



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

Kémiai Technológia Tanszék

**ENANTIOSZELEKTÍV
HETEROGÉN KATALITIKUS
HIDROGÉNEZÉSEK**

PH.D. ÉRTEKEZÉS

KÉSZÍTETTE:

SÍPOS ÉVA

okleveles vegyészmérnök

TÉMAVEZETŐ:

DR. TUNGLER ANTAL

tanszékvezető egyetemi tanár

Budapest, 2003

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Tungler Antalnak, Bitter Istvánnak, Kubinyi Miklósnak, Hornyák Gyulának, Vida Lászlónak, Farkas Gabriellának, Fogassy Gabriellának, Fürcht Ákosnak, Háda Viktornak a doktori munkám során nyújtott szakmai segítségért és tanácsokért.

Köszönöm a szüleimnek, a férjemnek és a nővéremnek a támogatásukat.

1.	BEVEZETÉS	5
2.	IRODALMI RÉSZ	8
2.1	ASZIMMETRIKUS KATALÍZIS	8
2.2	HOMOGÉN ENANTIOSZELEKTÍV KATALIZÁTOROK	10
2.3	ENANTIOSZELEKTÍV HETEROGÉN KATALITIKUS HIDROGÉNEZÉSEK	11
2.3.1	<i>Borkósavval módosított Ni katalizátorok</i>	13
2.3.2	<i>Aktivált ketonok aszimmetrikus hidrogénezése Pt katalizátoron</i>	15
2.3.2.1	Reakciókörülmények, katalizátor	15
2.3.2.2	Oldószer, adalékok	17
2.3.2.3	Alkalmas szubsztrátumok	18
2.3.2.4	Hatásos módosítók	22
2.3.2.5	Mechanisztikus modellek α -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezésére	24
2.3.2.6	Ipari alkalmazás	27
2.3.3	<i>Pd katalizált enantioszelektív hidrogénezések</i>	28
2.3.3.1	Cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorok	28
2.3.3.2	Efedrin alkaloiddal módosított Pd katalizátorok	34
2.3.3.3	Vinka alkaloiddal módosított Pd katalizátorok	34
2.4	IZOFORON DIASZTEREOSZELEKTÍV HIDROGÉNEZÉSE (S)-PROLIN JELENLÉTÉBEN	37
3.	KÍSÉRLETI RÉSZ	40
3.1	FELHASZNÁLT ANYAGOK	40
3.1.1	<i>Reagensek</i>	40
3.1.2	<i>Oldószerek</i>	40
3.1.3	<i>Hidrogénezés szubsztrátumai</i>	40
3.1.4	<i>Katalizátorok</i>	40
3.2	KATALIZÁTOROK KÉSZÍTÉSE	41
3.2.1	<i>A Pd korom katalizátor készítése</i>	41
3.2.2	<i>A 10% Pd/TiO₂, 10% Pd/SiO₂ katalizátorok készítése</i>	41
3.3	A KIRÁLIS MÓDOSÍTÓK	42
3.3.1	<i>A Z-(S)-prolin-(2-naftil)-észter előállítása</i>	42
3.3.2	<i>A Z-(S)-prolin-[2-(2-naftil)-etil]-észter előállítása</i>	43
3.3.3	<i>A Z-(S)-prolin-[2-(3-indolil)-etil]-észter előállítása</i>	44
3.3.4	<i>Az N-[2-(3-indolil)-etil]-Z-(S)-prolinamid előállítása</i>	45
3.3.5	<i>A (-)-dihidroapovinkaminsav-etil-észter előállítása</i>	46
3.4	ULTRAHANGOS ELŐKEZELÉS	47
3.5	KATALITIKUS HIDROGÉNEZÉSEK	47
3.6	A TERMÉKEK VIZSGÁLATA	48
3.7	MOLEKULAMODELLEZÉSI SZÁMÍTÁSOK	49
4.	KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK	50
4.1	PIRROLIDIN-METANOL SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA KIRÁLIS MÓDOSÍTÓKÉNT	51
4.1.1	<i>Izoforon hidrogénezése</i>	52
4.1.1.1	Oldószerek hatása az enantioszelektivitásra	52
4.1.1.2	Adalékok hatása az enantioszelektivitásra	56
4.1.1.3	A módosító koncentrációjának hatása a termék optikai tisztaságára	57
4.1.1.4	A katalizátor hatása az enantioszelektivitásra	59
4.1.1.5	A szubsztrátum koncentrációjának hatása az enantioszelektivitásra	61
4.1.1.6	Az enantioszelektivitás alakulása a reakció előrehaladtával	62
4.1.1.7	Az (S)-2-(difenil-metil)-pirrolidin	63
4.1.1.8	A módosító-szubsztrátum kölcsönhatás kimutatása cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával	65
4.1.1.9	Szubsztrátum-módosító kölcsönhatás molekulamodellezése	67
4.1.2	<i>Etil-piruvát hidrogénezése</i>	71
4.1.2.1	Oldószerek és adalékok hatása az enantioszelektivitásra	71
4.1.2.2	A módosító mennyiségének hatása az enantioszelektivitásra	72
4.1.2.3	A katalizátor típusának hatása az enantioszelektivitásra	73

4.2	(S)-PROLIN ALAPÚ KIRÁLIS MÓDOSÍTÓK	74
4.2.1	<i>Izoforon hidrogénezése</i>	76
4.2.1.1	(S)-Prolin-észterek enantioszelektív hatása.....	76
4.2.1.2	(S)-Prolinamidok enantioszelektív hatása	77
4.2.1.3	A módosító koncentrációjának hatása	78
4.2.1.4	Szubsztrátum-módosító kölcsönhatás molekulamodellezése	79
4.2.2	<i>Etil-piruvát hidrogénezése</i>	83
4.3	A KATALIZÁTOR ÉS A KATALIZÁTOR-MÓDOSÍTÓ RENDSZER ELŐKEZELÉSÉNEK HATÁSA AZ ENANTIOSZELEKTIVITÁSRA IZOFORON HIDROGÉNEZÉSÉBEN	84
4.3.1	<i>A komponensek reakcióelegybe való beviteli sorrendjének változtatása</i>	85
4.3.2	<i>Előhidrogénezés</i>	86
4.3.3	<i>Ultrahangos kezelés</i>	89
5.	ÖSSZEFOGLALÁS	90
6.	TÉZISEK	92
7.	IRODALOMJEGYZÉK	94

1. Bevezetés

1848-ban fedezte fel Louis Pasteur az optikai forgatásuk irányában különböző, de egyébként azonos tulajdonságokkal rendelkező két borkősav molekulát. Ez a felfedezés volt az alapja a sztereokémia kialakulásának, különösen a kiralitás jelenségének, ami messzeágazó következményekkel járt a szerves- és biokémiában. Hamarosan Pasteur felismerte, hogy az élő szervezetek királis molekulákat állítanak elő (ő disszimmetrikusnak nevezte őket) és nem racém (50:50) keverékeket, hanem optikailag tiszta anyagokat (100:0). Továbbá megállapította azt is, hogy az optikailag tiszta vegyületek mesterségesen csak fizikai vagy kémiai királis ágens jelenlétében állíthatók elő (a borkősav esetében ez az ágens maga Pasteur volt, aki manuálisan elválasztotta a balra és jobbra forgató kristályokat). Hamarosan felismerték azt is, hogy a két enantiomer biológiai aktivitása jelentősen különbözhet, például a természetes L-aszparagin keserű, míg a szintetikus D-aszparagin édes.

Napjainkban a gyógyszereket és vitaminokat, mezőgazdasági vegyszereket, íz- és illatanyagokat egyre inkább optikailag tiszta vegyületekként állítják elő. Ennek oka gyakran az egyik enantiomer nagyobb hatása és/vagy mert az előírások megkövetelik a biológiailag aktív vegyület mindkét enantiomerének pontos kiértékelését a jóváhagyás előtt. Ezen irányzat következtében a gazdaságos enantioszelektív szintézisek kutatása nagyon fontossá vált.

Az optikailag tiszta anyagok (e.e. > 99%) vagy a királis vegyület egyik enantiomerjében dúsabb anyagok előállítására négy általános eljárást fejlesztettek ki:

- (i) az enantiomerek elválasztása klasszikus rezolválással, azaz a diasztereomer adduktok, sók elválasztása kristályosítással;
- (ii) természetes eredetű (chiral pool) királis építőelemek felhasználása a céltermék előállításában;
- (iii) enzimes vagy mikrobiológiai átalakítás;
- (iv) enantioszelektív szintézis a termékbe be nem épülő királis segédanyaggal. Ezen belül a legvonzóbb változat természetesen az enantioszelektív kémiai katalízis, ahol a drága királis segédanyagot katalitikus mennyiségben alkalmazzuk.

Tanszéki kutatócsoportunk évek óta foglalkozik aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezésekkel. Doktori munkám során az enantioszelektív reakciók

kutatásába kapcsolódtam be és két modellreakciót tanulmányoztam, etil-piruvát karbonilcsoportjának és izoforon szén-szén kettős kötésének enantioszelektív hidrogénezését. A reakcióelegyekhez katalitikus mennyiségben adunk egy királis vegyületet, az ún. királis módosítót és így lehetőség van arra, hogy a reakció enantioszelektíven játszódjon le. Célom az volt, hogy új királis módosítókat alkalmazzak a modellreakciókban, egyrészt azért, hogy az eddig alkalmazott királis módosítók körét bővítsem, másrészt azért, hogy a különböző szerkezetű módosítók alkalmazásával közelebb kerüljek az enantiodifferenciálódás folyamatának megértéséhez.

A királis vegyületeknek csak egy szűk csoportja alkalmazható módosítóként. Az eddigi tapasztalatok szerint a királis módosítóknak bizonyos szerkezeti követelményeknek kell megfelelniük, azaz rendelkezniük kell olyan funkciós csoporttal, amely kölcsönhatásba tud lépni a szubsztrátummal, és egy kondenzált aromás gyűrűvel, ún. „horgonyzó csoporttal”, amely a módosítónak a katalizátor felületén történő adszorpcióját segíti elő. Ezeknek a követelményeknek eleget tesz például a homogén enantioszelektív katalízisben ligandumként alkalmazott (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol, ezért a hatását teszteltem izoforon és etil-piruvát hidrogénezésében. A molekula szerkezetét tovább módosítva előállítottuk az (*S*)- α,α -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol és az (*S*)-2-(difenil-metil)-pirrolidint.

Korábban izoforon hidrogénezésében azt találták, hogy az (*S*)-prolin királis adalékanyagot sztöchiometrikus mennyiségben adva a reakcióelegyhez jelentős enantioszelektivitás érhető el. Kimutatták azt is, hogy egy intermedier képződik az izoforon és az (*S*)-prolin között lejátszódó kondenzációs reakcióban. Így azt feltételeztem, hogy kondenzált aromás gyűrűt tartalmazó (*S*)-prolin észterek és amidok alkalmazhatók lesznek királis módosítóként. Ezért előállítottam az (*S*)-prolin-(2-naftil)-észtert, (*S*)-prolin-[2-(2-naftil)-etil]-észtert, (*S*)-prolin-[2-(3-indolil)-etil]-észtert és *N*-[2-(3-indolil)-etil]-(*S*)-prolinamidot és hatásukat, valamint a kereskedelmi forgalomban levő *N*-(2-naftil)-(*S*)-prolinamid hatását teszteltem a modellreakciókban.

Az enantioszelektív reakciók során tanulmányoztam a katalitikus átalakulásokban fontos paramétereknek, például az oldószer és a katalizátor típusának, a módosító, katalizátor és a szubsztrátum mennyiségének hatását.

Korábbi kísérletek során izoforon hidrogénezésében kiderült, hogy kedvező az enantioszelektivitásra, ha a Pd katalizátor felületén lévő oxidréteg redukciója a módosító és a szubsztrátum jelenlétében történik. Ezt a jelenséget tovább vizsgáltam izoforon hidrogénezésében hatásosnak bizonyult módosítók jelenlétében, különböző előkezelési módszereket alkalmazva.

2. Irodalmi rész

2.1 Aszimmetrikus katalízis

Az optikailag tiszta királis anyagok előállítására szolgáló különböző eljárások közül az aszimmetrikus katalízis alkalmazása növekvő tendenciát mutat a gyógyszerek és mezőgazdasági vegyszerek előállításában, mivel egyedülálló előnyökkel rendelkezik. Ezek közül feltehetőleg a legfőbb a „kiralitás sokszorozódása”, azaz katalitikus mennyiségű királis forrást alkalmazva nagy mennyiségű optikailag aktív terméket nyerünk.

Az aszimmetrikus katalízis több reakcióban alkalmazható: ezek közé tartozik a C=O, C=C és C=N funkciós csoportok redukciója, C=C kötés oxidációja (epoxidáció, dehidroxilezés), és a különböző C-C kapcsolási reakciók, például aldol reakció, Diels-Alder reakció, karbének addíciója és hidroformilezés.

Az évek során különböző módszereket próbáltak ki enantioszelektív katalizátorok előállítására, de csak néhány volt igazán sikeres. Megoldandó probléma az optikai forgatással mért enantioszelektivitás (ún. optikai termelés: % „kívánt” - % „nem-kívánt” enantiomer) meghatározása volt. Ma az enantioszelektív reakciók szelektivitását az enantiomerfelesleggel (enantiomeric excess = e.e.) fejezzük ki:

$$\text{e.e. (\%)} = 100 \times \frac{[A] - [B]}{[A] + [B]}$$

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

A korai években az optikai termelések nagyon kicsik voltak, gyakran nem is voltak mérhetőek. Az enantioszelektív katalízis történelme Bredig és Fiske által 1912-ben [1] leírt példával kezdődik, amikor benzaldehydre a hidrogén-cianid addícióját kininnel katalizálták. 1922-ben Erlenmeyer brómot addicionáltatott fahéjsavra fruktózra leválasztott ZnO jelenlétében [2]. 1940-ben Nakamura [3] volt az első, aki királis segédanyagokat alkalmazott heterogén katalizátor módosítására. Később ezt a módszert tökéletesítve fejlesztették ki a 60-as évek végén a borkősavval módosított Ni [4] és a 70-es évek végén a cinkona alkaloiddal módosított Pt [5] heterogén királis katalizátorokat. A homogén királis fémkomplexek első sikeres példáit 1966-ban és 1968-ban ismertették Nozaki [6], Horner [7] és Knowles és Sabacky [8]

kutatócsoportjai. Az e.e. gyorsan növekedett és különösen az L-Dopa előállítására kifejlesztett Rh-DIPAMP katalizátor (e.e. > 95%) ösztönözte további munkára a katalízis területén tevékenykedő kutatókat. Katsuki és Sharpless által kifejlesztett epoxidációs eljárás és a BINAP ligandum (2,2'-bisz(diaril-foszfino)-1,1'-binaftil) szintézise [9-11] a szintetikus vegyész számára igen nagy jelentőséggel bírt.

Az 1. táblázat összefoglalja az enantioszelektív katalízis történelmében mérföldkövet jelentő felfedezések sorát [12].

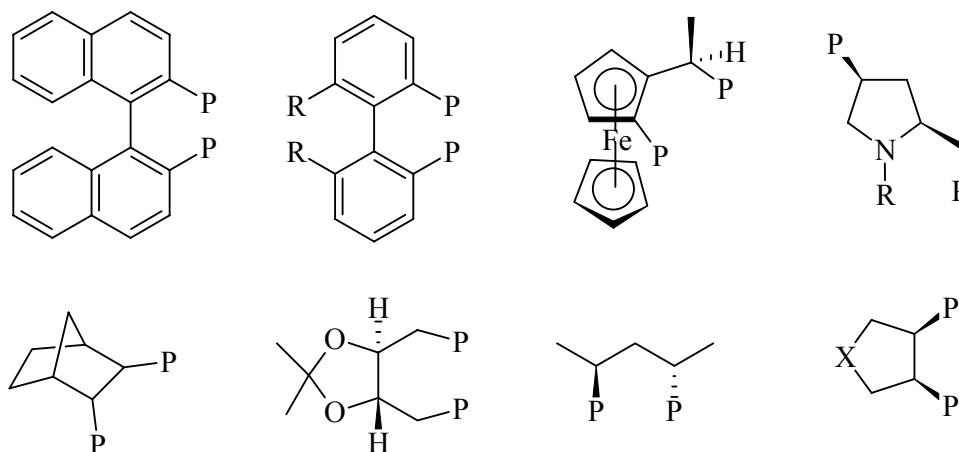
1. táblázat A korai tudományos mérföldkövek az enantioszelektív katalízisben 1980-ig.

Év	Mérföldkő	Királis katalizátor	e.e. (%)	Hivatkozás
1912	HCN addíció PhCHO-ra	Kinin	<10	[1]
1940	C=N hidrogénezése	Királis sav Pt kormon	18	[3]
1956	C=C hidrogénezése	Pd selyemszálon	66	[13]
1966	Ciklopropanálás	Réz-Schiff-bázis komplex	10	[6]
1968	Enamidok hidrogénezése	Rh-királis foszfin	<15	[8, 10]
1978	β -ketoészterek hidrogénezése	Ni-borkósav-NaBr	89	[4]
1979	α -ketoészterek hidrogénezése	Cinkona alkaloidok Pt katalizátoron	>80	[5]
1980	Allil-alkoholok epoxidációja	Ti-borkósav komplex	>90	[9]
1980	Binap ligandum	Rh, Ru komplexek	nagy	[11]

Az évek során az enantioszelektív katalizátorok három típusa bizonyult szintetikusan alkalmazhatónak. A legváltozatosabbak a királis ligandumokkal képzett homogén fémkomplexek. Ugyancsak szintetikusan alkalmazhatók a királis segédanyagokkal módosított heterogén fémkatalizátorok és a királis, oldható szerves savak és bázisok. A királis polimer és gél típusú katalizátorok, a fázistranszfer katalizátorok vagy immobilizált komplexek alkalmazása ígéretesnek tűnik, de még nem hozott gyakorlati eredményeket.

