiomer abszolút forgatóképességének aránya. A sztereoszelektivitást ma már többnyire az enantiomer- (*e.e.*) vagy diasztereomerfelesleggel (*d.e.*) jellemezzük, amely az adott reakcióban keletkező sztereoizomerek abszolút vagy relatív mennyiségéből számított különbség és összeg aránya.

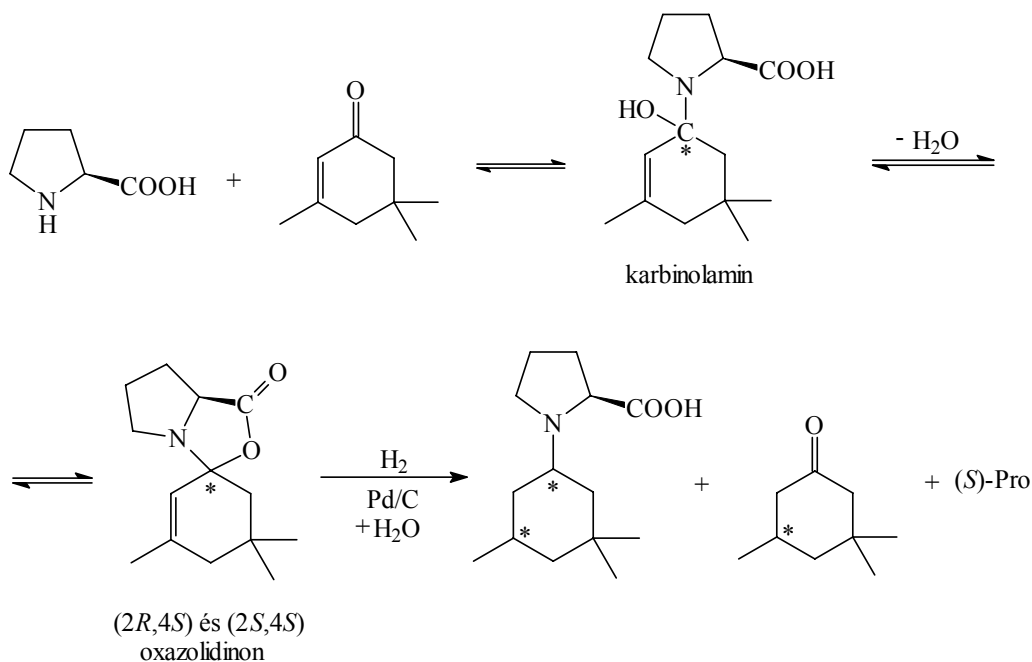
2.2 Diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezések

A diasztereoselektív reakciók egyik megvalósítási módjában a prokirális szubsztrátumot egy királis molekulával, az úgynevezett királis segédanyaggal kapcsolják össze kovalens kötéssel keresztül. Ez az optikailag aktív hatóanyag lesz a kiralitás forrása, ez fogja indukálni például a hidrogénezés során a diasztereoselektivitást. A királis segédanyag eltávolítása és regenerálása után a kapott termék optikailag aktív. Megfelelő királis segédanyag és fémkatalizátor kombinációkkal kiváló optikai hozam értékek érhetők el.

A megfelelő királis segédanyagoknak számos tulajdonsággal kell rendelkeznie. Az esetleges ipari alkalmazhatóság szempontjából nem lehet túl drága az anyag. A királis vegyületek túlnyomó részét tekintve nagy mennyiségben való alkalmazásuk rendkívül költségessé teheti az adott technológiát. A diasztereoselektív hidrogénezés céljából előállított vegyületből a királis segédanyagot a reakció után le kell hasítani, például észterek, amidok esetén ásványi savval vagy lúggal úgy, hogy a céltermékben epimerizáció ne menjen végbe. Az alkalmazott királis segédvegyület hatékony visszaforgatásával – ha az viszonylag drága is – a technológia gazdaságossá tehető. Ha a segédanyag mindkét enantiomerje beszerezhető, általában a céltermék mindkét enantiomerje előállítható. A királis centrumnak a lehető legközelebb kell lennie a hidrogézendő funkciós csoporthoz. A leggyakrabban szintenként alkalmazott királis vegyületek a szénhidrátok, aminosavak, hidroxisavak, terpének és alkaloidok. Ezek nagy része a természetben is megtalálható vagy aszimmetrikus szintézissel előállíthatóak.

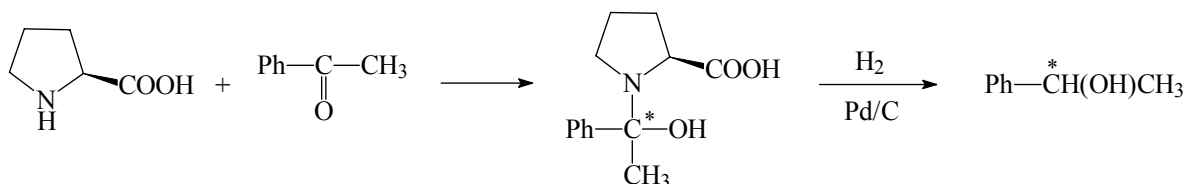
A diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezések alkalmazhatóságát már széles körben tanulmányozták, úgy mint C=C, C=O és C=N kettős kötések illetve aromás gyűrűk hidrogénezésében. A legtöbb munka királis aminosavak előállítására irányult.

A királis segédanyag a reakcióelegyhez is hozzáadható, ahol sztöchiometrikus kémiai reakció játszódik le a szubsztrátummal és a keletkező intermedier vegyület hidrogénezése fog végbemenni. Részletesen vizsgálták az izoforon és az acetofenon hidrogénezését aktív szénhordozós palládium katalizátorral (*S*)-prolin jelenlétében (1-6). A C=C és C=O kettős kötések hidrogénezésében elért enantiomerfelesleget (20-60%) a ketonok (*S*)-prolinnal való *in situ* reakciója eredményezte. Az izoforon hidrogénezésében (1. ábra) a hidrolízis előtt szelektív C=C hidrogénezés megy végbe az intermedier oxazolidinon származékban. Melléktermékként alkilezett prolin képződik.



1. ábra Az izoforon hidrogénezése (S)-prolin jelenlétében

Az acetofenon hidrogénezésében (2. ábra) a C-N kötés hidrogenolízisével optikailag aktív 1-feniletanol kapható.



2. ábra Az acetofenon hidrogénezése (S)-prolin jelenlétében

A hidrogénezések termékeit tekintve ezek a reakciók enantioszelektívek, mégis a reakcióban *in situ* létrejövő királis intermedierek hidrogénezése miatt ezek valójában diasztereoselektív hidrogénezések. Többnyire azonban a királis szubsztrátumot a hidrogénezés előtt, külön szintézisben alakítják ki.

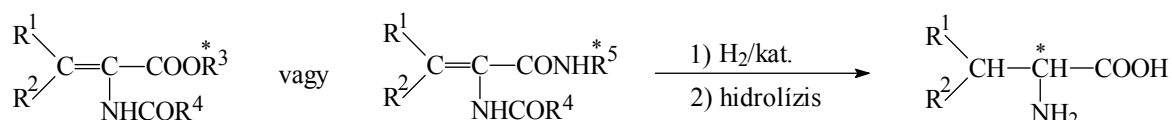
2.2.1 C=C kettős kötések diasztereoselektív hidrogénezése

A C=C kettős kötés hidrogénezése általában már enyhe reakciókörülmények között is megvalósítható. A leggyakrabban alkalmazott katalizátor a hordozós palládium, a platina-oxid és a Raney-nikkel. Általában ezek a hidrogénezések 1-3 bar nyomáson

végrehajthatók, Raney-nikkel alkalmazásakor gyakran nagyobb nyomásra van szükség (7). Ugyanakkora fémfelület esetén a katalitikus aktivitás a Pt>Pd>Rh>Ru>>Ni sorrendben csökken. A szubsztrátum reaktivitása a kettős kötés szubsztituensei számának növekedésével csökken (8).

2.2.1.1 *N*-acil- α,β -dehidro- α -aminosavak

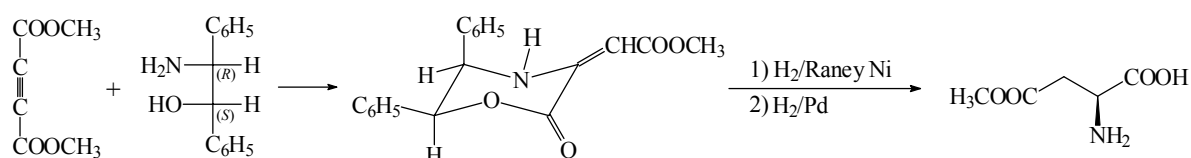
Királis *N*-acil- α,β -dehidro- α -aminosav észterek és amidok heterogén katalitikus hidrogénezése megfelelő eljárás lehet optikailag aktív aminosavak előállítására. Királis szintonként (-)-mentolt (9-11), 2-fenil-propilamint (12), α -metil-benzilamint (13,14), α -etil-benzilamint és α -(1-naftil)etilamint (14) alkalmaztak. Pd/C, Pd/Al₂O₃ és Raney-nikkel katalizátorokkal hajtották végre a hidrogénezéseket. A hidrogénezések termékeiből hidrolízissel nyerték az optikailag aktív aminosavakat, kis optikai tisztasággal (<40%) (3. ábra).



3. ábra Királis *N*-acil- α,β -dehidro- α -aminosav észterek és amidok hidrogénezése

2.2.1.2 Ciklikus szerkezetű α,β -dehidro- α -aminosavak

A dimetil acetilén-dikarboxilátból és (*R,S*)-difenil-etanolaminból előállított ciklikus enaminnak hidrogénezését Raney-nikkelal valósították meg (4. ábra). Palládium katalizált hidrogenolízis után (*S*)-aszparaginsav metilésztert nyerték 98% *e.e.* értékkel (15).

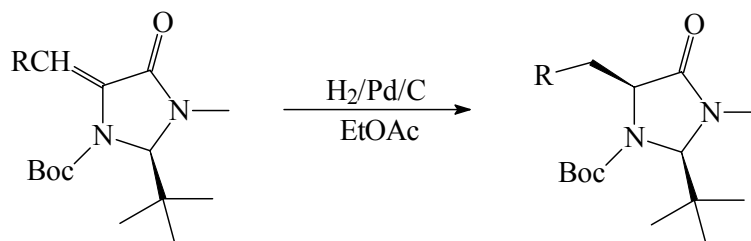


4. ábra Ciklikus enaminnak hidrogénezése

Egy hasonló származék hidrogénezésekor, amely csak egy fenilcsoportot tartalmazott, az optikailag aktív aszparaginsavat csak 12-17% *e.e.* értékkel nyerték (16). Az

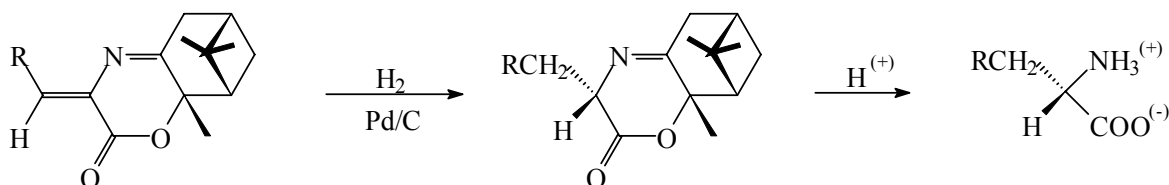
egy fenilcsoport által gyakorolt szterikus hatás nem volt elégséges nagy diasztereomerfelesleg indukálására.

Terc-butil csoportot tartalmazó ciklikus α,β -dehidro- α -aminosav származékok hidrogénezésében (5. ábra) közel teljes sztereoselektivitás mellett nyerték a megfelelő optikailag aktív aminosavakat (17).



5. ábra Ciklikus α,β -dehidro- α -aminosav származékok hidrogénezése

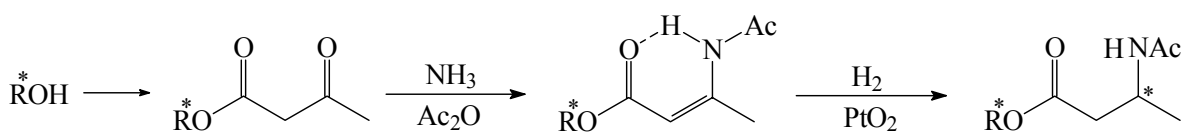
Más ciklikus α,β -dehidro- α -aminosavak palládiumkatalizált hidrogénezésében (6. ábra) és az azt követő hidrolízissel R= Me, Et és Ph szubsztituensek esetén jó termeléssel (70%) és kiváló optikai tisztsággal (>95% *e.e.*) nyerték az (*S*)-aminosavakat (18).



6. ábra Ciklikus α,β -dehidro- α -aminosav származékok hidrogénezése és hidrolízise

2.2.1.3 α,β -Dehidro- β -aminosavak

β -acetamidokrotonsav észterek hidrogénezését (7. ábra) PtO_2 katalizátorral vizsgálták (19), optikailag aktív β -acetamidobutirátokat nyertek.

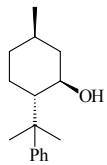
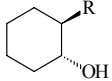
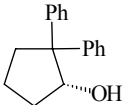
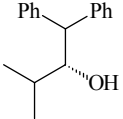


7. ábra (*Z*)- β -acetamido-krotonsav észterek hidrogénezése

Különböző királis alkoholokat (R*OH) acetoacetátokká alakítottak, majd ezeket ammóniával és ecetsavanhidriddel kezelték, a reakciókban a β -acetamidokrotonátok (*Z*)-izomerjeit kapták. Ezek hidrogénezésében a különböző királis alkoholok (1. táblázat) nagy diasztereomerfelesleget indukáltak.

1. táblázat

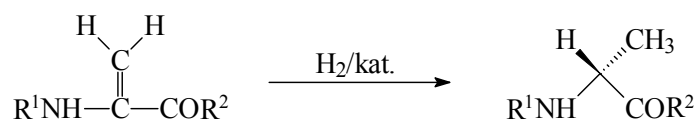
Diasztereoszelektivitás a (*Z*)- β -acetamido-krotonsav észterek hidrogénezésében

R*OH	<i>d.e.</i> (%)	R*OH	<i>d.e.</i> (%)
	95		77
	96	R= <i>p</i> - <i>t</i> BuC ₆ H ₄ , (<i>Z</i>)-izomer	80
	86	R= <i>p</i> - <i>t</i> BuC ₆ H ₄ , (<i>E</i>)-izomer	6

A 2,2-difenil-ciklopentanol bizonyult a legjobb királis szintonnak, míg nyíltláncú formája, az 1,1-difenil-3-metil-2-butanol kisebb *d.e.* értéket eredményezett. Az (*E*)-izomer hidrogénezését is tanulmányozták 2-(*p*-*terc*-butilfenil)ciklohexanol alkalmazásakor, elhanyagolható mértékű diasztereomerfelesleget értek el. A (*Z*)-izomerekben intramolekuláris hidrogénhídkötés alakulhat ki, aminek fontos szerepe lehet a nagymértékű diasztereoszelektivitás kialakulásában.

2.2.1.4 Dehidrodi-, tri- és tetrapeptidok

Részletesen tanulmányozták prolinamid részt tartalmazó dehidrodipeptidok aszimmetrikus hidrogénezését (8. ábra). Pd/C és Pd/CaCO₃ katalizátorokon nagy aszimmetrikus indukciót eredményeztek a különböző királis szintonok (20).

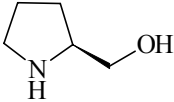
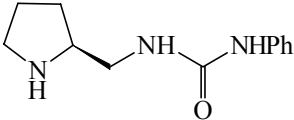
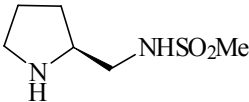
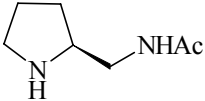


8. ábra Dehidrodi- és tripeptidek hidrogénezése

A prolin metilamid és prolin anilid részt tartalmazó C-terminális aminosavak a prolin dimetilamidhoz képest nagyobb diasztereomerfelesleget eredményeztek (2. táblázat). A többi királis segédanyag a prolin amidokhoz képest kisebb diasztereomerfelesleget adott. A nyomásnak, a hőmérsékletnek és a koncentrációnak jelentéktelen hatása volt, míg a legjobb oldószer a toluol volt.

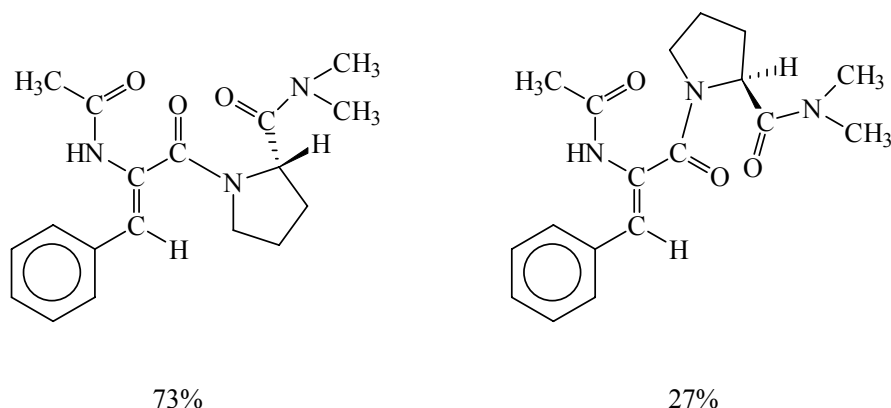
2. táblázat

Diasztereoszelektivitás dehidrodipeptidek hidrogénezésében (8. ábra)

R ¹	R ²	R,S : S,S
PhCO; MeCO	(S)-Pro-NHMe	90:10-95:5
MeCO	(S)-Pro-NHPh	95:5
PhCO	(S)-Pro-NMe ₂	71:29
PhCO		75:25
PhCO		77:23
PhCO		76:24
PhCO		76:24

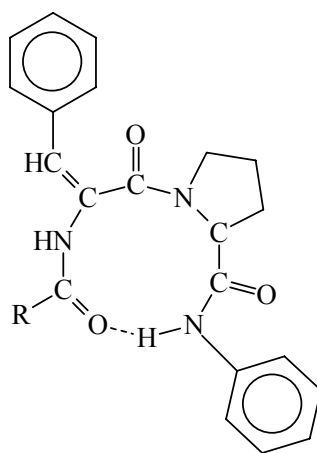
Az *N*-acetyl-dehidrofenilalanil-(*S*)-prolin dimetilamid Pd/C katalizátorral megvalósított hidrogénezésében, toluol oldószerben 36% *d.e.* értéket kaptak (21). A

vegyület 73-27% arányban két rotációs izomert alkot (9. ábra). A savamid kötés körül a rotáció gátolt.



9. ábra Az *N*-acetyl-dehidrofenilalanil-(*S*)-prolin dimetilamid rotációs izomerjei

Az *N*-benzoil-dehidro-fenilalanil-(*S*)-prolin anilid és az *N*-acetyl-dehidrofenilalanil-(*S*)-prolin anilid hidrogénezésében 50 és 68% diasztereomerfelesleget kaptak. E vegyületek esetén nincs lehetőség több rotációs izomer kialakulására, feltehetően 10-tagú gyűrűt alkotnak (10. ábra), amiben hidrogénhíd-kötés kapcsolja össze az amid-nitrogént és az *N*-acil rész karbonilcsoportját.



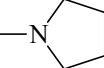
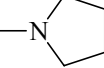
10. ábra Intramolekuláris hidrogénhíd-kötés dehidro-fenilalanil-származékokban

Aktívszénhordozós palládium katalizátoron vizsgálták olyan királis dehidrotripeptidek aszimmetrikus katalitikus hidrogénezését (22), melyek dehidroalanint és prolin részt tartalmaztak (3. táblázat). 90-95% termeléssel kapták az optikailag aktív aminosavakat. Az aszimmetrikus indukció kialakításában a C-terminális aminosavnak volt

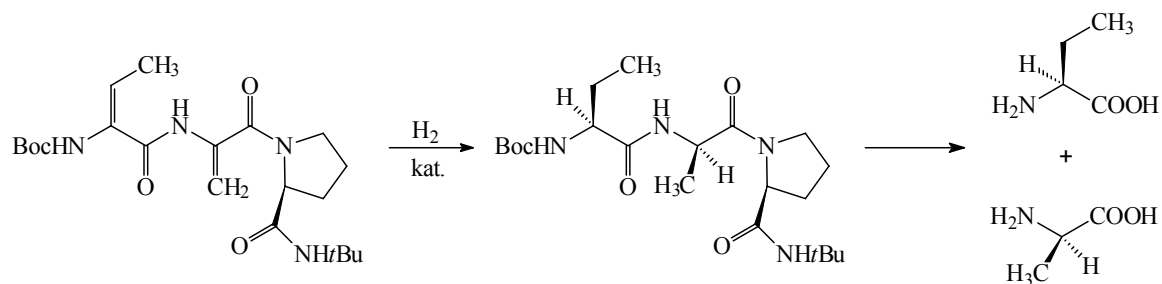
döntő szerepe. A C-terminális (*S*)-prolin *tert*-butilamid az N-terminális aminosav abszolút konfigurációjától függetlenül minden esetben az (*R*)-alanint eredményezte.

3. táblázat

Királis dehidrotripeptidok hidrogénezése (8. ábra)

R ¹	R ²	<i>e.e.</i> (%)
Boc-Gly-	-(<i>S</i>)-Pro-NH <i>t</i> Bu	84
Boc-(<i>S</i>)-Val-	-(<i>S</i>)-Pro-NH <i>t</i> Bu	87
Boc-(<i>R</i>)-Val-	-(<i>S</i>)-Pro-NH <i>t</i> Bu	81
Boc-(<i>S</i>)-Ile-	-(<i>S</i>)-Pro-NH <i>t</i> Bu	90
Boc-(<i>R</i>)-Phe-	-(<i>S</i>)-Pro-NH <i>t</i> Bu	89
Boc-(<i>R</i>)-Pro-	-(<i>S</i>)-Pro-NH <i>t</i> Bu	89
Boc-(<i>R</i>)-Ser-	-(<i>S</i>)-Pro-NH <i>t</i> Bu	82
Boc-(<i>R</i>)-Ser(<i>t</i> Bu)	-(<i>S</i>)-Pro-NH <i>t</i> Bu	93
Boc-Gly-	-(<i>S</i>)-Pro-N 	43
Boc-(<i>S</i>)-Val-	-(<i>S</i>)-Pro-N 	74

Dehidroalanint, dehidrobutirint és C-terminális (*S*)-prolin részt tartalmazó dehidrotripeptidok aszimmetrikus hidrogénezését (11. ábra) különböző katalizátorokon (Raney-nikkel, Pd/C, Pd(OH)₂/C, PtO₂), különféle oldószerekben és eltérő hőmérsékleteken is tanulmányozták (23). Az (*R*)-alanint 89-94% *e.e.* értékkel nyerték.

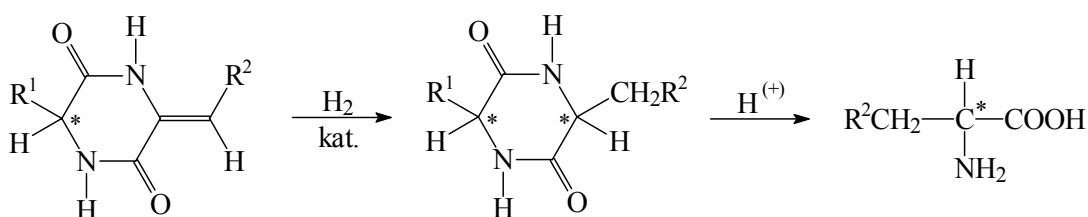


11. ábra Dehidrotripeptid származék hidrogénezése

2.2.1.5 Dehidrodiketopiperazinok

(*S*)-izovalint (24,25) vagy (*S*)- α -amino- α -fenilpropánsavat (26) tartalmazó dehidrodiketopiperazinok aszimmetrikus hidrogénezésével (*S*)-fenilalanint és (*S*)-tirozint állítottak elő. Kis optikai tisztasággal kapták az aminosavakat. A dehidrodiketopiperazinokat ciklodipeptidek és aldehidek kondenzációs reakciójával állították elő.

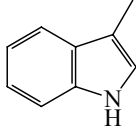
Más dehidrodiketopiperazin származékok hidrogénezésében (12. ábra) viszont kiváló optikai tisztasággal nyerték a megfelelő aminosavakat (4. táblázat), szerényebb hozam mellett (27-29).



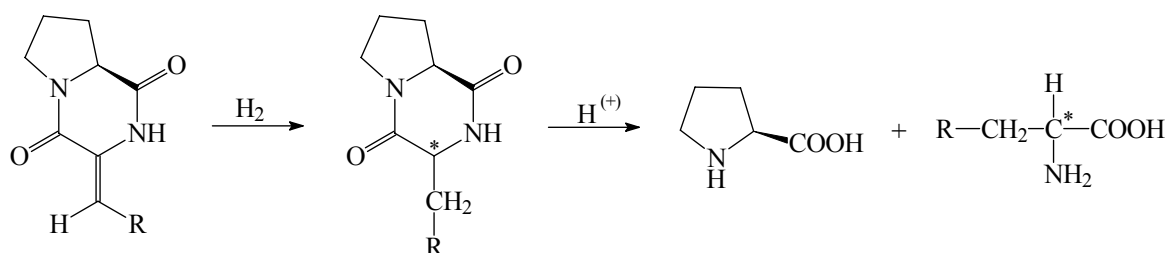
12. ábra Dehidrodiketopiperazinok hidrogénezése

4. táblázat

Dehidrodiketopiperazinok hidrogénezése

R ¹	R ²	Termelés (%)	<i>e.e.</i> (%)
Me	Me	48	99
Me	<i>i</i> Pr	8	96
Me	<i>i</i> Bu	47	98
<i>i</i> Bu	<i>i</i> Bu	69	98
AcNH(CH ₂) ₅	<i>i</i> Bu	22	95
<i>i</i> Pr	Ph	63	94
AcNH(CH ₂) ₅	Ph	26	77
Me	PhCH ₂ CH ₂	55	98
Me		49	71

(*S*)-prolin szerkezeti részt tartalmazó diketopiperazinok hidrogénezését is vizsgálták (30,31), 90% *e.e.* értéket értek el (13. ábra). (*S*)-prolin metilésztert α -ketosavakkal kapcsoltak össze diciklohexil-karbodiimid jelenlétében. A diketopiperazinok hidrogénezését Adam's (PtO₂) katalizátorral valósították meg. A megfelelő optikailag aktív aminosavakat a diketopiperazinokból hidrolízissel nyerték. Más aminosavakat tartalmazó diketopiperazinok hidrogénezését is vizsgálták (32,33), 99% *e.e.* értékkel is kaptak aminosavakat.

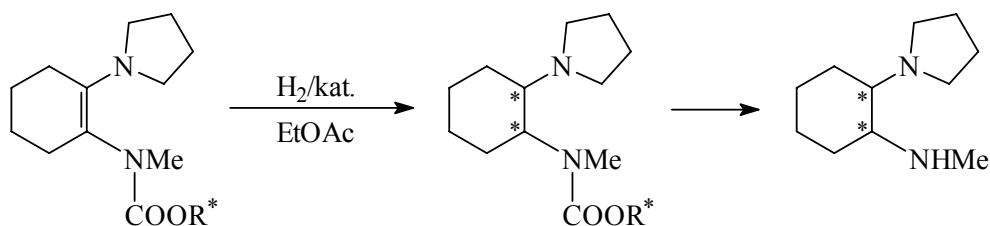


13. ábra (*S*)-prolin részt tartalmazó diketopiperazinok hidrogénezése

Dehidrociklopeptidek aszimmetrikus hidrogénezésével aromás (*S*)-aminosavak is előállíthatók, diacilciklodipeptideket aromás aldehidekkel reagáltattak bázikus közegben, majd dezacetilezést hajtottak végre, a hidrogénezés és a hidrolízis után 94-97% *e.e.* értékeket értek el (33). Dehidrodipeptidek hidrogénezésével 2,4-diaminosavakat előállítottak 90% *d.e.* értékkel (34).

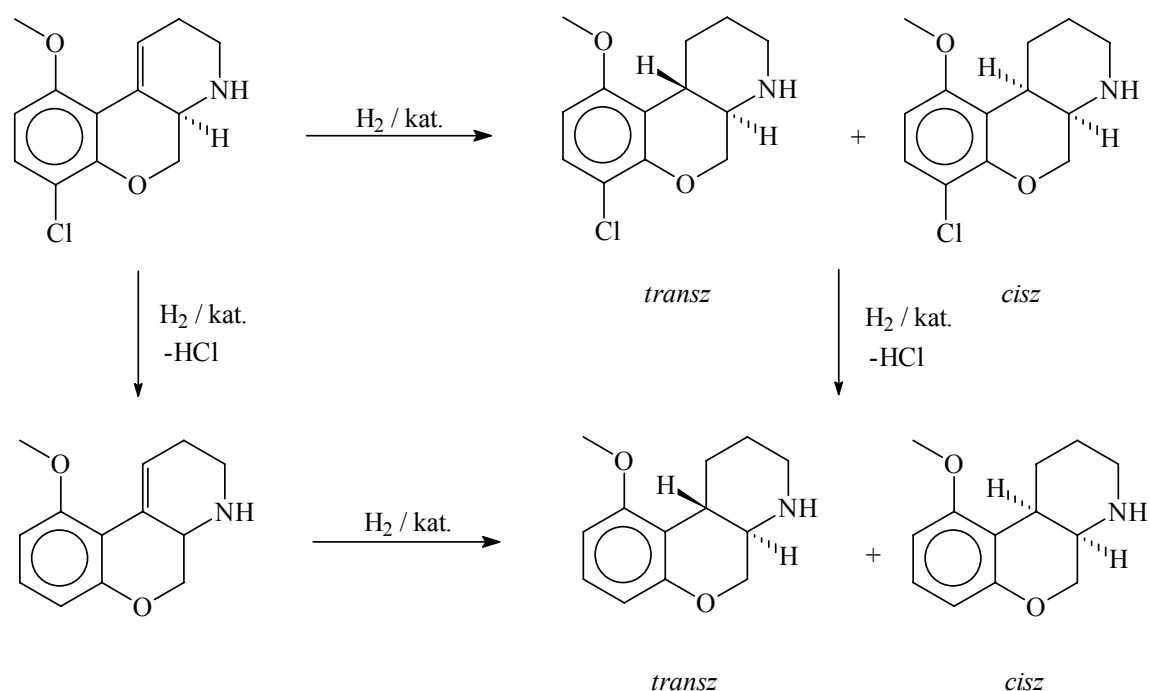
2.2.1.6 Egyéb endo- és exociklusos C=C kettős kötések hidrogénezése

A királis *cisz*- és *transz*-2-(1-pirrolidinil)ciklohexaminok fontos gyógyszeripari intermedierek. Az (*1R,2S,5R*)-mentoxi csoportot tartalmazó enamin hidrogénezése (14. ábra) Pt, Pd, Ru és Raney Ni katalizátorokkal a *cisz* diasztereomereket eredményezte, 19% *d.e.* érték mellett az (*1S,2R*) diasztereoizomer javára (35).



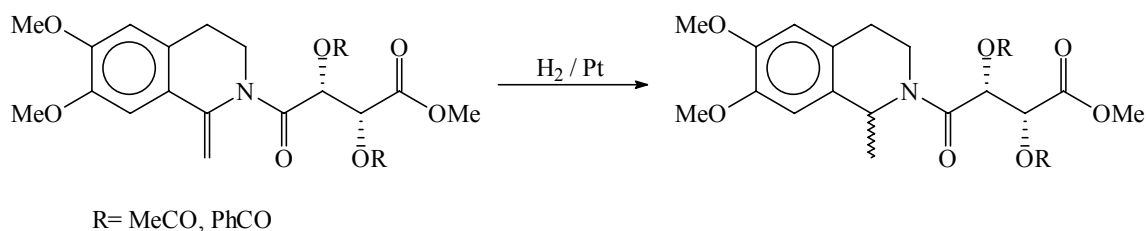
14. ábra 2-(1-pirrolidinil)ciklohexaminok előállítása

A *transz*-benzo-[f]-heterodekalinok gyógyszerkémiail jelentőséggel bírnak, mivel ezek a vegyületek az emlősök agysejtjeinek receptorjaihoz szelektíven kötődnek. Endociklusos C=C kettős kötés hidrogénezésével (15. ábra) próbálták *transz* terméket előállítani szelektíven. Pd/C katalizátorral, dimetil-formamid oldószerben, *N,N*-diizopropiletilamin jelenlétében gyakorlatilag teljes diasztereoselektivitás mellett nyerték a *transz* származékot (36).



15. ábra *transz*-Benzo-[f]-heterodekalin előállítása heterogén katalitikus hidrogénezéssel

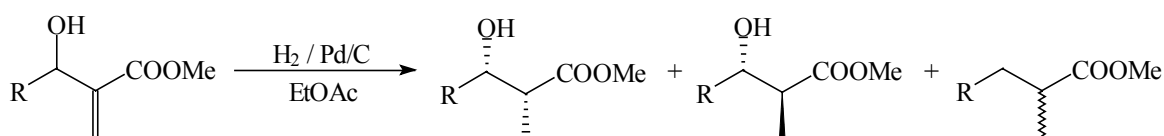
(*R,R*)-borkősavszármazékokkal kialakított 3,4-dihidro-1-metilidén-2-tartaroil-izokinolin származékokban az exociklusos enamid-típusú C=C kettős kötés diasztereoselektív hidrogénezését vizsgálták (16. ábra). Különböző oldószerekben és különböző hőmérsékleteken hajtották végre a hidrogénezéseket PtO_2 katalizátorral, 10-44% *d.e.* értékeket kaptak az (*IR*)-izomer javára (37). A hőmérsékletnek jelentős hatása volt a hidrogénezés diasztereoselektivitására, kisebb hőmérsékleten nagyobb diasztereomerfelesleget kaptak.



16. ábra Exociklusos enamid-típusú C=C kettős kötés aszimmetrikus hidrogénezése izokinolin származékokban

2.2.1.7 A Baylis-Hillman addukt hidrogénezése

A Baylis-Hillman reakciót az utóbbi években számos szerves kémiai szintézisben alkalmazták (38), mivel ezzel a módszerrel viszonylag egyszerűen lehet új C-C σ -kötést kialakítani. A Baylis-Hillmann addukt homogén katalitikus hidrogénezésére számos példa található az irodalomban (39), de heterogén katalitikus hidrogénezését (17. ábra) csak az utóbbi években kezdték el vizsgálni (40,41). A homogén katalitikus hidrogénezésekhez hasonlóan jó eredményeket értek el, a származékoktól és a reakcióköörülményektől függően. Míg a homogén katalitikus hidrogénezések döntően a *transz* izomereket szolgáltatták nagy diasztereomerfelesleg mellett, addig a heterogén katalitikus hidrogénezések általában a *cisz* izomereket adták nagy *d.e.* értékek mellett.

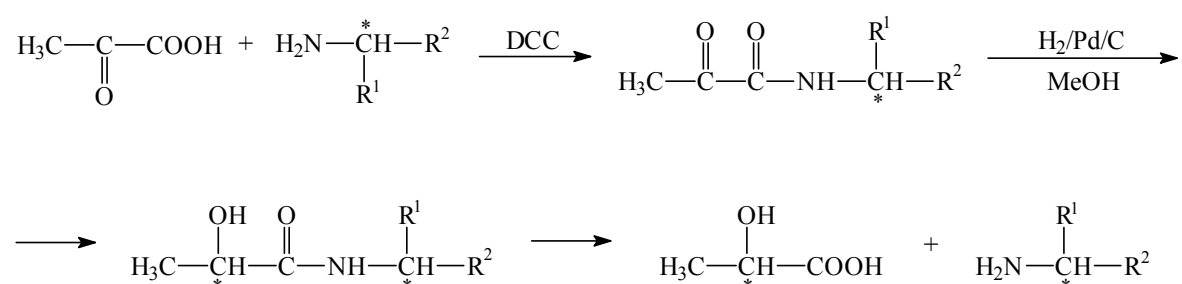


17. ábra A Baylis-Hillman addukt heterogén katalitikus hidrogénezése

2.2.2 C=O kettős kötések diasztereoselektív hidrogénezése

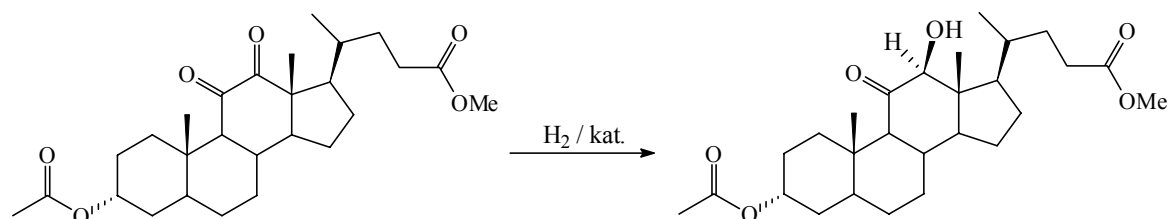
C=O kettős kötések hidrogénezésére palládium, platina, ródium, ruténium és nikkal katalizátorokat alkalmaztak. Míg aromás ketonok hidrogénezésére a palládium kitűnő katalizátor, addig alifás ketonok hidrogénezésében kis aktivitást mutat (42,43).

α -ketosavakat különböző optikailag aktív aminokkal kapcsolak össze DCC segítségével, az optikailag aktív amidok aszimmetrikus hidrogénezésében (18. ábra) a megfelelő hidroxivegyületeket nyerték (44). (*1S*)-naftiletilaminnal 30°C hőmérsékleten 53%, míg -30°C hőmérsékleten 96% diasztereomerfelesleget értek el a piruvamid származék hidrogénezésében. *N*-piruvoil-(*S*)-prolin észterek és *N*-piruvoil-(*S*)-prolinamid királis szintonokkal nagyobb diasztereomerfelesleget értek el, 30°C hőmérsékleten 59 és 77% *d.e.* értékeket kaptak (45,46). A nagyobb sztereoselektivitást a királis szinton merev C-N kötésével magyarázták.



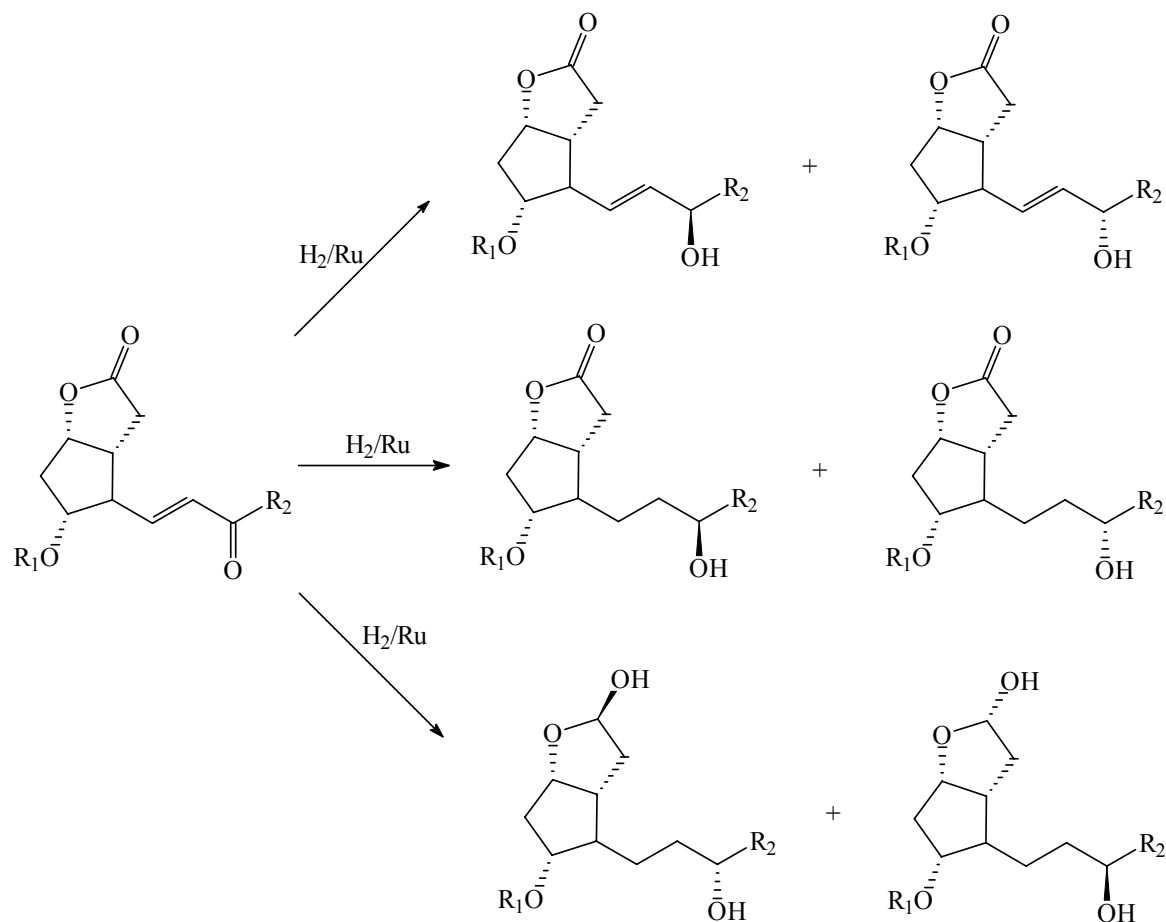
18. ábra Optikailag aktív amidok aszimmetrikus hidrogénezése

A hidrokortizon szintézisében egy királis α -diketon prekursor heterogén katalitikus hidrogénezése Rh/SiO₂, Ru/SiO₂, Pd/SiO₂, Pt/SiO₂ és Pd/C katalizátorokkal (19. ábra) a megfelelő hidroxiketont szolgáltatva teljes diasztereoselektivitás mellett (47).



19. ábra Királis α -diketon származék (hidrokortizon-prekursor) heterogén katalitikus hidrogénezése

Prostaglandin F intermedierek hidrogénezésében (20. ábra) különböző prekursorokból előállított Ru katalizátorokat alkalmaztak (48).



20. ábra Prostaglandin F intermedierek heterogén katalitikus hidrogénezése

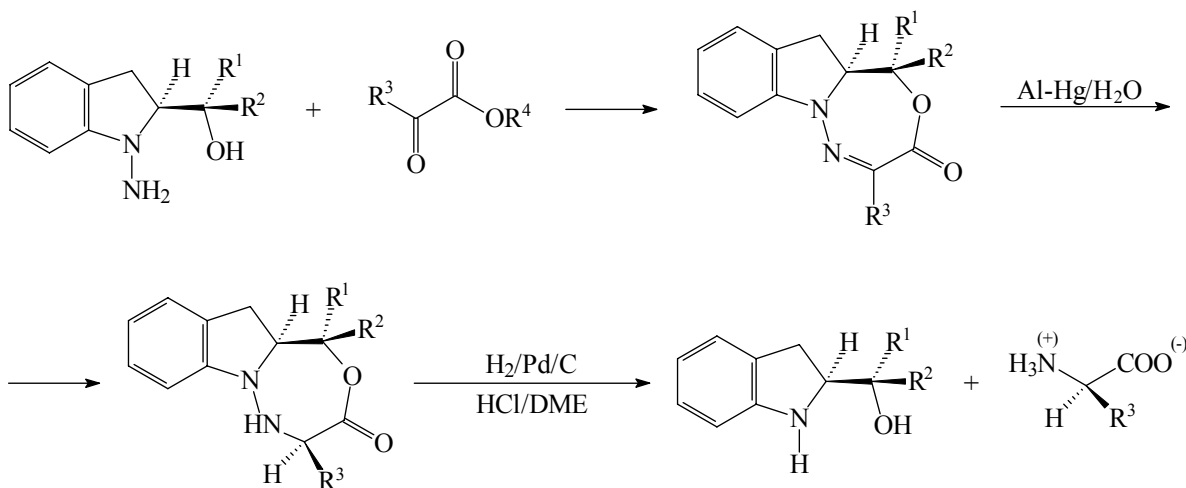
Az allil-alkoholok esetén 100% *d.e.* értéket is kaptak a (11*R*,15*S*) diasztereoizomer javára. A katalizátor előállításához felhasznált prekursoroknak (ruténium-acetilacetonát, ruténium-klorid, ruténium-hexaamin-klorid) lényeges hatásuk volt a diasztereoimerfeleslegre.

2.2.3 C=N kettős kötések diasztereoselektív hidrogénezése

A C=N kettős kötések hidrogénezése a C=C kettős kötések hidrogénezéséhez hasonlóan könnyen végbemegy, nagyobb hidrogénnyomásra ritkán van szükség (7).

Oximok, hidrazonok és α -ketosavakból előállítható Schiff bázisok C=N kettős kötéseinek aszimmetrikus hidrogénezésével optikailag aktív aminosavak állíthatók elő. Ezek a hidrogénezések általában kis enantiomerfelesleget eredményeztek.

A Corey-féle hidrazono-lakton módszer (21. ábra) kiváló (>95%) enantiomerfelesleget adott, jó termelés mellett (49,50).

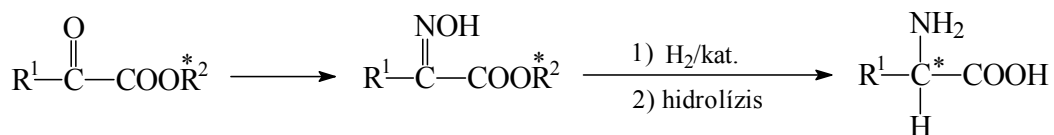


21. ábra A Corey-féle hidrazono-lakton módszer

A hidrazono-laktonokat α-ketoészterek és királis N-aminoindolinok kondenzációs reakciójával állították elő, alumínium-amalgámos redukcióval, majd az azt követő katalitikus hidrogénezéssel nyerték az optikailag aktív aminosavakat. Megjegyzendő, hogy az aszimmetrikus lépés az amalgámos redukció volt, nem a katalitikus hidrogénezés.

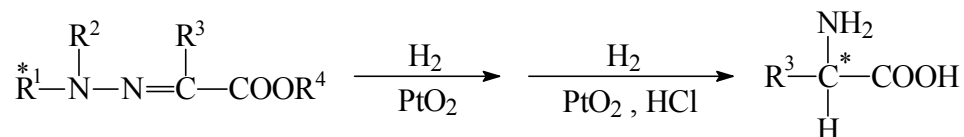
2.2.3.1 Oximok és hidrazonok

Oximok (-)-mentil észtereinak hidrogénezésében (22. ábra) (R)-alanint (16-25% e.e.) és (R)-fenilglicint (44-49% e.e.) állítottak elő Pd/C és Pd(OH)₂ katalizátorokon (51).



22. ábra α-ketosav észterekből előállított oximok hidrogénezése

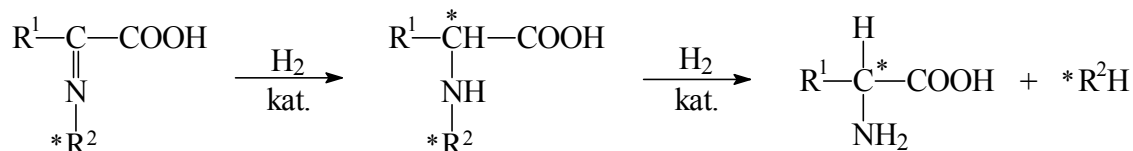
Különböző hidrazonok hidrogénezésében (23. ábra) az optikailag aktív aminosavakat 8-47% e.e. értékekkel kapták (12,52).



23. ábra α -ketosavakból előállított hidrazonok hidrogénezése

2.2.3.2 Iminek

α -ketosavakból és optikailag aktív aminokból vagy aminosavakból előállított Schiff bázisok C=N kettős kötéseinek hidrogénezésével és az azt követő hidrogenolízissel optikailag aktív aminosavak állíthatók elő (24. ábra).



24. ábra Schiff bázisok hidrogénezése

Ezt a módszert aszimmetrikus transzaminálásnak is nevezik. Általában a hidrogénezésre és a hidrogenolízisre is palládium katalizátort alkalmaznak. Gyakran benzilaminokat alkalmaznak, így a királis segédanyag katalitikus hidrogénezéssel eltávolítható. 12-18% enantiomerfelesleget értek el α -metilbenzilammal, 20-80% hozam mellett (53). (*S*)-amin alkalmazásakor (*S*)-aminosavakat kaptak.

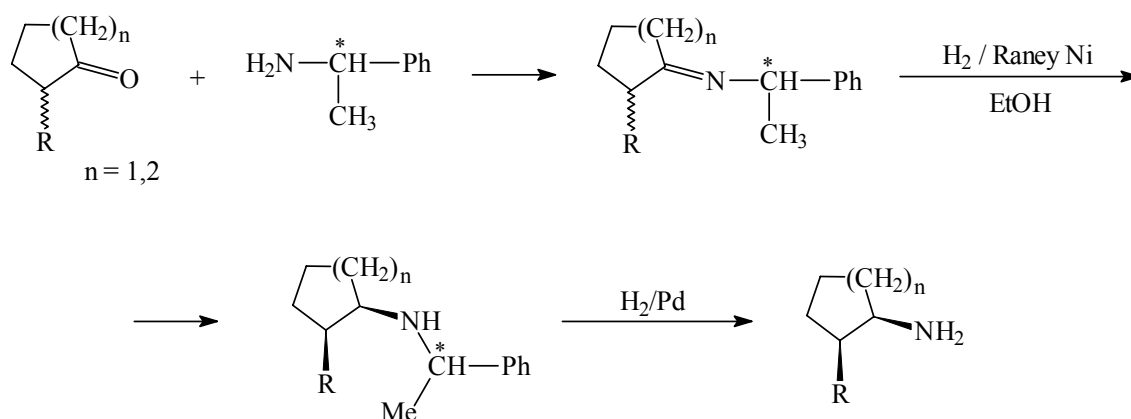
α -ketosavak és optikailag aktív benzilaminok hidrogenolitikus aszimmetrikus transzaminálásában az alkalmazott oldószer polaritását növelve a reakció sztereoselektivitása csökkent (54). Hasonló jelenséget figyeltek meg etil-piruváttól és (*R*)-fenilglicin alkilészterekből (55) vagy (*R*)-2-amino-2-feniletanolból (56) előállított iminek hidrogénezésében. Glutaminsav aszimmetrikus szintézisében, α -ketoglurársavból és (*S*)- α -metilbenzilaminból kiindulva, poláris oldószer alkalmazásakor a termékben az abszolút konfiguráció inverzióját figyelték meg (54). Acetofenonból és alanin-etilészterből előállított Schiff bázisok hidrogénezésében nagyobb oldószerpolaritással nagyobb sztereoselektivitást figyeltek meg (57).

Pt katalizátoron etil-piruvátból és (*S*)-1-(1-naftil)etilaminból előállított Schiff bázis hidrogénezésében 97% diasztereomerfelesleget értek el (58).

Etil-piruvátból és különböző optikailag aktív aminokból előállított Schiff bázisok hidrogénezésében a hőmérséklet hatását is vizsgálták -20 és 65°C között (59,60). Alacsony hőmérsékleten, -20°C-on (*S*)-amin alkalmazásakor (*S*)-alanint nyertek 80% *e.e.* értékkel. A hőmérsékletet 50°C-ra növelve az enantiomerfelesleg folyamatosan csökkent, és végül (*R*)-alanint nyertek, azaz a konfiguráció inverzióját figyelték meg.

Ezekben a hidrogénezésekben oldószerhatást is megfigyeltek (61). Az alkalmazott oldószer polaritásának csökkentésével az (*S*)-alanin optikai tisztasága nőtt (MeOH-H₂O: 29-35%, iPrOH: 46% és hexán: 75%). Vízben vagy alkoholokban nátrium-hidroxid hozzáadása javította az optikai hozamot. (*R*)-2-amino-2-feniletanol királis szinten esetében (*R*) terméket kaptak, viszont nátrium-hidroxid hozzátét növelésével a konfiguráció inverzióját figyelték meg. Az alanin optikai tisztasága 22% (*R*) volt vízben, míg 1M nátrium-hidroxid-oldatban 62% (*S*).

Racém 2-szubsztituált cikloalkanonokat (R= Me, Et, iPr, tBu, Ph és benzil) (*IR*)-feniletilaminnal kapcsolta össze, a Raney-nikkel katalizátorral megvalósított hidrogénezés (25. ábra) után *cisz* szubsztituált cikloalkilaminokat kaptak jó termeléssel és 92-96% enantiomerfelesleggel (62-65).

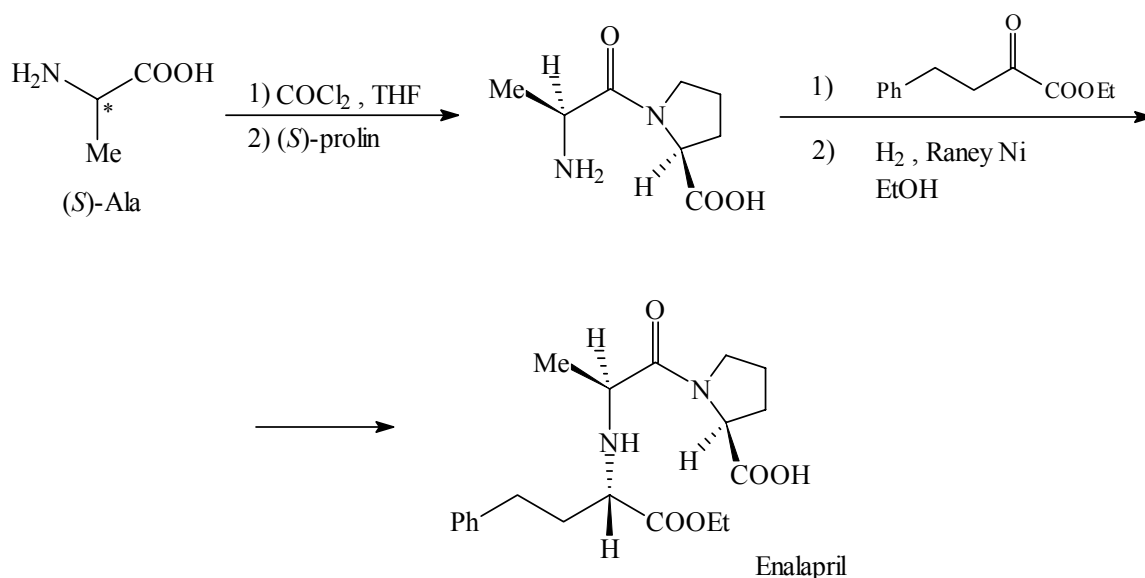


25. ábra Cikloalkanonokból előállított iminek aszimmetrikus hidrogénezése

Feniletilaminból és CH₃COAr (Ar= fenil, 2-piridil, *o,m*-metoxifenil) ketonokból előállított iminek hidrogénezésében királis szekunder aminokat nyertek. A hidrogénezéseket Pd/C katalizátorral hajtották végre, 70-90% *d.e.* értékeket értek el (66). A diasztereoselektivitást a feltételezett hidrogénezési mechanizmussal magyarázták,

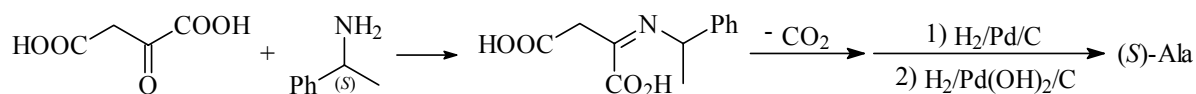
miszerint a *cisz*- és *transz*-iminek esetében a hidrogénezés kizárólag a molekula kevésbé gátolt oldalán megy végbe. 1-feniletilamint és különböző szubsztituált acetofenonokat kapcsoltak össze, az imineket Raney Ni katalizátorral hidrogénezték, 78-83% *d.e.* értékeket kaptak. Hidrogenolízis után a primer aminokat 86-97% enantiomerfelesleggel kapták. Az (*1S*)-feniletilamin (*S*)-konfigurációjú terméket eredményezett, míg az (*1R*)-amin (*R*) terméket adott. Pd/C katalizátorral kisebb *e.e.* értékeket kaptak (67).

Néhány esetben a királis szinton a célmolekula része is lehet. Az ACE-inhibítor enalapril (*S*)-prolint tartalmaz (26. ábra). (*S*)-alanil-(*S*)-prolin dipeptidet és 2-oxo-4-fenilbutirátot kapcsoltak össze, az intermedier imin hidrogénezése 87/13 arányban adta az (*SSS*)/(*RSS*) termékeket Raney-nikkel katalizátorral (68).



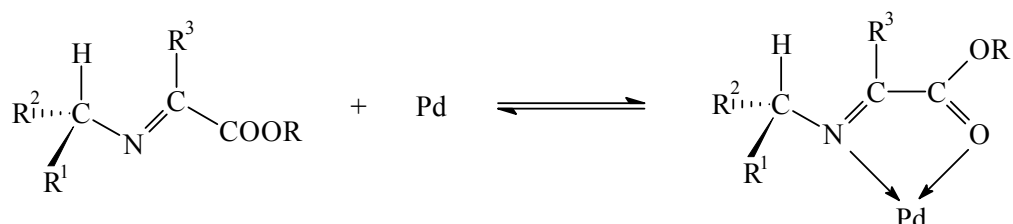
26. ábra Enalapril előállítása aszimmetrikus hidrogénezéssel

Benzilamin és oxálecetsav közötti hidrogenolitikus transzaminálási reakcióban a Schiff bázis dekarboxileződését figyelték meg (27. ábra), optikailag aktív alanint nyertek 52-69% *e.e.* értékkel (69).



27. ábra Benzilamin és oxálecetsav közötti hidrogenolitikus transzaminálási reakció

Az oximok és Schiff bázisok heterogén katalitikus hidrogénezésében a sztérikus effektusokat és a konfiguráció esetleges megváltozását az ún. kelát-mechanizmussal magyarázták (70). Az elmélet szerint a Schiff bázisok és az oximok merev, öttagú gyűrűt alkotnak egy felületi Pd atommal (28. ábra). A reaktáns-katalizátor komplex a molekula kevésbé árnyékolt oldaláról veszi fel a hidrogént, ezzel érvényesül az aszimmetrikus indukció.

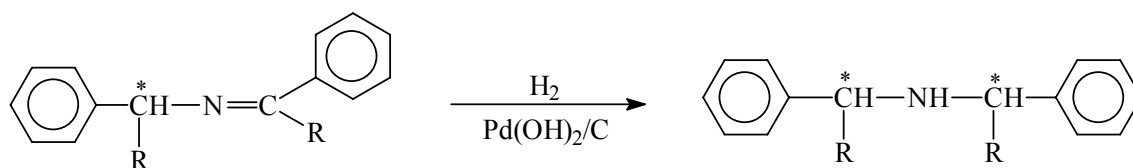


28. ábra A “kelát-mechanizmus”

Schiff bázisok esetén csak a (*Z*)-izomer tud kelátkomplexet alkotni. A kelátképződés egyensúlyi folyamat, melyet a reakciókörülmények befolyásolhatnak. A kelátkomplexek létét kísérleti adatokkal is alátámasztották (70).

A piroszőlősav-oxim Pd katalizált hidrogénezésében azt találták, hogy a nitrogénatom helyett a hidroxil-oxigén az öttagú gyűrűnél 166 kJ/mol-lal stabilabb, hattagú gyűrűt tud kialakítani (71).

Aceto- és propiofenonból illetve α -metil- és α -etilbenzilaminokból előállított iminek hidrogénezésében (29. ábra) vizsgálták a hőmérséklet, az oldószer, a nyomás, a katalizátormennyiség és a kiindulási anyagban a *cisz* és *transz* izomerek arányának a hatását a reakció diasztereoselektivitására (72). A nyomásnak és az iminek *cisz/transz* arányának nem volt hatása a reakció sztereoselektivitására. Az iminek izomerjei könnyen izomerizálódhatnak, különösen Pd katalizátor felületén (57). A katalizátor diszperzítésének és az előhidrogénezésnek volt hatása az aszimmetrikus indukcióra.



29. ábra Aceto- és propiofenonból illetve α -metil- és α -etilbenzilaminokból előállított iminek hidrogénezése

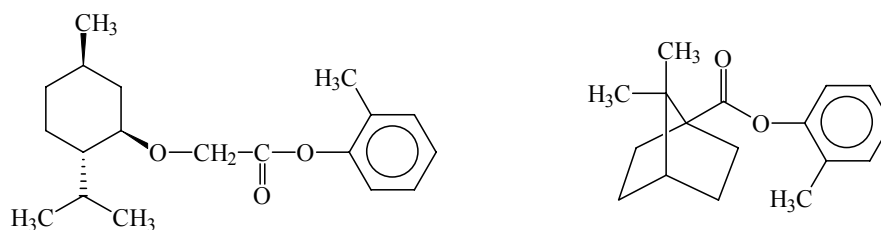
2.2.4 Aromás gyűrűk diasztereoselektív hidrogénezése

2.2.4.1 Szubsztituált aromás vegyületek

Aromás gyűrű hidrogénezésében gyakran alkalmaznak ródium és ruténium katalizátorokat, adott esetben palládium és platina katalizátor alkalmazása is megfelelő lehet (42,43).

Az optikailag aktív ciklohexánszármazékok gyakran alkalmazott királis szintonok szerves szintézisekben. Különböző biológiailag aktív vegyületek kiindulási anyagai lehetnek vagy királis segédanyagként is alkalmazhatók (73). Ezeket a vegyületeket többnyire butadién és homokirális *N*- vagy *O*-propenoil származékok közötti aszimmetrikus Diels-Alder reakcióval állították elő (73,74). Megfelelően szubsztituált aromás vegyületek aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezésével is előállíthatók optikailag aktív ciklohexánszármazékok, ezeket a hidrogénezéseket csak az utóbbi néhány évben kezdték el vizsgálni. Először enantioszelektív hidrogénezéssel próbálkoztak, (*R*)-*N,N*-dioktilciklohexil-1-etilaminnal módosított ródium katalizátoron vizsgálták a 2-metilanzol hidrogénezését, nagyon kis (>1%), de detektálható enantioszelektivitást mértek (75,76).

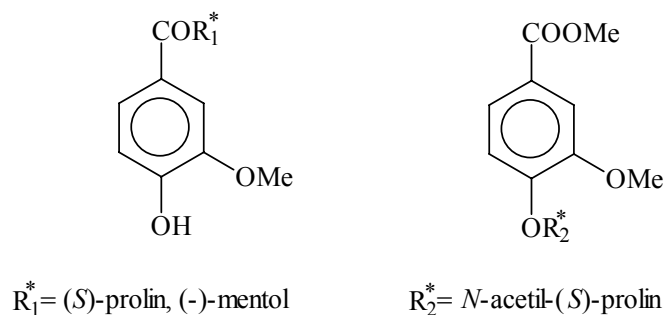
A továbbiakban az általában nagyobb sztereoselektivitást eredményező diasztereoselektív úton próbáltak optikailag aktív ciklohexán-származékokat előállítani. Az *o*-krezolt (-)-mentoxi-ecetsavval és (*1S*)-kámforsavval kapcsolták össze (30. ábra).