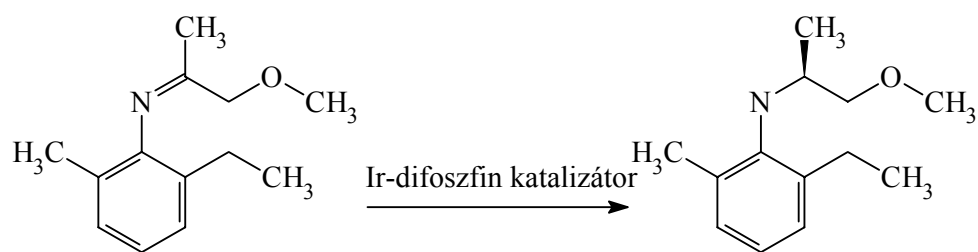
2.2 Homogén enantioszelektív katalizátorok

A homogén katalizátorok legfontosabb elemei a komplexképző fém (például Pd, Rh, Ru, Ir, Ni, Cu, Ti) a prekursor komplex, a szerves (királis) ligandum szerkezete és típusa (egy- vagy kétfogú foszfinok, aminok, alkoholok), és néhány esetben további adalékok jelenléte [14]. A királis ligandumok tervezésében gyakorlatilag nincsenek korlátok, az 1. ábra néhány fontos királis PP-ligandumot, azaz ún. „kétfogú” foszfin-ligandumot szemléltet, amelyeket homogén hidrogénezési és izomerizációs katalizátorok készítésére alkalmaznak.



1. ábra Jelentős királis difoszfin-ligandumok szerkezeti jellemzői (P=PAR₂ vagy PAlk₂).

A királis homogén katalizátorokra általánosan jellemző, hogy szubsztrátum specifikusak, azaz egy adott katalizátorral a vegyületeknek csak egy szűk köre alakítható át nagy szelektivitással. A homogén katalízisben kiváló enantioszelektivitások érhetők el (e.e. > 90%) és ezért egyre gyakrabban alkalmazzák ipari szintézisekben. Példa rá a Novartis cég Dual nevű herbicidjének nagyipari méretekben történő előállításának egyik lépése, ahol egy prokirális imin redukcióját Ir-ferrocenil-difoszfin-komplex katalizátorral valósítják meg (2. ábra) [15].



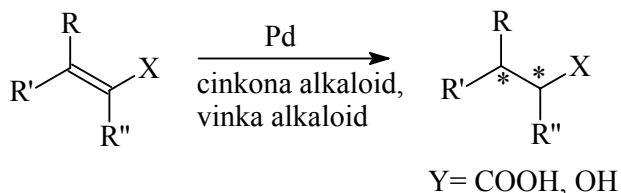
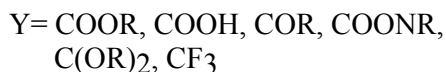
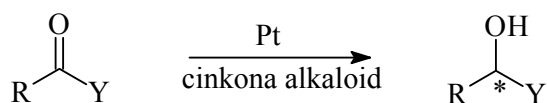
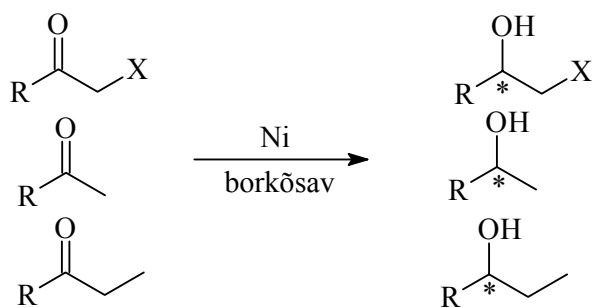
2. ábra A Dual herbicid szintézisének homogén katalitikus enantioszelektív lépése.

Egyes homogén katalizátorok nagyon érzékenyek a levegőre, a reaktor anyagára, a kezelésre stb. A katalizátor elválasztása a reakcióelegytől igen jelentős problémát jelent. A megoldás általában a szubsztrátum, az oldószer, katalizátor stb. tulajdonságaitól függ. A desztilláció, a kristályosítás, az extrakció vagy az oldható katalizátor immobilizációja hordozó felületén jelenthet megoldást.

Ezzel szemben a szilárd katalizátorok egyszerű szűréssel elválaszthatók a reakcióelegytől. Ez lehetővé teszi az egyszerűbb feldolgozást és a kívánt termék izolálását. Ez a heterogén katalízis legkézenfekvőbb előnye.

2.3 Enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések

A heterogén aszimmetrikus katalizátorok kifejlesztésére különböző módszereket alkalmaztak [16, 17], amelyek közül a leghatékonyabbnak bizonyult a katalizátor módosítása királis segédanyaggal (módosítóval). Ezáltal a katalizátor szelektivitását és aktivitását befolyásoljuk a (szerves) módosítóknak akár a katalizátorhoz, akár a reakcióelegyhez való hozzáadásával. Ezek a katalizátorok igen specifikusak a szubsztrátumra nézve, azaz az adott fém és módosító kombinációja a kiindulási vegyületek csak egy szűk csoportjánál biztosít enantioszelektivitást. A leghatékonyabb heterogén enantioszelektív hidrogénező katalizátorok a Ni-borkősav [18-23] Pt és Pd-cinkona alkaloid és Pd-vinka alkaloid [23-26] rendszerek (3. ábra).



3. \u00e1bra. A legjobb heterog\u00e9n enantioszelekt\u00edv hidrog\u00e9nez\u0151 kataliz\u00e1torok k\u00f6re (R, R' \u00e9s R'' jelent\u00e9s alkil-, aril-csoport vagy hidrog\u00e9natom).

Ezekben a kataliz\u00e1tor rendszerekben a kiralit\u00e1s forr\u00e1sa egy szerves vegy\u00fcllet, a kir\u00e1lis m\u00f3dos\u00edt\u00f3, amely er\u0151sen adszorbe\u00e1l\u00f3dva a kataliz\u00e1tor fel\u00fclet\u00e9n kir\u00e1lis k\u00f6rnyezetet teremt a hidrog\u00e9nez\u00e9s sz\u00e1m\u00e1ra. A szubsztr\u00e1tumok, amelyek egyidej\u00fcleg k\u00f6lcs\u00f6nhat\u00e1sba l\u00e9phetnek a f\u00e9mfel\u00fclettel \u00e9s a kir\u00e1lis m\u00f3dos\u00edt\u00f3val, enantioszelekt\u00edv m\u00f3don alakulnak \u00e1t term\u00e9kk\u00e9 [27]. A Ni-bork\u00f3sav rendszer alkalmaz\u00e1sa β -keto\u00e9szterek \u00e9s n\u00e9h\u00e1ny m\u00e1s β -helyzetben funkci\u00f3s csoportot tartalmaz\u00f3 ketonok, \u00e9s funkci\u00f3s csoportot nem tartalmaz\u00f3 2- \u00e9s 3-alkanonok hidrog\u00e9nez\u00e9s\u00e9re terjed ki. A cinkona alkaloidokkal m\u00f3dos\u00edtott Pt kataliz\u00e1torok csak α -helyzetben funkci\u00f3s csoporttal rendelkező ketonok hidrog\u00e9nez\u00e9s\u00e9n\u00e9l hatásosak, m\u00edg a kir\u00e1lisan

módosított Pd katalizátort elektronokban gazdag vagy savas funkciós csoportot tartalmazó olefinek esetében választjuk.

2.3.1 Borkősavval módosított Ni katalizátorok

Az aszimmetrikusan módosított Ni katalizátort (MNi) Izumi és munkatársai találták fel 1963-ban [28]. Raney-Ni katalizátort módosítottak glutaminsav felsőjával és metil-acetoacetátot (MAA) hidrogéneztek 15% optikai tisztasággal. Később szisztematikusan tanulmányozták a különböző α -amino- és α -hidroxisavakkal módosított nikkell katalizátorokat. Sikeresen megvalósították különböző prokirális vegyületek, például β -ketoészterek (e.e. 98%), β -diketonok (e.e. 91%), β -ketoszulfonok (e.e. 71%) és metil-ke-tonok (e.e. 85%) enantioszelektív hidrogénezését.

A MNi katalizátor egyszerűen előállítható az aktivált Ni katalizátornak az optikailag aktív vegyület oldatával való nedvesítésével (áztatásával). Ez egyaránt biztosítja a fémfelületről származó aktivált hidrogént és az optikailag aktív anyag katalizátor felületen való adszorpciójával létrejött aszimmetrikus környezetet. Ez a két funkció kooperatívan dolgozik az optikailag aktív anyag előállításában. Ez azt jelenti, hogy a MNi felismeri a szubsztrátum *re*- és *si*-oldalát, és a disszociált hidrogénatom a szubsztrátum egyik enantio-felületét támadja, és így a termék-alkohol egyik enantiomere keletkezik [21].

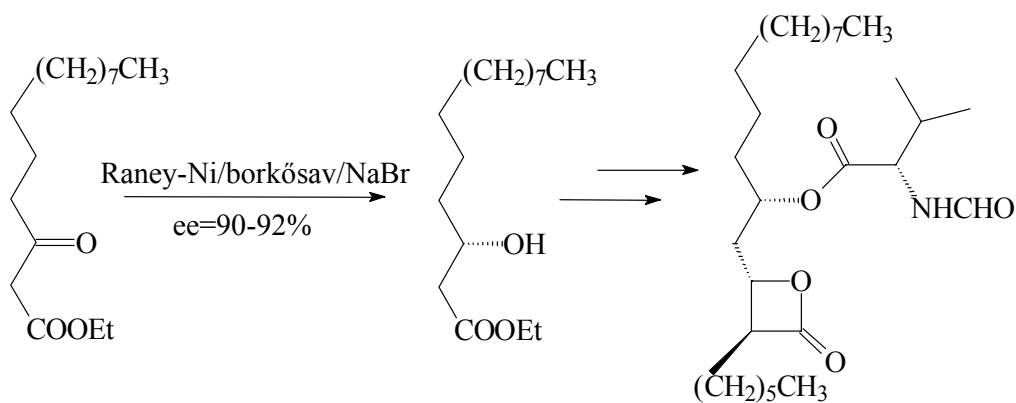
A leghatékonyabb királis módosítónak a borkősavat találták, amelynek szerkezetét változtatva bebizonyították, hogy a módosító molekulának két karboxil- és legalább egy hidroxilcsoportot kell tartalmaznia [29-31]. Az optimális optikai tisztaság eléréséhez előnyösen frissen készült Raney-Ni katalizátort alkalmaztak [29, 30]. Alkáli-halogenidet, például nátrium-bromidot vagy nátrium-kloridot adva a reakcióelegyhez 10-30%-kal nőtt az enantioszelektivitás. Ezt az ún. másodlagos módosító hatást Harada [30], Izumi [29] és Klabunovszkij [32] azzal magyarázták, hogy az alkáli-halogenidek szelektíven blokkolják a nem enantioszelektív helyeket, szerepük azonban ennél valószínűleg összetettebb. Az oldószerek közül a dipoláris

aprotikus oldószerek (pl. metil-propionát) bizonyultak hatásosnak [29]. A metil-ketonokat tartalmazó reakcióelegyhez gyenge savat adva (pl. pivalinsav) [33-35] az enantioszelektivitás nőtt, míg víz jelenlétében csökkent [29, 30].

Az elmúlt években számos olyan ipari eljárást fejlesztettek ki, amelyeknél az egyik lépésben β -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezését valósítják meg. Egyik példa a fenyőfa-levéldarázs szex feromon többlépéses szintézise, amelynek a kiindulási lépése a metil-2-metil-3-oxobutirát nikkell katalizálta sztereoselektív hidrogénezése [36]. A közelmúltban új szintézist publikáltak, amelynek kezdőlépése a metil-acetoacetát enantioszelektív hidrogénezése ugyanezzel a katalitikus rendszerrel [37].

Ezzel a heterogén királis katalitikus rendszerrel biológiailag aktív 10-16 szénatomos 3-hidroxisavak állíthatók elő a megfelelő ketoészterekből kiindulva 83-87% optikai termeléssel. Egyszerű átkristályosítással az optikai tisztaság 99% fölé növelhető [38].

Az (*R, R*)-borkósav/NaBr-dal módosított Raney-Ni katalizátor hatásosnak bizonyult a hasnyálmirigy lipáz inhibitor (4. ábra), a tetrahidrolipsztatin egyik intermedierjének aszimmetrikus hidrogénezésében (Hoffman-La Roche fejlesztés, 100% termelés, e.e. 90-92%) [39].



4. ábra A lipáz inhibitor intermedier aszimmetrikus hidrogénezése.

2.3.2 Aktivált ketonok aszimmetrikus hidrogénezése Pt katalizátoron

A Pt-cinkona alkaloid rendszert 1979-ben Orito és munkatársai fedezték fel α -ketoészterek α -hidroxi-észterekké való hidrogénezésére [5, 40-42]. A platina katalizátor királis módosítását adszorbeált cinkona alkaloiddal érik el, amelyet vagy egyszerűen a reakcióelegyhez adnak, vagy egy különleges előkezelési lépés során a katalizátor felületre visznek fel. Már nagyon kis mennyiségű módosító elégséges az enantiodifferenciálódás és a sebesség növekedés eléréséhez. A leggyakrabban alkalmazott két cinkona alkaloid a cinkonidin és ennek kvázi enantiomere a cinkonin. Etil-piruvát hidrogénezésében cinkonidin jelenlétében az (*R*)-(+)-etil-laktát keletkezik feleslegben, míg a cinkonin az (*S*)-(-)-etil-laktát feleslegét eredményezi.

Az első alkalmazás óta jelentős előrehaladás történt az enantiodifferenciálódás mechanizmusának megértésében és a reakció körének kiszélesítésében [43-45].

2.3.2.1 *Reakciókörülmények, katalizátor*

A korai munkákban kizárólag Pt/Al₂O₃, és néha Pt/C katalizátort használtak. A nagyobb Pt szemcséket tartalmazó katalizátorok szelektívebbek voltak [46-49] és a katalizátor hidrogénben való előkezelése megkétszerezte az enantiomerfelesleget (e.e.) α -ketoészterek hidrogénezésében [40, 41, 50, 51]. Hasonló körülmények között az e.e. megduplázódott trifluor-acetofenon [52], ketopantolakton [53] és néhány pirrolidin-trion [54] hidrogénezésében is. A redukáló hatású katalizátor-előkezelés eredményét a Pt részecskék méretnövekedésének, a részecskék alakváltozásának és a felület szennyeződésektől való megtisztításának tulajdonították, valamint a feltételezések között szerepelt az adszorbátum által okozott felületi szerkezetváltozás is [55]. Egy másik ígéretes előkezelési módszer a rendszer ultrahangos kezelése. Etil-piruvát hidrogénezésében az e.e.-t az előredukált katalizátor módosító jelenlétében végzett ultrahangos kezelésével 97%-ra növelték [56]. A hatást a fémrészecskék felületének tisztításával és az ultrahangos kezelés által fokozott cinkonidin adszorpciónak tulajdonították [57]. Ugyanezt a kiváló e.e.-t elérték kis méretű részecskéket (<2 nm) tartalmazó kolloidális Pt alkalmazásával is [58, 59].

Ugyanakkor ez a Pt felület nem tekinthető tisztának polivinil-pirrolidin kolloid stabilizáló jelenlétében, amely feltételezhetően erősen adszorbeálódik a Pt felületén és hat a szubsztrátumra és a módosítóra is [60].

A ketonok enantioszelektív hidrogénezésében nem csak a katalizátor, hanem az eddig közölt legjobb körülmények is széles tartományban változnak. Erre példa a felület hidrogénkoncentrációja, amely kulcsfontosságú kinetikai paraméter. Az aktuális hidrogénkoncentrációt a folyadékfázisból történő utánpótlás és a szubsztrátum hidrogénfogyasztásának sebessége határozza meg. A legtöbb szubsztrátum esetében (például α -ketoészterek [61, 62], α -ketolaktonok [53], ciklusos-imidoketonok [63]) a reaktor kinetikus tartományban való működtetése nagy parciális hidrogén nyomáson a nagyobb felületi hidrogénkoncentrációhoz vezetve javítja az enantiodifferenciálódást. Ezzel szemben a kis nyomás és a transzportgátolt körülmények kedvezőek néhány trifluorometil-keton [64], és α -ketoacetál [65] enantioszelektív hidrogénezésében.

A hőmérsékletnek mérsékelt hatása van az enantioszelektivitásra 20 és 40 °C között, míg 50 °C felett drasztikusan csökken az optikai tisztaság [66]. Azontúl, hogy minden aszimmetrikus reakcióban csökken a szelektivitás a hőmérséklet növelésével, magasabb hőmérsékleten megváltozhat a módosító molekula adszorpciójának a módja, valamint a módosító molekula is hidrogéneződhet.

Az α -helyzetben funkciós csoportot tartalmazó ketonok Pt-val katalizált hidrogénezésének közös jellemzője a jelentős ligandum gyorsítási hatás [53, 67-69]. A királis módosító jelenlétében és nem csak a cinkona alkaloidok esetében, a reakció 2-100-szor gyorsabb a módosítatlan reakcióhoz képest. Az elektronszívó (aktiváló) funkciós csoport α -helyzetben való jelenléte és a királis módosító okozta sebesség gyorsulás következtében a reakciósebességek már enyhe körülmények között is igen nagyok. Etil-piruvát és a ketopantolakton hidrogénezését folytonos áramlású reaktorban jó enantioszelektivitással valósították meg, megalapozva ezzel a jövőbeni ipari alkalmazást [70, 71].

Az aszimmetrikus hidrogénezésekben azt találták továbbá, hogy nagyon fontos a komponensek reakcióelegybe való beviteli sorrendje. A szubsztrátumot, a módosítót, a hidrogént és a katalizátort a megfelelő sorrendben kell érintkeztetni, hogy a nem kívánatos és az eredményt lényegesen lerontó „speciések” képződését

minimalizálják. Etil-piruvát esetében a megfelelő eljárás a hidrogénezés megkezdése előtt, hogy a szubsztrátum ne érintkezzen a Pt katalizátorral hidrogén és cinkonidin távollétében, és a szubsztrátum módosítóval való érintkezése a lehetséges legrövidebb legyen [27].

2.3.2.2 *Oldószer, adalékok*

Az oldószer befolyásolhatja egyrészt a szubsztrátum, a királis módosító és a hidrogén oldhatóságát, másrészt pedig a szubsztrátum-királis módosító-katalizátor kölcsönhatást.

Számos, különböző dielektromos állandójú (2-től 109-ig) oldószerben vizsgálták az enantioszelektivitás és a reakciósebesség változását etil- és metil-piruvát hidrogénezésében [46, 72, 73]. Mind az optikai tisztaság, mind a reakciósebesség csökkent az oldószer polaritásának növelésével. Legjobbnak az olyan 10-nél kisebb dielektromos állandójú apoláris oldószerek bizonyultak, amelyek oldják a szubsztrátumot és a módosítót. A primer alkoholok szintén jó oldószerei a reakciónak annak ellenére, hogy a piruvát karbonilcsoportjával gyorsan reagálva félketált képeznek [72, 73]. Etil-piruvát hidrogénezése toluolban 80-90%-os, etanolban 75-80%-os enantioszelektivitást eredményez.

Blaser és munkatársai [74] 93-95%-os optikai tisztaságot értek el ecetsavban, ami látszólag ellentmond a dielektromos állandó alapján várt enantioszelektivitás értéknek. Nemcsak a szelektivitás, de az aktivitás is nagyobb ecetsavban, mint toluolban. Ennek alapján a polaritás lényeges, de nem az egyetlen befolyásoló oldószer-paraméter. Az enantioszelektivitás akkor is megnő, amikor a reakcióelegyhez adalékként adják az ecetsavat. Néhány reakcióban trifluor-ecetsav (TFA) hozzáadása volt jó hatással az optikai tisztaságra. Az ecetsav ($pK_a = 4,75$) a kinuklidin gyűrű nitrogénatomját protonálja, míg a trifluor-ecetsav ($pK_a = 0,2$) a cinkonidin mindkét nitrogénatomját protonálja [75]. Az ecetsav hatását főleg a cinkonidin kinuklidin nitrogénatomjának protonálásának tulajdonították [45, 73, 76, 77], és ezt az információt használták egy mechanisztikus modell megalkotásánál. Viszont a sav szerepe néhány szempontból tisztázatlan maradt. Nemrégiben Bartók és munkatársai ecetsavból és alumínium-oxidból képződött oxónium-kationok jelenlétét fedezték fel etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezésében Pt/Al₂O₃

katalizátoron [78, 79]. Feltételezésük szerint az enantioszelektivitás ezen kationok kedvező hatásainak köszönhető. Ez magyarázatot ad arra is, hogy miért az alumínium-oxid a legmegfelelőbb hordozó a Pt esetében. Baiker és munkatársai a sav hatását cinkonidin-sav-szubsztrátum komplex képződésével magyarázták etil-4,4,4-trifluor-acetoacetát [80] enantioszelektív hidrogénezésében. Egy új háromlépéses reakcióutat javasoltak, amelyben az „igazi” királis módosító a sav-módosító ion-pár.

3-9 szénatomos karbonsavak oldószerként való alkalmazása esetén a szénlánc hosszának növelésével csökkent a reakció optikai hozamának és sebességének növekedése [74]. Hangyasavban, trimetil-ecetsavban, trifluor-ecetsavban, illetve triklór-etilénben és dimetil-szulfátban a reakció nem megy végbe [46, 74]. Bázikus oldószerekben [74] (pl. trietil-amin, piperidin, morfolin), az acetamid és a kinolin kivételével, racém etil-laktát keletkezik és reakciósebesség-növekedés sem tapasztalható. Aminoknak kis koncentrációban a toluolos vagy etanolos oldathoz adva, hasonló hatásuk van, mint oldószerként alkalmazva őket [66, 74].


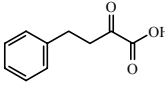
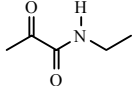
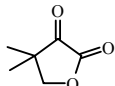
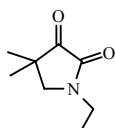
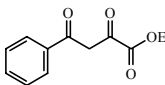
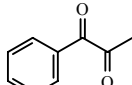
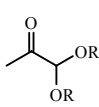
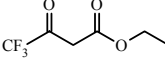
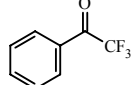
Etil-piruvát hidrogénezése környezeti hőmérsékleten cinkonidinnel módosított Pt/Al₂O₃ katalizátorral szuperkritikus etánban kb. háromszor gyorsabb, mint toluolban (2,2 és 15 s⁻¹ átlagos TOF), de az enantioszelektivitás változatlan [81, 82]. Ez mutatja a jelentős oldószerhatást etánban. Szuperkritikus szén-dioxid nem alkalmas α -ketoészterek hidrogénezésére, mivel a reakcióban keletkező szén-monoxid erősen mérgezi a katalizátor felületét [61].

Szabad savcsoportot tartalmazó szubsztrátumok hidrogénezésében víz és poláris oldószer elegye a legjobb oldószer, α -ketosavak [83] hidrogénezésében az alkohol-víz elegy.

2.3.2.3 Alkalmas szubsztrátumok

Az elmúlt években a Pt katalizátorokkal jó enantioszelektivitással hidrogénezhető szubsztrátumok száma jelentős mértékben megnőtt. Mindegyik szubsztrátum-csoportra a legjobb e.e.-t eredményező példák vannak felsorolva a 2. táblázatban.

2. táblázat Aktivált ketonok hidrogénezése cinkona alkaloiddal módosított Pt/Al₂O₃ katalizátoron szobahőmérsékleten.

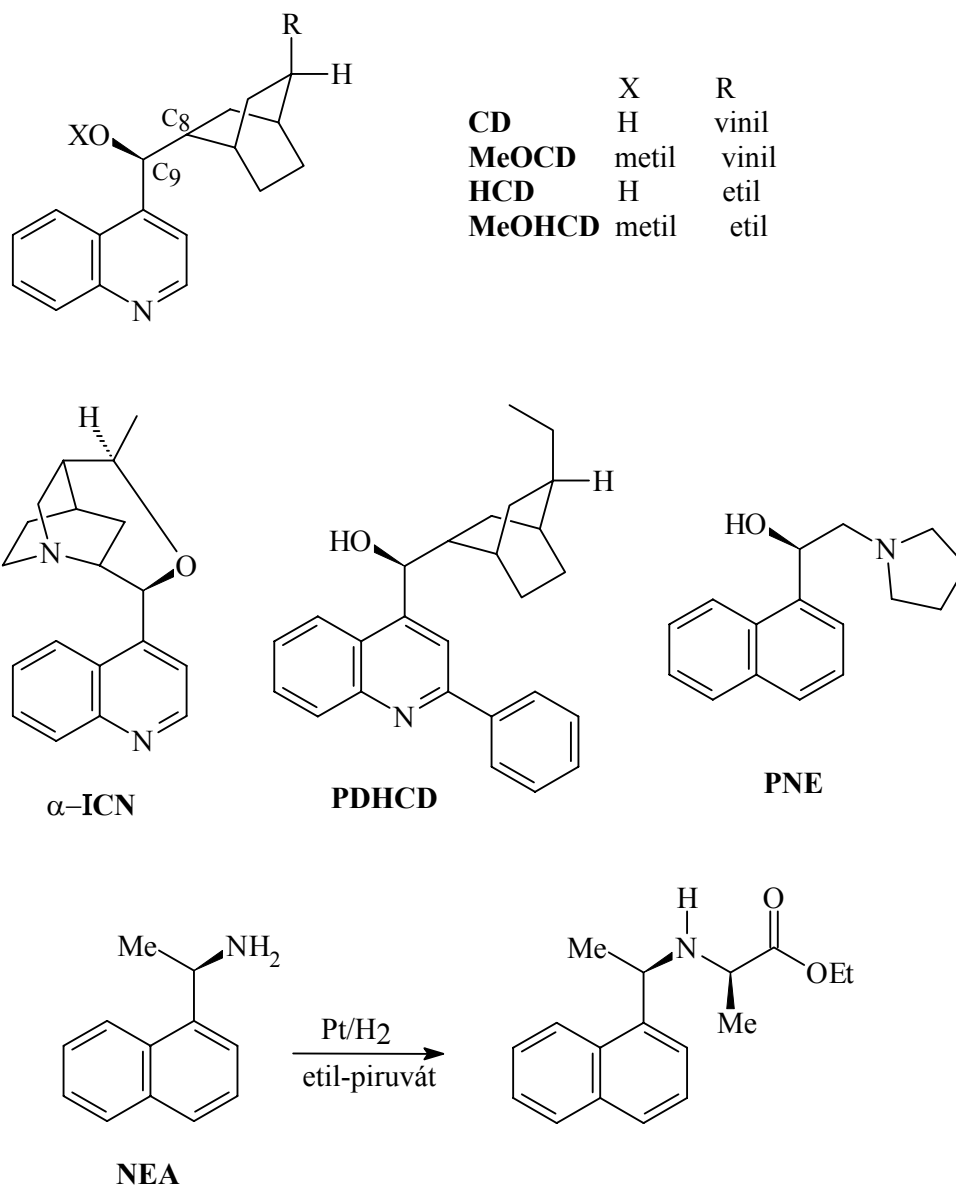
Szubsztrátum	Száma	Módosító	Oldószer	Sz/M ^a	Sz/Pt ^b	e.e. (%)	Ref.
	1	CD	AcOH	1540	1640	97 ^c	[56]
	1	CD	AcOH	130	180	97 ^d	[58]
	2	MeOHCD	EtOH/H ₂ O	350	440	82	[83]
	3	CD	AcOH	300	160	58	[84]
	4	CD	Toluol	296000	1040	91 ^e	[85]
	5	CD	Toluol	320	210	91	[63]
	6	HCD	Toluol	720	710	86	[86]
	7	CD	Etil-acetát	143	66	94 ^f	[87]
	8	MeOHCD	AcOH	1050	1320	97	[65]
	8	CD	AcOH	130	180	97	[88]
	9	MeOCD	THF/TFA	290	180	96 ^g	[27]
	10	CD	Toluol/TFA	290	180	91	[27]

^aszubsztrátum/módosító molarány, ^bszubsztrátum/Pt molarány, ^cPoilveril-pirrolidinnel stabilizált Pt kolloid, ^dreakcióelegy (szubsztrátum nélkül) ultrahangos előkezelése, ^e-8 °C hőmérsékleten. ^fkinetikus reszolválás, csak kis hozam, ^g-20 °C hőmérsékleten.

A legtöbb reakció gyors, 100%-os kémiai termelést és legfeljebb 97% e.e.-t eredményez kevesebb, mint egy óra reakcióidő alatt. Az α -diketonok hidrogénezése (például 7 a 2. táblázatban) kivétel, az intermedier hidroxiketon kinetikus rezolválása nagy e.e.-t biztosít, de a kémiai termelést tönkreteszi [89, 90].

A szubsztrátumok közös jellemzője az elektronszívó csoport jelenléte (keton-, észter-, amid-, karboxil-, acetál- vagy trifluor-metil-csoport) α -helyzetben a redukálандó keto-karbonilcsoporthoz képest [52]. Ma általánosan elfogadott, hogy ez a feltétele a ketonok hatékony enantioszelektív hidrogénezésének cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátoron.

Minden reakcióban a cinkonidint (CD) vagy egyszerű származékát alkalmazták királis módosítóként. Ezek a származékok a cinkonidintól csak a C₉-OH csoport metilezésében (MeOCD), a vinil-csoport telítésében (HCD) vagy mindkettőben (MeOHCD) különböznek (5. ábra).



5. ábra Pt katalizátorokon magvalósított enantioszelektív hidrogénezésekben alkalmazott néhány természetes és szintetikus királis módosító.

Az eddig közölt legjobb reakciókörülmények között a jellemző szubsztrátum/módosító mólarány 150-1800 tartományban van, ami példázza a katalizátorhoz tartozó hatékony királis sokszorozódást. Ketopantolakton hidrogénezésében ennél jóval nagyobb arány (296000) is elegendő volt a legjobb e.e. eléréséhez. A kis módosító és katalizátor koncentrációk szükségessé teszik a

szubsztrátum és az oldószer alapos tisztítását. Akár nyomnyi szennyeződések is blokkolhatják az aktív helyeket vagy a Pt felületén versenyezhetnek a módosítóval, ami az eredmények romlásához vezethet. Az etil-piruvát felhasználás előtti egyszerű desztillációjával az enantioszelektív hidrogénezés kezdeti sebessége legalább 11-szeresére nőtt [91].

2.3.2.4 *Hatásos módosítók*

A cinkonidin és egyszerű származékai (5. ábra) nem csak az első és legtöbbet tanulmányozott módosítók a ketonok Pt katalizátorral való hidrogénezésében, hanem egyben a leghatásosabbak is. Sok más természetes [44, 92-94] és szintetikus [77, 95-100] vegyületet teszteltek, főleg α -ketoészterek hidrogénezésében, de csak néhány eredményezett jó e.e.-t. Az (*R*)-1-(1-naftil)-2-(1-pirrolidinil)-etanol (PNE) és (*R*)-1-(1-naftil)-etil-amin (NEA) szintetikus módosítók (5. ábra) és néhány származékuk közel 87% e.e.-t eredményezett etil-piruvát etil-laktáttá való hidrogénezésekor [95, 96, 101]. A szintetikus módosítóknak a cinkona alkaloidokhoz képest kisebb hatékonysága ellenére ez a szisztematikus kutatás feltárta azokat a szerkezeti követelményeket, amelyeknek a hatásos királis módosítóknak meg kell felelnie [77, 97].

A hatásos módosító szerkezetére vonatkozó (empirikus) tapasztalatok a következőkben foglalhatók össze:

- (i) A három döntőfontosságú eleme a módosítóknak az aromás gyűrű, a sztereogén centrum és az ehhez közel levő bázikus nitrogénatom.
- (ii) A sztereogén centrum fontosságát kiválóan szemlélteti az enantioszelektivitás inverziója, amikor cinkoninnel (CN) és cinkonidinnel dolgozunk, amelyeknek abszolút konfigurációja az aszimmetrikus C₈ és C₉ szénatomokon ellentétes. A cinkona alkaloidok öt kiralitás centruma közül csak egy, a C₈ határozza meg az enantioszelekció irányát [62].
- (iii) Az aromás rendszer felelős a módosító fémfelületre való adszorpciójáért. A gyűrű parciális vagy teljes hidrogénezésével az adszorpció gyengül és jelentős csökkenést okoz az enantioszelektivitásban [18, 62]. Csak a kiterjedt, sík aromás gyűrűrendszerek alkalmasak, a PNE fenil-, piridil- (egytagú gyűrű) vagy tripticenil- (nem sík gyűrűrendszer) származékai jelentéktelen e.e.-t

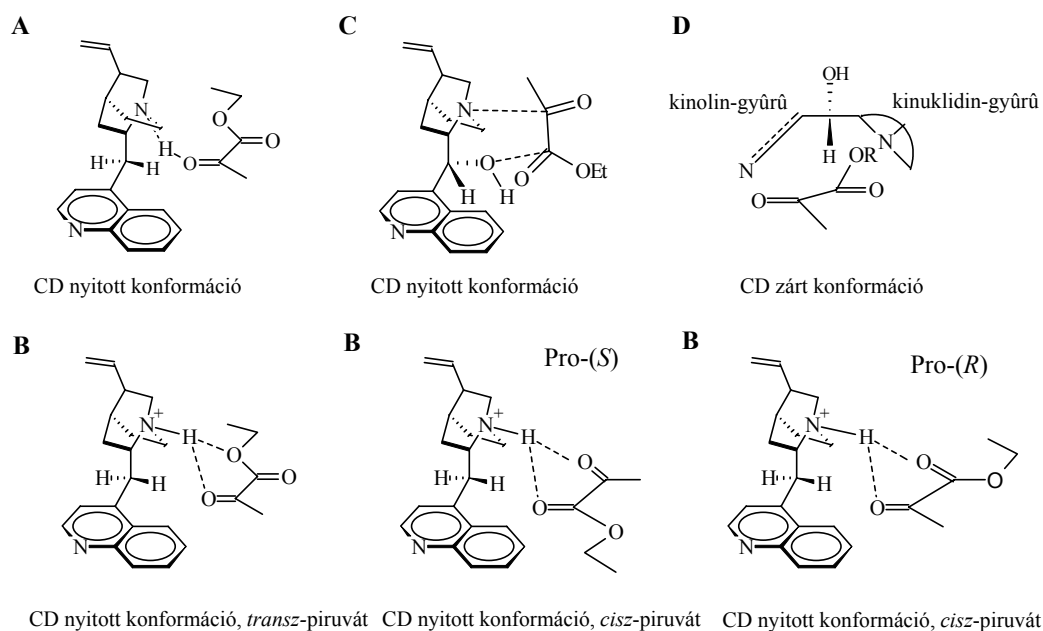
eredményeztek [95, 102-104]. A nitrogénatom jelenléte az aromás gyűrűben nincs jelentős hatással az enantioszelektivitásra. Ez a megfigyelés kizárja ennek az atomnak a szerepét a módosító adszorpciós geometriájának kialakulásában [104, 105]. Az aromás gyűrű Pt felülettel párhuzamos adszorpcióját alátámasztja a 2-fenil-9-deoxi-10,11-dihidro-cinkonidinnel (PDHCD, 5.ábra) elért jó e.e.; a merőleges vagy „tiled” adszorpciós geometria a fenilcsoporttal kizárható [106].