30. ábra Királis *o*-krezol származékok

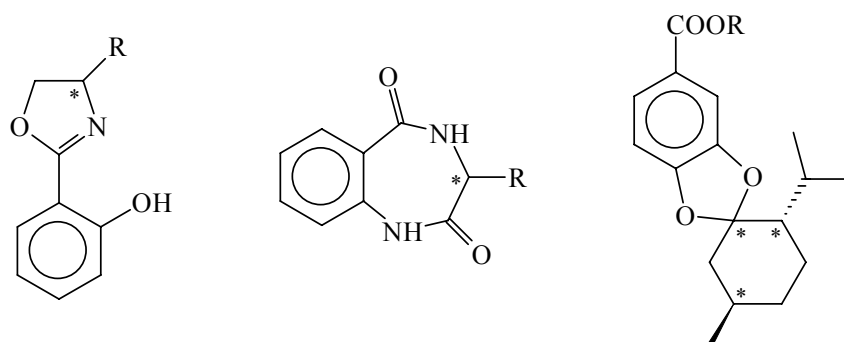
A királis savak savkloridjait kondenzálták *o*-krezollal trietilamin jelenlétében (75,76). A hidrogénezéseket 5% Rh/C katalizátorral 5 bar nyomáson hajtották végre. Kámforsavat alkalmazva csak a *cisz* diasztereomerek képződtek, maximum 10% *d.e.* értékkel. Az *o*-krezil(-)-mentoxiészter hidrogénezésében a hidrolízis után *cisz*-2-metilciklohexanolokat kaptak 10% *e.e.* érték mellett.

Különböző vanillinsavszármazékok hidrogénezését is vizsgálták (77,78), a karbonsavfunkciót (*S*)-prolinnal és (-)-mentollal, a hidroxil-csoportot *N*-acetyl-(*S*)-prolinnal kapcsolták össze (31. ábra). Hordozós ródium katalizátorokon főként (>70%) a *cis* termékeket kapták, de csak kis diasztereomerfelesleg (<6%) mellett.



31. ábra Királis vanillinsavszármazékok

Megpróbálták olyan aromás vegyületeket előállítani (79), melyekben a királis szénatom közelebb van az aromás gyűrűhöz vagy merev gyűrű része a kiralitáscentrum (32. ábra).

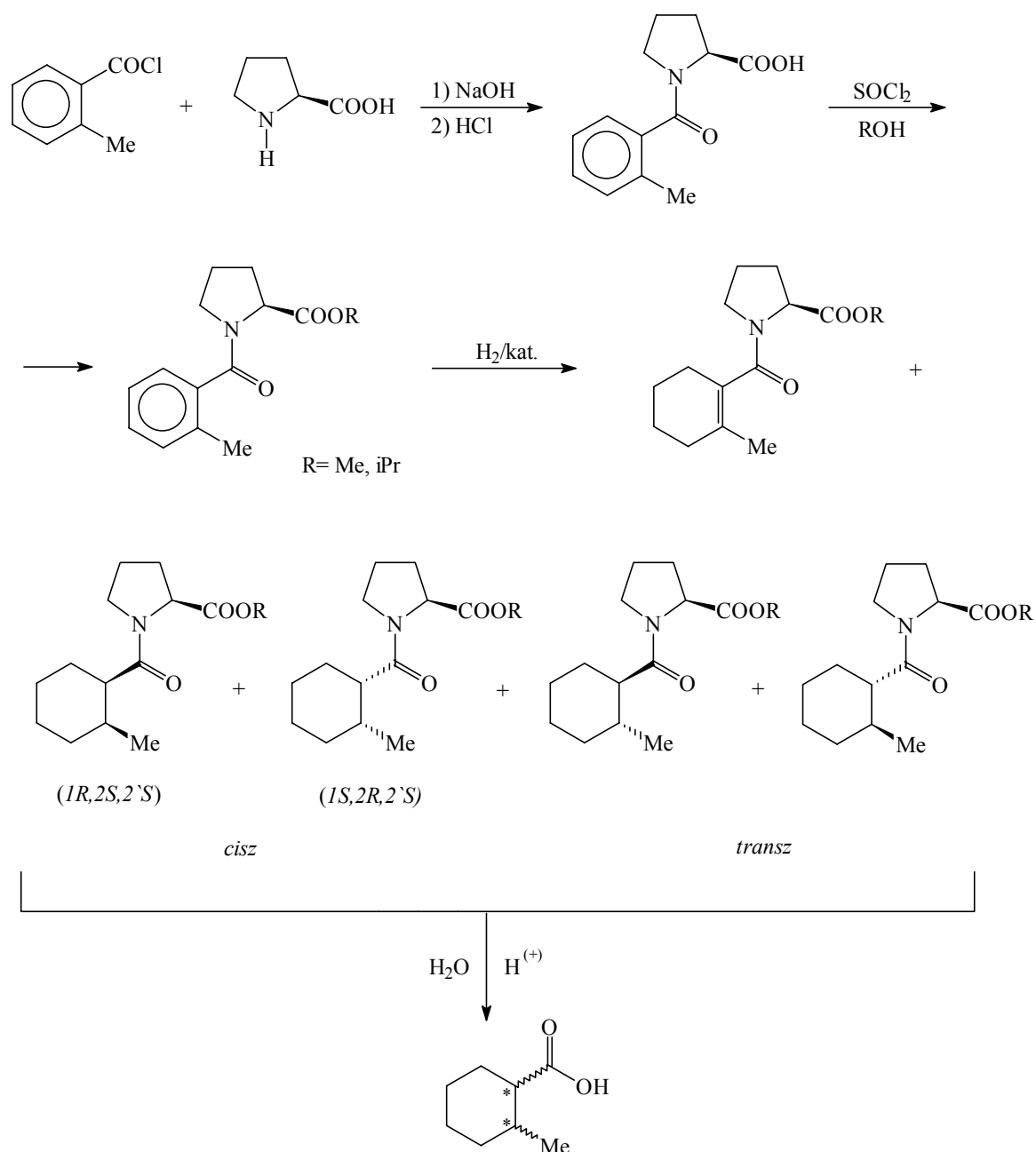


32. ábra Merev gyűrűt tartalmazó királis aromás vegyületek

Az oxazolidin-gyűrűs származék hidrogénezését 100 bar nyomáson és 40-50°C hőmérsékleten valósították meg különböző ródium és ruténium katalizátorokon, a *cis* termékeket 2-32%, míg a *transz* termékeket 25-46% *d.e.* értékkel nyerték. A (-)-mentol szerkezeti részt tartalmazó származék hidrogénezésében Ru/C katalizátoron 25% diasztereomerfelesleget értek el.

Jó eredményeket értek el (*S*)-prolin észterekkel összekapcsolt 2-metil-benzoosavak aszimmetrikus hidrogénezésében (80-82). *N*-(2-metilbenzoyl)-(*S*)-prolint és a karbonsav

metil illetve propil észtereit állították elő 2-metil-benzoészter és (S)-prolin összekapcsolásával és az azt követő észteresítéssel (33. ábra).



33. ábra Királis 2-metil-benzoészter-származékok aszimmetrikus hidrogénezése

A hidrogénezéseket 5 bar nyomáson és szobahőmérsékleten különböző ródium és ruténium katalizátorokon hajtották végre. A keletkező ciklohexén-származékot és a négy lehetséges diasztereomer vegyületet gázkromatográfiás elemzéssel választották el. Ródium és ruténium katalizátorokon döntően (>97%) a *cis* izomerek keletkeztek, a *d.e.* értékeket

ezekre számolták. A Rh/C katalizátorral megvalósított hidrogénezésekben megfigyelték, hogy a diasztereoselektivitás jelentősen befolyásolható, ha egy akirális amin adnak a reakcióelegyhez. Amin-adalék nélkül a két diasztereomer közel azonos mennyiségben keletkezett, a reakció végén 17% *d.e.* értéket kaptak az (*1R,2S,2`S*) izomer javára, amit az intermedier ciklohexénszármazék hidrogénezése eredményezett. Különböző aminok (triethylamin, triethylamin, dietilciklohexilamin, *N*-etilciklohexilamin) hozzáadása a reakcióelegyhez az (*1S,2R,2`S*) izomer képződésének kedvezett, 48% *d.e.* értéket kaptak már a reakció kezdeti szakaszában is. Kimutatták, hogy a *d.e.* folyamatosan nő a ródium felület amin-telítettségével 3 amin/ródium arány értékig. A különböző aminok molekulaszervezetének nem volt jelentős hatása a diasztereoselektivitásra. A kapott diasztereoselektivitás értékek 43-50% között voltak az (*1S,2R,2`S*) izomer javára. A hidrogénezések után az (*S*)-prolin részt hidrolízissel távolították el, a kapott ciklohexilkarbonsavakban konfigurációváltozást nem figyeltek meg. Az alkalmazott oldószereknek (MeOH, EtOH, iPrOH) és a prolinészter csoportoknak (Me, iPr) is hatásuk volt a diasztereoselektivitásra (5. táblázat).

5. táblázat

Az oldószerek és az akirális amin (EDCA= *N*-etilciklohexilamin) hozzátét hatása a diasztereoselektivitásra királis 2-metil-benzoészter származékok hidrogénezésében

Oldószer	EDCA	Konverzió (%)		<i>d.e.</i> (%)	
		Me-észter	iPr-észter	Me-észter	iPr-észter
MeOH		100 ^a	100 ^a	17.5 (<i>1R,2S,2`S</i>)	28 (<i>1R,2S,2`S</i>)
EtOH		100 ^a	100 ^a	17 (<i>1R,2S,2`S</i>)	24 (<i>1R,2S,2`S</i>)
iPrOH		90 ^a	95 ^a	18 (<i>1R,2S,2`S</i>)	22.5 (<i>1R,2S,2`S</i>)
MeOH	+	98 ^b	65 ^b	41 (<i>1S,2R,2`S</i>)	45 (<i>1S,2R,2`S</i>)
EtOH	+	45 ^b	57 ^b	42 (<i>1S,2R,2`S</i>)	48 (<i>1S,2R,2`S</i>)
iPrOH	+	100 ^b	100 ^b	26 (<i>1S,2R,2`S</i>)	30 (<i>1S,2R,2`S</i>)

^a100 min reakcióidő.

^b1000 min reakcióidő.

Amin nélkül nem volt jelentős oldószerhatás, de az iPr-észtert tartalmazó szubsztrátum hidrogénezése nagyobb diasztereomerfelesleget eredményezett, mint a Me-észteré. EDCA

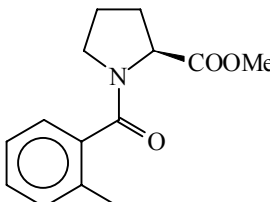
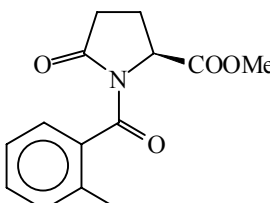
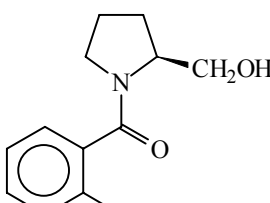
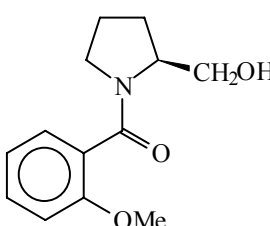
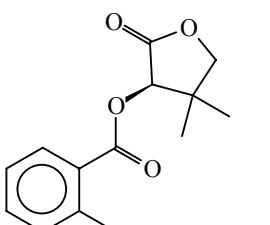
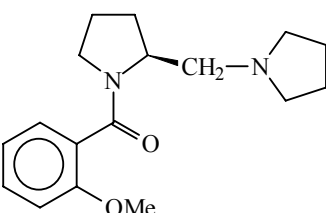
jelenlétében, az oldószertől és a szubsztrátumtól függetlenül, a konfiguráció inverzióját figyelték meg. A legnagyobb *d.e.* értékeket metanolban és etanolban érték el. A nagyobb térkitöltésű *iPr*-csoport csak kismértékben növelte meg a hidrogénezés diasztereoselektivitását.

Vizsgálták a katalizátorhordozók hatását a katalitikus aktivitásra és a diasztereoselektivitásra a metilészter hidrogénezésében. Alumínium-oxid hordozós ródium katalizátorral, amin adalék nélkül 30% *d.e.* értéket kaptak. Az aktívszén- és grafit-hordozós ródium katalizátorok amin nélkül nem szolgáltattak diastereomerfelesleget. A ródium katalizátorokat különböző hőmérsékleteken előhidrogénezték, ennek jelentős hatása volt a katalitikus aktivitásra és a diasztereoselektivitásra. Meglepő módon azt találták, hogy minden esetben a hidrogénezés reakciósebessége lecsökkent az előhidrogénezés után. Rh/C katalizátorral, EDCA jelenlétében, 50-100°C-on végrehajtott előhidrogénezés után 68% *d.e.* értéket is elértek az (*1S,2R,2'S*) *cisz* izomer javára.

Az alkalmazott katalitikusan aktív fém minőségének is jelentős hatása volt a hidrogénezés diasztereoselektivitására. Miközben amin nélkül az aktívszén-hordozós ródium katalizátor nem mutatott diasztereoselektivitást az adott reakcióban, az aktívszén-hordozós ruténium katalizátor alkalmazása 32% *d.e.* értékhez vezetett az (*1R,2S,2'S*) *cisz* izomer javára. Aktívszén-hordozós ruténium katalizátor esetén az amin hozzáadása nem eredményezett konfigurációinverziót, ami azt jelzi, hogy a szubsztrátum lényegesen erősebben kötődik a ruténium felületéhez, mint a ródium katalizátor felületéhez.

A 2-metil-benzoészterből és 2-metoxi-benzoészterből különböző királis, főként (*S*)-prolin szerkezeti részt tartalmazó származékokat állítottak elő, vizsgálva a kiralitáscentrumot hordozó molekularész szerkezetének hatását a hidrogénezés diasztereoselektivitására (83,84). A hidrogénezéseket hordozós ródium és ruténium katalizátorokkal valósították meg, döntően a *cisz* izomereket kapták. A hidrogénezések diasztereoselektivitását vizsgálták EDCA jelenlétében és EDCA nélkül is (6. táblázat).

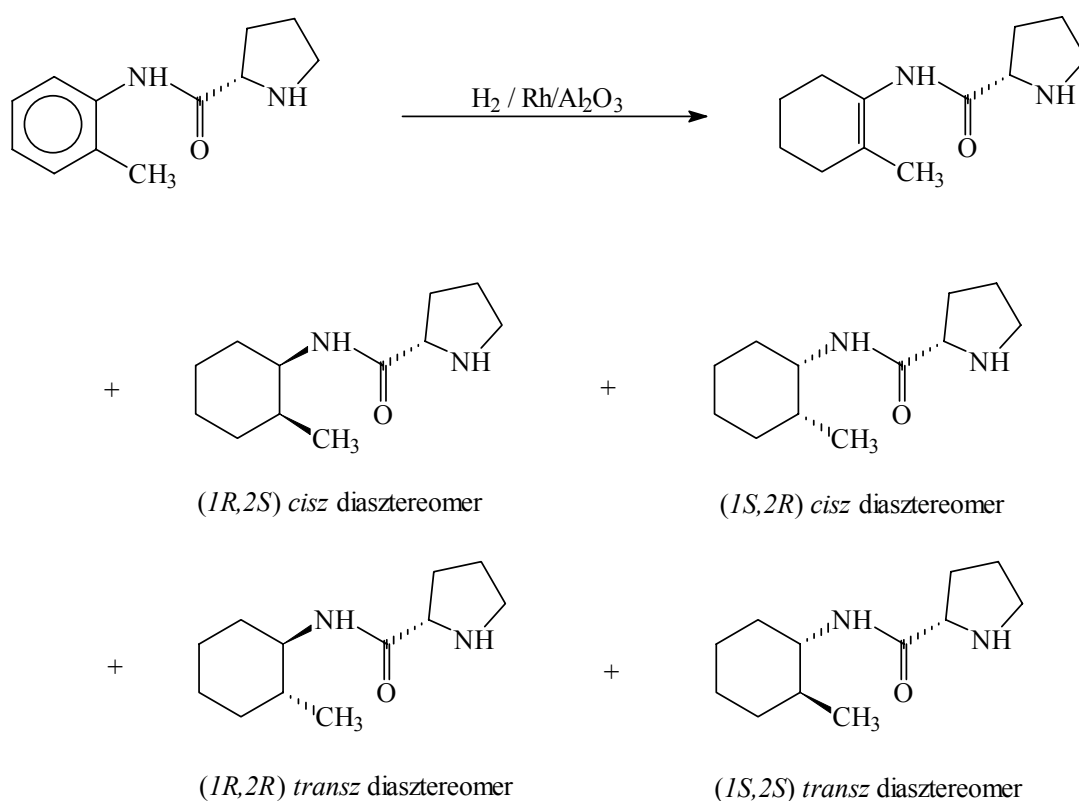
6. táblázat Különböző királis benzoészavszármazékok diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezése

Szubsztrátum	Katalizátor	<i>d.e.</i> 100% konv. mellett ^a (%)
	Rh/C	17 (41)
	Ru/C	31
	Rh/Al ₂ O ₃	50 (67)
	Rh/C	35 (91)
	Ru/C	74 (80)
	Rh/Al ₂ O ₃	90 (94)
	Rh/C	17
	Ru/C	19
	Rh/C	28
	Ru/C	33
	Rh/Al ₂ O ₃	30
	Rh/C	5
	Ru/C	17 (17)
	Rh/Al ₂ O ₃	20 (18)
	Rh/C	-
	Ru/C	-
	Rh/Al ₂ O ₃	-

^azárójelben: az EDCA jelenlétében végrehajtott hidrogénezések eredményei.

A legjobb eredményt az (*S*)-piroglutaminsav alkalmazása adta, Rh/Al₂O₃ katalizátoron, EDCA jelenlétében a hidrogénezés gyakorlatilag diasztereoszelektíven ment végbe, az (*1S,2R,2'S*) *cisz* izomert szolgáltatva. Az (*S*)-prolin alkalmazásával összehasonlítva, a nagyobb diasztereomerfelesleget valószínűleg a karbonil-csoport térbeli gátlása és a merevebb gyűrűrendszer indukálja.

(*S*)-prolinnal összekapcsolt *o*-toluidin diasztereoszelektív heterogén katalitikus hidrogénezését is vizsgálták (85). Az (*S*)-prolin-2-metilanilid hidrogénezése hordozós nemesfémkatalizátorokon az (*S*)-prolin-2-metilciklohexilamid *cisz* és *transz* izomerjeit adta (34. ábra).

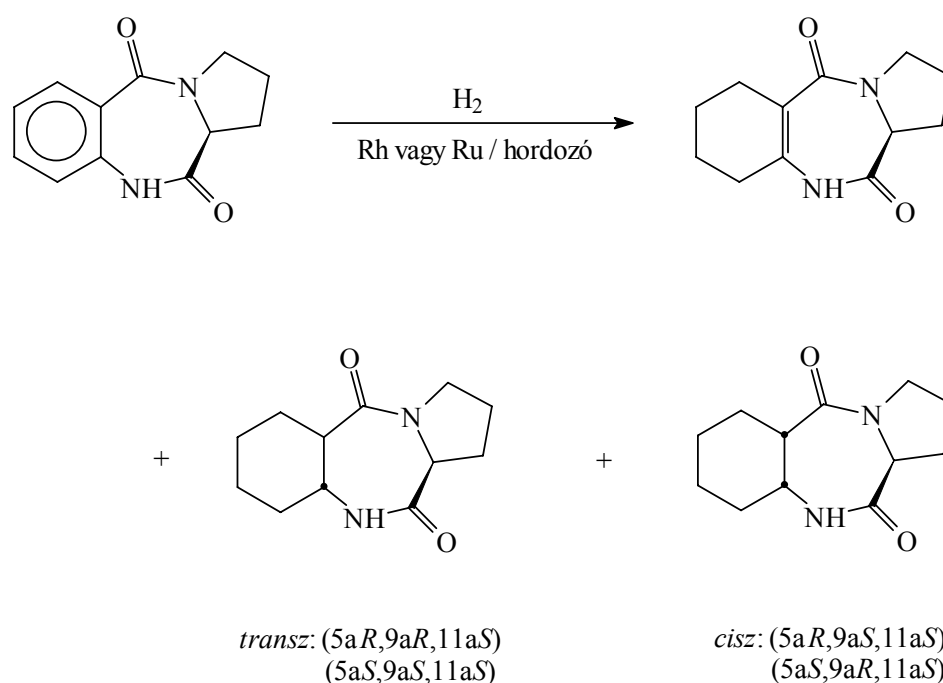


34. ábra Az (*S*)-prolin-2-metilanilid hidrogénezése

A ródium és a ruténium mutatkozott a legaktívabb katalizátornak a hidrogénezésekben, a ródium szelektívebb volt, mint a ruténium. (*S*)-prolinnal az (*1R,2S*)-*cisz*-ciklohexándiil izomer képződött nagyobb mennyiségben, míg (*R*)-prolin alkalmazásakor az (*1S,2R*)-*cisz*-ciklohexándiil izomer képződött. A 20-25% mennyiségben keletkező *transz* izomerek esetén nem figyeltek meg diasztereoszelektivitást. A ródium katalizátor aktivitására jelentős hatása volt a katalizátorelőállításhoz felhasznált prekursor ródium-sónak, a

katalizátorhordozónak és a reakciókörülményeknek. A *cisz-transz* szelektivitás független volt ezektől a paraméterektől. A diasztereoselektivitásra csak az alkalmazott katalitikusan aktív fémnek volt hatása. Ródiium katalizátorokkal 41-56% *d.e.* értékeket kaptak.

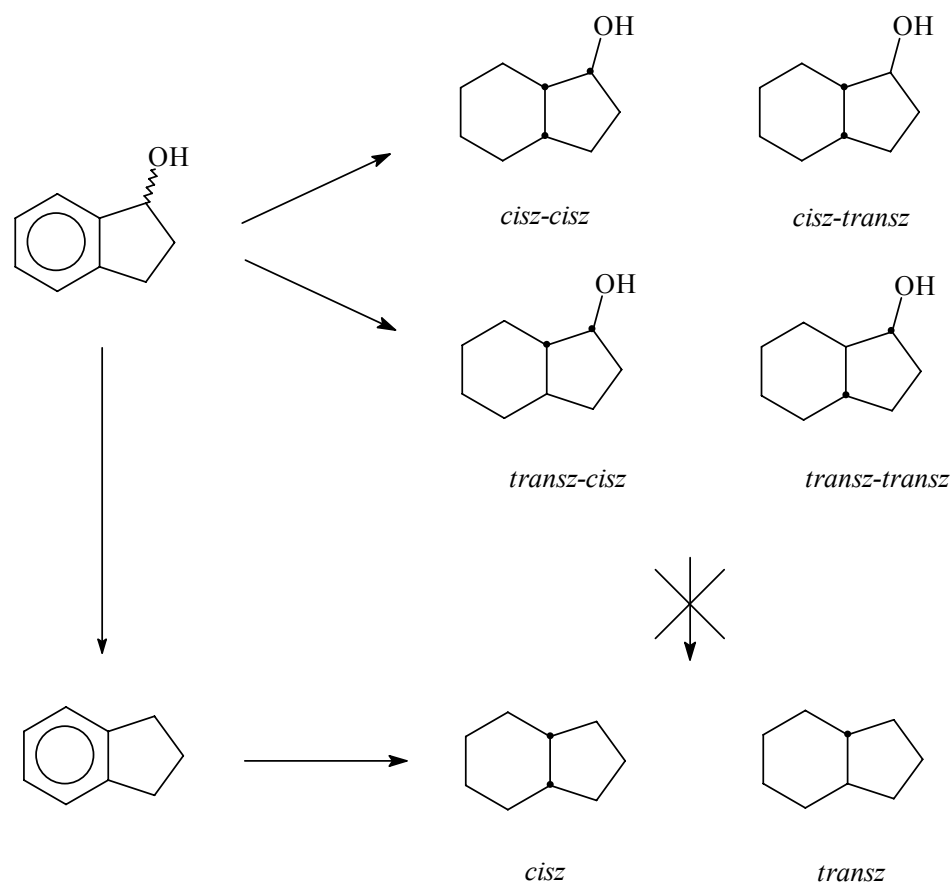
(*S*)-prolinnal összekapcsolt antranilsav hidrogénezését (35. ábra) ugyancsak Rh és Ru katalizátorokkal vizsgálták (86). Az aktívshénhordozós katalizátorok nagyobb aktivitást mutattak, de kisebb diasztereomerfelesleget adtak, mint az alumínium-oxid hordozós katalizátorok.



35. ábra (*S*)-prolinnal összekapcsolt antranilsav heterogén katalitikus hidrogénezése

A *transz* izomer csak elenyésző mennyiségben keletkezett, viszont a ciklohexénszármazék 30-40% mennyiségben volt jelen a reakcióelegyben. Minden esetben az (5a*R*,9a*S*,11a*S*) *cisz* izomer keletkezett feleslegben. Alumínium-oxid hordozós ródiium katalizátorral, 30% kemoszelektivitás mellett közel 100% diasztereomerfelesleget is kaptak. Azt találták, hogy trietilamin (5 ekv.) jelenlétében, Rh/C katalizátorral végrehajtott hidrogénezésekben a reakciósebesség ugyan csökkent, de nagyobb diasztereomerfelesleget kaptak. Akirális amin adalékok alkalmazása a szubsztituált benzoészárszármazékok hidrogénezésében is hasonló jelenséget eredményezett (81).

Az 1-indanol hidrogénezése (36. ábra) a perhidro-1-indanol és a hidrogenolízis következtében keletkező perhidroindán *cisz* és *transz* izomerjeit adta (87).



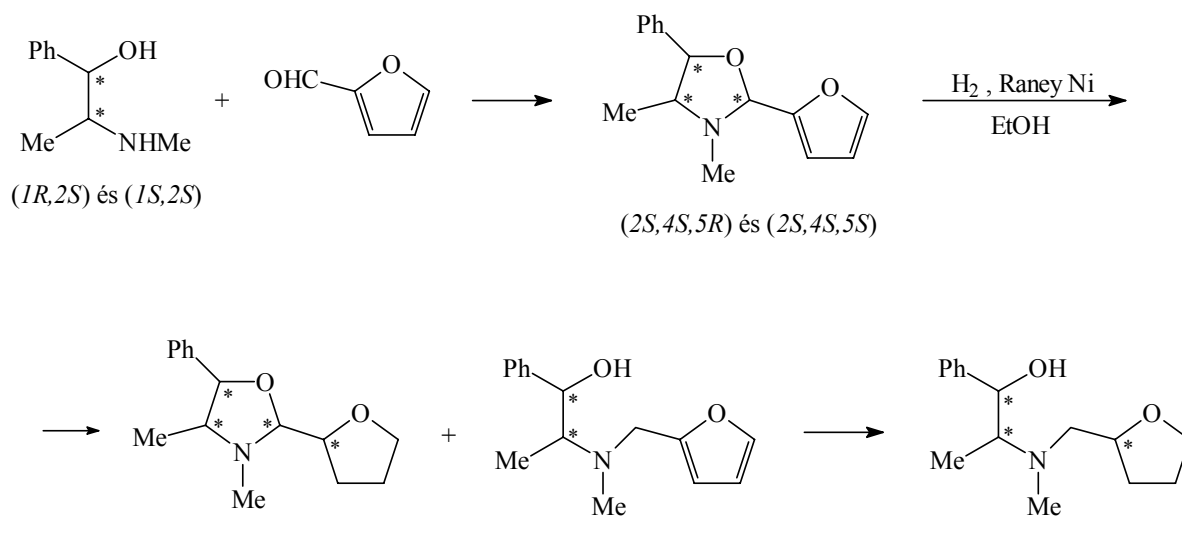
36. ábra Az 1-indanol heterogén katalitikus hidrogénezése

Etanol oldószerben, Rh/C katalizátorral döntően a perhidroindánt kapták, Rh/Al₂O₃ katalizátorral a perhidro-1-indanolt. Mindkét katalizátorral kis *d.e.* értékeket értek el, általában a *cisz* és *cisz-cisz* diasztereomerek keletkeztek feleslegben. Trietilamin hozzáadása az elegyhez csökkentette a katalizátor aktivitását, viszont kismértékben nött a diasztereomerfelesleg értéke.

2.2.4.2 Heteroaromás vegyületek

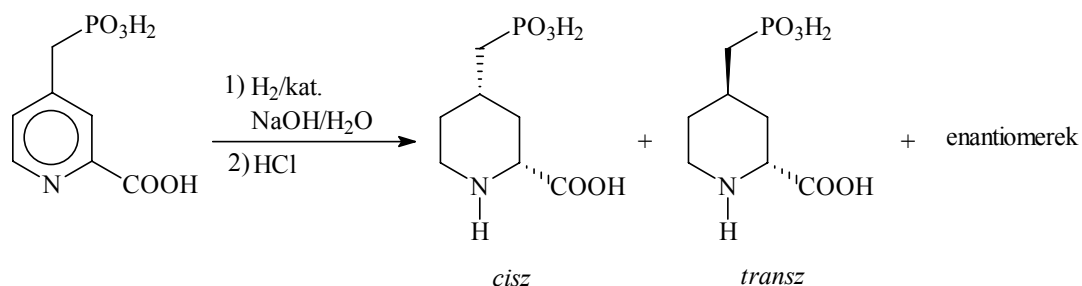
Általában az oxigéntartalmú gyűrűk hidrogénezése könnyebben végbemegy, mint a nitrogéntartalmú gyűrűk telítése, mivel a hidrogénezés során keletkező erősen bázikus aminok erős katalizátorméregként hatnak. Furánok hidrogénezésére általában palládium, ruténium és ródium katalizátorokat alkalmaznak, nagyobb hőmérsékleten (250-300°C) és savak jelenlétében nagymértékű hidrogenolízis mehet végbe (42,43). A nitrogéntartalmú heteroaromás gyűrűk hidrogénezésére palládium, platina, ródium, ruténium és nikkel katalizátorok is alkalmazhatók (7).

(1*R*,2*S*)-efedrint és (1*S*,2*S*)-pszeudoefedrint furfurállal kondenzáltatták, a keletkező királis 2-(2-furil)oxazolidinok aszimmetrikus hidrogénezését vizsgálták (37. ábra). A Raney-nikkellel megvalósított hidrogénezésekben a furán gyűrű telítésével egyidejűleg az oxazolidin-gyűrű C₂-O kötésének felhasadása is végbement. Az intermedier termékek hidrogénezése után 40 és 80% *d.e.* értéket kaptak, efedrinből illetve pszeudoefedrinből kiindulva (88).



37. ábra Királis furánszármazékok aszimmetrikus hidrogénezése

4-(foszfometil)-2-piridinkarbonsav hidrogénezésében (38. ábra) a 9:1 arányú Pd-Rh keverékkatalizátor 98% szelektivitással a *cisz*-4-(foszfometil)-2-piperidinkarbonsavat adta (89). A *cisz*-4-(foszfometil)-2-piperidinkarbonsav CNS-aktivitással rendelkezik, NMDA-antagonista.

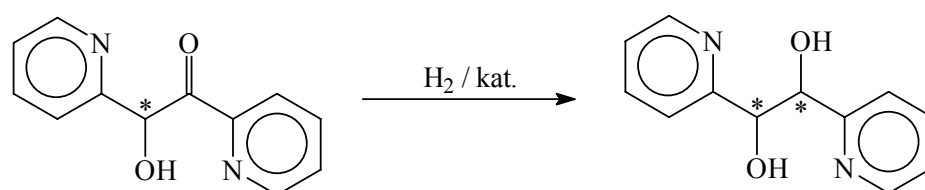


38. ábra 4-(foszfometil)-2-piridinkarbonsav hidrogénezése

2.2.5 A 2,2'-piridoin és rokon vegyületek diasztereoselektív hidrogénezése

A 2,2'-piridoin hidrogénezése olyan reakció, amelyben a molekulában meglévő aszimmetrikus szénatom mellett egy újabb keletkezik. A termék molekula szimmetrikus, ezért *meso* és racém izomerek jönnek létre.

A 2,2'-piridoin heterogén katalitikus hidrogénezésére (39. ábra) csak egy példa található az irodalomban, a hidrogénezési reakciót palládium azbeszt katalizátorral valósították meg, etanolban sósav jelenlétében (90). A di(2-piridil)etándiol (hidropiridoin) *meso* diasztereoizomerje kristályosodott szerény termeléssel.



39. ábra A 2,2'-piridoin heterogén katalitikus hidrogénezése

A 2,2'-piridoin döntően endiol formában létezik (91), a keto-enol egyensúlyban a C=O és C=C kettős kötés hidrogénezése is végbemehet. Hasonló szerkezetű vegyület a szénaromás benzoin, viszont a benzoin esetében nincs enolizáció, így csak C=O hidrogénezés mehet végbe. Mindkét vegyület heterogén katalitikus hidrogénezésében hidrogenolízissel is számolni kell a benzilhelyzetű hidroxilcsoportok esetén. A benzoin hidrogénezését etiléndiaminnal módosított 10% Pd/C katalizátoron vizsgálták, 97% termeléssel kapták a hidrobzoint 76/24 *meso/dl* aránnyal (92). A benzoin hidrogénezése 10% Pt/C katalizátoron metanol+PdCl₂-oldat oldószerkegyben difenil-etánt eredményezett (93).

A hidropiridoin és más piridilglikolok farmakológiai hatással rendelkeznek, ezért előállításukat más úton is vizsgálták. Elektrokémiai redukcióval 2-pikolinaldehidből, titán-triklorid katalizátorral hidropiridoint állítottak elő 78% termeléssel, 15.4% *d.e.* értékkel a *meso* diasztereoizomer javára (94). Mikrobiális redukcióval a 2,2'-piridoinból oxidációval előállítható, 2,2'-piridil diketovegyületből *Cryptococcus macerans* segítségével (*R,R*)-di(2-piridil)etándiolt állítottak elő, 88% *d.e.* és 81% *e.e.* értékkel (95). A (-)-di(2-piridil)etándiol konfigurációját úgy határozták meg, hogy a vegyületet többlépéses reakcióban (*S,S*)-(+)-diacetilborkősav dimetilészterré alakították át.

2.2.6 Általános tapasztalatok a diasztereoszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések körében

A heterogén katalitikus hidrogénézés diasztereoszelektivitását döntően a hidrogénezendő szubsztrátum molekulaszervezete határozza meg. Általában nagyobb diasztereomerfelesleget eredményez a hidrogénézés, ha a molekulában a kiralitáscentrum egy merev gyűrű része és közel helyezkedik el a hidrogénezendő funkciós csoporthoz.

A diasztereoszelektivitást befolyásolja az is, ha a szubsztrátum molekula konformerjeinek egymásba való átalakulása gátolt, vagy valamelyik konformációt hidrogénhíd-kötés stabilizálja.

A katalitikusan aktív fém minőségének és az adott hordozónak jelentős hatása lehet a diasztereoszelektivitásra és a hidrogénezési termék konfigurációjára.

A kisebb hőmérséklet általában nagyobb diasztereomerfelesleget eredményez.

Az alkalmazott oldószernek jelentős hatása lehet a diasztereoszelektivitásra, adott esetben a termék konfigurációjára is, általában nagyobb diasztereomerfelesleget adnak az apoláros oldószernek.

Szénaromások hidrogénezésében akirális aminokat katalizátormódosítókként alkalmaznak, ami lényegesen nagyobb diasztereomerfelesleget eredményezhet.

3 KÍSÉRLETI RÉSZ

3.1 Felhasznált anyagok

3.1.1 Reagensek

A hidrogénezések szubsztrátumainak szintézise során főként kereskedelmi forgalomban kapható vegyületeket (7. táblázat) használtam fel.

7. táblázat Felhasznált reagensek

Név	Gyártó
(S)-prolin	Merck-Schuchardt (Hohenbrunn, Németország)
(S)-piroglutaminsav	Aldrich (Steinheim, Németország)
Pikolinsav	Aldrich (Steinheim, Németország)
Nikotinsav	Merck-Schuchardt (Hohenbrunn, Németország)
<i>N,N'</i> -diciklohexil-karbodiimid	Merck-Schuchardt (Hohenbrunn, Németország)
2-Pikolinaldehid	Aldrich (Steinheim, Németország)
Ecetsavanhidrid	Reanal Finomvegyszergyár Rt.

A szintézisek és katalizátor-előállítások során alkalmazott egyéb vegyszereket (HCl, H₂SO₄, NaOH, KOH, Na₂SO₄, KCN, HCOONa, SOCl₂, Et₃N, Me₂SO₄) a Chemolab Finomvegyszer Kft. szállította.

Az 1-metilpirrol-2-acetonitrilt a Tanszéki Kutatócsoportunkban 1-metilpirrolból (BASF, Ludwigshafen, Németország) állították elő (96).

3.1.2 Oldószerek

Az alkalmazott oldószerek: acetonitril, diklórmétán, dimetil-formamid, ecetsav, etil-acetát, kloroform, metanol és toluol a Reanal Finomvegyszergyár Rt. termékei.

A HPLC-tisztaságú metanolt, acetonitrilt és vizet a Merck (Darmstadt, Németország) szállította.

3.1.3 Katalizátorok

A katalitikus reakciók során részben kereskedelmi forgalomban kapható katalizátorokat alkalmaztam (8. táblázat).

8. táblázat A felhasznált kereskedelmi forgalomban kapható katalizátorok

Katalizátor	<i>D</i> (diszperzitás)	Gyártó
10% Pd/C Selcat (97)	0.50	Finomvegyszer Szövetkezet
5% Pd/Al ₂ O ₃		Aldrich (Milwaukee, USA)
5% Pt/C	0.36	Heraeus (Karlsruhe, Németország)
5% Pt/Al ₂ O ₃		Janssen (Geel, Belgium)
PtO ₂		Aldrich (Milwaukee, USA)
5% Ru/C	0.38	Aldrich (Steinheim, Németország)
5% Rh/Al ₂ O ₃	0.49	Degussa (Hanau, Németország)
Rh korom		Aldrich (Milwaukee, USA)

A katalizátorok diszperzitás értékeit H₂-, O₂- és CO-kemiszorpciós mérésekkel határozták meg.

3.2 Katalizátorok előállítása

3.2.1 A Pd korom katalizátor előállítása

6.0 g (18 mmol) K₂PdCl₄-ot feloldottam 50 ml vízben és forrás közben 5.0 g (74 mmol) HCOONa 20 ml vizes oldatát adtam hozzá. A szuszpenzió pH-ja a reakció során végig bázikus volt (pH 11). A katalizátort leszűrtem és többször mostam desztillált vízzel. A K₂PdCl₄-ot PdCl₂-ből készítettem, ami a Reanal Finomvegyszergyár Rt. terméke. A Pd korom katalizátor diszperzitása 0.014.

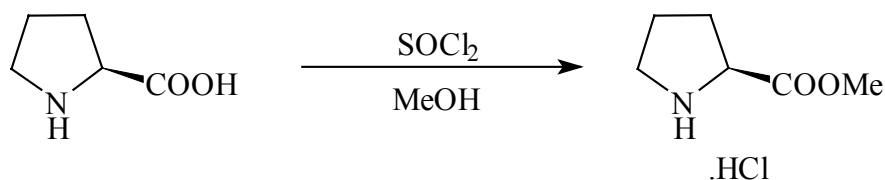
3.2.2 Az 5% Rh/C, 10% Pd/TiO₂, 10% Pd/SiO₂, 5% Pt/TiO₂ és 5% Pt/SiO₂ katalizátorok előállítása

A számított mennyiségű katalizátor prekuzort (RhCl₃·3H₂O, K₂PdCl₄ vagy (NH₄)₂PtCl₆) az adott hordozó vizes szuszpenziójához adtam. Az oldat pH-ját KOH hozzáadásával 10-11 értékre állítottam be. A szuszpenziót 1 órán keresztül forraltam, majd HCOONa-ot adtam a forrásban lévő elegyhez. Fél óra után a szuszpenziót lehűtöttem, a katalizátort leszűrtem és többször mostam desztillált vízzel. Az 5% Pt/SiO₂ katalizátort 3 órán keresztül hőkezeltam hidrogénáramban, 400°C hőmérsékleten egy üvegreaktorban, majd nitrogénáramban szobahőmérsékletre hűtöttem. A RhCl₃·3H₂O a Merck (Darmstadt, Németország) terméke. A (NH₄)₂PtCl₆-ot PtCl₄-ból (Merck, Darmstadt, Németország) készítettem. A Rh/C katalizátor diszperzitása 0.42, a Pd/TiO₂ katalizátoré 0.41, míg a Pd/SiO₂ katalizátor diszperzitása csak ≈0.1.

3.3 A hidrogénezések szubsztrátumainak előállítása

3.3.1 Az (S)-prolin metilészter hidroklorid előállítása

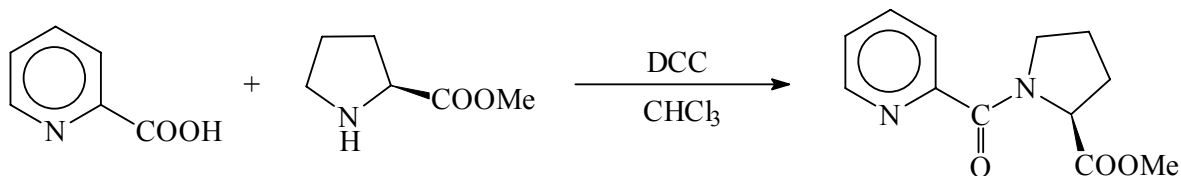
(40. ábra)



75.0 g (652 mmol) (S)-prolint feloldottam 250 ml metanolban. Az alkoholos oldathoz hozzácsöpögtem 77.6 g (652 mmol) tionil-kloridot, ezután a reakcióelegyet 2 órán keresztül forraltam. Végül a reakcióelegyet bepároltam, 107.9 g (100%) sárga színű olajat kaptam (98).

3.3.2 Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metil észter előállítása

(41. ábra)



13.8 g (66.9 mmol) *N,N'*-diciklohexil-karbodiimidet 50 ml kloroformban feloldottam. 8.2 g (66.9 mmol) pikolinsavat 70 ml kloroformban feloldottam, majd ezt a DCC kloroformos oldatához adagoltam. Az elegy előbb sárga, majd narancs színű lett. 11.1 g (66.9 mmol) (*S*)-prolin metilészter hidrokloridot 70 ml kloroformban feloldottam, ehhez hozzáadtam 6.8 g (66.9 mmol) trietilamint és az elegyet a DCC-pikolinsav oldatba adagoltam. A reakcióelegy sötétvörös színű lett, 24 órán keresztül kevertettem. A kivált diciklohexil-karbamidot leszűrtem. Bepárlás után a trietilamin hidrokloridot és a melléktermék *N,N'*-diciklohexil-*O*-pikolinoil-izokarbamidot etil-acetátból kristályosítottam. Ismételt bepárlás után 10.0 g (64%) sárga színű olajat kaptam (99).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta=1.90\text{-}2.29$ (m, 4H), 3.61 és 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.77-3.99 (m, 2H), 4.66 és 5.12 (dd, $J=8.6, 3.1$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.76 (t, $J=4.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.88 és 8.02 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.43 és 8.57 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta=22.1$ és 25.5 (CH_2), 29.0 és 31.9 (CH_2), 48.4 és 49.8 (CH_2), 52.1 és 52.3 (OCH_3), 60.2 és 61.7 (CH), 124.5 és 124.7 (Ar-CH), 125.2 (Ar-CH), 136.9 és 137.0 (Ar-CH), 147.3 és 148.0 (Ar-CH), 152.9 és 153.5 (Ar-C), 165.6 és 166.4 (CON), 172.8 és 173.6 (COO).

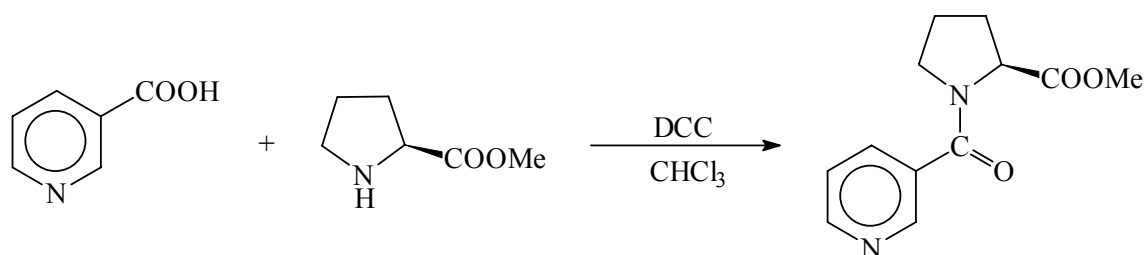
N,N'-diciklohexil-*O*-pikolinoil-izokarbamid (melléktermék):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta=0.95$ (m, 2H, CH_2), 1.12 (m, 2H, CH_2), 1.26 (m, 4H, 2 CH_2), 1.53 (m, 2H, CH_2), 1.61 (m, 2H, CH_2), 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.80 (m, 2H, CH_2), 1.89 (m, 4H, 2 CH_2), 3.51 (m, 1H, CH), 4.17 (m, 1H, CH), 6.06 (s, 1H, NH), 7.35 (t, $J=6.3$ Hz, Ar-H), 7.67 (d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.76 (t, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 8.55 (d, $J=3.9$ Hz, Ar-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ =24.8 (2 CH_2), 25.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 26.3 (2 CH_2), 30.8 (2 CH_2), 32.6 (2 CH_2), 49.9 (CH), 56.6 (CH), 123.1 (Ar-CH), 125.3 (Ar-CH), 137.1 (Ar-CH), 148.6 (Ar-CH), 154.0 (Ar-C), 154.1 (C), 168.3 (COO).

3.3.3 Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metil észter előállítása

(42. ábra)



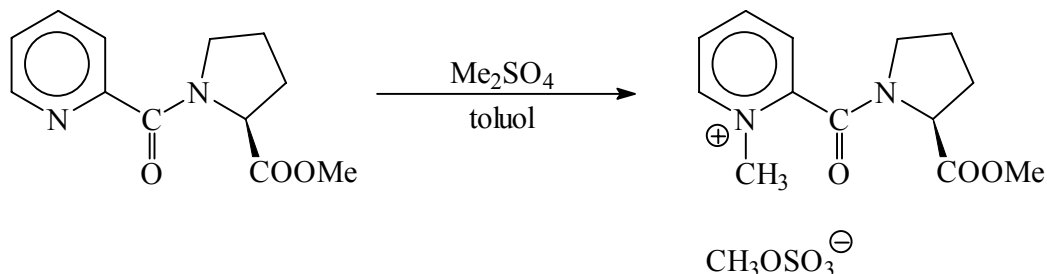
13.8 g (66.9 mmol) *N,N'*-diciklohexil-karbodiimidet 50 ml kloroformban feloldottam. 8.2 g (66.9 mmol) nikotinsavat 70 ml kloroformban feloldottam, majd ezt a DCC kloroformos oldatához adagoltam, színtelen elegyet kaptam. 11.1 g (66.9 mmol) (*S*)-prolin metilészter hidrokloridot 70 ml kloroformban feloldottam, ehhez hozzáadtam 6.8 g (66.9 mmol) trietilamint és az elegyet beadagoltam az előző oldatba, világossárga színű elegyet kaptam, amit 24 órán keresztül kevertettem. A kivált diciklohexil-karbamidot leszűrtem. Bepárlás után a trietilamin hidrokloridot és a melléktermék *N,N'*-diciklohexil-*O*-nikotinoil-izokarbamidot etil-acetátból kristályosítottam. Újból bepárolva 13.7 g (88%) sárga színű olajat kaptam (99).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =1.85-2.36 (m, 4H), 3.51-3.72 (m, 2H), 3.45 és 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.33 és 4.67 (dd, J =8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.34 és 7.38 (dd, J =7.7, 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.93 és 8.36 (d, J =7.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.63 és 8.67 (d, J =3.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.83 és 9.27 (s, 1H, Ar-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ =24.5 és 25.4 (CH_2), 29.4 és 29.5 (CH_2), 50.0 és 50.6 (CH_2), 52.5 és 53.1 (OCH_3), 59.0 és 59.4 (CH), 123.2 és 123.5 (Ar-CH), 132.1 (Ar-C), 135.4 és 137.4 (Ar-CH), 148.3 (Ar-CH), 151.2 (Ar-CH), 167.3 (CON), 171.9 és 172.5 (COO).

3.3.4 A kvaternerezett *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metil észter előállítása

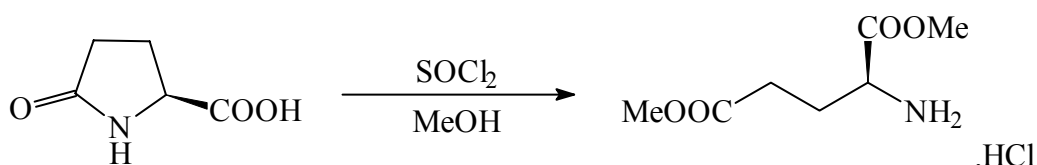
(43. ábra)



4.0 g (17.1 mmol) *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilésztert 80 ml toluolban feloldottam, amihez 2.15 g (17.1 mmol) dimetil-szulfátot adtam, az elegyet 5 órán keresztül forraltam. A reakcióelegyről a toluolt leöntöttem, 4.7 g (76%) sötétvörös színű olaj formájában kaptam a (2'*S*)-2-[2'-(metoxikarbonil)pirrolidinokarbonil]-1-metilpiridinium metosulfát terméket.

3.3.5 Az (*S*)-glutaminsav dimetil észter előállítása

(44. ábra)



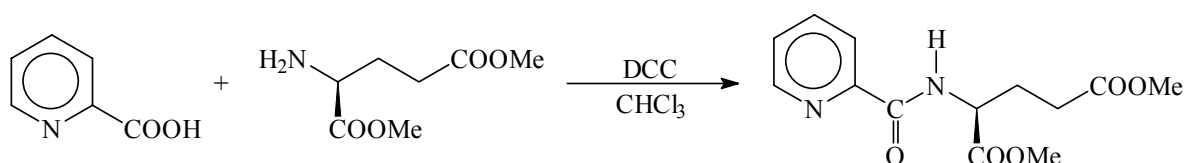
10.0 g (77.5 mmol) (*S*)-piroglutaminsavat feloldottam 70 ml metanolban. Az alkoholos oldathoz hozzácsöpögtettem 9.2 g (77.5 mmol) tionil-kloridot, ezután a reakcióelegyet 2 órán keresztül forraltam. Végül a reakcióelegyet bepároltam, 15.4 g (94%) sárga színű olajat kaptam (100).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ =2.09 (q, J =7.5 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (t, J =7.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 3H, NH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ =25.1 (CH_2), 28.9 (CH_2), 51.2 (OCH_3), 51.5 (OCH_3), 52.8 (NCH), 169.5 (COO), 172.2 (COO).

3.3.6 Az *N*-pikolinoil-(*S*)-glutaminsav dimetil észter előállítása

(45. ábra)



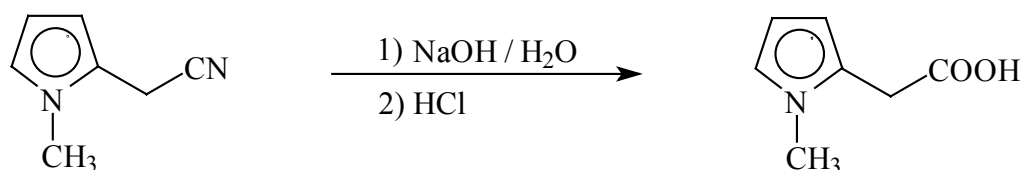
15.0 g (72.8 mmol) *N,N'*-diciklohexil-karbodiimidet 100 ml kloroformban feloldottam. 8.95 g (72.8 mmol) pikolinsavat 100 ml kloroformban feloldottam, majd ezt a DCC kloroformos oldatához adagoltam. 15.4 g (72.8 mmol) (*S*)-glutaminsav dimetilészter hidrokloridot 60 ml kloroformban feloldottam, ehhez hozzáadtam 7.35 g (72.8 mmol) trietilamint és az elegyet beadagoltam az előző oldatba. A reakcióelegyet 20 órán keresztül kevertetem. A kivált diciklohexil-karbamidot leszűrtem. Bepárlás után a trietilamin hidrokloridot és a melléktermék *N,N'*-diciklohexil-*O*-pikolinoil-izokarbamidot etilacetátból kristályosítottam. Ismételt bepárlás után 13.9 g (68%) sárga színű olajat kaptam (99).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ =2.17-2.51 (m, 4H), 3.47 és 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.77 és 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.28 és 4.85 (m, 1H), 6.47 és 6.81 (brs, 1H, NH), 7.37 és 7.45 (t, J =5.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.68 és 8.17 (d, J =7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.79 és 7.86 (t, J =7.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.57 és 8.59 (d, J =4.6 Hz, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ =24.8 (CH_2), 29.3 (CH_2), 51.6 és 51.8 (OCH_3), 52.6 (OCH_3), 56.1 (CH), 122.4 és 122.9 (Ar-CH), 125.1 és 126.5 (Ar-CH), 137.1 és 137.4 (Ar-CH), 148.3 és 148.4 (Ar-CH), 153.9 és 154.0 (Ar-C), 164.3 (CON), 172.6 és 173.0 (COO), 178.2 (COO).

3.3.7 Az 1-metilpirrol-2-ecetsav előállítása

(46. ábra)

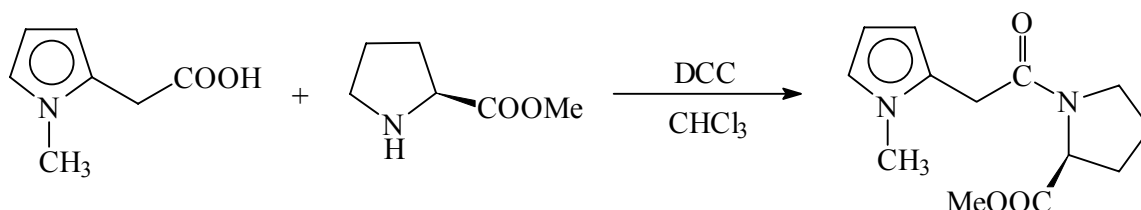


11 ml vízhez 12.0 g (0.1 mol) 1-metilpirrol-2-acetonitrilt adtam. Az elegyet 110°C-ra melegítettem és 12 g 50% NaOH-oldatot adagoltam hozzá. A reakcióelegyet 1 óráig forraltam, majd 10°C alá hűtöttem. 30 g 25% HCl-oldat beadagolásával a pH-t 1-2 közötti értékre állítottam be. Az adagolás közben a hőmérsékletet 10°C alatt tartottam. Szűrés és szárítás után 13.6 g (98%) fehér kristályos anyagot kaptam, op. 104°C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ=3.50 (s, 3H, NCH₃), 3.57 (s, 2H, CH₂), 5.88 (m, 2H), 6.64 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 12.35 (s, 1H, COOH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ=32.1 (CH₂), 33.4 (NCH₃), 106.1 (Ar-CH), 107.9 (Ar-CH), 122.0 (Ar-CH), 125.6 (Ar-C), 171.9 (COOH).

3.3.8 Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter előállítása (47. ábra)



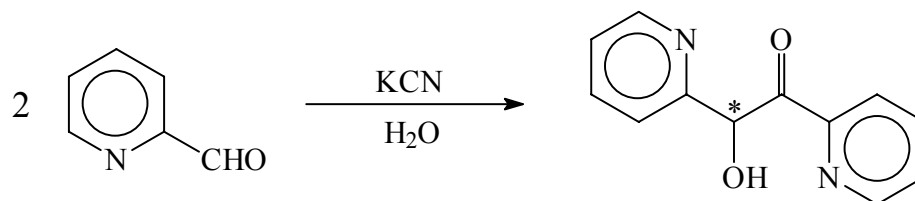
7.42 g (36 mmol) *N,N'*-diciklohexil-karbodiimidet 50 ml kloroformban feloldottam. Ehhez 5.00 g (36 mmol) 1-metilpirrol-2-ecetsav 50 ml kloroformmal készített oldatát adagoltam. 5.96 g (36 mmol) (*S*)-prolin metilészter hidrokloridot 30 ml kloroformban feloldottam, ehhez hozzáadtam 3.60 g (36 mmol) trietilamint és ezt hozzáadagoltam a reakcióelegyhez, amit utána 22 óráig kevertettem. A kivált diciklohexil-karbamidot leszűrtem. Az oldószert vákuumban eltávolítottam, a trietilamin hidrokloridot és a melléktermék *N,N'*-diciklohexil-izokarbamid származékot etil-acetátból kristályosítottam. 8.54 g (95%) sárga színű olajat kaptam (99).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=1.79-2.20 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.58 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (d, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.71 és 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.48 és 4.54 (dd, *J*=8.7, 4.1 Hz, 1H), 6.00 (m, 2H), 6.56 (d, *J*=2.0 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta=25.4$ (CH_2), 29.5 (CH_2), 34.4 (CH_2), 34.5 (NCH_3), 47.7 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 59.4 (CH), 107.2 (Ar-CH), 108.8 (Ar-CH), 122.9 (Ar-CH), 125.5 (Ar-C), 169.2 (CON), 173.1 (COO).

3.3.9 A 2,2'-piridoin (α -piridoin) előállítása

(48. ábra)



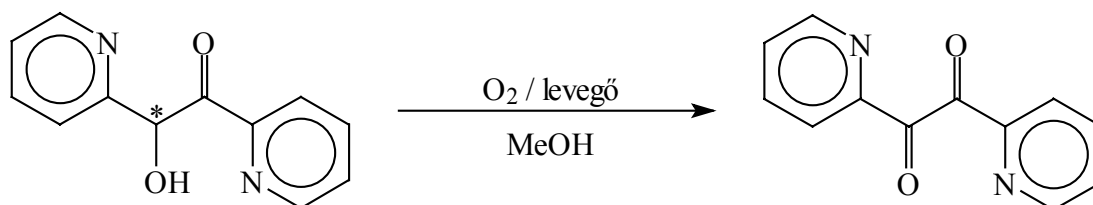
5.00 g (46.7 mmol) 2-pikolinaldehidet 150 ml vízben feloldottam, amihez 20 mg KCN-ot adtam. A reakcióelegyet 48 órán keresztül állni hagytam. 4.91 g (98%) narancssárga, tűs kristályos anyag formájában kaptam a terméket (101). Op.: 156°C (90).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta=7.20$ (t, $J=5.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.85 (t, $J=7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 8.49 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, Ar-H), 12.95 (brs, 2H, OH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta=119.7$ (Ar-CH), 121.3 (Ar-CH), 136.1 (C), 137.7 (Ar-CH), 145.8 (Ar-CH), 156.8 (Ar-C).

3.3.10 A 2,2'-piridil (α -piridil) előállítása

(49. ábra)



4.90 g (22.9 mmol) 2,2'-piridoint 150 ml metanolba vittem, amiben csak részben oldódott fel. Az elegyet 48 órán keresztül intenzíven kevertetem levegőn. A piridoin lassan beoldódott, 3.01 g (62%) fehér, kristályos anyagot kaptam (102). Az anyalúg az oldatban

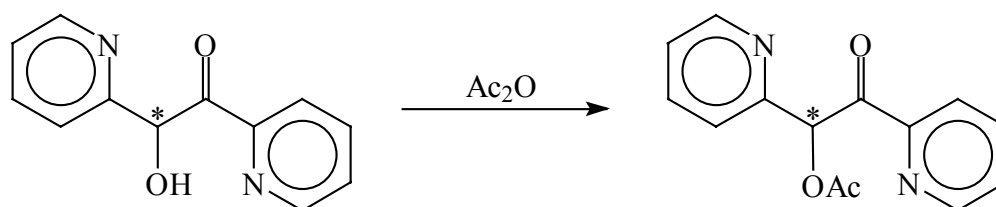
maradt α -piridilen kívül el nem reagált α -piridoint és a diszproporcionálódási reakcióban létrejött hidropiridoint is tartalmazott (HPLC-elemzés). Op.: 154-5°C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =7.51 (t, J =6.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.95 (t, J =7.6 Hz, 2H, Ar-H), 8.24 (d, J =7.8 Hz, 2H, Ar-H), 8.61 (d, J =4.5 Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ =122.8 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 137.6 (Ar-CH), 149.9 (Ar-CH), 152.2 (Ar-C), 197.3 (CO).

3.3.11 Az *O*-acetyl-2,2'-piridoin (*O*-acetyl- α -piridoin) előállítása

(50. ábra)



2.00 g (9.3 mmol) α -piridoint 2.20 g (21.6 mmol) ecetsavanhidridben feloldottam. A reakcióelegyet 24 órán keresztül állni hagytam. Fehér kristályos anyag vált ki, amit leszűrtem. Az anyalúgot jégre öntöttem, majd NaOH-oldattal meglúgosítottam és a terméket etil-acetáttal extraháltam háromszor. Az etil-acetátos oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam és vákuumban bepároltam. Termelés: 1.84 g (77%) fehér, kristályos anyag (102). Op.: 122-3°C. A diacetyl-származékot csak a megfelelő kálium-endiolátból lehet előállítani (102,103).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =2.17 (s, 3H, CH_3), 5.25 (s, 1H, CH), 7.26 (t, J =6.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (d, J =7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (d, J =7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (t, J =6.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.73 (t, J =7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.93 (t, J =7.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.24 (d, J =7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.62 (d, J =4.7 Hz, 1H, Ar-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ =21.1 (CH_3), 66.9 (CH), 122.1 (Ar-CH), 122.7 (Ar-CH), 123.1 (Ar-CH), 124.4 (Ar-CH), 137.1 (Ar-CH), 138.2 (Ar-CH), 148.7 (Ar-CH), 149.5 (Ar-CH), 155.9 (Ar-C), 155.9 (Ar-C), 170.9 (COO), 194.2 (CO).

3.4 Katalitikus hidrogénezések

A légköri nyomáson végrehajtott hidrogénezéseket hagyományos, üvegből készült hidrogénező készülékekben hajtottam végre, a reakcióelegyet mágneses keverővel (fordulatszám: 1100 min^{-1}) kevertetem, a hidrogénfogyást gázbürettával mértem.

A légkörinél nagyobb hidrogénnyomást igénylő reakciókat különböző autoklávokban hajtottam végre.

Az alkalmazott autokláv típusok:

I. mágneses keverővel ellátott (fordulatszám: 1100 min^{-1}), üvegbetétes, saválló acélból készült autoklávok:

- gyártó: Technoclave (Magyarország),
- térfogat: 100 és 250 cm^3 ,
- nyomástartomány: 1 - 60 bar.

II. mágneses turbókeverővel (MagneDrive[®] II, fordulatszám: 1800 min^{-1}), automata gáznyomás-szabályozó egységgel és elektromos fűtéssel ellátott, gázbeszívós, saválló acélból készült autokláv (ZipperClave[™]):

- gyártó: Autoclave Engineers (Erie, USA),
- térfogat: 0.5 dm^3 ,
- nyomástartomány: 1 - 140 bar,
- hőmérséklettartomány: 0 - 300°C .

A hidrogénezések során először bemértem a készülékbe az oldószerrel nedvesített katalizátort, amihez hozzámértem az adott szubsztrátumot a megfelelő oldószerben feloldva. A reaktort háromszor nitrogénnel, majd hidrogénnel öblítettem. Az autoklávok alkalmazásakor a hidrogénnyomást beállítottam az adott értékre, majd – szükség esetén – felfűtöttem a reakcióelegyet a kívánt hőmérsékletre és megfelelő ideig kevertetem. A reakció lejátszódása után a készüléket visszahűtöttem, nitrogénnel öblítettem, a katalizátort kiszűrtem és az oldószeret vákuumban eltávolítottam. A bepárolt nyers terméket elemeztem.