- (iv) A módosító szekunder vagy tercier, alifás vagy cikloalifás nitrogénatomjának kölcsönhatása a szubsztrátummal döntő fontosságú az enantiodifferenciálódás folyamatában. A cinkonidin kinuklidin nitrogénatomjának alkilezése az enantioszelektivitás teljes elvesztéséhez vezetett minden tanulmányozott szubsztrátum esetében [62]. A primer alifás aminocsoportok nem alkalmasak a kölcsönhatásra, mivel alkileződnek a szubsztrátummal, az aktivált ketonnal [95, 101].
- (v) A hidroxilcsoport szerepe a cinkona alkaloidokban és néhány szintetikus módosítóban jóval összetettebb. A cinkonidin hidroxilcsoportjának metilezése (MeOCD) nem rontja az etil-piruvát hidrogénezését, sőt a **9** trifluor-metil-keton esetében ez a módosító 20%-kal nagyobb e.e.-t eredményezett [69]. Az 1-(1-naftil)-etil-amin (NEA) számos, hidroxilcsoportot nem tartalmazó alkilezett származéka hatásos etil-piruvát hidrogénezésében [95, 96, 101]. Ez bizonyítja, hogy az alkaloid hidroxilcsoportján keresztül való cinkona alkaloid-szubsztrátum kölcsönhatás az enantioszelekcióban nem követelmény.

A cinkonidin oldatban való konformációs viselkedése nagyon fontos a lehetséges szubsztrátum-módosító kölcsönhatások megértésében. Kombinált NMR és *ab initio* számításokkal kimutatták [107], hogy a cinkonidin ún. „nyitott” [108, 109] vagy „anti-nyitott” [110] konformációi előnyösek az enantioszelektivitásra. Bartók és munkatársai ezt a következtetést bebizonyították azzal, hogy az α -izocinkonin [110, 111] és a β -izocinkonin [112] ugyanazt a királis indukciót eredményezi, mint a cinkonin, bár anti-nyitott konformációban vannak rögzítve.

2.3.2.5 Mechanisztikus modellek α -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezésére

A Pt felületén történő enantiodifferenciálódás magyarázatára az elmúlt évtizedben jelentős elképzelések születtek [43]. A legtöbb tanulmányban etil- vagy metil-piruvát hidrogénezését vették alapul. Az *in situ* spektroszkópiás vizsgálatok hiányának következtében a javasolt modellek alapja a szubsztrátum és a módosító szerkezetének szisztematikus változtatása, és néhány esetben elméleti számítások. A következőkben bemutatom az elmúlt években kialakult modelleket.



6. ábra Javasolt kölcsönhatások etil-piruvát heterogén enantioszelektív hidrogénezésében cinkonidinnel módosított Pt katalizátoron.

Wells modellje (6(A) ábra)

Wells és munkatársai 1990-ben azt javasolták, hogy az enantiodifferenciálódás a Pt felületén képződő cinkonidin molekulák rendezett sorának („minta” vagy „templát”) következtében alakul ki. A szubsztrátum és a módosító között nem feltételeztek kölcsönhatást [51]. A későbbi Pt egykristály felületeken végzett

adszorpciós mérésekből kiderült azonban, hogy a rendezett sorok feltételezés nem teljesül.

A rendelkezésre álló kísérleti megfigyelések növekedésével párhuzamosan a modellt tovább finomították. 1994-ben a szerzők elvetették a rendezett sorok jelentőségét és 1:1 kölcsönhatást javasoltak a szubsztrátum és a módosító molekula között, amit a többi modell is feltételez [113]. Ahogy azt a 6(A) ábra mutatja N-H-O típusú hidrogénkötést feltételeznek a legstabilabb nyitott konformációban levő cinkonidin és a *transz* konformációban levő piruvát-észter között. A királis bázissal félig hidrogénezett állapot következtében [114] a módosító által indukált sebesség növekedés is kiválóan értelmezhető.

Baiker modellje (6(B) ábra)

Wells modelljével párhuzamosan Baiker és munkatársai 1993-1994-ben kifejlesztettek egy modellt a legjobb oldószerben, az ecetsavban történő enantioszelekció magyarázatára α -ketoészterek hidrogénezésében. Ecetsavban a kinuklidin gyűrű nitrogénatomja protonálva van [72], és elméleti számítások alapján azt javasolták, hogy a protonált kinuklidin nitrogénatom kölcsönhatásba lép a piruvát-észter keto-karbonilcsoportjának oxigénatomjával [73, 76]. Összehasonlító számításokból [53] kiderült, hogy a diasztereomer átmeneti állapot ecetsavban hasonló a Wells és munkatársai [113] által aprotikus oldószerben javasolttal (6(B) ábra). Mindkét esetben N-H-O típusú kölcsönhatás jelenti az előnyös kölcsönhatást a szubsztrátum és a módosító között. A nagyobb különbség az, hogy ecetsavban a protonált cinkonidin közvetlenül kölcsönhatásba léphet a szubsztrátummal, míg toluolban vagy etanolban a módosító szerepe csak az α -ketoészter félig hidrogénezett állapotának kialakulása után érvényesül.

A finomított számításokból [115] kiderült, hogy a kétfelé ágazó hidrogénkötés két diasztereomer komplexben képződik: pro-(*S*) és pro-(*R*). Az etil-piruvát *cisz* és *transz* konformációja [116] egyaránt kölcsönhatásba léphet a cinkonidin kinuklidin gyűrűjének nitrogénatomjával, az utóbbi komplex feltehetően kevésbé stabil, de reaktívabb. Ugyanakkor egy taszító kölcsönhatás is fellép a pro-(*S*) komplex és a cinkonidin kinolin gyűrűje között. A taszítás a pro-(*R*) és a pro-(*S*) komplexek

közötti stabilizációs különbségekhez vezet, és így alakul ki az észlelt enantiodifferenciálódás és sebesség növekedés. A *transz*-etil-piruvátra számított 1,8 kcal/mol energiakülönbség 92%-os e.e.-nek felel meg, ami összhangban van a kísérleti megfigyelésekkel.

A modellt sikeresen alkalmazták etil-piruvát hidrogénezésében a kísérleti e.e.-k előrejelzésére különböző királis módosítók, nem csak cinkona alkaloidok jelenlétében [45].

Augustine modellje (6(C) ábra)

1993-ban Augustine egy teljesen különböző modellt javasolt, amelynek lényege a cinkonidin éleken való adszorpciója a kinolin gyűrű nitrogénatomján keresztül [105]. Később a kinolin gyűrű adszorpció geometriáját a Pt felületen párhuzamosra változtatták, bár továbbra is a koordinatívan telítetlen fématomot tekintették a hidrogénezés aktív helyének [117]. A két feltételezés közös eleme a hattagú gyűrűhöz vezető kétfogú (bidentát) komplex a cinkonidin és az α -ketoészter között (6(C) ábra). A cinkonidin oxigénatomjának és a kinuklidin-gyűrű nitrogénatomjának az elektron-párjai a piruvát-észter keto-karbonil- és észter-karbonil-csoportjaival kölcsönhatásba lépnek. A feltételezés alapja, hogy az alkoholok és aminok aktivált ketonokkal elsősorban nukleofil támadással reagálnak a karbonilcsoporton, hasonlóan a javasolt kölcsönhatáshoz.

A modell hiányossága, hogy a reakció sztereo-kémiai kimenetelére nem ad magyarázatot abban az esetben, ha a királis nitrogén bázis módosító protonálva van, például a cinkonidin-t CD·HCl módosítóval helyettesítve jó e.e.-t kapunk [118]. A másik kritikus pont az állandó vagy inkább még kicsivel nagyobb e.e. a cinkonidin C₉-OH csoportjának metilezése (MeOCD vagy MeOHCD) után [119]. Ezekkel a módosítókkal a kétfogú (bidentát) kölcsönhatás sztérikusan gátolt. Továbbá a kis gömbölyű szemcséket tartalmazó Pt-kolloid [58, 59, 120], vagy az aránylag kiterjedt sima felülettel rendelkező hőkezelt Pt/Al₂O₃ [55, 56] katalizátorokkal elért kiváló eredmények megkérdőjelezzik a koordinatívan telítetlen él- és adatomoknak tulajdonított különleges szerepet [121].

Margitfalvi modellje (6(D) ábra)

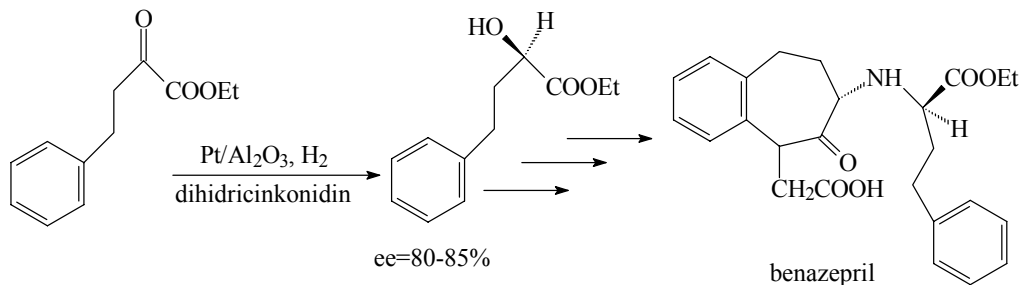
Az árnyékoló hatás („shielding”) modell a cinkonidin aromás gyűrűjének a reaktáns π pályáinak kölcsönhatásával kialakult szubsztrátum és módosító 1:1 komplexének képződését javasolja oldatban [122, 123]. A szubsztrátum csak a nem árnyékolt felével adszorbeálódhat a Pt felületre, ahogy azt a 6(D) ábra bemutatja, ezáltal kedvezve az egyik enantiomer képződésének. Ahhoz, hogy a kinuklidin-gyűrű nitrogénatomja és a piruvát-észter karbonilcsoportjának szénatomja között az aktiváló kölcsönhatás létrejöhessen, a cinkonidinnak zárt konformációban kell lennie.

Bár a szubsztrátum és a módosító kölcsönhatása oldatban igen valószínű, ez a modell nem ad választ a Pt felületen az enantioszelekciót meghatározó folyamatról.

A rendelkezésre álló mechanisztikus modellek gyenge pontja, hogy kevésbé értjük a Pt katalizátor szerepét az enantiodifferenciálódás lépésében. Az igazi áttörés akkor várható ha *in situ* módszerek lesznek alkalmazhatók a szubsztrátum-módosító kölcsönhatás vizsgálatára a fémfelületen a reakciókörülmények között. A LEED, XPS, NEXAFS és STM vizsgálatok a királis módosítók fém felületére való adszorpciójáról [113, 124-126], az XPS, UPS, XANES és STM vizsgálatok etil-piruvát Pt-án való adszorpciójáról [127-129], és különösen a cinkonidin, hordozós Pt-án való adszorpciójának *in situ* ATR vizsgálata hidrogén és oldószer jelenlétében [130] rövidesen választ adhatnak egyes kérdésekre [121].

2.3.2.6 Ipari alkalmazás

Ipari jelentősége az α -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezésének a benazepril, angiotenzin-konvertáló enzim gátló hatóanyag gyártási eljárásában van (termelés 98%, e.e. 79-82%) [131]. A klasszikus heterogén hidrogénezési eljárásához viszonyítva a reakció indításában van különbség: a 10,11-dihidrocinkonin módosítónak a reakcióelegyhez való adagolása előtt a katalizátort hidrogén áramban előkezelik 300-400 °C hőmérsékleten.



7. ábra Az ACE gátló gyártásának enantioszelektív hidrogénezési lépése.

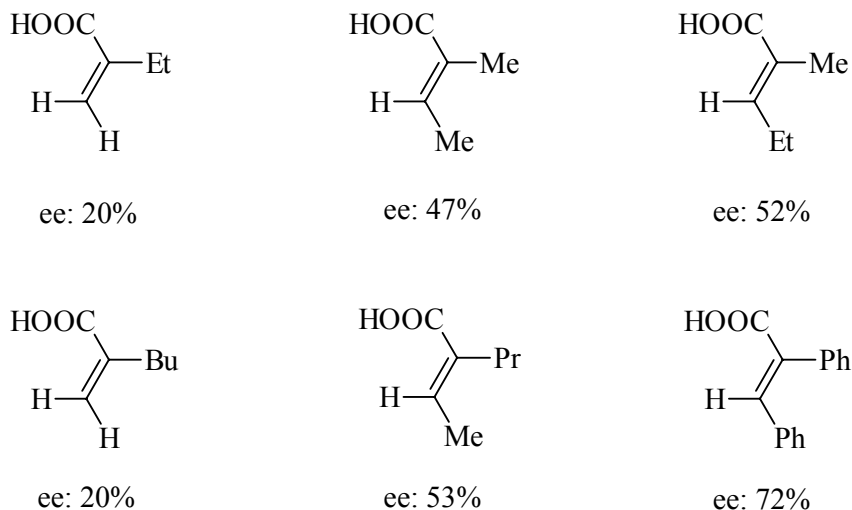
2.3.3 Pd katalizált enantioszelektív hidrogénezések

A királsan módosított hidrogénező fémkatalizátorok közül a Pd katalizátorokat alkalmazzák α -helyzetben funkciós csoporttal rendelkező olefinek enantioszelektív hidrogénezésében [26, 43, 132-136]. A legjobb módosítók természetes eredetűek: cinkona-, vinka- vagy efedrin-alkaloidok. A Pd hatékony módosításához szükséges módosító/szubsztrátum molarány lényegesen nagyobb a Pt katalizátorra jellemző értékeknél. A nagy módosító koncentráció lényeges sebességcsökkenéshez vezet a módosítatlan reakciókhoz képest. A kisebb reakciósebesség feltehetően az egyik ok, hogy ezekkel a katalizátorokkal mérsékelt enantioszelektivitások érhetők el.

2.3.3.1 Cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorok

Az aszimmetrikus katalízisben egyik legfontosabb kutatási terület az α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése, mivel az így előállított termékek fontos intermedierek nem-szteroid gyulladásgátló szerek, például naproxén és ibuprofén szintézisében [137, 138]. Az átmeneti fémek, például Rh és Ru királis ligandumokkal képzett komplexei a leghatékonyabb katalizátorok optikailag aktív karbonsavak előállítására (e.e.~99%) [139, 140]. A szilárd katalizátorok kevésbé eredményesek, viszont előnyösebbek lennének gazdasági és technológiai szempontokból. Jelenleg a cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorok az egyedüli alkalmas heterogén katalizátorok alkénsavak enantioszelektív

hidrogénezésében [134]. Az elért enantioszelektivitás értékek a szubsztrátum szerkezetétől függően széles tartományban változnak (8. ábra).

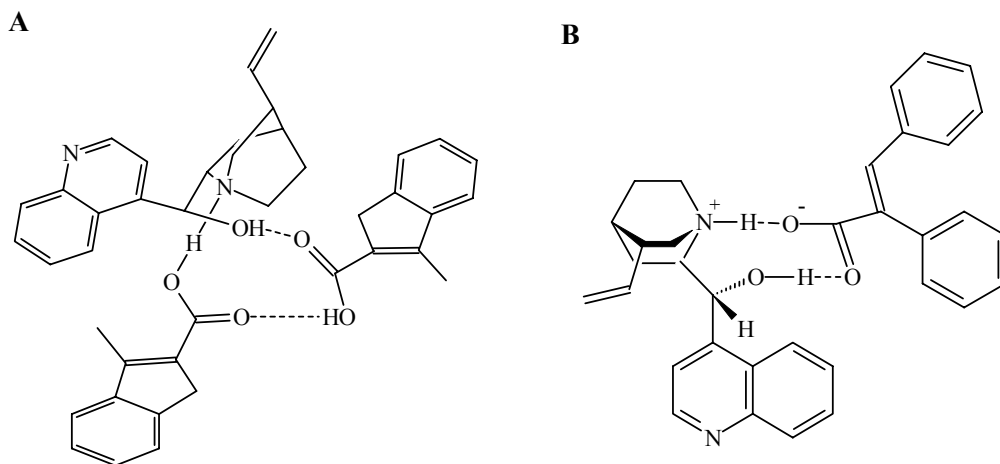


8. ábra A szubsztrátum szerkezetének hatása α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésében cinkonidinnel módosított Pd katalizátoron [141-143].