3.5 A hidrogénezések termékeinek vizsgálata

A hidrogénezési reakciókban a konverziót, a kemoszelektivitást és a diasztereoselektivitást folyadék-kromatográfiai mérésekkel határoztam meg.

A méréseket Merck-Hitachi LiChrograph készülékkel végeztem:

- pumpa: Merck-Hitachi L-6200 Intelligent Pump,
- injektor: Rheodyne 7125 (10 µl-es hurok),
- detektor: Merck-Hitachi L-4250 UV-VIS Detector,
- kiértékelés: D-7000 HPLC System Manager szoftver.

A diasztereomerek elválasztása céljából gradiens elúciós módszereket dolgoztam ki, metanol, acetonitril és víz oldószereket alkalmazva. Az adott termékek elemzésekor más-más beállításokra volt szükség, a különböző módszerek leírását a 9. táblázatban foglaltam össze.

A gradiens elúciós elemzéseket Purosphere[®] RP 18-e (125×4 mm) oszloppal (Merck, Darmstadt, Németország) valósítottam meg. Konverzióértékek meghatározására izokratikus elválasztási módszert is alkalmaztam, 50% MeCN és 50% H₂O eluensarányal SymmetryShield[™] RP18 (3.9×150 mm) oszlopon (Waters, Milford, MA, USA).

9. táblázat Gradiens elúciós módszerek

Módszer jele	Leírás	Időtartam (min)
A	MeOH 5→5%	15
	MeCN 0→20%	
	H ₂ O 95→75%	
B	MeOH 10→10%	25
	MeCN 0→20%	
	H ₂ O 90→70%	
C	MeOH 3→3%	50
	MeCN 0→15%	
	H ₂ O 97→82%	
D	MeOH 2→2%	80
	MeCN 0→15%	
	H ₂ O 98→83%	

A diasztereomerfelesleg értékeket (*d.e.*) az alábbi képlet alapján számítottam:

$$d.e. (\%) = \frac{[A] - [B]}{[A] + [B]} \cdot 100,$$

ahol $[A]$ a feleslegben lévő diasztereomer koncentrációja és $[B]$ a másik diasztereomer koncentrációja.

A szubsztrátumokról és a hidrogénezett termékekről a ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokat a BMGE Általános és Analitikai Kémia Tanszékén Bruker DRX 500 NMR-készüléken vették fel, CDCl₃ vagy DMSO-*d*₆ oldószerben. A CD (cirkuláris dikroizmus) spektrumokat az ELTE Szerves Kémia Tanszékén vették fel Jobin Yvon Dichograph Mark VI készüléken, etanol oldószert alkalmazva. Az optikai forgatóképességet a BMGE Szerves Kémiai Technológia Tanszékén Perkin-Elmer 241 Automatic Polarimeter készüléken mértem.

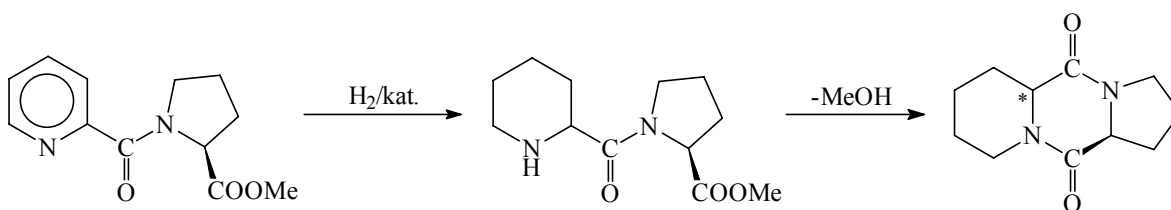
4 EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉS

4.1 *N*-Heterociklusos aromás gyűrűk diasztereoselektív hidrogénezése

4.1.1 Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében tanulmányoztam a különböző katalitikusan aktív fémek, az oldószerek, az alkalmazott hőmérséklet és nyomás hatását a konverzióra és a hidrogénezés diasztereoselektivitására.

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében (51. ábra) keletkező piperidin vegyület az aminosav észterekre jellemző, spontán végbemenő intramolekuláris *N*-acilezés következtében egy triciklusos diketopiperazin származékká alakult.



51. ábra Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése

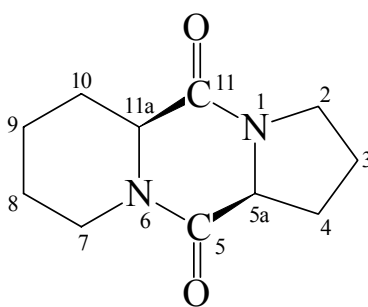
A hidrogénezés termékének NMR adatai:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=1.32-1.46 (m, 3H), 1.73 (dd, *J*=13.2, 1.9 Hz, 1H), 1.84-2.02 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.98 és 4.13 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=13.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ=21.8 és 21.9 (CH₂), 23.5 és 23.4 (CH₂), 24.2 és 24.5 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.9 és 30.3 (CH₂), 42.4 és 42.8 (CH₂), 45.2 és 45.3 (CH₂), 58.3 és 60.6 (CH), 58.7 és 62.4 (CH), 164.7 és 164.8 (CON), 166.8 és 166.4 (CON).

A ¹H-NMR spektrumban az OCH₃ szingulet jel hiánya és a ¹³C-NMR spektrumban a 160 és 170 ppm közötti savamid karbonilokra jellemző jelek egyértelműen azt mutatják, hogy a hidrogénezés elsődleges terméke, az *N*-pipekolinoil-(*S*)-prolin metilészter teljes mértékben átalakult. A folyadékkromatográfiás elemzések azt mutatták, hogy az intramolekuláris *N*-acilezés már a hidrogénezési reakció során részben végbement.

A különböző nemesfém-katalizátorok – eltérő *d.e.* érték mellett – minden esetben ugyanazt a diasztereoizomert szolgáltatják feleslegben. A hidrogénezés termékeként kapott diketopiperazin származékok diasztereomerjeit optikailag aktív aminosavak összekapcsolásával már szintetizálták (104). Az NMR adatok összehasonlítása alapján a hidrogénezés fő terméke az (5*aS*,11*aS*)-perhidropirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-5,11-dion diasztereoizomer (52. ábra). A 11*a* jelű szénatom hidrogénjének a ¹H-NMR spektrumban az (*S,S*) diasztereoizomer esetén a 3.98, míg az (*S,R*) izomer esetén a 4.13 ppm-nél található triplet jel feleltethető meg. A jelek arányából megállapítható a diasztereomerfelesleg értéke, ami megegyezik a folyadékkromatográfiás mérésekből számolt értékekkel. A ¹³C-NMR spektrumban másodikként feltüntetett értékek a kisebb mennyiségben jelenlévő (*S,R*) diasztereoizomernek felelnek meg. A folyadékkromatográfiás elemzések során a diasztereomereket az A módszerrel (9. táblázat) választottam el (retenciós idők: 12.0 és 13.5 min).



52. ábra Az (5*aS*,11*aS*)-perhidropirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-5,11-dion

Az optikailag tiszta (5*aS*,11*aS*)-perhidropirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-5,11-dion optikai forgatóképessége: $[\alpha]_D^{25} = -8.8^\circ$ ($c=0.3$, MeOH), olvadáspontja 150-154°C (104).

4.1.1.1 A katalitikusan aktív fémek hatása

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezését különböző aktívshén-hordozós nemesfém-katalizátorokon vizsgáltam. 10 bar nyomáson szobahőmérsékleten vagy 50°C hőmérsékleten nem sikerült értékelhető konverziót elérni, ezért a hidrogénezéseket közel 100°C hőmérsékleten végeztem. Nagy katalizátor/szubsztrátum arány (0.3 gg⁻¹) alkalmazása is szükséges volt, hogy végbemenjenek a hidrogénezések. A piridinek, úgy mint más nitrogéntartalmú heterociklusok, nehezen telíthetők, mivel a

fémkatalizátor megmérgeződik a szubsztrátum és a termék szekunder vagy terciér nitrogénatomja által. A hidrogénezések eredményeit a 10. táblázatban foglaltam össze.

10. táblázat

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése aktívszén-hordozós nemesfém-katalizátorokon^a

No.	Katalizátor	Katalizátor/szubsztrátum arány (gg ⁻¹)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	5% Rh/C	0.2	5	100	43
2	10% Pd/C	0.3	3	100	64
3	5% Pt/C	0.3	3	21	23
4	5% Ru/C	0.3	5	52	38

^aReakcióköörülmények: 1 g szubsztrátum, 30 ml metanol, 10 bar, 98°C.

A legnagyobb diasztereomerfelesleget (64%) aktívszén-hordozós palládium katalizátorral (No. 2) értem el. A hidrogénezési reakció 3 óra reakcióidő után gyakorlatilag teljesen végbement. Aktívszén-hordozós ródium katalizátorral (No. 1) is sikerült végrehajtani a piridingyűrű telítését; kisebb mennyiségű katalizátor alkalmazásával hosszabb, 5 óra reakcióidő után ment végbe teljesen a hidrogénezés, viszont a diasztereomerfelesleg értéke lényegesen kisebb (43%) volt. Még a 0.3 katalizátor/szubsztrátum arány (gg⁻¹) mellett is az aktívszén-hordozós platina (No. 3) és ruténium (No. 4) katalizátorok kisebb aktivitásúak voltak, kisebb diasztereoszelektivitás mellett. A hidrogénezések minden esetben 100% kemoszelektivitással a triciklusos diketopiperazin származék diasztereoizomerjeit szolgáltatták.

4.1.1.2 Az oldószerek hatása

A katalitikus hidrogénezésekben az oldószereknek jelentős hatásuk lehet a katalizátorok aktivitására és a hidrogénezési reakció kemo- és sztereoszelektivitására (105).

Az aktivitás és diasztereoszelektivitás szempontjából is legjobbnak talált aktívszén-hordozós palládium katalizátorral különböző oldószerekben is végrehajtottam az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezését, az eredményeket a 11. táblázatban foglaltam össze.

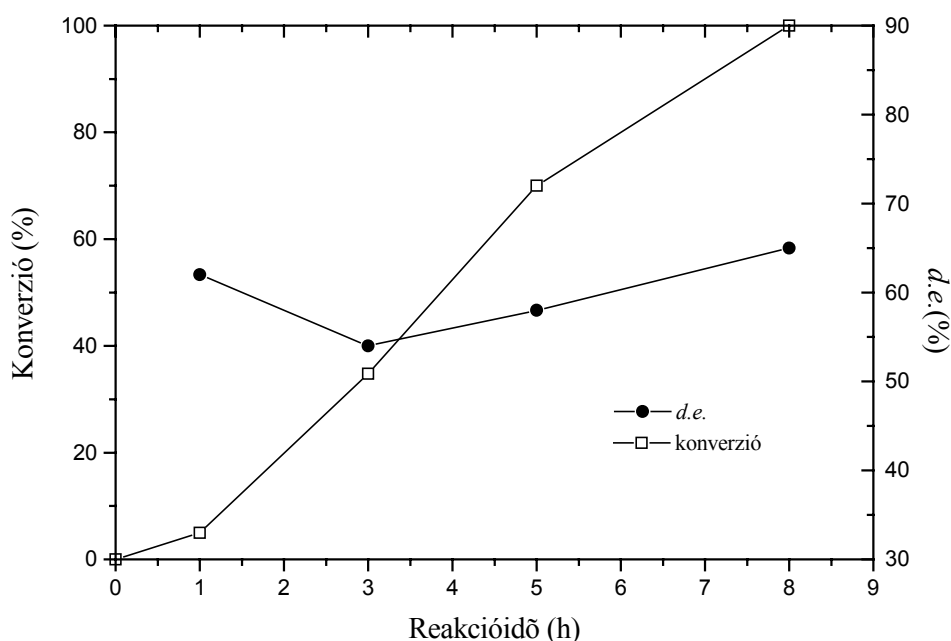
11. táblázat

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése különböző oldószerekben^a

No.	Oldószer	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	MeOH	3	100	64
2	EtOAc	8	100	65
3	DMF	3	79	52
4	CH ₂ Cl ₂	3	83	67

^aReakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 10% Pd/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 30 ml oldószer, 10 bar, 98°C.

Metanol, etil-acetát és diklór-metán oldószerekben hidrogénezve nem volt lényeges különbség a diasztereomerfelesleg értékekben (64-67%). Az aktív-szén-hordozós palládium katalizátor a legnagyobb aktivitású metanol oldószerben (No. 1) volt. Lényegesen kisebb aktivitású volt etil-acetátban (No. 2), a hidrogénezés csak 8 óra reakcióidő után ment végbe teljesen. A konverzió és a diasztereomerfelesleg változását az 53. ábrán tüntettem fel.



53. ábra Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése etil-acetátban

(11. táblázat, No. 2)

A diasztereomerfelesleg értéke 35 és 100% konverzió között 54%-ról 65%-ra növekedett. A növekedés mértéke ugyan csak 11%, mely a diasztereomerfelesleg definíciójából adódik, mégis azt jelzi, hogy a reakció 35% konverzió feletti periódusában a már eleve feleslegben lévő diasztereoizomer, az (*S,S*) konfigurációjú *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter lényegesen nagyobb reakciósebességgel képződik.

Dimetil-formamidban (No. 3) a metanolban végrehajtott hidrogénezéshez hasonlítva kisebb katalitikus aktivitás mellett kisebb diasztereomerfelesleget értem el, diklór-metánban (No. 4) a kisebb katalitikus aktivitás ellenére hasonló mértékű disztereoszelektivitást tapasztaltam.

4.1.1.3 A hőmérséklet és nyomás hatása

A kisebb hőmérséklet általában kedvez a nagyobb diasztereoszelektivitás kialakulásának, ezért a hőmérséklet hatását is tanulmányoztam az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter diasztereoszelektív hidrogénezésében. A fémkatalizátor aktivitásának megtartása céljából kisebb hőmérsékleteken nagyobb hidrogénnyomást kellett alkalmazni. A kisebb hőmérsékleteken végzett hidrogénezések eredményeit a 12. táblázatban foglaltam össze.

12. táblázat

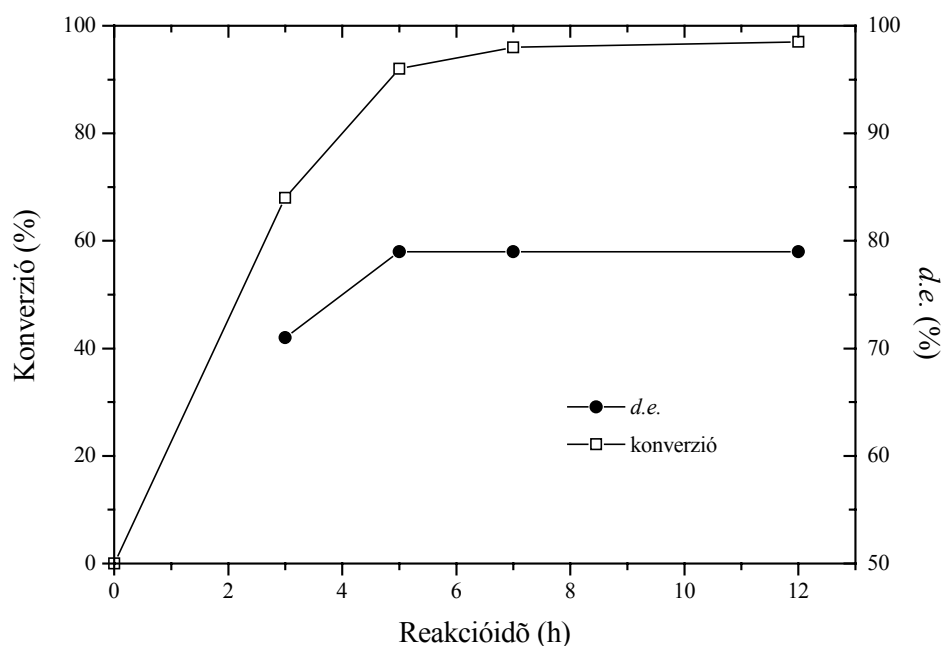
A hőmérséklet és nyomás hatása az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében^a

No.	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Nyomás (bar)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	MeOH	50	50	12	97	79
2	EtOAc	50	50	9.5	41	53
3 ^b	MeOH	25	100	4	0	–
		50	100	3.5	92	62

^aReakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 10% Pd/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 30 ml oldószer.

^b5.6 g szubsztrátum, 160 ml oldószer.

A hidrogénezésekben a korábbiakban legjobbnak talált aktív-szén-hordozós palládium katalizátort alkalmaztam. A hőmérsékletet 98°C-ról 50°C-ra csökkentve a nyomást 50 bar értékre növeltem. 50 bar nyomáson és 50°C hőmérsékleten metanolban (No. 1) nagyobb *d.e.* értéket (79%) értem el, mint 10 bar nyomáson és 98°C hőmérsékleten (64%), de a hidrogézés lényegesen hosszabb reakcióidőt igényelt. A konverzió és a diasztereomerfelesleg alakulását a reakcióidő függvényében az 54. ábrán tüntettem fel.



54. ábra Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése 50 bar nyomáson és 50°C hőmérsékleten metanolban (12. táblázat, No. 1)

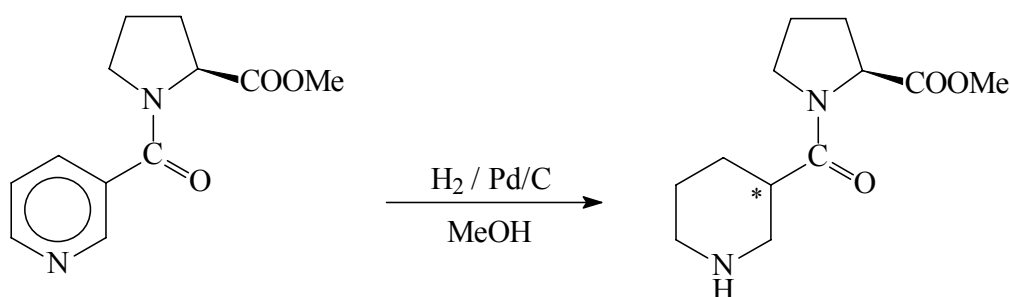
A diasztereomerfelesleg értéke 68% konverziónál 71%, viszont 92% konverziónál már 79%. Ez a növekedés gyakorlatilag azt jelenti, hogy 68% konverzió felett már szinte csak az (*S,S*) diasztereoizomer termék keletkezik, azaz a hidrogézés diasztereoselektivitása teljes. Aromás vegyületek diasztereoselektív hidrogénezésében (81,86,87) azt tapasztalták, hogy akirális amin adalékok a fémkatalizátor felületének módosításával jelentős mértékben megnövelhetik a hidrogézés sztereoselektivitását. Esetünkben feltételezhető, hogy a hidrogézés elsődleges terméke, az intermedier *N*-pipekolinoil-(*S*)-prolin metilészter, ami egy királis szekunder amin, katalizátormódosítóként hathat, nagyobb konverzióértékek mellett lényegesen megnövelve a diasztereomerfelesleg értékét.

A nagyobb hőmérsékleten végrehajtott hidrogénezésekhez hasonlóan, 50°C hőmérsékleten és 50 bar nyomáson az aktív-szén-hordozós palládium katalizátor etil-

acetátban (No. 2) kisebb aktivitású volt, mint metanol oldószerben. A 98°C hőmérsékleten végrehajtott hidrogénezéshez hasonlóan kis konverzióérték mellett csak kisebb diasztereomerfelesleg értéket kaptam. Szobahőmérsékleten még 100 bar nyomáson sem sikerült értékelhető konverziót elérnem (No. 3), viszont a hőmérsékletet 50°C-ra növelve a hidrogénezés gyorsan végbement, az 50 bar nyomáson és 50°C hőmérsékleten végrehajtott hidrogénezéshez képest kisebb (62%) diasztereomerfelesleget eredményezve.

4.1.2 Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése

Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében (55. ábra) az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében legjobbnak talált 10% Pd/C katalizátort (0.3 katalizátor/szubsztrátum arány, gg⁻¹) és metanol oldószer alkalmaztam.



55. ábra Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése

A hidrogénezés termékének NMR adatai:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=1.60-2.15 (m, 9H), 2.72-3.08 (m, 5H), 3.39 és 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (m, 1H), 5.81 (brs, 1H, NH), 4.42 (m, 1H).

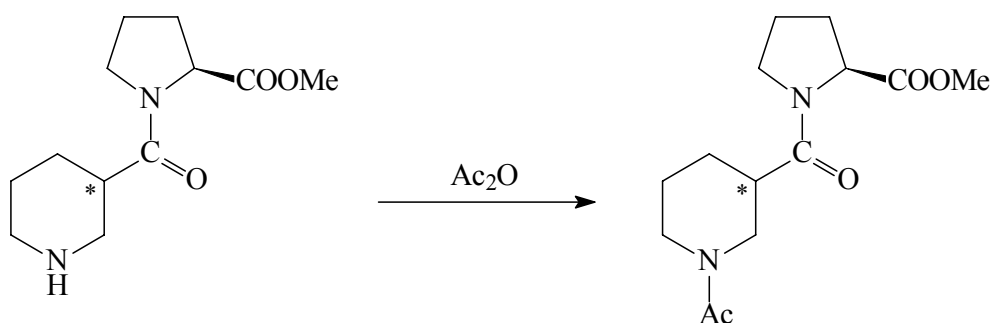
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ=23.4 és 23.8 (CH₂), 24.8 és 24.9 (CH₂), 26.3 és 26.3 (CH₂), 29.0 és 29.1 (CH₂), 39.4 és 40.1 (CH), 44.9 és 45.2 (CH₂), 46.7 és 47.1 (CH₂), 46.9 és 46.9 (CH₂), 50.4 és 52.2 (OCH₃), 58.6 és 58.7 (CH), 172.4 és 172.5 (CON), 172.6 és 178.1 (COO).

Az NMR adatok alapján a hidrogénezés terméke az *N*-nipekinoil-(*S*)-prolin metilészter diasztereoizomerjei, intramolekuláris *N*-acilezés nem ment végbe, az elméletileg lehetséges, viszont energetikailag kevésbé stabil héttagú gyűrű már nem alakult ki.

Az optikailag tiszta *N*-nipekotinoil-(*S*)-prolin metilészter diasztereoiszomerek leírása nem található meg az irodalomban. Egy új királis vegyület abszolút konfigurációja röntgendiffrakciós méréssel határozható meg, viszont ehhez meg kell valósítani a diasztereomerek elválasztását és azokból egykristályt kell növeszteni, amely általában igen körülményes és hosszú időt igénylő eljárás. A relatív konfiguráció megállapítható az NMR adatok összehasonlításával az irodalomban már leírt királis vegyületek esetén. Ismeretlen konfigurációjú vegyület esetén a CD (cirkuláris dikroizmus) segítségével nagy valószínűséggel megállapítható a vegyület konfigurációja. Ismert konfigurációjú és kémiaiailag hasonló szerkezeti elemeket tartalmazó vegyületet választanak referenciaként. A felvett CD-görbe lefutása, azaz a Cotton-effektus előjele alapján következtetni lehet arra, hogy az ismeretlen konfiguráció azonos vagy ellentétes-e. A módszer bizonytalanságát az okozza, hogy ha a referencia vegyület konformációja nagymértékben eltérő, azonos konfiguráció esetén is lehet különböző a Cotton-effektus előjele.

A CD méréseket az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén készítették és értékelték, ennek alapján a hidrogénezések során nagyobb mennyiségben keletkező diasztereoiszomer a (*3R,2'S*)-*N*-nipekotinoilprolin metilészter.

A rendelkezésemre álló fordított fázisú kolonnák segítségével a folyadékkromatográfiás elemzések során nem sikerült egyértelműen meghatározni a diasztereomerfelesleg értékét. A bázikus jellegű piperidin vegyület elemzésével először téves eredményekhez jutottam, mivel nem sikerült a diasztereomereket karakterisztikus csúcsok formájában elválasztani, másrészt a hidrogénezéssel kapott piperidin származékok esetén intermolekuláris *N*-acilezés is végbemehet, ami új vegyületeket eredményez, azaz az elemzés során további ismeretlen csúcsokat jelent. Ezért a piperidin vegyületből annak *N*-acetilezett származékát állítottam elő (56. ábra), melyet a D módszerrel elemeztem (retenciós idők: 49.5 és 50.5 min).



56. ábra Az *N*-1-acetil-nipekotinoil-(*S*)-prolin metilészter előállítás

A hidrogénezés termékét ecetsavanhidridben oldottam fel. Az elegyet 24 órán keresztül kevertetem, majd jégre öntöttem. Az elegyet NaOH-oldattal meglúgosítottam és a terméket etil-acetáttal extraháltam háromszor. Az etil-acetátos oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam és vákuumban bepároltam. A nyers terméket elemeztem.

Az *N*-1-acetil-nipekotinoil-(*S*)-prolin metilészter NMR adatai:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=1.45-2.18 (m, 10H), 2.06, 2.08 és 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.52-2.70 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.69, 3.70, 3.71 és 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.59 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ=20.8 és 21.3 (CH₃), 24.3 és 24.4 (CH₂), 24.8 és 24.9 (CH₂), 25.3 és 25.4 (CH₂), 28.9 és 29.0 (CH₂), 40.8 és 41.0 (CH), 41.8 és 41.9 (CH₂), 43.9 és 44.0 (CH₂), 46.9 és 47.0 (CH₂), 52.2 és 52.3 (OCH₃), 58.7 és 58.9 (CH), 169.3 és 169.4 (CON), 171.8 (CON), 175.0 (COO).

A hidrogénezési eredményeket a 13. táblázatban foglaltam össze.

13. táblázat

Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése^a

No.	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	98	3	100	27
2	50	10	100	27

^aReakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 10% Pd/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 30 ml metanol, 10 bar.

A hidrogénezés 50°C hőmérsékleten már 10 bar nyomáson lezajlott, viszont a hasonló szerkezetű pikolinsavamid származék hidrogénezésével összehasonlítva lényegesen kisebb, 27% *d.e.* értéket értem el és a diasztereoselektivitás nem változott az adott hőmérséklettartományban.

4.1.3 Az *N*-pikolinoil- és *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészterek hidrogénezése savas körülmények között

A savas reakcióelegyet nem lehet használni olyan szubsztrátumok, például pirrolszármazékok esetén, amelyek nem stabilak ásványi savak jelenlétében. A nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek hidrogénezése savas körülmények között általában jóval enyhébb reakciókörülmények között valósítható meg (7,42,43), mivel így elkerülhető a fémkatalizátor megmérgeződése a jelenlévő szekunder vagy terciér aminok által. Feltételezik, hogy a szabad bázis, például piridin származék aromás gyűrűje a katalizátor felületén a nitrogénatom magányos elektronpárja által lapjával merőlegesen adszorbeálódik, míg a protonált bázis, esetünkben a piridinium származék aromás gyűrűje – az aromás π -elektronrendszer által – planárisan adszorbeálódik a katalizátor felületén. Az enyhébb reakciókörülmények és a feltételezett eltérő geometriájú adszorpció a reakció sztereoselektivitását jelentős mértékben befolyásolhatja.

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezését ekvivalens hidrogén-klorid jelenlétében, metanol-víz oldószerkegelyben hajtottam végre, szobahőmérsékleten (14. táblázat, No. 2).

14. táblázat

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése savmentes és savas körülmények között^a

No.	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	MeOH	98	3	100	64
2 ^b	MeOH-H ₂ O (1:1)	25	10	100	36

^aReakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 10% Pd/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 30 ml oldószer, 10 bar.

^b1 ekv. HCl, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.25 (gg⁻¹).

A hidrogénezés után a kapott reakcióelegyhez ekvivalens mennyiségű nátrium-hidroxidot adtam. Az elegyet vákuumban bepároltam, a szubsztrátumot metanolba beoldottam, a nátrium-kloridot kiszűrtem. Bepárlás után a képződött triciklusos diketopiperazin származék diasztereoiszomerjeit folyadékkromatográfiásan elemeztem.

Szobahőmérsékleten, ekvivalens mennyiségű sav alkalmazásával lényegesen kisebb diasztereomerfelesleget értem el. A piridinium ion lehetséges planáris adszorpciója és a lényegesen kisebb reakcióhőmérséklet elméletileg nagyobb diasztereomerfelesleget várhatnánk savas körülmények között. A más geometriájú adszorpción túl a diasztereomerfelesleg csökkenéséhez az is hozzájárulhat, hogy sav alkalmazásakor a reakcióelegyben nincs szabad amin, amely katalizátormódosítóként hathat.

Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metil észter hidrogénezését is vizsgáltam savas körülmények között (15. táblázat).

15. táblázat

Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metil észter hidrogénezése savas körülmények között^a

No.	Oldószer	Nyomás (bar)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1 ^b	Ac ₂ O	50	5	100	27
2 ^c	MeOH-H ₂ O (1:1)	20	10	100	37

^aReakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 10% Pd/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 50 ml oldószer, 25°C.

^b5 ekv. AcOH.

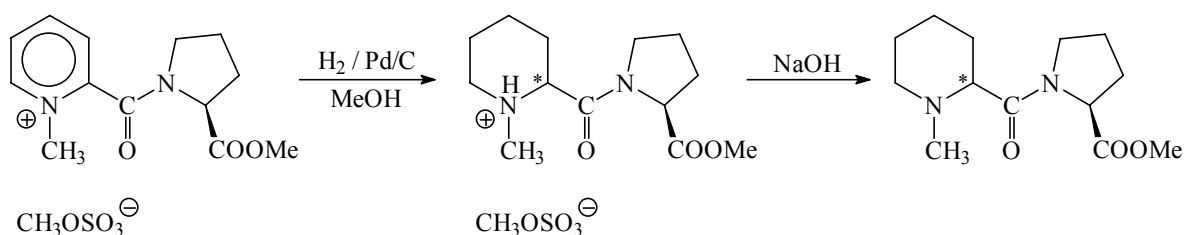
^c1 ekv. HCl, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.25 (gg⁻¹).

Ecetsavanhidrid-ecetsav elegyben (No. 1) a nagyobb hőmérsékleteken végzett hidrogénezésekkel megegyező diasztereomerfelesleget kaptam, viszont metanol-víz oldószerkelegyben (No. 2) 10%-kal nőtt a diasztereomerfelesleg értéke. A diasztereoszelektivitás növekedésének forrása feltételezhetően a szubsztrátum más geometriájú adszorpciója.

4.1.4 A kvaternerezett *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése

A (2'*S*)-2-[2'-(metoxikarbonil)pirrolidinokarbonil]-1-metilpiridinium metosulfát hidrogénezésében (57. ábra) az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében legjobbnak talált 10% Pd/C katalizátort (0.3 katalizátor/szubsztrátum arány, gg⁻¹) és metanol oldószert alkalmaztam.

A hidrogénezést már szobahőmérsékleten és 20 bar nyomáson sikerült megvalósítani, 4 óra reakcióidő alatt.



57. ábra A kvaternerezett *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metil észter hidrogénezése

A katalitikus hidrogénezés után a szabad bázist NaOH segítségével szabadítottam fel. A folyadékkromatográfiás elemzés során az A módszert alkalmaztam (retenciós idő: 19.4 min).

A hidrogénezés termékének NMR adatai:

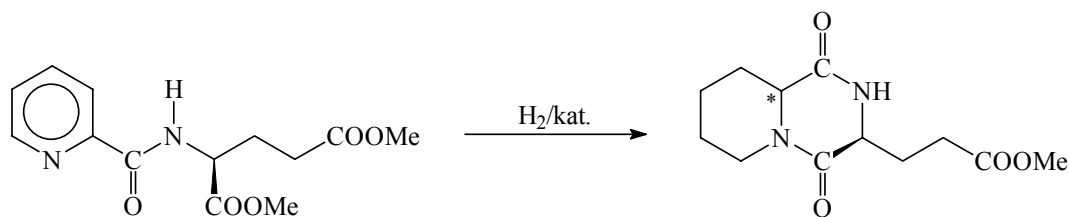
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ =1.58-1.83 (m, 5H), 1.88-2.08 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.23 (s, 3H, NCH_3), 2.76-2.98 (m, 2H), 3.62-3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.48-4.55 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ =23.6 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.7 (CH_2), 44.1 (NCH_3), 47.2 (CH_2), 52.3 (OCH_3), 55.9 (CH_2), 59.2 (CH), 59.4 (CH), 172.2 (CON), 173.1 (COO).

A hidrogénezés gyakorlatilag csak az egyik diasztereoizomert szolgáltatva, közel teljes diasztereoselektivitás (98%) mellett. A CD méréseknek megfelelően a hidrogénezés terméke a (2*S*,2'*S*)-*N*-1-metil-pipekolinoilprolin metilészter.

4.1.5 Az *N*-pikolinoil-(*S*)-glutaminsav dimetil észter hidrogénezése

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-glutaminsav dimetil észter hidrogénezésében (58. ábra) a kiralitáscentrumot hordozó molekularész szerkezetének hatását vizsgáltam a hidrogénezés sztereoselektivitására. Eredetileg az (*S*)-piroglutaminsav metilészterét kívántuk beépíteni a szubsztrátumba, viszont az előállítás körülményei között az öttagú gyűrű felnyílt.



58. ábra Az *N*-pikolinoil-(*S*)-glutaminsav dimetil észter hidrogénezése

A hidrogézés termékének NMR adatai:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ =1.20-2.52 (m, 12H), 4.11 (m, 1H), 4.28 (dd, J =9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.68 és 3.77 (s, 3H, OCH_3), 7.07 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ =24.4 és 24.5 (CH_2), 24.9 és 25.1 (CH_2), 26.0 és 26.3 (CH_2), 29.4 és 29.6 (CH_2), 31.2 és 31.5 (CH_2), 42.0 és 42.9 (CH_2), 52.0 és 52.7 (OCH_3), 54.2 és 55.6 (CH), 57.0 és 59.1 (CH), 163.8 (CON), 167.9 (CON), 172.8 és 178.5 (COO).

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezéséhez hasonlóan intramolekuláris *N*-acilezés ment végbe, egy diciklusos diketopiperazin származék diasztereoisomerjeit kaptam. A CD mérések alapján az (*S,S*) diasztereoisomer képződött feleslegben. A folyadékkromatográfiás elemzés során az A módszert alkalmaztam (retenciós idők: 13.2 és 14.4 min).

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében jó aktivitást mutató, viszont különböző diasztereomerfelesleget eredményező aktív-szén-hordozós ródium és palládium katalizátorokon hajtottam végre a hidrogézését, hasonló reakciókörülmények között (16. táblázat).

16. táblázat

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-glutaminsav dimetil észter hidrogénezése^a

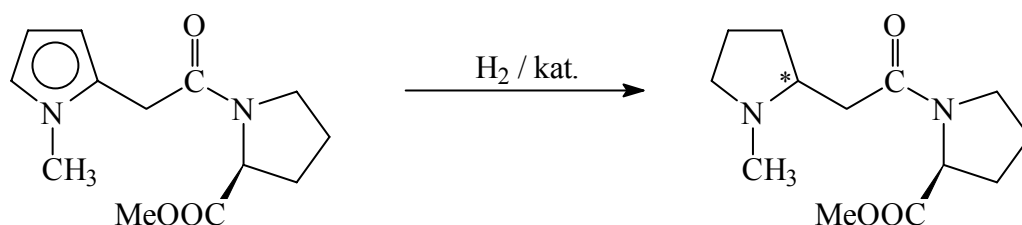
No.	Katalizátor	Katalizátor/szubsztrátum arány (gg^{-1})	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	5% Rh/C	0.2	5	100	14
2	10% Pd/C	0.3	3	100	49

^aReakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 50 ml metanol, 10 bar, 98°C.

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében kapott eredményekkel összehasonlítva lényegesen kisebb *d.e.* értékeket kaptam mindkét katalizátor esetén, ami azt igazolja, hogy az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében a molekula részét képező merev, öttagú prolingyűrűnek lényeges szerepe van a nagymértékű diasztereoselektivitás kialakulásában.

4.1.6 Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése

Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében (59. ábra) a katalitikusan aktív fémek, az oldószerek és az alkalmazott hőmérséklet hatását vizsgáltam a hidrogénezés konverziójára és diasztereoselektivitására.



59. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése

A hidrogénezés termékének NMR adatai:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta=1.07\text{-}2.28$ (m, 10H), 2.36 (s, 3H, NCH_3), 2.75 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.44 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta=22.1$ (CH_2), 24.9 (CH_2), 29.3 (CH_2), 31.4 (CH_2), 38.9 (CH_2), 40.6 (NCH_3), 47.3 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 56.9 (CH_2), 58.7 (CH), 63.0 (CH), 170.3 (CON), 172.8 (COO).

Az NMR spektrum és a CD mérések alapján a (2'*S*,2*S*)-*N*-(1'-metilpirrolidin-2'-acetyl)prolin metilészter diasztereoizomer képződött feleslegben. A folyadékkromatográfiás elemzések során a B módszert alkalmaztam (retenciós idők: 17.0 és 18.2 min). A 95% optikai tisztaságú termék optikai forgatóképessége: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61.3^\circ$ ($c=1$, MeOH).

4.1.6.1 A katalitikusan aktív fémek hatása

Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezését aktív-szén- és alumínium-oxid-hordozós nemesfém-katalizátorokon vizsgáltam, a hidrogénezések eredményeit a 17. táblázatban foglaltam össze.

17. táblázat

Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezése hordozós nemesfém-katalizátorokon^a

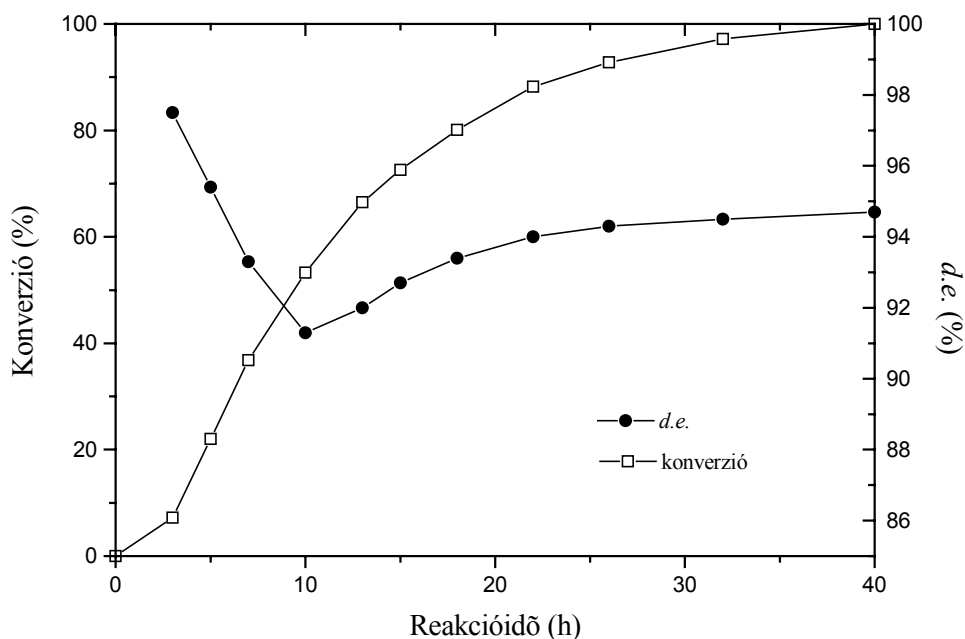
No.	Katalizátor	Katalizátor/szubsztrátum arány (gg ⁻¹)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1 ^b	5% Rh/C	0.2	10	84	90
2	5% Rh/Al ₂ O ₃	0.25	6	100	50
3	5% Ru/C	0.2	6	69	48
4	10% Pd/C	0.3	12	60	22

^aReakciókörülmények: 2 g szubsztrátum, 50 ml metanol, 10 bar, 80°C.

^b25°C.

A legnagyobb diasztereomerfelesleget (90%) aktív-szén-hordozós ródiium katalizátoron (No. 1) értem el szobahőmérsékleten, viszont a konverzió 10 óra reakcióidő után még nem volt teljes. Alumínium-oxid-hordozós ródiium katalizátorral (No. 2) sikerült teljes konverziót megvalósítani, viszont csak nagyobb hőmérsékleten (80°C) és kisebb *d.e.* értékkel (50%). Az aktív-szén-hordozós ruténium (No. 3) és palládium (No. 4) katalizátorok aktivitása még 80°C hőmérsékleten is kisebb volt, mint a ródiumé, továbbá közepes illetve kis diasztereomerfelesleget eredményeztek.

Alumínium-oxid-hordozós ródiium katalizátorral szobahőmérsékleten is megvalósítottam a hidrogénezést, nagyobb, 20 bar nyomáson. A diasztereomerfelesleg értéke 95%-ra nőtt. A 10 bar nyomáson és 80°C hőmérsékleten megvalósított hidrogénezéssel összehasonlítva lényegesen hosszabb reakcióidőre (40 h) volt szükség a teljes konverzió eléréséig. A hosszú reakcióidő alatt többször is mintát vettem, vizsgálva a diasztereoszelektivitás változását a konverzió függvényében (60. ábra).



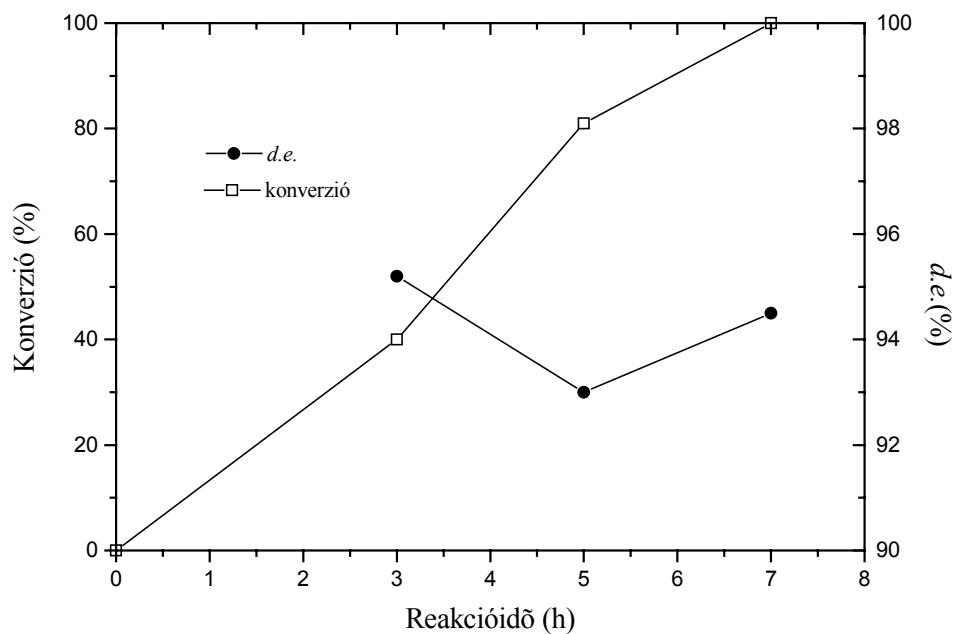
**60. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezése
5% Rh/Al₂O₃ katalizátoron**

Reakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹),
40 ml metanol, 20 bar, 25°C.

A konverziógörbe egy indukciós periódust tartalmaz, ami a katalizátor előhidrogénezésével kiküszöbölhető. Hasonló jelenséget figyeltek meg az 1-metil-2-pirroletanol hidrogénezésében is (106). A katalizátor előhidrogénezésének a reakció diasztereoselektivitására nem volt hatása.

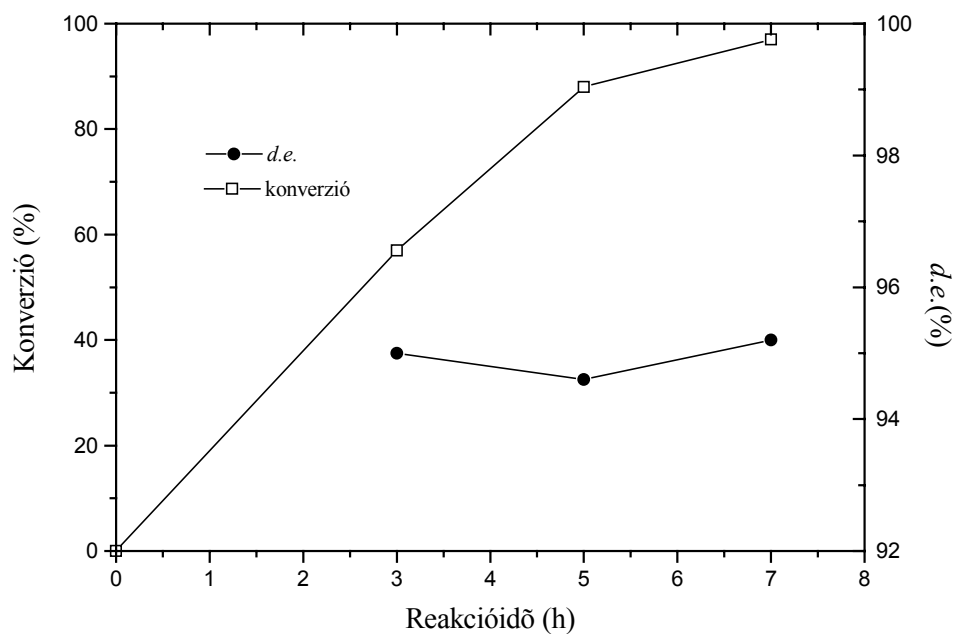
A hidrogénezés kezdeti szakaszában a *d.e.* értéke 97.5%-ról 91.3%-ra csökkent. Kis konverzióértékek tartományában az enantioszelektív hidrogénezések számos példája esetében is lényeges változást figyeltek meg az *e.e.* értékek esetében a konverzió függvényében. Viszont esetünkben 53% konverzióérték után a reakciósebesség lecsökken és ezzel egyidejűleg mérsékelt növekedés indul meg a *d.e.* értékek tekintetében, a teljes konverzió eléréséig a diasztereomerfelesleg értéke 94.7%-ra nő. Ez azt jelenti, hogy ebben a periódusban a hidrogénezés diasztereoselektíven megy végbe. A piridinek hidrogénezéséhez hasonlóan feltételezhető, hogy a hidrogénezés során keletkező tercier amin katalizátormódosítóként hat.

Aktívszén-hordozós ródium katalizátort alkalmazva is hasonló jelenséget figyeltem meg 20 (61. ábra) és 30 bar (62. ábra) nyomáson.



**61. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezése
5% Rh/C katalizátoron**

Reakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹),
40 ml metanol, 20 bar, 25°C.



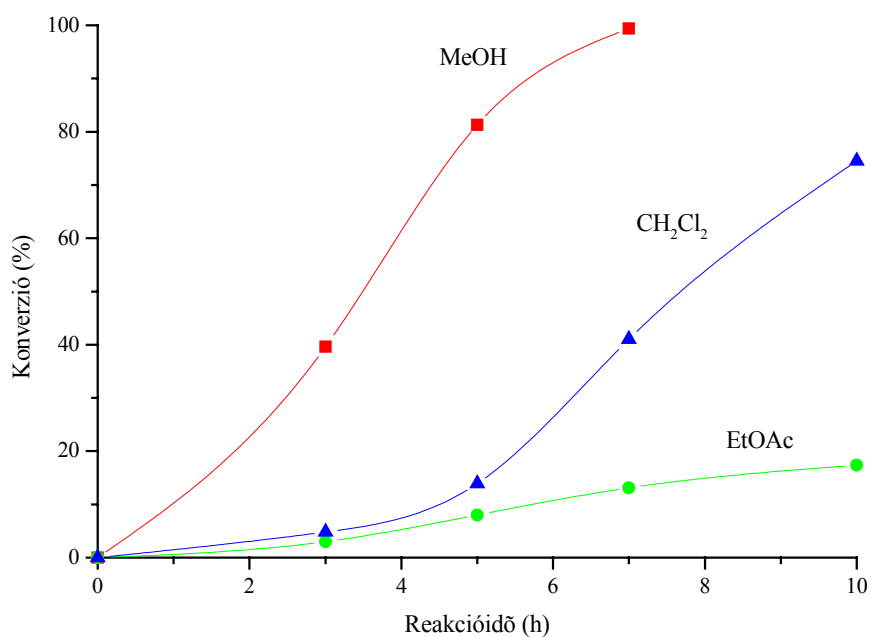
**62. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezése
5% Rh/C katalizátoron**

Reakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 40 ml
metanol, 30 bar, 25°C.

Aktívszén-hordozós ródium katalizátorral 0.3 katalizátor/szubsztrátum aránnyal (gg^{-1}) 20 bar nyomáson (61. ábra) már 7 óra alatt teljesen végbement a hidrogénezés. A hidrogénezés sebessége 81% konverzió felett lecsökkent, a *d.e.* értéke 93%-ról 94.5%-ra nőtt. Nagyobb, 30 bar nyomáson (62. ábra) a hidrogénezés sebessége a kezdeti szakaszban nagyobb volt, a hidrogénezés 88% konverzió felett lassult le. A *d.e.* érték változása kisebb mértékű volt, viszont teljes konverzió mellett hasonló, 95% diasztereomerfelesleget értem el.

4.1.6.2 Az oldószer hatása

Az oldószernek jelentős hatásuk volt az alkalmazott aktívszén-hordozós ródium katalizátor aktivitására. A 63. ábrán jól látható, hogy a metanolhoz hasonlítva diklór-metán oldószerben lényegesen kisebb volt a hidrogénezés reakciósebessége. Etil-acetát oldószerben pedig még 10 óra reakcióidő után is csak 17% konverziót értem el. Az alkalmazott oldószernek hasonló hatást mutattak az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében is, aktívszén-hordozós palládium katalizátorral (11. táblázat).



63. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetil)-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése különböző oldószerekben

Reakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg^{-1}),
40 ml oldószer, 20 bar, 25°C.

Az oldószer hatása a hidrogénezés diasztereoselektivitására jelentéktelen volt (18. táblázat).

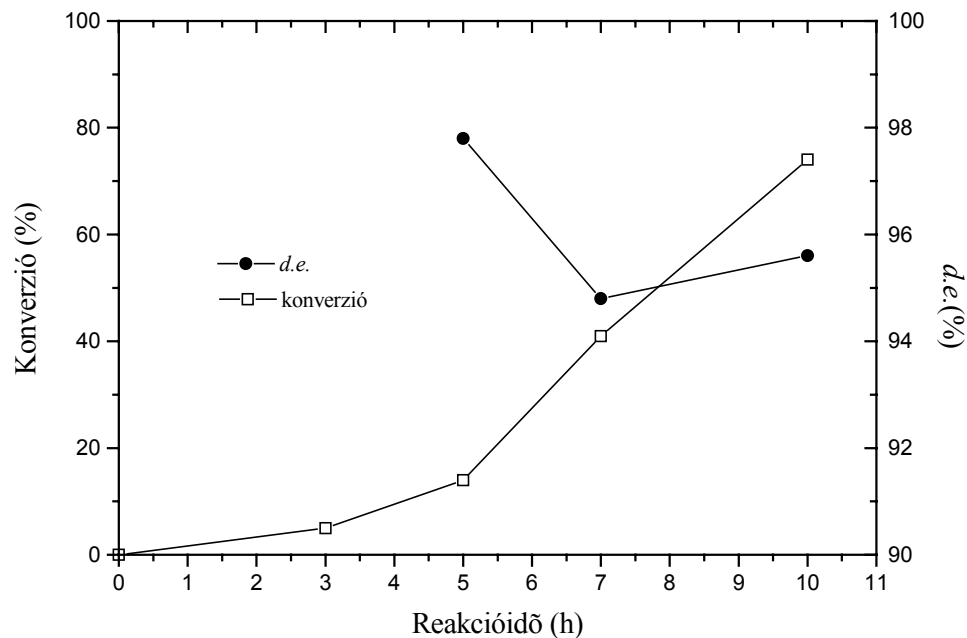
18. táblázat

Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezése különböző oldószerekben^a

No.	Oldószer	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	MeOH	7	99	95
2	CH ₂ Cl ₂	10	75	96
3	EtOAc	10	17	97

^aReakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 40 ml oldószer, 20 bar, 25°C.

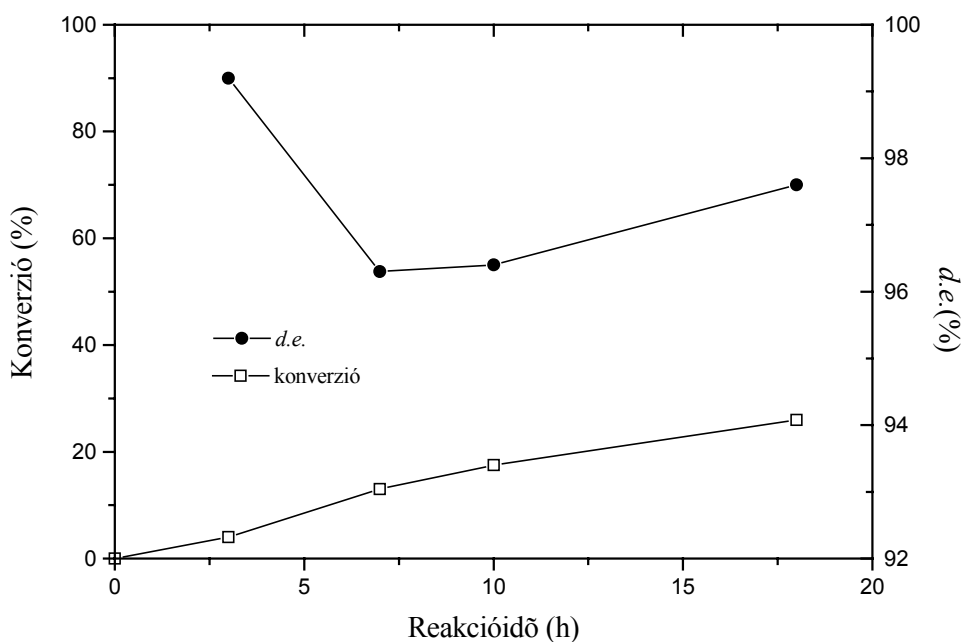
Diklór-metán (64. ábra) és etil-acetát (65. ábra) oldószerekben is hasonlóan változott a diasztereomerfelesleg értéke a konverzió függvényében.



64. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezése diklór-metánban

Reakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 5% Rh/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 40 ml oldószer, 20 bar, 25°C.

Diklór-metánban 41% konverzióval, míg etil-acetátban 13% konverzióval mutatott minimum értéket a diasztereomerfelesleg.



65. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezése etil-acetátban

Reakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 5% Rh/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 40 ml oldószer, 20 bar, 25°C.

4.1.6.3 A hőmérséklet hatása

Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében 25 és 80°C között vizsgáltam a hőmérséklet hatását a hidrogénezés diasztereoselektivitására (19. táblázat).

A nagyobb hőmérsékleten nőtt a hidrogénezés sebessége, viszont lényegesen kisebb diasztereomerfelesleget eredményezett a reakció. Szobahőmérsékletről 80°C-ra növelve a hőmérsékletet, a diasztereomerfelesleg értéke 95-ről 14 %-ra csökkent.

A piridinek hidrogénezésével összehasonlítva a lényeges hőmérsékletfüggés oka az lehet, hogy az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészterben az aromás gyűrű és az amidkötés közti metilénsoport miatt a molekula szerkezete flexibilisebb, a kiralitáscentrumot tartalmazó prolingyűrű rotációja energetikailag kevésbé gátolt.

19. táblázat

Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezése különböző hőmérsékleteken, teljes konverzió mellett^a

No.	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (h)	<i>d.e.</i> (%)
1	25	7.0	95
2	40	5.5	87
3	60	5.0	51
4	80	4.0	14

^aReakciókörülmények: 1 g szubsztrátum, 5% Rh/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.3 (gg⁻¹), 50 ml metanol, 20 bar.

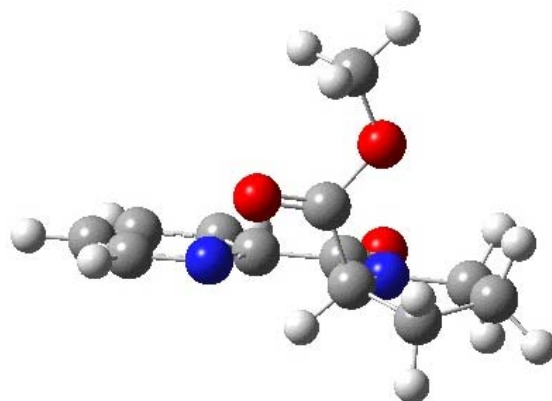
4.1.7 Molekulamodellézési számítások

A hidrogénezések sztereokémiai eredményeinek értelmezéséhez molekulamodellézési számításokat is végeztünk.

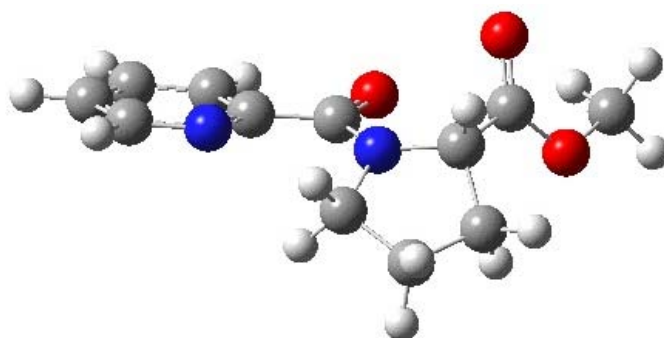
A hidrogénezések szubsztrátumainak és termékeinek stabil, energiaminimumhoz tartozó konformerjeit illetve az azokhoz tartozó energiaértékeket Gaussian 98 programmal, UFF erőteret alkalmazva számoltuk ki.

4.1.7.1 A hidrogénezések szubsztrátumai

A hidrogénezések szubsztrátumai savamid kötést tartalmaznak, a C-N kötés körüli rotáció többé-kevésbé gátolt. Ezeknek a vegyületeknek legalább két stabil konformerük van, melyeknek az aránya a ¹H-NMR spektrumból is megállapítható. A mintát 100°C-ra melegítve sem változott a konformerek aránya. A 66. és 67. ábrán az *N*-pikolinoil-(S)-prolin metilészter *ciszoid* és *transzoid* konformerjeit tüntettem fel.



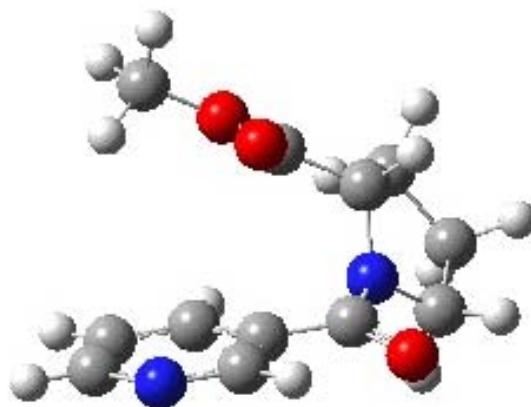
66. ábra Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter *ciszoid* konformerje



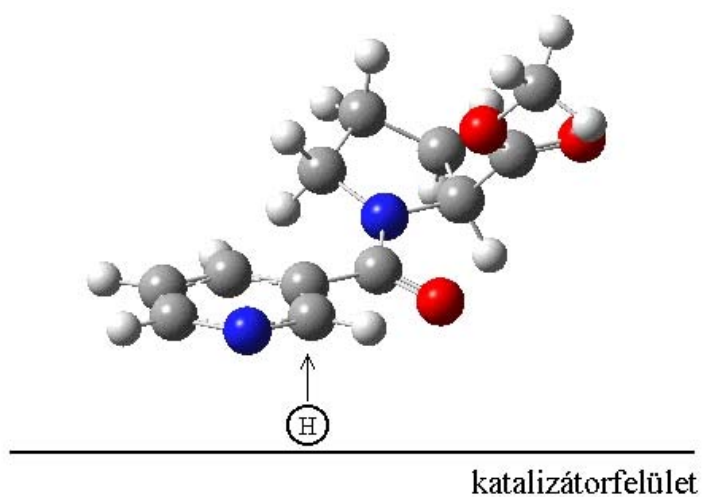
67. ábra Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter *transzoid* konformerje

A hidrogénezés szubsztrátuma az NMR szerint 55% *ciszoid* és 45% *transzoid* izomert tartalmaz. A *ciszoid* konformer hidrogénezése során *cisz*-addíciót feltételezve az aromás gyűrű kevésbé árnyékolt pro-(*S*) oldalán, a kísérleti eredményekkel megegyezően (*S,S*) diasztereoizomert kaphatunk feleslegben. A *transzoid* konformer aromás gyűrűjének pro-(*S*) és pro-(*R*) oldala sem árnyékolt.

Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészterben 15% *ciszoid* (68. ábra) és 85% *transzoid* (69. ábra) izomer van. A termodinamikailag stabilabb *transzoid* izomer esetén az aromás gyűrű pro-(*R*) oldala kevésbé árnyékolt, ha a hidrogénaddíció inkább ezen az oldalon megy végbe (69. ábra), akkor az (*R,S*) diasztereoizomert kaphatjuk feleslegben.

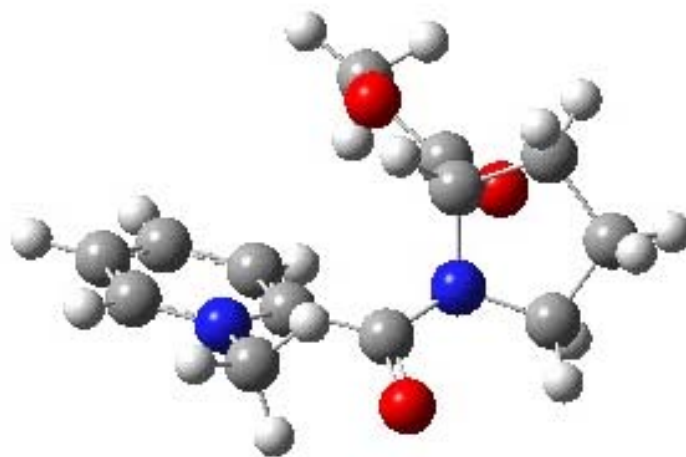


68. ábra Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészter *ciszoid* konformerje

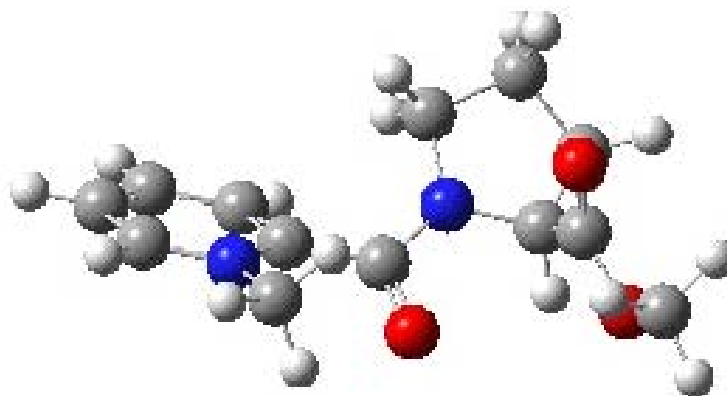


69. ábra Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészter *transzoid* konformerje

A kvaternerezett *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter esetén a konformerek energiaértékei alapján feltételezhető, hogy az energetikailag kevésbé stabil *ciszoid* (70. ábra) izomer mennyisége lényegesen kisebb, mint a *transzoid* (71. ábra) izomeré.