Baiker és munkatársai szerint egy mellékreakció, a kettős kötés vándorlása az oka a gyenge enantioszelektivitásoknak az alifás karbonsavak hidrogénezésekor [144]. A Pd katalizálja az izomerizációt, melynek során két izomer keletkezik és hidrogéneződik. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a királsan módosított Pd katalizátorok csak abban az esetben eredményeznek jó e.e.-t, ha az izomerizáció sebessége a hidrogénezési reakcióhoz képest lassú vagy teljesen gátolt (például (*E*)- α -fenil-fahéjsav) [145]. A triszubsztituált vagy terminális C=C kötést tartalmazó telítetlen savaknál az izomerizáció jelentős, ezért kis enantioszelektivitás érhető el (például 3-metil-indén-2-karbonsav, 2-etil-propénsav, 2-metil-2-penténsav).

A cinkonidin származékok alkalmazása során kiderült, hogy a szubsztrátum-módosító kölcsönhatásban a cinkonidin kinuklidin nitrogénatomja és hidroxilsoportja is részt vesz [146, 147]. A nitrogénatom metilezése vagy a hidroxilsoport eltávolítása az optikai tisztaság teljes elvesztéséhez vezetett. Cinkonidin hidrogén-klorid ill. hidrogén-bromid sóit alkalmazva csökkent az e.e., de

ez inkább a halogénatomok mérgező hatásának tulajdonítható, mint a nitrogénatom protonálódásának. A 9(A) ábrán látható Baiker és munkatársai által javasolt empirikus modell, amelyből megjósolható a főtermék konfigurációja alifás alkénsavak, beleértve az indén-karbonsavakat, hidrogénezésében.



9. ábra. Javaslatok a cinkonidin-telítetlen sav kölcsönhatás természetére Pd katalizált enantioszelektív hidrogénezésekben.

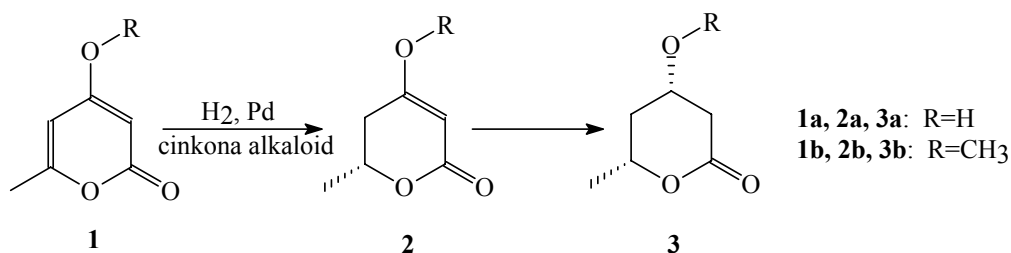
A cinkonidin kinolin gyűrűje és a *transz*-sav dimer párhuzamosan adszorbeálódik a Pd felületen. A sav dimer és a cinkonidin két hidrogénkötésen keresztül kapcsolódik. A nitrogénatom protonált a sav-dimer által, és a módosító hidroxilcsoportja hidrogén donorként viselkedik. Ezt közvetetten bizonyították a reakcióelegyhez növekvő mennyiségű, nagy térkitöltésű, erős bázist (1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undecén-7-én, DBU) adva 2-metil-buténsav enantioszelektív hidrogénezésében [147]. Mind az enantioszelektivitás, mind az aktivitás változatlan volt az 1:2 DBU:sav mólarányig. Ebben a tartományban a telítetlen sav dimerként és bázis-2sav-só formában található az oldatban. Az utóbbi nem befolyásolja az e.e.-t, mert ebben a sóban a bázis csere a DBU és a cinkonidin között könnyen lejátszódik. Mivel a DBU a cinkonidinnél erősebb bázis, a sav-dimer és a módosító között nem csak sav-bázis kötés alakul ki, hanem a módosító hidroxilcsoportja is hidrogénkötést képez a dimerrel. Az erős bázis mennyiségének növelésével az e.e. rohamosan csökken, mert 1:1 sav-bázis komplex alakul ki, és a cinkonidin ebből a kötésből már

nem tudja a savat felszabadítani és dimerként kötni. A nagyobb mennyiségben képződő enantiomer a Pd felületéről származó két hidrogénatom *syn* addíciójával keletkezik. Spektroszkópai mérések és *ab initio* számítások igazolták a modell helyességét [25, 141].

Nitta és munkatársai [146] modellje (9(B) ábra) szerint az (*E*)- α -fenil-fahéjsav Pd katalizálta hidrogénezésében az adszorbeálódott cinkonidin két hidrogénkötést alakít ki a szubsztrátummal. Ha a cinkonidin C9 szénatomján a hidroxilcsoportot metoxicsoporra cserélték az enantioszelektivitás jelentősen lecsökkent (61% \rightarrow 18%), míg a kinuklidin nitrogénatom alkilezésének hatására gyakorlatilag nem változott a szelektivitás. Az (*E*)- α -fenil-fahéjsav karboxilcsoportját észteresítve az enantioszelektivitás teljesen megszűnt.

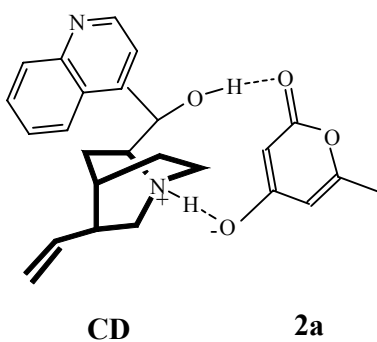
(*E*)- α -fenil-fahéjsav hidrogénezésében a legjobb optikai tisztaságot (72%) Pd/TiO₂ katalizátoron és (*N,N*-dimetil-formamid)-víz 9:1 elegyében érték el 3 mol% cinkonidin/szubsztrátum mólarány mellett [148, 149]. Aprotikus oldószerekhez kis mennyiségű vizet adva jelentős növekedést tapasztaltak az enantioszelektivitásban [142, 148-150]. Nitta és munkatársai feltételezése szerint a szelektív reakciókban a sebesség-meghatározó lépés a termék módosított helyekről való deszorpciója és kis mennyiségű víz gyorsítja ezt a sav-bázis kölcsönhatás által [23].

A 4-metoxi-piron (**1b**) és a 4-hidroxi piron (**1a**) hidrogénezése egy igen fontos új alkalmazása a cinkona módosított Pd katalizátoroknak (10. ábra) [151].



10. ábra 2-piron származékok hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátoron.

Ezek a reakciók bizonyítják, hogy a királisan módosított Pd katalizátorok lehetőségei jóval szélesebbek, mint ahogy azt általában szemlélik és hatékonysága összehasonlítható a Pt-cinkona alkaloid és Ni-borkősav rendszerekkel. A szubsztituált 2-pironok aszimmetrikus hidrogénezésének a gyógyszerkémiaiában van jelentősége, a 2-piron és részlegesen hidrogénezett származékai építőelemek sok természetes és szintetikus biológiailag aktív vegyületben [152, 153]. A pszeudoaromás 4-hidroxi-6-metil-2-piron (8. ábra, **1a**) hidrogénezése Pd katalizátoron cinkonidin jelenlétében 85%-os enantioszelektivitással eredményezte a megfelelő dihidropiron (**2a**) (*S*) enantiomerjét [24, 154]. A katalitikus és spektroszkópai eredmények alapján kialakult mechanisztikus modellt a 11. ábra mutatja be [75].

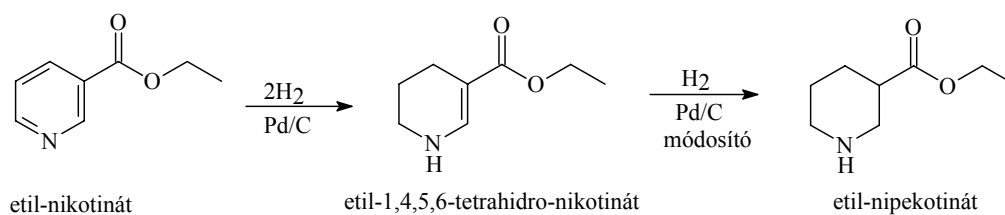


11. ábra A 4-hidroxi-6-metil-2-piron (1a) hidrogénezésében az enantiodifferenciálódásért felelős szubsztrátum-módosító kölcsönhatás.

Ebben a kétfogú módosító-szubsztrátum komplexben a cinkonidin bázikus nitrogénatomjának ($pK_a = 10.0$ [155]) és az **1a** savas hidroxilcsoportjának ($pK_a = 4,73$ [156]) kölcsönhatása döntő fontosságú. A további kísérletek a katalizátor alkalmazásának kiszélesítésére azonban felfedték, hogy néhány 2-piron származék hatékonyan hidrogénezhető a savas funkciós csoport nélkül is [157]. Például megfelelő reakciókörülmények között az **1a** hidroxilcsoportjának cseréje metoxicsoporra az **1b** vegyületben nem okozza az enantioszelektivitás elvesztését. Tehát a 12. ábrán bemutatott mechanizmus nem érvényes az **1b** hidrogénezésére. A reakciókörülmények, a hőmérséklet, nyomás és a szubsztrátum, oldószer és

katalizátor mennyiségeinek optimalizálásával 94%-os e.e.-vel állították elő a **2b** (*R*) enantiomerjét cinkonin jelenlétében Pd/TiO₂ katalizátoron [151]. Ez az eddig elért legnagyobb enantioszelektívitás királisan módosított Pd katalizátoron. A módszer kritikus pontja a kis szubsztrátum/katalizátor vagy szubsztrátum/módosító molarány. Míg 105 szubsztrátum/cinkonin molaránnyal 90%-os e.e.-t értek el, addig 2,1 molarány volt szükséges az e.e. 94%-ra való javításához.

Blaser és munkatársai etil-1,4,5,6-tetrahidro-nikotinát hidrogénezésében (12. ábra) dihidro-cinkonidinnel (HCD) módosított Pd/TiO₂ katalizátorral *N,N*-dimetil-formamid-víz 1:1 elegyében nyomnyi ecetsav jelenlétében 24% enantioszelektívítást értek el 10% konverzióánál [150].



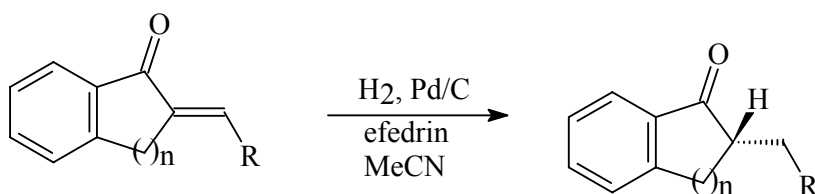
12. ábra Etil-nikotinát kétlépéses hidrogénezése.

Ez volt az első alkalom, hogy α,β -telítetlen észtert királisan módosított heterogén katalizátorral hidrogénezték számottevő enantioszelektivitással. Bemutatták, hogy az etil-nipekotinát enantioszelektív előállítását elviekben lehetséges. Noha az első hidrogénezési lépés problémamentes, az etil-1,4,5,6-tetrahidro-nikotinát erősen stabil C=C kötésének hidrogénezése igen nehéznek bizonyult. Mind a termelés, mind az e.e.-k túl kicsik preparatív alkalmazáshoz.

Exociklusos α,β -telítetlen ketonok hidrogénezésében cinkonidinnel módosított Pd korom katalizátorokat alkalmaztak és 54%-os enantiomerfelesleget értek el 2-benzil-benzoszuberon esetében toluolban [158].

2.3.3.2 *Efedrin alkaloiddal módosított Pd katalizátorok*

Efedrin alkaloid 19-36%-os enantioszelektivitást eredményezett néhány biciklusos α,β -telítetlen indanon- és tetralon-származék enantioszelektív hidrogénezésében Pd/C katalizátoron (13. ábra) [159].

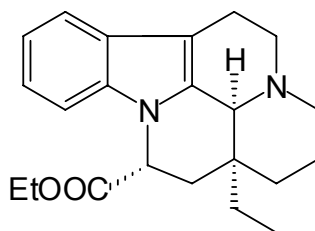


13. ábra α,β -telítetlen indanon- és tetralon-származékok hidrogénezése efedrin jelenlétében.

Érdekes módon a szubsztrátum *E* és *Z* izomerjei is ugyanazt az enantiomert eredményezték feleslegben, bár a reakció folyamán nem észleltek geometriai izomerizációt. A lehetséges magyarázat, hogy enolok is részt vesznek az enantiodifferenciálódás folyamatában.

2.3.3.3 *Vinka alkaloiddal módosított Pd katalizátorok*

A Kémiai Technológia Tanszéken α,β -telítetlen ketonok hidrogénezésében vinka és morfin típusú alkaloidok, mint királis katalizátormódosítók enantioszelektív hatását tesztelték [160]. Csak azok az alkaloidok megfelelőek, amelyek a hidrogénezés körülményei között stabilak, vagy ha mégis redukálódnak, akkor telített származékuknak csak egy sztereoizomere van, vagy a sztereoizomerek elválaszthatóak. Egy vinka alkaloid, a dihidroapovinkaminsav-etil-észter (DHVIN, 14. ábra) jelentős enantioszelektivitást eredményezett izoforon szén-szén kettős kötésének [161] hidrogénezésében.



14. ábra A (-)- α,α -dihidroapovinkaminsav-etil-észter.

Az alkaloid két epimere közül a (-)- α,α -dihidroapovinkaminsav-etil-észter (az etoxi-karbonilcsoport és a C16 szénatomon levő etilcsoport egyaránt ekvatoriális helyzetű, *cisz* izomer) enantioszelektív hatása jóval nagyobb, mint a (+)- α,β -dihidroapovinkaminsav-etil-észteré. A (-)-DHVIN jelenlétében 55%-os enantioszelektivitással keletkezik az (*R*)-(-)-dihidroizoforon, ugyanilyen körülmények mellett a (+)-DHVIN ugyanezt az enantiomert 10% feleslegben eredményezi. Ez a különbség a két molekula eltérő alakjával magyarázható. A *cisz* izomernél az etoxi-karbonilcsoport kölcsönhatásba tud lépni a katalizátor felületével, ami a módosító erősebb adszorpciójához vezet. A módosító szerepének tanulmányozásakor változtatták a módosító szerkezetét, amellyel bizonyították a dihidroapovinkaminsav-etil-észter molekula észtercsoportjának horgonyzó szerepét [92].

A legmegfelelőbb oldószer a metanol és előnyös egy gyenge sav, például ecetsav jelenléte. Ecetsavat adva a reakcióelegyhez (módosítóval megegyező mennyiségben) az e.e. és a reakciósebesség a kétszeresére nő. A reakcióban az optimális (-)-DHVIN mennyiség 0,3 mol% az izoforon mennyiségére számítva [161].

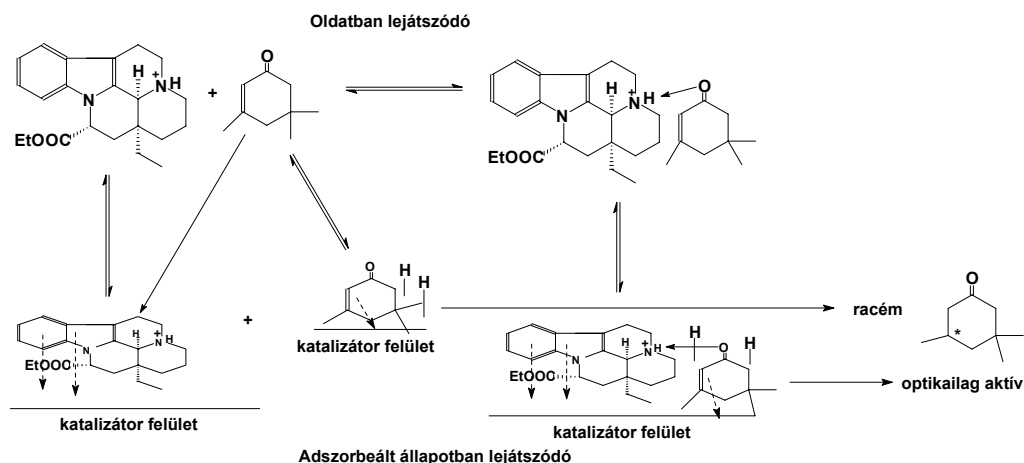
A katalizátor szerepének részletes vizsgálatakor kiderült, hogy az enantioszelektivitás nagy mértékben függ a katalizátor készítményétől és a hordozó típusától. Különböző hordozós Pd katalizátorokat teszteltek, amelyekkel a reakció enantioszelektivitása lényegesen eltérő volt, Pd/C és Pd/Al₂O₃ katalizátoron 10 %, Pd/TiO₂ katalizátoron 30 % [161]. A legnagyobb enantioszelektivitást Pd korom katalizátoron érték el (55%).

A szénhordozók tanulmányozásához különböző fajlagos felületű szeneket alkalmaztak katalizátorhordozóként [162]. Az aktív szén kezelésével új típusú hordozókat készítettek, amelyeknek felületi kémiája különbözött. A különböző redukációs módszerek a katalizátor készítésénél a katalizátor diszperzitását befolyásolták. A Pd/C katalizátorokkal végzett kísérletek eredményei alapján megállapították, hogy a katalizátor diszperzitása és a hordozó fajlagos felülete befolyásolja az enantioszelektivitást. Az optikai tisztaságnak kedvező volt a kis fajlagos felületű hordozó és a kis diszperzitású katalizátor. A szén felületi kémiája akkor van hatással az enantioszelektivitásra, amikor a katalizátor felületén nagy számban fordulnak elő karbonil-végcsoportok, amelyek versenyezhetnek a szubsztrátum karbonilcsoportjával a módosítóval való kötés képzésében.

SEM felvételekből kiderült, hogy a hordozós katalizátorok közül a kis fajlagos felületű Pd/TiO₂ katalizátor azért a legjobb, mert nem egy hordozós katalizátorról van szó, hanem a hordozó és a Pd fém mechanikus keverékéről [163]. Ez a Pd koromhoz hasonló szerkezettel rendelkezik és a jobb enantioszelektivitás ennek köszönhető.

A különböző redukálószerrel készített Pd korom katalizátorokat víz alatt tárolva kisebb enantioszelektivitást értek el, mint amikor a katalizátorokat levegőn szárították [164]. A levegőn szárított folyadékfázisú hidrogénezéssel készült Pd korom körülbelül ugyanakkora e.e.-t eredményezett, mint a víz alatt tárolt nátrium-formiátos redukcióval készült katalizátor. XPS mérések eredményei szerint a folyadékfázisú hidrogénezéssel készült Pd korom felületén a fémes Pd aránya körülbelül kétszerese a nátrium-formiáttal készült katalizátorénak, ennek megfelelően csak a felület 15%-a PdO.

A dihidroapovinkaminsav-etil-észter és az izoforon között oldatban kialakuló kölcsönhatásokat mutattak ki cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával. A módosító és a szubsztrátum molekula között oldatban kölcsönhatás jön létre és feltételezésük szerint együttes adszorpciójuk során királis környezetet eredményezve kötődnek meg a katalizátor felületen (15. ábra). Az aszimmetrikus indukció ebben a királis környezetben érvényesül és kapjuk az optikailag aktív terméket.



15. ábra Az enantiodifferenciálódás folyamata izoforon hidrogénezésében.

A királis módosító-szubsztrátum komplexnek a katalizátor felületén való megfelelő adszorpciója döntő fontosságúnak tűnik az enantiodifferenciálás folyamatában. Ezt bizonyítják a különböző szerkezetű katalizátorokkal elért változó enantioszelektivitás értékek is. Továbbá vizsgálták a katalizátoroknak kéntartalmú katalizátormérgekkel való módosításának hatását izoforon Pd korom katalizátoros hidrogénezésében [160]. Katalizátormérgeként szén-diszulfidot, tiofént és egy királis kéntartalmú molekulát, a Captoprilt használtak. Az eredmények alapján a katalizátor mérgezésének hatására nem változik a katalizátor-királis módosító-reaktáns kölcsönhatásával kialakult enantioszelektív hely jellege (enantioszelektivitás változatlan), csak a rendelkezésre álló katalizátor felület nagysága csökken (aktivitás csökken).

2.4 Izoforon diasztereoselektív hidrogénezése (S)-prolin jelenlétében

Diasztereoselektív hidrogénezésekben a főtermék konfigurációját a szubsztrátumban jelenlevő kiralitás centrum határozza meg. Ennek egyik megvalósítási módja, hogy 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 a

hidrogénezés során a diasztereoselektivitást. A királis segédanyag eltávolítása után a kapott termék optikailag aktív.

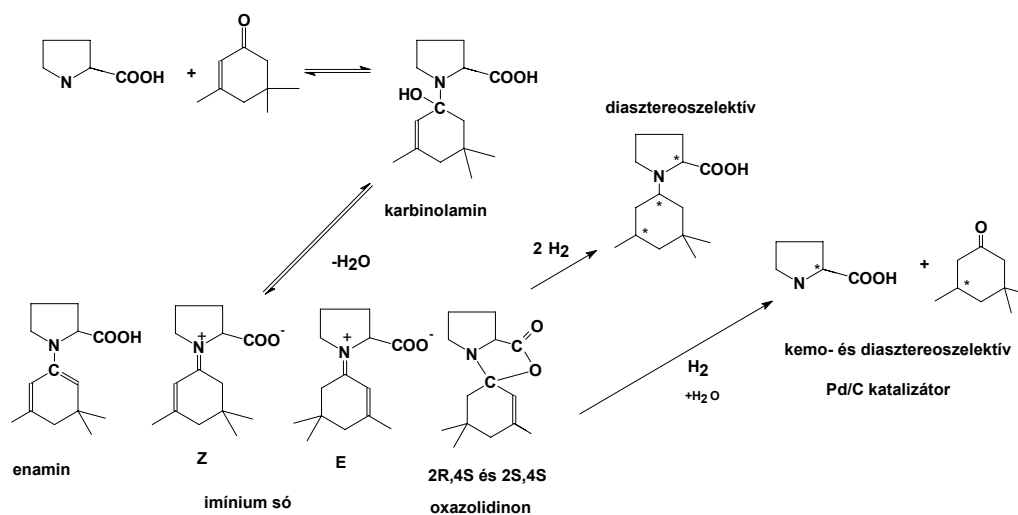
A Tanszéken tesztelt királis aminosavak közül enantioszelektív hatást az (*S*)-prolin adalékanyag mutatott α,β -telítetlen ketonok hidrogénezésében. Jelentős optikai hozamot izoforon hidrogénezésében értek el (60%) [165].

A szubsztrátum és a prolin oldatában lejátszódó folyamatok felderítésére NMR, IR és CD spektroszkópiás vizsgálatokat végeztek.

Az (*S*)-prolin és az izoforon etanolos oldatának CD (cirkuláris dikroizmus) spektrumában az összeöntés pillanatától számítva az idő függvényében egyre növekvő új elnyelési sáv jelent meg 286 nm-es maximummal. Ez arra utalt, hogy kémiai reakció játszódott le, amelyben egy királis vegyület keletkezett. A reprodukálhatóság feltétele volt az (*S*)-prolin/szubsztrátum oldat néhány perces forralása a hidrogénezés megkezdése előtt. Feltehetően a királis hozzátét és a szubsztrátum közötti kémiai reakció a forrás hőmérsékletén rövid idő alatt az egyensúlyi konverzióig lejátszódott. Az (*S*)-prolin mennyiségének az ekvimoláris arányig történő növelésével az optikai tisztaság növekedett.

Legnagyobb enantioszelektivitást metanolban értek el. A hidrogénezéseket vizes közegben végezve az enantioszelektív hatás megszűnt. Az (*S*)-prolinnal impregnált katalizátor nem eredményezett enantioszelektív hatást.

A kísérleti eredmények alapján feltételezték, hogy az (*S*)-prolin és az izoforon között az oldatban addíciós és kondenzációs reakció játszódik le (16. ábra).



16. ábra Izoforon diasztereoselektív hidrogénezése

Irodalmi analógiák alapján legvalószínűbb köztitermékek az oxazolidinon származékot tartották. Az addícióval keletkező karbinolamin, illetve az ebből vízvesztéssel képződő oxazolidinon már tartalmaznak aszimmetria centrumot.

A kondenzációs reakció termékének hidrogénezése diasztereoselektív redukció. A szubsztrátum és a prolin között lejátszódó reakciót többek között az alkilezett prolin (*N*-(3, 3, 5-trimetil-ciklohexil)-(*S*)-prolin sztereoizomerek keveréke) kinyerésével és azonosításával igazolták.

3. KÍSÉRLETI RÉSZ

3.1 Felhasznált anyagok

3.1.1 Reagensek

Az (*S*)-prolin-észterek és amidok szintézise során a Sigma-Aldrich Kft. által forgalmazott vegyületeket használtam fel:

Z-(*S*)-prolin (99%), 2-naftol (99%), 3-(2-amino-etil)-indol (triptamin, 99%), benzol-szulfonil-klorid (99%) és 4-dimetil-amino-piridin (DMAP, 99%) Fluka termékek, míg *N,N'*-diciklohexil-karbodiimid (DCC, 99%), 3-(2-hidroxi-etil)-indol (triptofol, 97%), 2-(2-naftil)-etanol (98%), és piridin (99%) Aldrich termékek.

A szintézisek és katalizátorkészítések során alkalmazott egyéb vegyszereket (sósav, nátrium-formiát, trifluor-ecetsav, nátrium-metilát, kálium-hidroxid, nátrium-szulfát, trietil-amin) a Chemolab Finomvegyszer Kft. szállította.

3.1.2 Oldószer

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

3.1.3 Hidrogénezés szubsztrátumai

Az izoforon Merck termék, míg az etil-piruvát Fluka termék. Mindkét vegyületet vákuumban desztilláltam felhasználás előtt.

3.1.4 Katalizátorok

A katalitikus reakciók során részben kereskedelmi forgalomban kapható katalizátorokat alkalmaztam (3. táblázat).

3. táblázat A felhasznált kereskedelmi forgalomban kapható katalizátorok.

Katalizátor	<i>D</i> (diszperzitás)	Gyártó
10% Pd/C Selcat (91)	0,55	Finomvegyszer Szövetkezet
5% Pd/Al ₂ O ₃	0,25	Aldrich
5% Pt/Al ₂ O ₃		Janssen
5% Pt/Al ₂ O ₃ hk		Johnson Matthey Co. (JMC)
5% Pt/Al ₂ O ₃ hk		Engelhard
5% Pt/C	0,36	Heraeus

A hk jelű 5% Pt/Al₂O₃ katalizátorokat alkalmazás előtt hőkezelttem egy üvegreaktorban 3 órán keresztül hidrogénáramban 400 °C-on, majd nitrogénáramban lehűtöttem.

3.2 Katalizátorok készítése

3.2.1 A Pd korom katalizátor készítése

6,0 g (18 mmol) kálium-[tetrakloro-palladát(II)]-ot feloldottam 100 ml vízben és forrás közben 5,0 g (74 mmol) nátrium-formiát kémiai redukálószer 20 ml vizes oldatát adtam hozzá. A szuszpenzió pH-ja bázikus volt (pH 11). A katalizátort leszűrtem és többször mostam desztillált vízzel. A kálium-[tetrakloro-palladát(II)]-ot palládium-dikloridból készítettem, ami a Reanal Finomvegyszergyár Rt. terméke. A Pd korom katalizátor diszperzitása 0,014.

3.2.2 A 10% Pd/TiO₂, 10% Pd/SiO₂ katalizátorok készítése

A számított mennyiségű katalizátor prekursor (K₂PdCl₄) az adott hordozó vizes szuszpenziójához adtam. Az oldat pH-ját kálium-hidroxid hozzáadásával 10-11 értékre állítottam be. A szuszpenziót 1 órán keresztül forraltam, majd nátrium-formiátot adtam a forrásban lévő elegyhez. Fél óra után a szuszpenziót lehűtöttem, a

katalizátort leszűrtem és többször mostam desztillált vízzel. A Pd/TiO₂ katalizátor diszperzitása 0,3, míg a Pd/SiO₂ katalizátor diszperzitása 0,1.

A katalizátorok **diszperzitását** TPD (termodeszorpció) készülékben H₂ kemiszorpcióján alapuló módszerrel mértem [163].

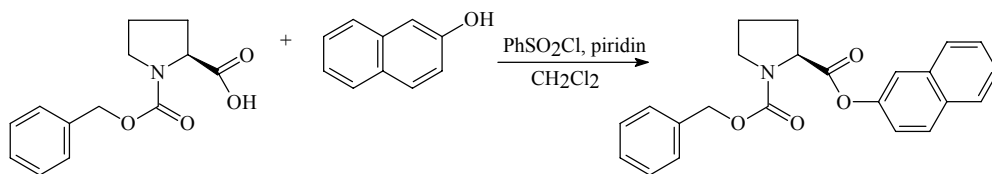
3.3 A királis módosítók

Az alkalmazott királis módosítók közül kereskedelmi forgalomban kapható a cinkonidin (Fluka, 98%) és az [*N*-(2-naftil)-(*S*)-prolinamid]-hidrogén-klorid (Fluka, 99%).

Az (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanolt, (*S*)- α,α -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanolt [166] és az (*S*)-2-(difenil-metil)-pirrolidint [167] Dr. Bitter István, a BME Szerves Kémiai Technológia tanszék professzora szintetizálta az irodalomban leírtak alapján.

3.3.1 A *Z*-(*S*)-prolin-(2-naftil)-észter előállítása

(17. ábra)



Az előállítás a [168] irodalomban leírt észter szintézissel analóg módon történt. 0,5 g (2 mmol) *Z*-(*S*)-prolin 2 ml vízmentes piridinnel készült oldatához kevertetés mellett 2 ml frissen készített 1 N benzol-szulfonil-klorid toluolban készült oldatát adtam 0 °C-on. A reakcióelegyet 15 percig kevertettem, majd 0,3 g (2 mmol) 2-naftolt adtam hozzá. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni és 20 órán keresztül kevertettem. 10 ml etil-acetát hozzáadása után a reakcióelegyet 1N sósavval, 2% vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mostam, nátrium-szulfáton szárítottam és vákuumban töményítve kaptam a nyersterméket. A

nyerstermék etanolból való átkristályosításával 0,15 g címszerinti vegyületet nyertem színtelen kristályos szilárd anyagként.

Termelés: 20%.

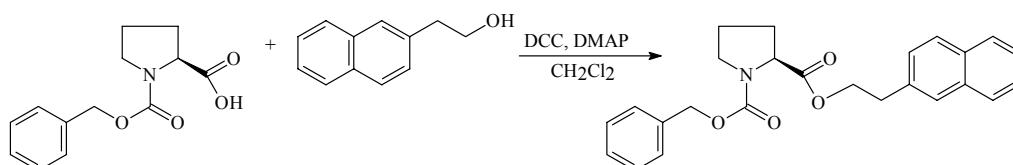
Olvadáspont: 105 °C, $[\alpha]_D^{20} = -88.2^\circ$ (c = 1, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum adatai (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2-2,4$ (m, 4H); 3,5-3,7 (m, 2H); 4,6-4,7 (m, 1H); 5,1-5,3 (m, 2H); 6,9 (d, 1H, Ar-H); 7,1-7,5 (m, 8H, Ar-H); 7,7-7,8 (m, 3H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrum adatai (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,1$ és $24,9$ (CH_2); 30,4 és 31,5 (CH_2); 46,9 és 47,5 (CH_2); 59,4 és 59,9 (CH); 67,5 és 67,7 (CH_2); 118,6 és 118,8 (Ar-CH); 121,1 és 121,3 (Ar-CH); 126,1 és 126,1 (Ar-CH); 126,9 és 127,0 (Ar-CH); 128,0 és 128,1 (Ar-CH); 128,2 és 128,4 (Ar-CH); 128,5 és 128,9 (Ar-CH); 128,9 és 129; 131,8 és 131,9 (Ar-C); 134,0 és 134,1 (Ar-C); 136,8 és 137,1 (Ar-C); 148,4 és 148,7 (Ar-C); 154,7 és 155,0 (CON); 171,8 és 171,9 (COO).

3.3.2 A *Z*-(*S*)-prolin-[2-(2-naftil)-etil]-észter előállítása

(18. ábra)



0,93 g (2,2 mmol) *N,N'*-diciklohexil-karbodiimid 10 ml vízmentes metiléndikloriddal készült oldatához 0,025 g (0,2 mmol) 4-dimetil-amino-piridint és 0,54 g (2,2 mmol) *Z*-(*S*)-prolint adtam szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetem, majd 0,34 g 2-(2-naftil)-etanol 5 ml vízmentes metiléndikloriddal készült oldatát csepegtettem hozzá és 69 órán keresztül kevertetem. A keletkezett *N,N'*-diciklohexil-karbamidot leszűrtem. A szűrletet 1N sósavval, 2% vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mostam, nátrium-szulfáton szárítottam és vákuumban töményítve kaptam a nyerstermékét. A nyerstermékét

hexánban eldörzsölve 0,3 g címszerinti terméket kaptam világos, kristályos szilárd anyagként.

Termelés: 37,5%.

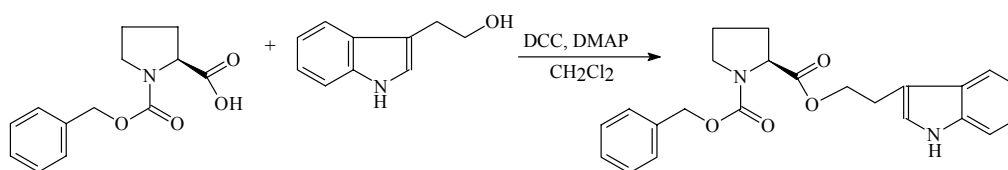
Olvadáspont: 85 °C, $[\alpha]_D^{20} = -49,5^\circ$ (c = 1, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum adatai (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,8-2,2$ (m, 6H); 2,9-3,1 (m, 2H); 3,4-3,6 (m, 2H); 4,3-4,5 (m, 1H); 5,0-5,2 (m, 2H); 7,2-7,3 (m, 7H, Ar-H); 7,3-7,4 (m, 3H, Ar-H); 7,7-7,8 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrum adatai (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 23,4$ és $24,2$ (CH_2); 29,9 és 30,9 (CH_2); 35,0 és 35,2 (CH_2); 46,4 és 46,9 (CH_2); 58,9 és 59,3 (CH); 65,2 és 65,2 (CH_2); 66,9 és 67,0 (CH_2); 125,5 és 125,6 (Ar-CH); 126,1 és 127,2 (Ar-CH); 127,3 és 127,3 (Ar-CH); 127,4 és 127,5 (Ar-CH); 127,6 és 127,9 (Ar-CH); 128,0 és 128,1 (Ar-CH); 128,2 és 128,4 (Ar-CH); 128,4 és 128,5 (Ar-CH); 132,3 és 132,3 (Ar-C); 133,5 és 133,6 (Ar-C); 135,0 és 135,2 (Ar-C); 136,6 és 136,7 (Ar-C); 154,3 és 154,4 (CON); 172,7 és 172,8 (COO).