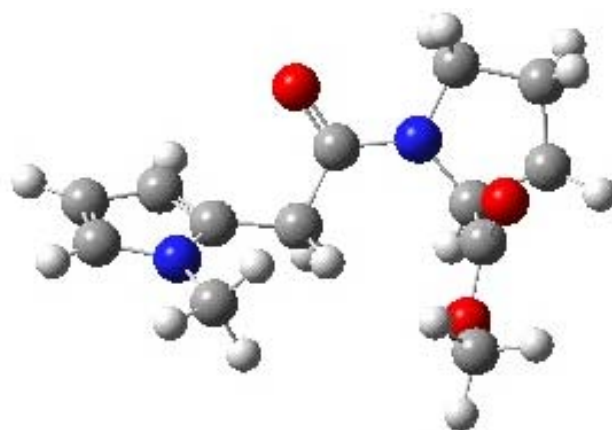


70. ábra A kvaternerezett *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter *ciszoid* konformerje

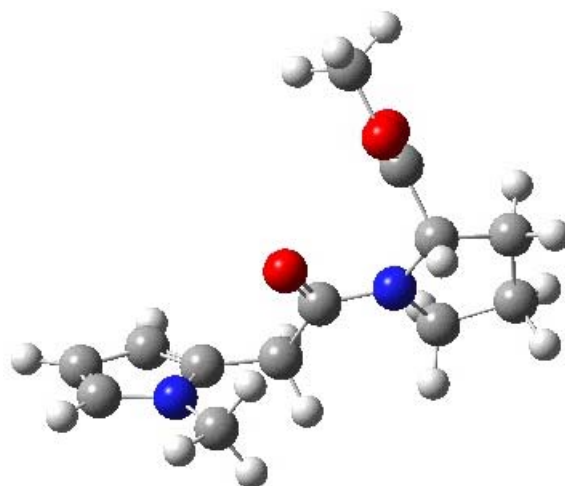


71. ábra A kvaternerezett *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter *transzoid* konformerje

Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter 40% *ciszoid* (72. ábra) és 60% *transzoid* (73. ábra) konformert alkot. A kvaternerezett *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter és az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(S)-prolin metilészter hidrogénezésében elért nagy diasztereomerfelesleg értékek forrása az lehet, hogy az aromás gyűrű nitrogénjéhez kapcsolódó metilcsoport miatt a kiralitáscentrumot hordozó prolingyűrű rotációja szobahőmérsékleten energetikailag gátolt.



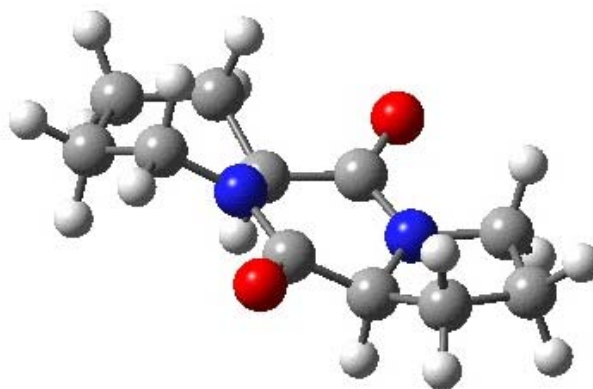
72. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter *ciszoid* konformerje



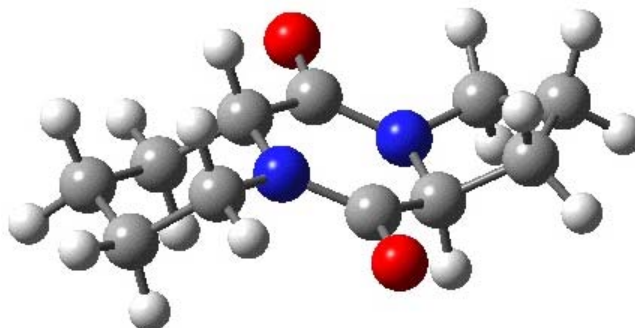
73. ábra Az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter *transzoid* konformerje

4.1.7.2 A hidrogénezések termékei

Az *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében feleslegben keletkező (*S,S*) konfigurációjú diketopiperazin (19.48 kJ/mol, 74. ábra) energetikailag kevésbé stabil, mint az (*R,S*) konfigurációjú termék (14.99 kJ/mol, 75. ábra). A hidrogénezés elsődleges terméke, az *N*-pipekolinoil-(*S*)-prolin metilészter (*S,S*) diasztereoizomerje sztérikus okok miatt keletkezik feleslegben, másrészt a *ciszoid* izomerből keletkező (*S,S*) diasztereomer (5.55 kJ/mol) termodinamikailag stabilabb, mint az (*R,S*) izomer (9.17 kJ/mol). A *transzoid* izomerből keletkező termékek esetén nincs jelentős különbség az energiaértékek között.



74. ábra Az (5a*S*,11a*S*)-perhidropirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-5,11-dion



75. ábra Az (5a*R*,11a*R*)-perhidropirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-5,11-dion

Az *N*-nikotinoil-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében a *transzoid* izomerből feleslegben keletkező (*R,S*) diasztereomer (6.38 kJ/mol) energetikailag kismértékben stabilabb, mint az (*S,S*) diasztereomer (6.41 kJ/mol).

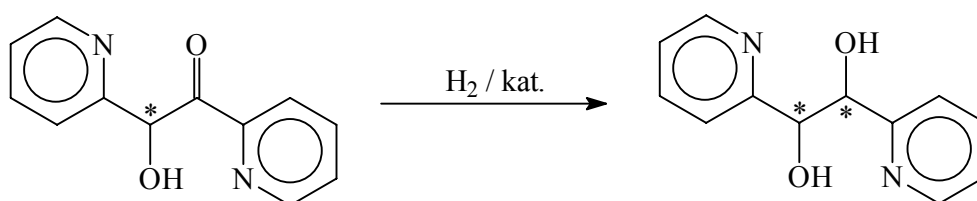
A kvaternerezett *N*-pikolinoil-(*S*)-prolin metilészter és az *N*-(1'-metilpirrol-2'-acetyl)-(*S*)-prolin metilészter hidrogénezésében a termékek energiaértékei közti különbség nem jelentős, ezért a diasztereoselektivitást döntő mértékben a felületi adszorpció geometriája és a sztérikus effektusok indukálják.

A termékek konfigurációját a szubsztrátum konformerjeinek aránya, az adszorpció geometriája, a hidrogénezési sebesség és a termékekre jellemző energiakülönbség határozza meg együttesen. A konformerek hidrogénezési sebességét és adszorpciójuk geometriáját nem ismerjük pontosan, viszont az elméleti következtetések nem mondanak ellen a kísérleti eredményeknek.

4.2 A 2,2'-piridoin és származékai kemo- és diasztereoselektív hidrogénezése

4.2.1 A 2,2'-piridoin hidrogénezése

A racém 2,2'-piridoin hidrogénezésében (76. ábra) vizsgáltam a katalitikusan aktív fémek, a katalizátorhordozók, az oldószerek, a savadalék, az előhidrogénezés és a nyomás hatását a hidrogénezés kemo- és diasztereoselektivitására.



76. ábra A 2,2'-piridoin hidrogénezése

A katalitikus hidrogénezés csak sav (HCl, H₂SO₄, CH₃COOH) jelenlétében ment végbe. A hidrogénezés után ekvivalens nátrium-hidroxidot adtam a reakcióelegyhez. Vízből az 1,2-di(2-piridil)etándiol *meso* diasztereoizomerje kristályosodott.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=4.92 (s, 2H, CH), 5.58 (brs, 2H, OH), 7.26 (t, *J*=6.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.51 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.73 (t, *J*=7.1 Hz, 2H, Ar-H), 8.55 (d, *J*=4.5 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ= 75.4 (CH), 122.3 (Ar-CH), 122.9 (Ar-CH), 137.2 (Ar-CH), 147.9 (Ar-CH), 160.6 (Ar-C).

Op.: 156-7°C (107).

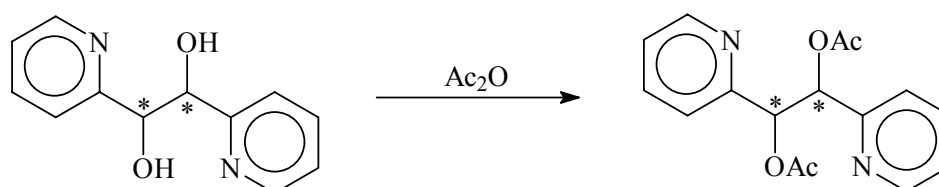
Bepárlás után kaptam a hidropiridoin *dl* diasztereoizomerjét.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=5.18 (s, 2H, CH), 5.24 (brs, 2H, OH), 7.17 (t, *J*=6.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.50 (d, *J*=7.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.67 (t, *J*=7.7 Hz, 2H, Ar-H), 8.44 (d, *J*=4.7 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ=75.2 (CH), 121.7 (Ar-CH), 122.7 (Ar-CH), 137.2 (Ar-CH), 147.9 (Ar-CH), 160.7 (Ar-C).

Op.: 92-3°C (95).

A hidrogénezési reakció után a hidropiridoin diacetil származékát állítottam elő (77. ábra), mivel a folyadékkromatográfiás elemzések során a rendelkezésre álló fordított fázisú kolonnával a hidropiridoin diasztereoizomerjeit nem tudtam elválasztani.



77. ábra Az 1,2-di(2-piridil)etándiol diacetát előállítása

A katalizátor kiszűrése után a reakcióelegyet nátrium-hidroxiddal semlegesítettem, vákuumban bepároltam, a nátrium-kloridot, szulfátot vagy acetátot metanolból kristályosítottam és kiszűrtem. Az elegyet bepároltam, ecetsavanhidridet adtam hozzá feleslegben. 24 órán keresztül kevertetem, majd jégre öntöttem és bepároltam az elegyet. A terméket 10% NaOH-oldatba vittem és háromszor extraháltam 100 ml etil-acetáttal. Az oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam és vákuumban bepároltam. Az elegyet folyadékkromatográfiásan elemeztem. A *meso*- és *dl*-1,2-di(2-piridil)etándiol diacetát retenciós idejét a *meso*- és *dl*-hidropiridoinból előállított diacetátok elemzésével határoztam meg. A folyadékkromatográfiás elemzések során a diasztereomerfelesleget a C módszerrel határoztam meg (retenciós idők: 52.0 és 53.2 min).

A *meso*-1,2-di(2-piridil)etándiol diacetát NMR adatai:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =1.96 (s, 6H, CH_3), 6.36 (s, 2H, CH), 7.22 (t, J =6.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.34 (d, J =7.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.65 (t, J =7.7 Hz, 2H, Ar-H), 8.60 (d, J =4.4 Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ =21.0 (CH_3), 76.3 (CH), 123.2 (Ar-CH), 123.4 (Ar-CH), 136.5 (Ar-CH), 149.7 (Ar-CH), 155.9 (Ar-C), 169.6 (COO).

A *dl*-1,2-di(2-piridil)etándiol diacetát NMR adatai:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =2.07 (s, 6H, CH_3), 6.46 (s, 2H, CH), 7.14 (t, J =6.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.25 (d, J =7.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.57 (t, J =7.7 Hz, 2H, Ar-H), 8.55 (d, J =4.5 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ=21.0 (CH₃), 76.9 (CH), 122.8 (Ar-CH), 123.6 (Ar-CH), 136.5 (Ar-CH), 149.6 (Ar-CH), 155.9 (Ar-C), 170.0 (COO).

4.2.1.1 A katalitikusan aktív fémek hatása

A 2,2'-piridoin heterogén katalitikus hidrogénezését különböző aktívszén-hordozós nemesfém-katalizátorokon valósítottam meg, az eredményeket a 20. táblázatban foglaltam össze.

20. táblázat

A 2,2'-piridoin hidrogénezése aktívszén-hordozós nemesfém-katalizátorokon^a

No.	Katalizátor	Reakciósebesség (ml H ₂ /g _{cat} min)	Reakció- idő (h)	Konverzió (%)	Szelektivitás (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	10% Pd/C	8	2	100	100	20.2 (<i>meso</i>)
2	5% Pt/C	11	2	97.1	95.3	18.5 (<i>dl</i>)
3	5% Rh/C	6	3	98.4	82.4	36.6 (<i>dl</i>)
4 ^b	5% Ru/C	-	5	78.7	100	25.2 (<i>dl</i>)

^aReakciókörülmények: 0.42 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.125 (gg⁻¹), ekvivalens HCl, 35 ml víz, 0.5 h előhidrogénézés, légköri nyomás, 25°C.

^b13 bar.

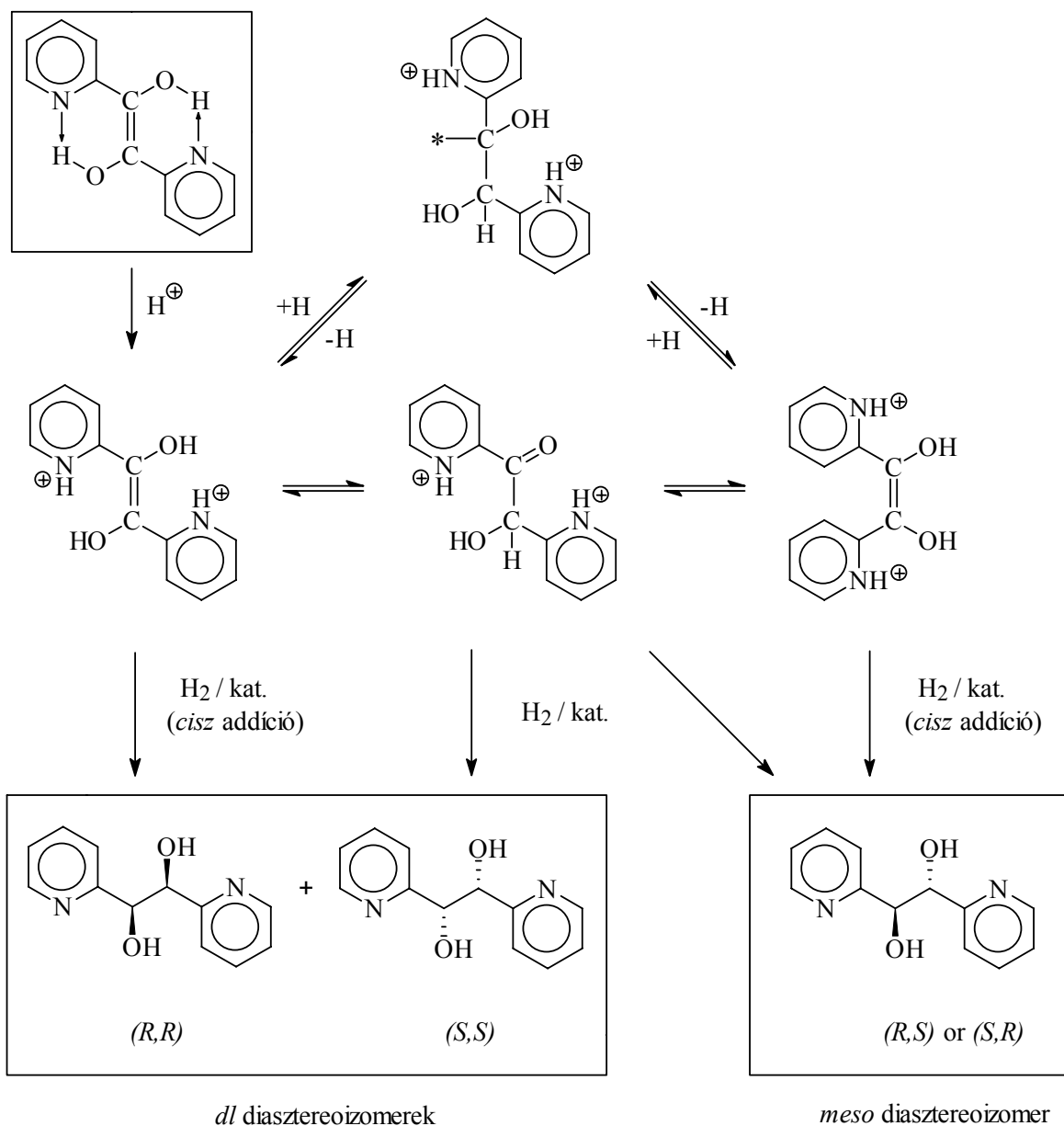
A hidrogénezéseket ekvivalens hidrogén-klorid jelenlétében hajtottam végre. Pd/C katalizátoron sav hozzáadása nélkül etanol és etil-acetát oldószerekben nem figyeltem meg reakciót. Etil-acetátban még 15 bar nyomáson, 0.33 gg⁻¹ katalizátor/szubsztrátum arány mellett sem indult meg a hidrogénézés. A légköri nyomáson végrehajtott hidrogénezésekben a reakciósebességet a 0-40% konverziótartományban mért hidrogénfogyásból számítottam. A hidrogénezési reakciók előtt a katalizátort fél órán keresztül előhidrogéneztem. Az előhidrogénézés fő célja a fémkatalizátor korróziójának elkerülése, a katalizátor aktiválása és a lehetséges indukciós periódus kiküszöbölése. Az előhidrogénézés után mért hidrogénfogyás már csak a hidrogénezendő szubsztrátum által felvett hidrogén mennyiségéből adódik.

Az aktívszén-hordozós palládium, platina és ródium (No. 1-3) légköri nyomáson jó aktivitású volt, viszont ruténium alkalmazásakor (No. 4) a reakciósebesség még 13 bar

nyomáson is kisebb volt. A hidrogénezések nagy kemo-, és közepes diasztereoselektivitást eredményeztek a *meso* és *dl* diasztereoizomer javára is. A HPLC-elemzés a hidropiridoin izomerek mellett más anyagok keletkezését is jelezte, ezeket kis mennyiségük miatt nem azonosítottuk még. Feltehetően a hidroxilcsoportok hidrogenolízise és nagyobb nyomáson a piridingyűrűk telítése játszódik le. Ródiom esetén a kemoszelektivitás értéke kisebb volt, viszont a diasztereomerfelesleg a legnagyobb a *dl* diasztereomer javára. Enyhe körülmények között a palládium és platina katalizátorokkal összehasonlítva a ródiom nagyobb aktivitást mutathat az aromás gyűrű telítésében (108).

A hidrogénezés diasztereoselektivitására magyarázatként szolgálhat a hidrogénezés feltételezett mechanizmusa (78. ábra). Megállapították IR-felvételek alapján, hogy a 2,2'-piridoin tulajdonképpen 1,2-di(2-piridil)-1,2-eténdiol formában létezik (91). Oldott állapotban a Tillmann reagenssel végzett titrálások azt mutatták, hogy semleges, savas és lúgos közegben is 93-98% arányban 1,2-di(2-piridil)-1,2-eténdiol formában található a 2,2'-piridoin (109). Az 1,2-di(2-piridil)-1,2-eténdiol molekulában intramolekuláris hidrogénhid-kötés alakulhat ki, a hidroxil-proton kémiai eltolódás értéke (δ 12.95) a hidrogénhid-kötés hatását mutatja, a hidropiridoin esetén a hatás kisebb mértékű (*meso*: δ 5.58, *dl*: δ 5.24). Az alifás protonhoz tartozó szingulet jel hiánya is jelzi az endiol szerkezet létét. A *transz*, két hattagú gyűrűt alkotó szerkezet alakul ki a hidrogénhid-kötésen keresztül (78. ábra). Ez a kelát-szerkezet nagymértékben konjugált, egy kvázi-aromás szerkezet jön létre. A *cisz* forma esetén nincs lehetőség stabil kelát-szerkezet kialakulására. A konjugált rendszer létét a dipólusmomentum meghatározásával is igazolták (110). Tehát, a reakcióelegyhez hozzáadott sav nem csak a nitrogén katalizátormérgező hatásának kiküszöbölése, hanem a stabil kelát-szerkezet felnyitása céljából is szükséges.

A sav hozzáadása után az oldatban az endiol *transz* formáját kaphatjuk. A hidrogénezés során a C=C kettős kötés *cisz-transz* izomerizációja is végbemehet, aminek a mértéke az alkalmazott katalizátor minőségétől és a reakciókörülményektől függhet. A nemesfém-katalizátorok az olefinek izomerizációjában különböző aktivitást mutathatnak (42). Kísérletileg a következő csökkenő aktivitási sorrendet találták: Pd>>Rh>Ru>Pt (111-113). Palládium katalizátor alkalmazásakor erőteljes *cisz-transz* izomerizáció mehet végbe. A kemisorbeált *transz*-endiol felvesz egy hidrogénatomot, viszont ez a folyamat reverzibilis, így a *transz*-endiol *cisz*-endiollá alakulhat át a palládium katalizátor felületén.



78. ábra A 2,2'-piridoin feltételezett hidrogénezési mechanizmusa

A geometriai izomerizáció hidrogén jelenlétében könnyen végbemehet. A hidrogénezési termék izomeraránya az izomerizáció mellett más versengő reakciók eredménye is. A piridoin-endiol egyensúlyban az enolizáción keresztül a *transz* forma *cisz* formává alakulhat át, a ketol forma C=O kettős kötésének hidrogénezése is végbemehet.

A C=C kettős kötésekre történő hidrogénaddíció sztereokémiáját hosszú ideje tanulmányozzák (114-116). Általában a szuprafaciális (*szün*) addíciót feltételezik (117), ez a leggyakrabban elfogadott mechanizmus fémkatalizált hidrogénezésekben (Langmuir-Hinshelwood mechanizmus). Palládium, ródium és ruténium esetén a kísérleti eredmények

igazolták az elméletet, viszont platinakatalizált hidrogénezésekben feltételezik, hogy kismértékben antarafaciális (*anti*) hidrogénaddíció is végbemegy (118). Az erős savak kedvezhetnek az antarafaciális addíciónak (119). *Szün* addíciót feltételezve, a *transz*-endiol *dl*-hidropiridoint, míg a *cisz*-endiol *meso* diasztereoizomert eredményez.

C=C kettős kötések hidrogénezésében megfigyelték, hogy a *cisz* izomerek általában gyorsabban redukálódnak, mint a megfelelő *transz* izomerek. *Cisz* karbonsavak erősebben adszorbeálódtak platina katalizátoron, mint a *transz* izomerek és ezért a hidrogénezés sebessége is nagyobb volt (120). Butének hidrogénezése aktívszén-hordozós palládium katalizátoron hasonló eredményeket adott (121).

A 2,2'-piridoin hidrogénezésében a palládium katalizátor felületén erőteljes izomerizáció mehet végbe, így a *cisz*-endiolon keresztül a hidrogénezés fő terméke a *meso* diasztereoizomer. A kisebb izomerizáló aktivitással rendelkező platina, ródium és ruténium katalizátorok alkalmazásakor a hidrogénezés – a *transz*-endiolon keresztül – a *dl*-hidropiridoint adta feleslegben.

4.2.1.2 A katalizátorhordozók hatása

A hordozóknak a katalizátor hidrogénező és izomerizáló aktivitását befolyásoló képességük révén hatásuk lehet a reakció sztereoselektivitására is. A 2,2'-piridoin hidrogénezését különböző hordozós palládium katalizátorokon is megvalósítottam (21. táblázat).

21. táblázat

A palládiumkatalizátor-hordozók hatása a 2,2'-piridoin hidrogénezésében^a

No.	Katalizátor	Reakciósebesség (ml H ₂ /g _{cat} min)	Reakció- idő (h)	Konv. (%)	Szel. (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	10% Pd/TiO ₂	12	2	84.3	99.0	7.3 (<i>meso</i>)
2	5% Pd/Al ₂ O ₃	2	8	96.2	99.6	13.2 (<i>meso</i>)
3	10% Pd/C	8	2	100	100	20.2 (<i>meso</i>)
4	10% Pd/SiO ₂	9	2	97.6	96.1	24.8 (<i>meso</i>)
5	Pd korom	2	8	94.0	96.2	31.0 (<i>meso</i>)

^aReakciókörülmények: 0.42 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.125 (gg⁻¹), ekv. HCl, 35 ml víz, 0.5 h előhidrogénezés, légköri nyomás, 25°C.

A különböző aktivitású palládium katalizátorok a *meso*-hidropiridoint adták feleslegben, eltérő *d.e.* értékekkel. A legnagyobb diasztereomerfelesleget a palládium korom (No. 5) adta, ez a katalizátor egyes enantioszelektív hidrogénezésekben (izoforon) is nagy *e.e.* értékeket adott, amit a kis fajlagos felülettel és a katalizátor kis diszperzitásával magyaráztak (122).

Az aktívszén-hordozós platina katalizátor (22. táblázat, No. 1) a *dl* diasztereoizomert adta feleslegben, viszont az Adams Pt (No. 2) és más hordozós Pt katalizátorok (No. 3-5) a *meso* izomert adták különböző *d.e.* értékekkel.

22. táblázat

A platinakatalizátor-hordozók hatása a 2,2'-piridoin hidrogénezésében^a

No.	Katalizátor	Reakciósebesség (ml H ₂ /g _{cat} min)	Reakció- idő (h)	Konv. (%)	Szel. (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	5% Pt/C	11	2	97.1	95.3	18.5 (<i>dl</i>)
2	PtO ₂	8	2	99.0	94.4	20.2 (<i>meso</i>)
3 ^b	5% Pt/SiO ₂	-	5	93.8	98.3	20.0 (<i>meso</i>)
4	5% Pt/TiO ₂	3	6	83.5	95.3	25.0 (<i>meso</i>)
5	5% Pt/Al ₂ O ₃	9	2	94.3	96.8	28.9 (<i>meso</i>)

^aReakciókörülmények: 0.42 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.125 (gg⁻¹), ekv. HCl, 35 ml víz, 0.5 h előhidrogénézés, légköri nyomás, 25°C.

^b13 bar.

A piridoin-endiol egyensúlyban a ketol forma C=O hidrogénezése is végbemehet, ami viszont a termodinamikailag stabilabb *meso*-hidropiridoint eredményezi feleslegben.

Az aktívszén-hordozós ródium katalizátor (20. táblázat, No. 3) jó kemoszelektivitással a *dl*-hidropiridoint adta feleslegben, viszont a ródium korom katalizátor alkalmazásakor már a piridingyűrűk telítése is végbement.

4.2.1.3 Az oldószerek és a savadalék hatása

Alkohol vagy ecetsav oldószerben gyakran alkalmaznak ekvivalens ásványi savat C=C kettős kötések szelektív telítésére piridingyűrű jelenlétében (123,124). A sztöchiometrikus mennyiségű sav még nem váltja ki a hidroxilcsoport hidrogenolízisét,

ugyanis már a kis mennyiségű szabad piridin bázis is megakadályozhatja a hidrogenolízist (7).

A 2,2'-piridoin hidrogénezését aktív-szén-hordozós palládium katalizátorral vízben, ecetsavban és különböző vizes oldószerkelegyekben is végrehajtottam (23. táblázat, No. 1-5). A legnagyobb diasztereomerfelesleg értéket a *meso* diasztereoizomer javára az acetonitril-víz (1:1) oldószerkelegyen (No. 5) kaptam. Aktív-szén-hordozós helyett palládium korom katalizátorral (No. 6) még kismértékben sikerült növelni a *d.e.* értékét. Savas közegben, 12 bar nyomáson (No. 7) az erőteljes hidrogenolízis és a gyűrűk telítődése miatt jelentősen lecsökkent a kemoszelektivitás.

23. táblázat

Az oldószerkelegyek és a savadalék hatása a 2,2'-piridoin hidrogénezésében palládium katalizátorokon^a

No.	Oldószer	Reakciósebesség (ml H ₂ /g _{cat} min)	Reakció- idő (h)	Konv. (%)	Szel. (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	H ₂ O	8	2	100	100	20.2 (<i>meso</i>)
2	AcOH	9	2	99.5	94.5	8.6 (<i>meso</i>)
3	MeOH-H ₂ O (1:1)	12	2	99.0	96.5	7.9 (<i>meso</i>)
4	DMF-H ₂ O (1:1)	6	3	97.9	94.1	27.1 (<i>meso</i>)
5	MeCN-H ₂ O (1:1)	9	2	99.7	93.3	43.2 (<i>meso</i>)
6 ^b	MeCN-H ₂ O (1:1)	3	6	99.2	98.8	44.8 (<i>meso</i>)
7 ^c	MeOH	-	5	100	26.8	49.5 (<i>meso</i>)

^aReakciókörülmények: 0.42 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.125 (gg⁻¹), ekv. HCl (kivéve AcOH az oldószer), 35 ml oldószer, 0.5 h előhidrogénezés, légköri nyomás, 25°C.

^bPd korom katalizátor.

^c0.80 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.375 (gg⁻¹), 40 ml oldószer, 8 ekv. AcOH, 12 bar.

Az acetonitril-víz oldószerkelegye a *meso* diasztereoizomer képződésének jobban kedvez, ha az aktív-szén-hordozós ródium katalizátoron a vízben végrehajtott

hidrogénezéssel (20. táblázat, No. 3) összehasonlítjuk az acetonitril-víz oldószerkeletben végzett reakciót (24. táblázat, No. 1).

24. táblázat

Az oldószerkelet és a savadalék hatása a 2,2'-piridin hidrogénezésében aktív-szén-hordozós ródium katalizátoron^a

No.	Oldószer	Reakciósebesség (ml H ₂ /g _{cat} min)	Reakció- idő (h)	Konv. (%)	Szel. (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	MeCN-H ₂ O (1:1)	3	6	83.8	70.0	25.5 (<i>dl</i>)
2 ^b	H ₂ O	6	3	99.7	83.8	36.5 (<i>dl</i>)
3 ^c	H ₂ O	6	3	99.8	88.6	40.1 (<i>dl</i>)
4 ^b	MeOH-H ₂ O (1:1)	3	6	97.7	93.6	34.0 (<i>dl</i>)

^aReakciókörülmények: 0.42 g szubsztrátum, 5% Rh/C katalizátor, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.125 (gg⁻¹), ekv. HCl, 35 ml oldószer, 0.5 h előhidrogénezés, légköri nyomás, 25°C.

^b0.5 ekv. HCl.

^c0.5 ekv. H₂SO₄.

Fél ekvivalens hidrogén-klorid alkalmazásának (No. 2) nem volt hatása a kemo- és diasztereoselektivitásra. Fél ekvivalens kénsav adalék (No. 3) esetén a kemo- és diasztereoselektivitás értéke is nőtt. A vízben végrehajtott hidrogénezéssel összehasonlítva metanol-víz oldószerkeletben hasonló diasztereomerfelesleget, viszont nagyobb kemoszelektivitást eredményezett a hidrogénezés.

4.2.1.4 Az előhidrogénezés és a nyomás hatása

A katalizátor előhidrogénezésének és a hidrogénnyomásnak hatása lehet a hidrogénezés reakciósebességére és az izomerizációra, azaz így a reakció sztereoselektivitására is. A két legnagyobb *d.e.* értéket adó rendszert választottam és vizsgáltam, hogy a katalizátor előhidrogénezése és a nagyobb hidrogénnyomás növeli-e a *d.e.* értékét vagy nem.

A hidrogénezés aktív-szén-hordozós ródium katalizátoron előhidrogénezéssel vagy előhidrogénezés nélkül (25. táblázat, No. 1,2) hasonló sztereoselektivitás értékeket adott,

viszont előhidrogénezés nélkül a kemoszelektivitás értéke nőtt, a katalizátor kisebb aktivitású volt az aromás gyűrű telítésében.