3.3.3 A Z-(S)-prolin-[2-(3-indolil)-etil]-észter előállítása

(19. ábra)



Az előző észternél ismertetett eljárással állítottam elő. 0,32 g (2 mmol) triptofol és 0,54 g (2,2 mmol) Z-(S)-prolin kiindulási anyagokból 0,75 g címszerinti vegyületet kaptam viszkozus barna színű anyagként.

Termelés: 97%.

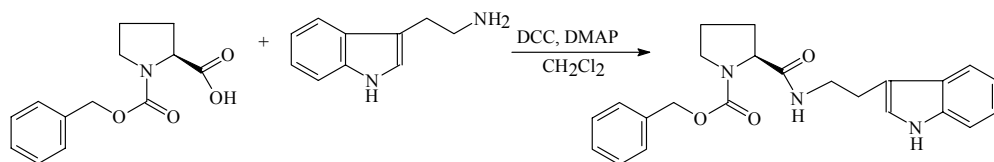
$[\alpha]_D^{20} = -42,2^\circ$ (c = 1, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum adatai (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,6-1,9$ (m, 6H); 2,8-3,0 (m, 2H); 3,4-3,5 (m, 2H); 4,0-4,3 (m, 1H); 4,9-5,1 (m, 2H); 6,8 és 6,95 (s, 1H, Ar-H); 7,0 és 7,1 (t, 2H, Ar-H); 7,2-7,3 (m, 6H, Ar-H); 7,4 és 7,5 (d, 1H, Ar-H); 8,0 (s, széles, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrum adatai (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 23,6$ és $24,4$ (CH_2); 30,0 és 31,1 (CH_2); 34,9 és 35,0 (CH_2); 46,6 és 47,1 (CH_2); 59,2 és 59,5 (CH); 65,1 és 65,3 (CH_2); 67,2 és 67,4 (CH_2); 111,3 és 111,4 (Ar-C); 111,8 és 111,9 (Ar-CH); 118,8 és 118,9 (Ar-CH); 119,5 és 119,6 (Ar-CH); 122,2 és 122,3 (Ar-CH); 122,3 és 122,4 (Ar-CH); 127,5 és 127,6 (Ar-C); 128,0 és 128,0 (Ar-CH); 128,1 és 128,1 (Ar-CH); 128,2 és 128,6 (Ar-CH); 136,3 és 136,4 (Ar-C); 136,8 és 136,9 (Ar-C); 154,5 és 155,1 (CON); 172,8 és 173,0 (COO).

3.3.4 Az *N*-[2-(3-indolil)-etil]-*Z*-(*S*)-prolinamid előállítása

(20. ábra)



A két előző észternél ismertetett eljárással állítottam elő. 0,32 g (2 mmol) triptamin és 0,54 g (2,2 mmol) *Z*-(*S*)-prolin kiindulási anyagokból 0,75 g címszerinti vegyületet kaptam barna színű kristályos szilárd anyagként.

Termelés: 97%.

Olvadáspont $90-95\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -28,6\text{ }^\circ$ ($c=1$, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum adatai (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,6-2$ (m, 6H); 2,8-3,0 (m, 2H); 3,3-3,6 (m, 2H); 4,3-4,4 (m, 1H); 5,0-5,1 (m, 2H); 6,9 és 6,9 (s, 1H, Ar-H); 7,2-7,3 (m, 8H, Ar-H); 7,5 (s, széles, NH); 7,6 és 7,7 (d, 1H, Ar-H); 8,2 (s, széles, NH).

^{13}C -NMR spektrum adatai (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,3$ és $22,9$ (CH_2); $27,8$ és $28,9$ (CH_2); $30,5$ és $31,2$ (CH_2); $46,6$ és $47,1$ (CH_2); $54,1$ és $55,3$ (CH_2); $61,2$ és $62,5$ (CH); $67,2$ és $67,4$ (CH_2); $110,3$ és $110,4$ (Ar-C); $111,7$ és $111,9$ (Ar-CH); $118,8$ és $118,9$ (Ar-CH); $119,7$ és $119,8$ (Ar-CH); $122,2$ és $122,3$ (Ar-CH); $122,3$ és $122,4$ (Ar-CH); $127,5$ és $127,6$ (Ar-C); $128,0$ és $128,0$ (Ar-CH); $128,1$ és $128,1$ (Ar-CH); $128,2$ és $128,6$ (Ar-CH); $136,3$ és $136,4$ (Ar-C); $136,8$ és $136,9$ (Ar-C); $154,5$ és $155,1$ (CON); $168,8$ és $169,0$ (COO).

3.3.5 A (-)-dihidroapovinkaminsav-etil-észter előállítása

Az apovinkaminsav-etil-észtert a Richter Gedeon Rt-től kaptuk, amelyet hidrogénezve állítottam elő a (-)-dihidroapovinkaminsav-etil-észtert ((-)-DHVIN, 14. ábra):

Az apovinkaminsav-etil-észter hidrogénezését metanolban, 6 bar hidrogénnyomáson, szobahőmérsékleten végeztem 1 dm^3 -es keverős autoklávban. A keletkező dihidroapovinkaminsav-etil-észter epimerek arányát, illetve a konverziót HPLC-vel határoztam meg. A hidrogénezés lejátszódása után a katalizátort kiszűrtem, a reakcióelegyet bepárooltam, majd a maradékot háromszoros mennyiségű etanolból átkristályosítottam. Az első frakció a (+)-dihidroapovinkaminsav-etil-észter volt 80 %-os tisztasággal. A második kristályfrakció a (-)-dihidroapovinkaminsav-etil-észtert tartalmazta 90 %-nál nagyobb feleslegben. Ismételt átkristályosítással mindkét epimernél 98 % feletti tisztaság érhető el.

A (-)-dihidroapovinkaminsav-etil-észter tulajdonságai:

optikai forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), olvadáspont: $100\text{-}102^\circ\text{C}$,
elemanalízis: C 74.9 %, H 8.0 %, N 7.9 % (elméleti: C 74.9 %, H 7.9 %, N 7.9 %).

3.4 Ultrahangos előkezelés

Az ultrahangos kezelést szobahőmérsékleten Realsonic RS-I6 (37 kHz, 50 W) ultrahangos fürdőben valósítottam meg. A reaktort a fürdő középpontjába helyeztem és az oldószer szintje a fürdő vízszintje alatt volt 3 cm-rel.

3.5 Katalitikus hidrogénezések

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

A légkörinél nagyobb nyomáson a reakciókat nyomásálló, mágneses keverővel ellátott (fordulatszám: 1100 min^{-1}), üvegbetétes, saválló acélból készült autoklávokban hajtottam végre:

- gyártó: Technoclave (Magyarország),
- térfogat: 50 és 100 cm^3 ,
- nyomástartomány: 1-60 bar.

A hidrogénezések során először bemértem a készülékbe az oldószerrel nedvesített katalizátort, amihez hozzámértem az adott szubsztrátumot és a királis módosítót a megfelelő oldószerben feloldva. A hidrogénezések megkezdése előtt a készüléket nitrogénnel, majd hidrogénnel öblítettem át. Azért, hogy a katalizátor felületén az egyensúlyok maradéktalanul beálljanak, azaz a reakciók reprodukálhatóak legyenek, 5 percig nitrogén atmoszféra alatt kevertettem az elegyet a hidrogénnel történő öblítés, majd az azt követő feltöltés előtt. A nyomás alatti hidrogénezéseket 50 baron és szobahőmérsékleten hajtottam végre. A redukció befejeztével a készüléket nitrogénnel háromszor átöblítettem és mintát vettem.

Az [*N*-(2-naftil)-(*S*)-prolinamid]-hidrogén-klorid alkalmazásakor a szabad bázis felszabadításához trietil-amint adtam a reakcióelegyhez.

3.6 A termékek vizsgálata

Gázkromatográfia

A hidrogénezési reakciók megvalósítása után a termék összetételét gázkromatográfias mérésekkel határoztam meg.

A méréseket Supelco BETA DEX™ 120 kapilláris kolonnával felszerelt Fractovap készülékkel végeztem lángionizációs detektorral. Etil-piruvát hidrogénezésének termékét 70-90 °C-on, izoforont tartalmazó reakcióelegyet 110-160 °C-on elemeztem. A kromatogramok felvétele és kiértékelése Chromatography Station for Windows CSW32® (DataApex Ltd., 2001, Prága) programcsomaggal történt.

Az enantiomerfelesleg értékeket (e.e.) az alábbi képlet alapján számítottam:

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

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

NMR spektroszkópia

A szintetizált módosítók ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumait a BME Általános és Analitikai Kémia Tanszékén Bruker DRX 500 NMR-készüléken vették fel, CDCl_3 oldószerben.

Forgatóképesség-mérés

Az optikai forgatóképességet a BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékén Perkin-Elmer 241 Automatic Polarimeter készülékkel mértem a Na D vonalán, 20 °C-on (küvetta-hossz: 10 cm, $c=1$, MeOH).

Cirkuláris dikroizmus spektroszkópia

Az *(S)*- α,α -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol metanolos oldatának és izoforonnal készült elegyének CD spektrumait a BME Fizikai Kémiai Tanszékén vették fel D JASCO J-810 készüléken (küvetta-hossz: 1 cm).

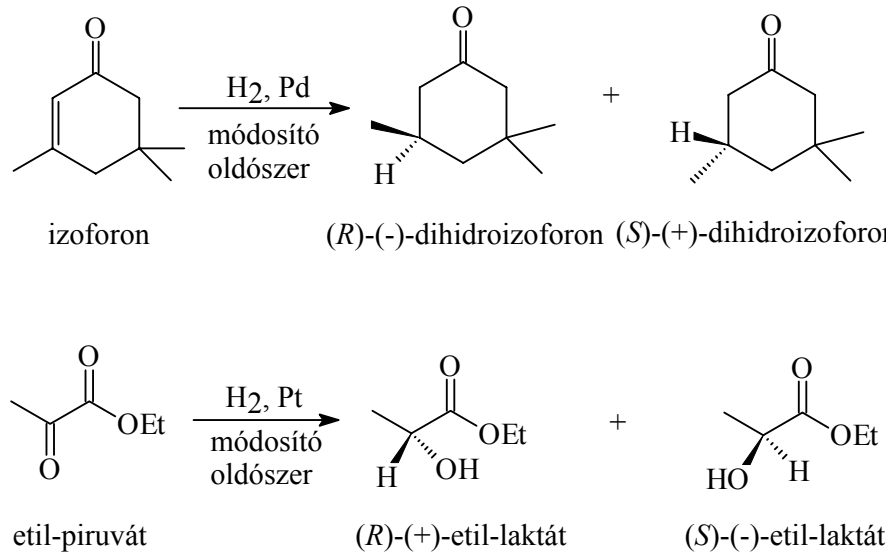
3.7 Molekulamodellelési számítások

A hidrogénezések sztereokémiai eredményeinek értelmezéséhez *ab initio* elméleti kémiai számításokat végeztem Gaussian 98 [169] programcsomaggal.

A királis módosítók, az izoforon és a feltételezésünk szerinti izoforon és királis módosítók kölcsönhatásából keletkezett adduktok szerkezetét Hartree-Fock módszerrel, 6-31G** bázist használva optimalizáltam. Az optimális geometriákhoz tartozó energiaértékeket feljegyeztem.

4. Kísérleti eredmények és értékelésük

Kísérleti munkám során két modellreakcióval foglalkoztam: izoforon szén-szén kettős kötésének és etil-piruvát karbonilcsoportjának enantioszelektív hidrogénezésével (21. ábra).

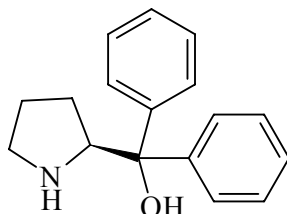


21. ábra Izoforon és etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezése.

Célkitűzésem az volt, hogy új, hatásos királis módosítókat alkalmazzak, részletesen tanulmányozzam ezeket a rendszereket és vizsgáljam a lehetséges módosító-szubsztrátum-kölcsönhatásokat. Továbbá magyarázatot kerestem arra a jelenségre, hogy amennyiben a Pd korom katalizátorok felületén levő oxidréteg redukciója a módosító és a szubsztrátum jelenlétében megy végbe, ez előnyös az enantioszelektivitásra.

4.1 Pirrolidin-metanol származékok alkalmazása királis módosítóként

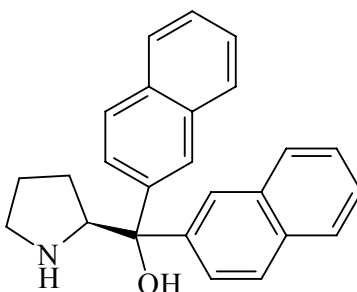
Az (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol (DPPM, 22. ábra) prokirális ketonok, például acetofenon és pinakolon homogén, enantioszelektív katalitikus redukciójában alkalmazzák ligandumként [169-172].



22. ábra Az (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol (DPPM) szerkezete.

A királis molekula megfelel az enantioszelektív heterogén hidrogénezésekben alkalmazott módosítók ma elfogadott szerkezeti követelményeinek, azaz rendelkezik olyan funkciós csoporttal, például a bázikus nitrogénatommal, amely kölcsönhatásba tud lépni a szubsztrátummal, és aromás gyűrűvel, amely horgonyzó csoportként a királis módosító adszorpcióját segíti elő a katalizátor felületén. Továbbá a molekula ugyanazzal a kiralitáscentrummal rendelkezik mint az (*S*)-prolin, amely kiváló királis adalékanyag aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezésekben.

Ahogy az irodalmi részből is kiderült, a kiterjedtebb kondenzált aromás gyűrűvel rendelkező királis módosító előnyös az enantioszelektivitásra, azaz például egy antracén gyűrűvel rendelkező királis módosító jobb e.e.-t eredményezett, mint a naftilcsoportot tartalmazó módosító. Ezért a hatékonyság növelése céljából előállítottuk a két fenil gyűrű helyett két naftilcsoporttal rendelkező származékot, az (*S*)- α,α -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol (DNPM, 23. ábra).



23. ábra Az *(S)*- α,α -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol (DNPM) szerkezete.

A DPPM és DNPM királis molekulák hatását izoforon és etil-piruvát hidrogénezésében teszteltem, optimalizáltam a reakciókörülményeket és választ kerestem az enantiodifferenciálódás kialakulására.

4.1.1 Izoforon hidrogénezése

A DPPM és DNPM királis molekulák jelenlétében izoforon C=C kötésének hidrogénezésekor az *(S)*-(+)-dihidroizoforon keletkezett feleslegben.

4.1.1.1 Oldószer hatása az enantioszelektivitásra

A DPPM és DNPM királis vegyületeket különböző oldószerekben teszteltem (4. táblázat).

4. táblázat Oldószeres hatása a konverzióra és az enantioszelektivitásra DPPM és DNPM jelenlétében.

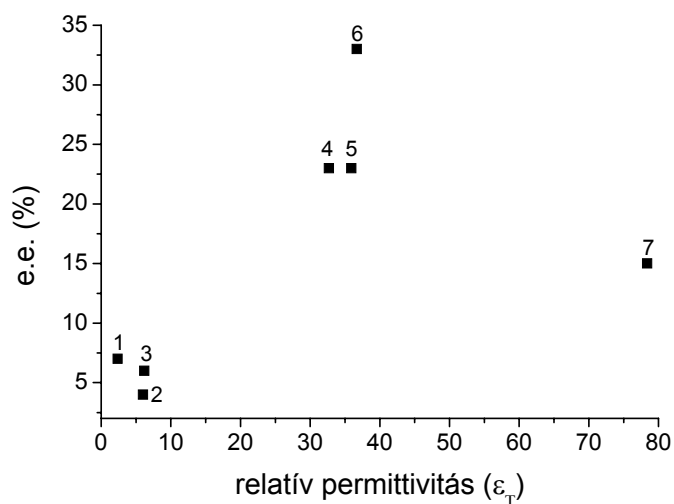
Oldószer/ Módosító	Konverzió (%)		e.e. (%)	
	DPPM	DNPM	DPPM	DNPM
MeOH	100	42	23	20
DMF	100	69	33	25
ACN	100	80	23	15
Toluol	100	70	14	8
H ₂ O	92	58	14	9

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,14 mmol módosító, 0,05 g Pd korom, 10 ml oldószer, p=50 bar, T=25 °C, reakcióidő 4 óra.

Mindkét módosító esetében a legjobb oldószernek a poláris, aprotikus *N,N'*-dimetil-formamid (DMF) bizonyult. DPPM esetében DMF-ben 33% e.e.-t értem el, ami 10%-kal több mint a metanollal (MeOH) és acetonitrillel (ACN) elért optikai tisztaság. Mind az apoláris toluol, mind az erősen poláris víz alkalmazása kis enantioszelektivitáshoz vezetett.