25. táblázat

Az előhidrogénezés és a nyomás hatása a 2,2'-piridoin hidrogénezésében^a

No.	Katalizátor	Előhydr.	Reakcióseb. (ml H ₂ /g _{cat} min)	Reakció- idő (h)	Konv. (%)	Szel. (%)	<i>d.e.</i> (%)
1 ^b	5% Rh/C	+	6	3	99.8	88.6	40.1 (<i>dl</i>)
2 ^b	5% Rh/C		6	3	99.6	94.1	41.5 (<i>dl</i>)
3 ^c	Pd korom	+	3	6	99.2	98.8	44.8 (<i>meso</i>)
4 ^c	Pd korom		4	6	99.7	95.6	31.0 (<i>meso</i>)
5	5% Pt/C	+	11	2	97.1	95.3	18.5 (<i>dl</i>)
6 ^d	5% Pt/C		-	1	99.9	45.6	4.6 (<i>dl</i>)
7 ^e	5% Pt/C		-	2	99.7	94.5	7.8 (<i>dl</i>)

^aReakciókörülmények: 0.42 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.125 (gg⁻¹), ekv. HCl, 35 ml víz, légköri nyomás, 25°C.

^b0.5 ekv. H₂SO₄.

^cMeCN-H₂O (1:1) oldószer.

^d14 bar.

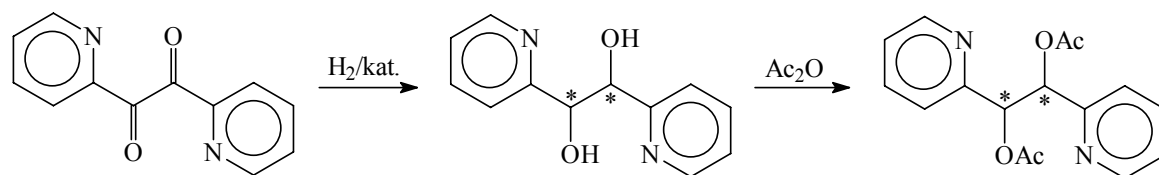
^e14 bar, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.05 (gg⁻¹).

Palládium korom katalizátoron előhidrogénezés nélkül (No. 4) a *d.e.* értéke kisebb volt a *meso* diasztereomer javára és a reakciósebesség kismértékben nőtt. Korábban már megfigyelték, hogy az *in situ* redukált palládium katalizátorok nagyobb hidrogénező, viszont kisebb izomerizáló aktivitást mutatnak.

Aktívszén-hordozós platina katalizátoron (No. 5-7) a nyomást növelve állandó katalizátor/szubsztrátum arány mellett, a kemoszelektivitás értéke lecsökkent, kisebb katalizátor/szubsztrátum arány mellett nagyobb nyomáson is jó kemoszelektivitás értéket kaptam. A nagyobb reakciósebesség mellett lényegesen kisebb diasztereomerfelesleget eredményezett a hidrogénezés a *dl*-hidropiridoin javára.

4.2.2 A 2,2'-piridil hidrogénezése

A benzil-típusú vegyületek redukcióját platina katalizátorokon részletesen tanulmányozták, és azt állapították meg, hogy ez 1,4-addícióval zajlik (91). Általában a hidrogénezés elsődleges terméke a *cisz* forma, de sav nélkül (125) vagy bázis, mint például piperidin jelenlétében a *cisz* forma *transz* formává alakul. A 2,2'-piridil aszimmetrikus konformációt vesz fel, a C₅H₄N-CO síkok közti dihedrális szög 80-83°, a síkok *s-transz* elrendeződésűek (126), ami a katalitikus hidrogénezés során a *transz*-endiol képződésének kedvez.



79. ábra A 2,2'-piridil hidrogénezése

A 2,2'-piridil hidrogénezése (79. ábra) hordozós palládium, ródium és platina katalizátorokon (26. táblázat) a kemo- és diasztereoselektivitás értékek tekintetében hasonló vagy majdnem azonos eredményt adott, mint a 2,2'-piridoin hidrogénezése. Ez azt jelzi, hogy a 2,2'-piridil hidrogénezése feltételezhetően a 2,2'-piridoin *transz*-endiol formáján keresztül megy végbe, hasonló hidrogénezési mechanizmus szerint.

26. táblázat

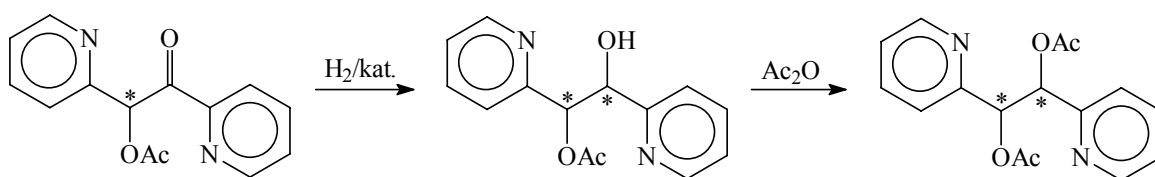
A katalitikusan aktív fémek és a katalizátorhordozók hatása a 2,2'-piridil hidrogénezésében^a

No.	Katalizátor	Reakciósebesség (ml H ₂ /g _{cat} min)	Reakció- idő (h)	Konv. (%)	Szel. (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	10% Pd/C	5	6	97.7	100	20.3 (<i>meso</i>)
2	5% Rh/C	8	4	97.9	91.5	36.2 (<i>dl</i>)
3	5% Pt/C	9	4	91.5	96.4	21.9 (<i>dl</i>)
4	5% Pt/Al ₂ O ₃	8	4	96.5	98.0	33.1 (<i>meso</i>)

^aReakciókörülmények: 0.42 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.125 (gg⁻¹), ekv. HCl, 35 ml víz, 0.5 h előhidrogénezés, légköri nyomás, 25°C.

4.2.3 Az *O*-acetyl-2,2'-piridoin hidrogénezése

Az *O*-acetyl-2,2'-piridoin hidrogénezésében (80. ábra) a C=O kettős kötés telítése mellett nagymértékű dezacetileződés is végbemehet. Habár az acetoxi-csoport benzil helyzetben könnyen hidrogenolizálható, palládium és platina katalizátorokon 80%, míg ródium katalizátoron a piridingyűrűk telítése miatt kisebb, 71% kemoszelektivitást értem el (27. táblázat).



80. ábra Az *O*-acetyl-2,2'-piridoin hidrogénezése

A hidrogénezés palládium katalizátoron nem volt diasztereoselektív (No. 1). A platina és ródium katalizátorok (No. 2,3) kevésbé voltak aktívak, a termodinamikailag stabilabb *meso* diasztereoizomert adták feleslegben.

27. táblázat

A katalitikusan aktív fémek hatása az *O*-acetyl-2,2'-piridoin hidrogénezésében^a

No.	Katalizátor	Reakciósebesség (ml H ₂ /g _{cat} min)	Reakció- idő (h)	Konv. (%)	Szel. (%)	<i>d.e.</i> (%)
1	10% Pd/C	5	3	100	78.6	2.5 (<i>dl</i>)
2	5% Pt/C	3	6	86.7	82.4	33.1 (<i>meso</i>)
3	5% Rh/C	4	6	90.2	71.0	29.8 (<i>meso</i>)

^aReakciókörülmények: 0.058 g szubsztrátum, katalizátor/szubsztrátum arány: 0.125 (gg⁻¹), ekv. HCl, 35 ml víz, 0.5 h előhidrogénezés, légköri nyomás, 25°C.

5 ÖSSZEFOGLALÁS

A kísérleti munkám során diasztereoszelektív heterogén katalitikus hidrogénezési reakciókat vizsgáltam, amelyeknek a szubsztrátumai nitrogén-heterociklusos aromás vegyületek voltak, egyik esetben a gyűrűtelítés, másik esetben az oldalláncban lévő funkciós csoport telítése volt a cél. A piridin- és pirrolgyűrűk illetve a piridoin két gyűrűt összekötő csoportjának redukciójakor is az volt a kérdés, hogy a molekulákba beépített illetve a már meglévő kiralitáselem hogyan befolyásolja a reakció sztereokémiáját, azaz a diasztereoszelektivitást. A másik fontos kérdés az volt, hogy a katalízissal foglalkozó kutatóknak milyen a katalizátorok kiválasztása, készítése során alkalmazható, a reakciókörülmények megválasztásából adódó lehetőségei vannak a lehető legjobb sztereoszelektivitások elérésére. Ezen túlmenően pedig kerestem a tapasztalt jelenségek magyarázatát, összevetve az irodalomban leírtakkal.

A munka eredményei összefoglalhatók olyan megállapításokban, amelyek egyrészt az adott vegyületek diasztereoszelektív hidrogénezésének optimális katalizátoraira és körülményeire (oldószer, hőmérséklet, nyomás, savadalék) vonatkoznak, másrészt olyan elvi megfontolásokban, amelyek a kísérleti eredmények, a molekulamodellezési számítások és az irodalmi előzmények összevetéséből adódnak.

Kísérleti megfigyelések

Az *N*-Heterociklusos aromás gyűrűk diasztereoszelektív hidrogénezése

- 1) A vizsgált királis piridin- és pirrolszármazékok heterogén katalitikus hidrogénezése sav hozzáadása nélkül is megvalósítható.
- 2) Az (*S*)-prolin királis szinten nagymértékű diasztereomerfelesleget indukált.
- 3) Az aktivitást és a sztereoszelektivitást is figyelembe véve, a piridinek hidrogénezésében a palládium, a pirrolszármazék hidrogénezésében pedig a ródium bizonyult a legmegfelelőbb katalizátornak.
- 4) Az alkalmazott oldószernek jelentős hatásuk van a katalizátorok aktivitására, míg a hidrogénezés diasztereoszelektivitására gyakorolt hatásuk jelentéktelen, metanol oldószerben a palládium és a ródium katalizátorok is jó aktivitásúak.

- 5) A kisebb hőmérséklet jobban kedvez a nagyobb diasztereomerfelesleg kialakulásának, a piridinekhez képest kevésbé merev molekulaszervezetű pirrolszármazék hidrogénezésében a hőmérsékletnek jelentős hatása van a diasztereomerfeleslegre.
- 6) A hidrogénezés során keletkező szekunder és terciér aminok katalizátormódosítókként hatnak, nagyobb konverzióértékek mellett mérsékelt növekedés tapasztalható a diasztereomerfelesleg értékek esetében.
- 7) A gátolt rotáció miatt az egyes szubsztrátumok konformerjei nem alakulnak át egymásba, ez magyarázatot adhat a diasztereoselektivitás értékére.

A 2,2'-piridoin és származékai kemo- és diasztereoselektív hidrogénezése

- 1) A 2,2'-piridoin hidrogénezésében a *transz*- és *cisz*-endiolok különböző hidrogénezési reakciósebessége és a nagymértékű izomerizáció miatt az aktívszén-hordozós palládium katalizátor a termodinamikailag stabilabb *meso*-hidropiridoint eredményezi feleslegben, míg a kisebb izomerizáló aktivitással rendelkező platina, ródium és ruténium katalizátorok – a *transz*-endiolon keresztül – *dl*-hidropiridoint adnak feleslegben.
- 2) A platina katalizátorok *meso*- és *dl*-hidropiridoint is adhatnak feleslegben a hordozótól függően, ami a C=C hidrogénezéssel versengő fordított enolizációval és C=O redukcióval magyarázható.
- 3) Ebben a reakcióban az oldószereknek jelentős hatása volt a hidrogénezés diasztereoselektivitására.
- 4) Az előhidrogénezés nélküli és a nagyobb nyomáson megvalósított hidrogénezésekben a sztereoselektivitás nem javult.
- 5) A 2,2'-piridil hidrogénezése 2,2'-piridoin intermedieren keresztül megy végbe, a hasonló kemo- és diasztereoselektivitás értékek miatt feltételezzük, hogy a hidrogénezés mechanizmusa hasonló.
- 6) Az *O*-acetyl-2,2'-piridoin hidrogénezése, a karbonilcsoport redukciója a termodinamikailag stabilabb *meso*-hidropiridoint eredményezte feleslegben.
- 7) A 2,2'-piridoin hidrogénezésében a *meso*-hidropiridoin előállítására a legjobb katalizátor a palládium korom, míg a *dl*-diasztereoizomer előállítására az aktívszén-hordozós ródium katalizátor.

Elvi megfontolások

Az irodalmi adatok alapján megállapítható, hogy a sztereoszelektív heterogén katalitikus hidrogénezésekben a diasztereoszelektivitást elsősorban a szubsztrátum molekula tulajdonságai határozzák meg. Ezt megerősítették az általam végzett vizsgálatok eredményei is.

A heterociklusos aromás gyűrűtelítés, a piridin- és pirrol-karbonsavamidok hidrogénezése igazolta, hogy a diasztereoszelektivitás az aszimmetrikus indukciót kiváltó csoport tulajdonságaitól, adott esetben a prolin illetve glutaminsav résztől függ. A merev, öttagú prolignyűrű kiváló szintonnak bizonyult. Ugyanakkor a 2- és 3-piridinkarbonsavak (pikolin- illetve nikotinsav) származékai között igen nagy volt a különbség a diasztereoszelektivitásban. A molekulamodellőzés sem adott teljesen egyértelmű magyarázatot erre. Ugyanakkor a kvaterner pikolinsavamid és a metilpirrolil-ecetsavamid hidrogénezésében elért közel kvantitatív diasztereoszelektivitás azzal magyarázható, hogy az adott vegyületek már szobahőmérsékleten telíthetők és a prolignyűrű rotációja energetikailag gátolt.

A gyűrűtelítési reakciók sztereoszelektivitásának befolyásolására szolgáló "katalitikus" eszközök közül egyedül az aktív fém megválasztása döntő, piridingyűrűnél a Pd, pirrolnál a Rh a legjobb.

A piridoin és származékai hidrogénezésénél lényegesen nagyobb mozgástér adódott arra, hogy a "katalitikus" eszközökkel befolyásoljuk a reakció sztereoszelektivitását, ugyanis a katalizátorfémnek, sőt a hordozónak is volt hatása, az oldószerek is befolyásolták a diasztereoszelektivitást. Úgy is fogalmazhatok, hogy amíg a gyűrűtelítésnél csak "durva" szabályozás, a piridoin redukciójában "finom" szabályozás is lehetséges. Ez utóbbi ebből a szempontból hasonlít a módosított katalizátorokkal végzett enantioszelektív reakciókra.

Az eredmények értékelése során felmerül az a kérdés is, hogy lehet-e a gyakorlatban hasznosítani a kísérletek eredményeit, a kidolgozott módszereket optikailag tiszta származékok előállítására. A közel kvantitatív *d.e.*-t szolgáltató reakciókat alkalmazni lehet, amennyiben a termékből hidrolízissel majd ezt követő elválasztási műveletekkel elkülöníthető a céltermék és a királis szinton egyaránt. Kérdéses az is, hogy a szükséges műveletek közben történik-e racemizáció. A nem teljes diasztereoszelektivitású reakciók termékeinél szóba jön a hidrogénezést követő reszolválás, az ugyanis ismert, hogy az

enantiomereket nem 1:1 összetételben tartalmazó elegyből jobb eredménnyel lehet a tiszta enantiomereket kinyerni, mint a racém elegyből.

6 IRODALOMJEGYZÉK

1. A. Tungler, M. Kajtár, T. Máthé, G. Tóth, E. Fogassy, J. Petró, *Catal. Today* **5**, 159 (1989).
2. A. Tungler, T. Máthé, J. Petró, T. Tarnai, *J. Mol. Catal.* **61**, 259 (1990).
3. A. Tungler, T. Tarnai, T. Máthé, J. Petró, *J. Mol. Catal.* **67**, 277 (1991).
4. A. Tungler, T. Tarnai, T. Máthé, J. Petró, *J. Mol. Catal.* **70**, L5 (1991).
5. G. Tóth, A. Kovács, T. Tarnai, A. Tungler, *Tetrahedron: Asymmetry* **4**, 331 (1993).
6. A. Tungler, T. Tarnai, A. Deák, S. Kemény, A. Györi, T. Máthé, J. Petró, in: *Studies in Surface Science and Catalysis 78, Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals III*, eds. M. Guisnet et al., Elsevier, Amsterdam, 1993, p. 99.
7. M. Freifelder, *Practical Catalytic Hydrogenation*, Wiley Interscience, New York, 1971.
8. A. P. G. Kieboom, F. van Rantwijk, *Hydrogenation and Hydrogenolysis in Synthetic Organic Chemistry*, University Press, Delft, 1977.
9. A. Pedrazzoli, *Chimica* **10**, 260 (1956).
10. A. Pedrazzoli, *Helv. Chim. Acta* **40**, 80 (1957).
11. S. Yamada, T. Shioiri, T. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.* **10**, 688 (1962).
12. S. Akabori, S. Sakurai, *Nippon Kagaku Zasshi* **87**, 1629 (1957).
13. J. C. Sheehan, R. E. Chandler, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4795 (1961).
14. K. Harada, M. Takasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **57**, 1427 (1984).
15. J. P. Vigneron, H. Kagan, H. Horeau, *Tetrahedron Lett.*, 5681 (1968).
16. M. Tamura, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53**, 561 (1980).
17. D. Seebach, H. M. Bürger, C. P. Schickli, *Liebigs Ann. Chem.*, 669 (1991).
18. C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Galvez, *Tetrahedron: Asymmetry* **3**, 567 (1992).
19. D. Potin, F. Dumas, J. d' Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 3483 (1990).
20. U. Schmidt, S. Kumpf, K. Neumann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1915 (1994).
21. A. Tungler, Á. Fürcht, Zs. P. Karancsi, G. Tóth, T. Máthé, L. Hegedűs, Á. Sándi, *J. Mol. Catal. A* **139**, 239 (1999).
22. M. Takasaki, K. Harada, *Chem. Lett.*, 1745 (1984).
23. M. Takasaki, K. Harada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 571 (1987).
24. S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, *Proc. Jpn. Acad.* **27**, 7 (1951).
25. S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, *Nippon Kagaku Zasshi* **73**, 112 (1952).
26. G. Maeda, *Nippon Kagaku Zasshi* **77**, 1011 (1956).

27. T. Kanmera, S. Lee, H. Aoyagi, N. Izumiya, *Tetrahedron Lett.*, 4483 (1979).
28. S. Lee, T. Kanmera, H. Aoyagi, N. Izumiya, *Int. J. Pept. Protein Res.* **13**, 207 (1979).
29. T. Kanmera, S. Lee, H. Aoyagi, N. Izumiya, *Int. J. Pept. Protein Res.* **16**, 280 (1980).
30. H. Poisel, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **106**, 3408 (1973).
31. B. W. Bycroft, G. R. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 988 (1975).
32. N. Izumiya, S. Lee, T. Kanmera, H. Aoyagi, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8346 (1977).
33. H. Aoyagi, F. Horike, A. Nakagawa, S. Yokote, N. Park, Y. Hashimoto, T. Kato, N. Izumiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **59**, 323 (1986).
34. N. G. Park, S. Lee, H. Maeda, H. Aoyagi, T. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62**, 2315 (1989).
35. D. Matecka, B. R. de Costa, *Synth. Commun.* **24**, 1531 (1994).
36. M. Studer, P. Baumeister, H.-U. Blaser, J. Bach, *J. Mol. Catal. A* **95**, 155 (1995).
37. Z. Czarnocki, D. B. MacLean, W. A. Szarek, *Heterocycles* **34**, 943 (1992).
38. E. Ciganek, *Organic Reactions*, Vol. 51, Chapter 2, Wiley, New York, 1997.
39. J. M. Brown, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **26**, 190 (1987).
40. C. R. Mateus, W. P. Almeida, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* **41**, 2533 (2000).
41. C. R. Mateus, M. P. Feltrin, A. M. Costa, F. Coelho, W. P. Almeida, *Tetrahedron* **57**, 6901 (2001).
42. P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, 1979.
43. P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, London, 1985.
44. K. Harada, T. Munegumi, S. Nomoto, *Tetrahedron Lett.* **22**, 111 (1981).
45. T. Munegumi, M. Fujita, T. Maruyama, S. Shiono, M. Takasaki, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60**, 249 (1987).
46. T. Munegumi, T. Maruyama, M. Takasaki, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63**, 1832 (1990).
47. V. Gertosio, C. C. Santini, J. M. Basset, F. Bayard, J. Buendia, M. Vivat, *J. Mol. Catal. A* **142**, 141 (1999).
48. S. Coman, V. I. Pârvulescu, B. Tesche, H. Bönemann, J. F. Roux, S. Kaliaguine, P. A. Jacobs, *J. Mol. Catal. A* **146**, 247 (1999).
49. E. J. Corey, R. J. McCaully, H. S. Sachdev, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2476 (1970).
50. E. J. Corey, H. S. Sachdev, J. Z. Gougoutas, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2488 (1972).
51. K. Matsumoto, K. Harada, *J. Org. Chem.* **31**, 1956 (1966).

52. S. Kiyooka, K. Takeshima, H. Yamamoto, K. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **49**, 1897 (1976).
53. R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4798 (1961).
54. K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **33**, 4467 (1968).
55. K. Harada, Y. Kataoka, *Chem. Lett.*, 791 (1978).
56. K. Harada, M. Tamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 1227 (1979).
57. A. Tungler, M. Ács, T. Máthé, E. Fogassy, J. Petró, *Appl. Catal.* **17**, 127 (1985).
58. B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, T. Heinz, A. Pfaltz, *J. Catal.* **160**, 261 (1996).
59. K. Harada, T. Yoshida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1071 (1970).
60. K. Harada, T. Yoshida, *J. Org. Chem.* **37**, 4366 (1972).
61. M. Tamura, J. Shiono, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62**, 3838 (1989).
62. A. W. Frahm, G. Knupp, *Tetrahedron Lett.*, 2633 (1981).
63. G. Knupp, A. W. Frahm, *Chem. Ber.* **117**, 2076 (1984).
64. G. Knupp, A. W. Frahm, *Arch. Pharm.* **318**, 250 (1985).
65. W. Wiehl, A. W. Frahm, *Chem. Ber.* **119**, 2668 (1986).
66. M. B. Eleveld, H. Hogeveen, E. P. Schudde, *J. Org. Chem.* **51**, 3635 (1986).
67. G. Bringmann, J. P. Geiler, *Tetrahedron Lett.* **30**, 317 (1989).
68. T. J. Blackblock, R. F. Shuman, J. W. Butcher, W. E. Shearin, J. Budavari, V. J. Grenda, *J. Org. Chem.* **53**, 836 (1988).
69. K. Matsumoto, K. Harada, *J. Org. Chem.* **33**, 4526 (1968).
70. K. Harada, Chiral Catalysis, in: *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Chapter 10, Academic Press, Orlando, 1985.
71. K. Borszeky, T. Mallat, R. Aeschiman, W. B. Schweizer, A. Baiker, *J. Catal.* **161**, 451 (1996).
72. T. Yoshida, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45**, 3706 (1972).
73. J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **92**, 953 (1992).
74. P. Thom, P. Kocienski, K. Jarowicki, *Synthesis* 475 (1992).
75. K. Nasar, M. Besson, P. Gallezot, F. Fache, M. Lemaire, in: *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis*, eds. G. Jannes, V. Dubois, Plenum Press, New York, 1995, p. 141.
76. K. Nasar, F. Fache, M. Lemaire, J. C. Béziat, M. Besson, P. Gallezot, *J. Mol. Catal. A* **87**, 107 (1994).

77. H. Hönig, R. Rogi, H. Weber, in: *Chiral Reactions Heterogeneous Catalysis*, eds. G. Jannes, V. Dubois, Plenum Press, New York, 1995, p. 141.
78. C. Exl, E. Ferstl, H. Hönig, R. Rogi-Kohlenprath, *Chirality* **7**, 211 (1995).
79. C. Exl, H. Hönig, in: *Studies in Surface Science and Catalysis*, 4th Int. Symp. on Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals, eds. A. Baiker, H.-U. Blaser, R. Prins, Basel, 1996, P26.
80. M. Besson, B. Blanc, P. Gallezot, K. Nasar, C. Pinel, in: *Chem. Ind.* **68**, Catalysis of Organic Reactions, ed. R. Malz, Dekker, New York, 1996, p. 177.
81. M. Besson, B. Blanc, M. Champelet, P. Gallezot, K. Nasar, C. Pinel, *J. Catal.* **170**, 254 (1997).
82. M. Besson, P. Gallezot, C. Pinel, S. Neto, in: *Studies in Surface Science and Catalysis*, 4th Int. Symp. on Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals, eds. A. Baiker, H.-U. Blaser, R. Prins, Elsevier, Amsterdam, 1997, p. 215.
83. M. Besson, P. Gallezot, S. Neto, C. Pinel, *Chem. Commun.*, 1431 (1998).
84. M. Besson, P. Gallezot, S. Neto, C. Pinel, *Tetrahedron: Asymmetry* **11**, 1809 (2000).
85. V. S. Ranade, R. Prins, *J. Catal.* **185**, 479 (1999).
86. V. S. Ranade, G. Consiglio, R. Prins, *Catal. Lett.* **58**, 71 (1999).
87. V. S. Ranade, G. Consiglio, R. Prins, *J. Org. Chem.* **64**, 8862 (1999).
88. F. Polyak, T. Dorofeeva, G. Zelchan, *Synth. Commun.* **25**, 2895 (1995).
89. H. Steiner, P. Giannousis, A. Pische-Jacques, H.-U. Blaser, *Top. Catal.* **13**, 191 (2000).
90. W. Mathes, W. Sauermilch, T. Klein, *Chem. Ber.* **84**, 452 (1951).
91. C. A. Buehler, *Chem. Rev.* **64**, 7 (1963).
92. K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **57**, 4817 (2001).
93. N. D. Zelinsky, K. Packendorff, L. Leder-Packendorf, *Chem. Ber.* **66**, 872 (1933).
94. A. Clerici, O. Porta, *Tetrahedron* **38**, 1293 (1982).
95. M. Imuta, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **43**, 3530 (1978).
96. L. Hegedüs, T. Máthé, A. Tungler, *Appl. Catal. A* **143**, 309 (1996).
97. T. Máthé, A. Tungler, J. Petró, US Patent 4,361,500 (1982).
98. S. Guttmann, *Helv. Chim. Acta* **44**, 721 (1961).
99. K. Soai, H. Hasegawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 769 (1985).
100. P. Cauliez, B. Rigo, *J. Heterocyclic Chem.* **28**, 1143 (1991).
101. C. Harries, G. H. Lenart, *Liebigs Ann. Chem.* **410**, 95 (1915).
102. B. Eistert, H. Munder, *Chem. Ber.* **88**, 215 (1955).
103. C. A. Buehler, J. W. Addleburg, D. M. Glenn, *J. Org. Chem.* **20**, 1350 (1955).

104. J. Vicar, J. Smolíková, K. Bláha, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **37**, 4060 (1972).
105. P. N. Rylander, in: W. H. Jones (Ed.), *Catalysis in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, 1980, p. 155.
106. L. Hegedűs, T. Máthé, A. Tungler, *Appl. Catal. A* **147**, 407 (1996).
107. W. Sauermilch, *Chem. Ber.* **90**, 833 (1957).
108. E. Breitner, E. Roginski, P. N. Rylander, *J. Org. Chem.* **24**, 1855 (1959).
109. F. Cramer, W. Krum, *Chem. Ber.* **86**, 1586 (1953).
110. W. Luttkke, H. Marsen, *Z. Elektrochem.* **57**, 680 (1953).
111. G. C. Bond, *Catalysis by Metals*, Academic Press, New York, 1962.
112. G. C. Bond, G. Webb, P. B. Wells, J. M. Winterbottom, *J. Catal.* **1**, 74 (1962).
113. S. Nishimura, T. Ichino, A. Akimoto, K. Tsuneda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46**, 279 (1973).
114. S. Siegel, *Adv. Catal.* **16**, 123 (1966).
115. S. Siegel, *J. Catal.* **102**, 475 (1986).
116. G. V. Smith, *J. Catal.* **181**, 302 (1999).
117. G. V. Smith, F. Notheisz, *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, 1999.
118. M. Peque, R. Maurel, *J. Catal.* **19**, 360 (1970).
119. T. C. McKenzie, *J. Org. Chem.* **39**, 629 (1974).
120. M. S. Platonov, *Chem. Abstr.* **24**, 539 (1940).
121. I. Jardine, F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc. (C)*, 458 (1966).
122. G. Farkas, É. Sípos, A. Tungler, A. Sárkány, J. L. Figueiredo, *J. Mol. Catal. A* **170**, 101 (2001).
123. D. W. Adamson, J. W. Billingham, *J. Chem. Soc.*, 1039 (1950).
124. H. H. Lochte, P. F. Kruse Jr., E. N. Wheeler, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4480 (1953).
125. R. C. Fuson, S. L. Scott, E. C. Horning, C. H. McKeever, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 2091 (1940).
126. R. J. W. Le Fèvre, P. J. Stiles, *J. Chem. Soc. (B)*, 420 (1966).

Az értekezés témakörében megjelent és elkészült publikációk:

1. L. Hegedűs, V. Háda, A. Tungler, T. Máthé, L. Szepesy, Diastereoselective heterogeneous catalytic hydrogenation of *N*-heterocycles. Part I. Hydrogenation of pyridines, *Appl. Catal. A*, **201** (2000) 107-114.
2. V. Háda, A. Tungler, L. Szepesy, Diastereoselective heterogeneous catalytic hydrogenation of *N*-heterocycles. Part II. Hydrogenation of pyrroles, *Appl. Catal. A*, **210** (2001) 165-171.
3. A. Tungler, L. Hegedűs, V. Háda, T. Máthé, L. Szepesy, Diastereoselective Heterogeneous Catalytic Hydrogenation of Chiral Aromatic *N*-heterocyclic Compounds, in M.E. Ford (Ed.), *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York, 2001, p. 425.
4. V. Háda, A. Tungler, L. Szepesy, Rate and stereoselectivity changes during hydrogenation of *N*-heterocycles, *React. Kinet. Catal. Lett.*, **73** (2001) 109-115.
5. V. Háda, A. Tungler, L. Szepesy, Chemo- and diastereoselectivity in the heterogeneous catalytic hydrogenation of 2,2'-pyridoin and its derivatives, *J. Catal.* (submitted).

Az értekezés témakörében elhangzott előadások:

1. A. Tungler, Zs.P. Karancsi, V. Háda, L. Hegedűs, T. Máthé, L. Szepesy, Diastereoselective heterogeneous catalytic hydrogenation of a chiral pyridine derivative, 5th International Symposium on Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals, 30 Aug - 3 Sep, 1999, Lyon, France (poster).
2. A. Tungler, L. Hegedűs, V. Háda, T. Máthé, L. Szepesy, Diastereoselective heterogeneous catalytic hydrogenation of chiral aromatic *N*-heterocyclic compounds, 18th Conference on Organic Reactions Catalysis Society, 30 Apr - 3 May, 2000, Charleston, USA (oral presentation).
3. V. Háda, L. Hegedűs, A. Tungler, T. Máthé, L. Szepesy, Diastereoselective heterogeneous catalytic hydrogenation of *N*-heterocycles, 5th Pannonian International Symposium on Catalysis, 31 May - 3 June, 2000, Kazimierz Dolny nad Wisla, Poland (poster).
4. Háda V., Tungler A., Szepesy L., *N*-heterociklusos aromás vegyületek diasztereoszelektív heterogén katalitikus hidrogénezése, Katalízis Munkabizottság Ülése, 2001. május 14., Szeged (előadás).

5. Háda V., Tungler A., Szepesy L., *N*-heterociklusos aromás vegyületek diasztereoszelektív heterogén katalitikus hidrogénezése, XXIV. Kémiai Előadói Napok, 2001. október 29-31., Szeged (előadás).
6. Háda V., Tungler A., Szepesy L., *N*-heterociklusos aromás vegyületek diasztereoszelektív heterogén katalitikus hidrogénezése, VII. Vegyészkonferencia, 2001. november 16-18., Félixfürdő, Románia (előadás).
7. Háda V., Tungler A., Szepesy L., Diasztereoszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések, Katalízis Munkabizottság Ülése, 2002. február 28., Budapest (előadás).