A két naftilcsoporttal rendelkező módosító (DNPM) körülbelül 3-8 %-kal kisebb optikai tisztaságot eredményezett, mint a két fenilcsoportot tartalmazó DPPM. Itt is kifejezésre jutott, hogy a módosított reakciók lassúbbak a módosítatlan reakcióknál. A DNPM nagyobb mértékben csökkentette a reakciósebességet, mint a DPPM.

Mivel az enantioszelektivitást lényegesen befolyásolja az oldószer típusa, polaritása, a DPPM jelenlétében elért enantiomerfeleslegeket a relatív permittivitás (ϵ_T) függvényében ábrázoltam (24. ábra).



24. ábra Az enantiomerfelesleg és az oldószer relatív permittivitása közötti összefüggés izoforon hidrogénezésében DPPM jelenlétében.

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 10 ml oldószer, 0,14 mmol DPPM. Oldószer: toluol (1), etil-acetát (2), ecetsav (3), metanol (4), acetonitril (5), *N,N'*-dimetil-formamid (6) és víz (7).

Az ábrából kiderült, hogy az oldószernek van optimális polaritás tartománya, ami körülbelül $\epsilon_T=30-40$. Ezért az enantioszelektivitás növelésének céljából különböző polaritású oldószerkeverékeket vizsgáltam (5. táblázat).

5. táblázat Oldószerkeverégek hatása az enantioszelektivitásra.

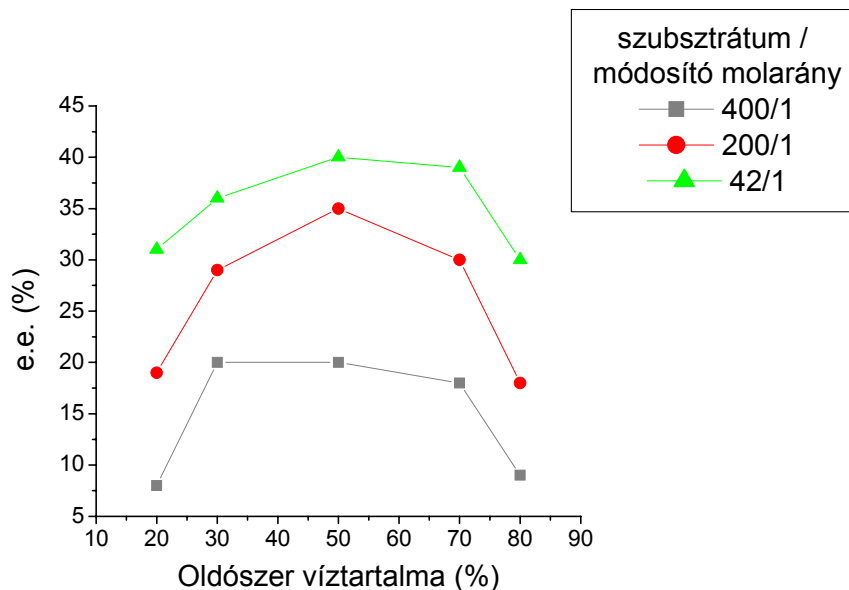
Oldószerkeverék	Oldószer komponensek térfogataránya	Konverzió (%)	e.e. (%)
MeOH-H ₂ O	1:1	100	42
DMF-H ₂ O	1:1	100	20
ACN-H ₂ O	1:1	100	13
DMF-MeOH	1:1	75	30
DMF-MeOH-H ₂ O	1:1:2	100	33
Toluol-MeOH	1:1	96	22
ACN-DMF	1:1	100	28

Reakciókörülmények 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 10 ml oldószer, 0,14 mmol DPPM, reakcióidő 4 óra.

Azáltal, hogy a reakció oldószerének polaritását megnöveltük, például a toluol egy részének metanolra való cserélésével, az e.e. megnőtt. Nem volt jelentős változás a termék optikai tisztaságában a metanol, acetonitril és *N,N'*-dimetil-formamid kombinálásakor. Metanolhoz vizet adva viszont az enantioszelektivitás közel a kétszeresére nőtt. A víz jelenléte azonban csökkenést eredményezett a DMF-víz 1:1 és ACN-víz 1:1 rendszerekben. Itt meg kell jegyezni, hogy az izoforon nem oldódik vízben és két fázis volt jelen a reakció alatt.

Mivel a MeOH-víz elegy jó hatással volt az e.e.-re DPPM alkalmazásakor, vizsgáltam DNPM esetében is. Itt azonban a víz jelenléte nem befolyásolta az enantioszelektivitást, 21%-os e.e. és 40%-os konverzió volt a reakció eredménye.

A víz hatásának részletesebb tanulmányozása végett széles tartományban megvizsgáltam a metanol víztartalmát (10-80%) különböző DPPM koncentrációknál (25. ábra).



25. ábra A MeOH-víz oldószer elegy összetételének hatása az enantioszelektivitásra. Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 10 ml MeOH-víz, p=50 bar, T=25 °C, konverzió 100%.

Optimális oldószernek a víz, metanol 1:1 elegy bizonyult mindhárom szubsztrátum/módosító molaránynál. Már kevés vizet adva a metanolhoz lényeges

növekedés tapasztalható az enantioszelektivitásban. Az optimális víztartalom felett a termék optikai tisztasága a víztartalom növelésével kisebb mértékben csökkent.

Mivel a DMF-víz 1:1 elegy nem kedvezett a reakció enantioszelektivitásának, a továbbiakban megvizsgáltam különböző víztartalmú DMF-víz elegyek hatását az e.e.-re (6. táblázat).

6. táblázat A DMF víztartalmának hatása az enantioszelektivitásra.

Víztartalom (%)	e.e. (%)
10	35
20	30
70	17
80	15

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 0,14 mmol DPPM, 10 ml DMF-víz, konverzió 100%.

A víz jelenléte a reakcióelegyben jelentős hatással volt az enantioszelektivitásra DMF esetében is. Kis mennyiségű víz (10%) hozzáadásakor az enantioszelektivitás még nem változott szignifikánsan, kis mértékben (~2%) még nőtt is. 20% víztartalomnál nagyobb mennyiségű víz hatására azonban az enantioszelektivitás jelentősen lecsökkent (33%-ról 15%-ra) és a csökkenés mértéke arányos volt az oldószer víztartalmával.

Az eredményekből kitűnik, hogy a víz jelenléte nagyon fontos. Azt gondolom, hogy a solvatációs hatások döntő szerepet játszanak az enantiodifferenciálódás folyamatában. Hasonló jelenségeket figyeltek meg más rendszereknél is, amelyeket részletesen ismertettem az irodalmi részben.

4.1.1.2 Adalékok hatása az enantioszelektivitásra

Más aszimmetrikus hidrogénezésekben kedvező hatást kifejtő savas és bázikus adalékokat a királis módosítókkal sztöchiometrikus mennyiségben adtam a reakcióelegyhez és vizsgáltam hatásukat (7. táblázat).

7. táblázat Sav és bázis adalékok hatása az enantioszelektivitásra.

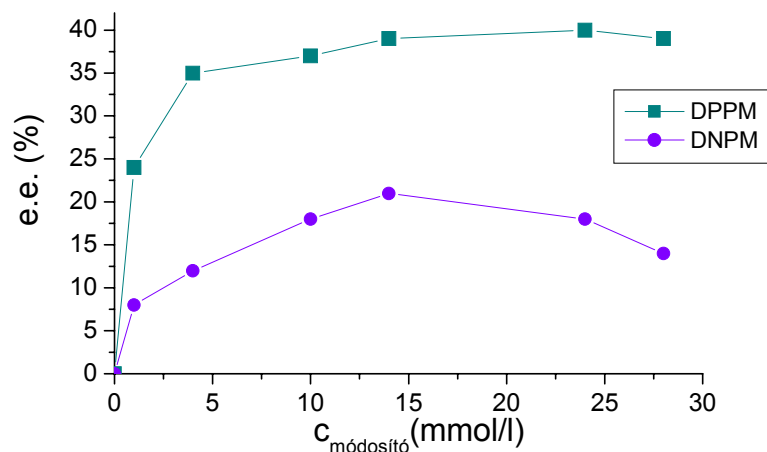
Oldószer	Adalék	Konverzió (%)		e.e. (%)	
		DPPM	DNPM	DPPM	DNPM
MeOH	AcOH	80	96	18	8
MeOH	CF ₃ COOH	100	65	12	3
ACN	CF ₃ COOH	77	100	18	1
MeOH	NaOMe	94	-	10	-

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 10 ml oldószer, 0,14 mmol DPPM, 0,05 mmol DNPM, 0,14 mmol adalék, p=50 bar, T=25 °C. Reakcióidő 4 óra.

Mind a bázis, mind a sav jelenléte csökkentette az optikai tisztaságot. A hatás nagysága a sav erőségétől függött. Az erősebb trifluor-ecetsav nagyobb mértékű csökkenést idézett elő, mint az ecetsav. Az adalékok a reakciósebességet is lecsökkentették. Feltételezhető, hogy ebben a rendszerben az enantiodifferenciálódás folyamata lényegesen eltérő az irodalmi részben ismertett enantioszelektív hidrogénezésektől, ahol a sav vagy bázis adalék hatása jó hatással volt az e.e.-re.

4.1.1.3 A módosító koncentrációjának hatása a termék optikai tisztaságára

Az optimális módosító mennyiség meghatározásához különböző módosító koncentrációk függvényében ábrázoltam a DPPM és DNPM királis módosítók jelenlétében elért enantiomerfeleslegeket (26. ábra).



26. ábra Az enantioszelektivitás alakulása a módosító mennyiségének a függvényében. Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 10 ml MeOH-víz 1:1, T=25°C, p=50 bar. Reakcióidő 4 óra.

Mindkét módosító jelenlétében a reakciókat MeOH-víz 1:1 oldószerkeletben hajtottam végre. Az enantiomerfelesleg telítési görbe szerint változott mindkét módosító koncentrációjának függvényében.

DPPM esetében az enantioszelektivitás fokozatosan nőtt a módosító mennyiségének növelésével és a szubsztrátumra vonatkoztatva 1,4 mol %-nál elérte a maximumot. A módosító koncentrációját tovább növelve az e.e. nem változott.

DNPM esetében is az optimális DNPM/izoforon arány 1,4 mol %. E molarány felett az optikai tisztaság enyhén csökkent. A maximumon a DPPM 19-20 %-kal nagyobb e.e.-t biztosított, mint a DNPM. Összehasonlítva más módosítók naftil-, kinolil- vagy indolil-csoportjaival, a két fenilcsoport kevésbé erős horgonyzó hatást tud kifejteni a fémfelületen. Ezért feltételeztük azt, hogy a két naftilcsoportot tartalmazó DNPM módosító erősebb horgonyzó hatást tud kifejteni és ezáltal jobb enantioszelektivitást eredményez. Ezzel szemben ez a módosító kisebb optikai tisztaságot eredményezett. Véleményem szerint az ugyanazon a szénatomon levő két naftilcsoport térkitöltése túl nagy, ami gátolja a módosító kölcsönhatását a fémfelülettel.

4.1.1.4 A katalizátor hatása az enantioszelektivitásra

Vizsgáltam a katalizátor mennyiségének hatását az enantioszelektivitásra és a konverzióra DPPM és DNPM módosítók jelenlétében (8. táblázat).

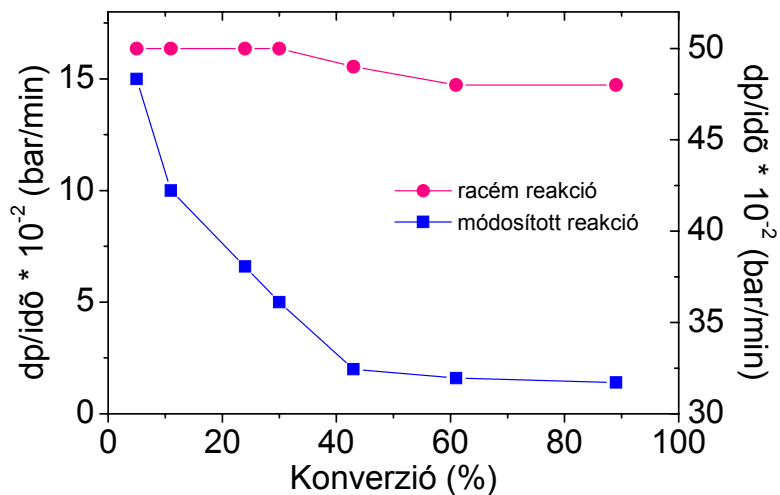
8. táblázat A Pd korom katalizátor mennyiségének hatása az e.e.-re és a konverzióra.

Pd korom mennyisége (g)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)		e.e. (%)	
		DPPM	DNPM	DPPM	DNPM
0,05	2	100	90	39	8
0,025	4	100	93	39	5
0,015	4	96		35	

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 10 ml MeOH-H₂O 1:1, 0,14 mmol DPPM, 0,014 mmol DNPM, p=50 bar, T=25 °C. Reakcióidő 4 óra.

A DNPM jelenlétében megvalósított reakciók az optimálisnál kevesebb királis módosítót tartalmaztak, mivel már ez a mennyiség is jelentősen lecsökkentette a konverziót. Az optikai tisztaságot azonban a katalizátor mennyiségének változtatása nem befolyásolta. Csak egy kis szelektivitás csökkenés volt észlelhető nagyon kis katalizátor mennyiségnél. Ez azt jelenti, hogy az enantiodifferenciálódás nem csak az aktív fémfelület által befolyásolt jelenség.

A reakciósebesség arányos volt a bevitt katalizátor mennyiségével. Ennek alapján a kémiai reakció tűnik a sebesség-meghatározó lépésnek. Ezért a módosítatlan és a DPPM-mel módosított reakciók sebességét tanulmányoztam a konverzió függvényében (27. ábra).



27. ábra A DPPM-mel módosított és módosítatlan reakciók sebességének összehasonlítása. Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 0,14 mmol módosító, 10 ml MeOH-víz 1:1 , T=25°C, p=50 bar.

Az eredmények alapján a módosítatlan reakció nulladrendű, feltételezhetően diffúzió kontrollált. Standard reakciókörülmények mellett a módosított reakció hidrogénfogyasztásának kezdeti sebessége 3,3-szor volt kisebb (0,15 és 0,5 bar H₂/perc), mint a módosítatlan reakció sebessége.

Mivel a tapasztalatok szerint a katalizátor típusa befolyásolja az enantioszelektivitást, a legmegfelelőbb katalizátor kiválasztásához különböző hordozós katalizátorokat próbáltam ki DPPM jelenlétében (9. táblázat).

9. táblázat A katalizátor hordozó hatása az enantioszelektivitásra és a konverzióra DPPM királis módosító jelenlétében.

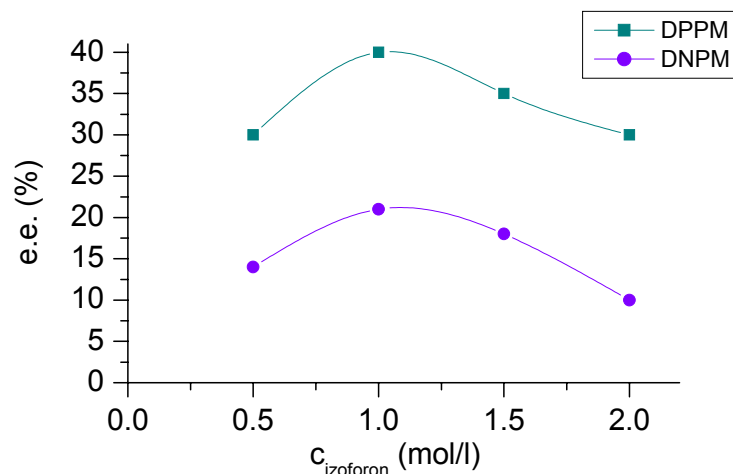
Katalizátor	Diszperzitás	Konverzió^a (%)	e.e. (%)
Pd/C ^b	0.55	100	5
Pd/Al ₂ O ₃	0.25	20	10
Pd/SiO ₂	0.1	20	22
Pd/TiO ₂	0.3	100	33
Pd/TiO ₂ ^d	0.3	100	32

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,1 g katalizátor, 0,14 mmol módosító, 10 ml MeOH-H₂O 1:1, T=25°C, p=50 bar, ^a4 óra reakcióidő után, ^bp=1 bar, ^c0,05 g Pd korom, ^d 0,15 g Pd/TiO₂, DMF- H₂O 9:1.

Az elvárásoknak megfelelően az elért enantiomerfelesleg értékek változtak a katalizátorhordozó típusától függően. A Pd korommal elért értéknél (e.e.~42%) egyik hordozós katalizátor sem adott jobb eredményt. A hordozós katalizátorok közül legjobbnak a Pd/TiO₂ bizonyult, mivel ez a katalizátor SEM felvételek szerint Pd korom és a hordozó mechanikai keverékéhez hasonlít és a benne lévő fémrészecskék szerkezete hasonló a Pd koroméhoz [163]. A Pd/C katalizátor volt a legaktívabb, de a legkisebb optikai tisztaságot vele értem el. A Pd/Al₂O₃ és a Pd/SiO₂ aktivitása megegyezett, de az utóbbi nagyobb enantioszelektivitást indukált.

4.1.1.5 A szubsztrátum koncentrációjának hatása az enantioszelektivitásra

Vizsgáltam a szubsztrátum koncentrációjának hatását az optikai tisztaságra (28. ábra). Mindegyik reakcióban a királis módosító/szubsztrátum mólarány az optimális 1,4 mol% volt.

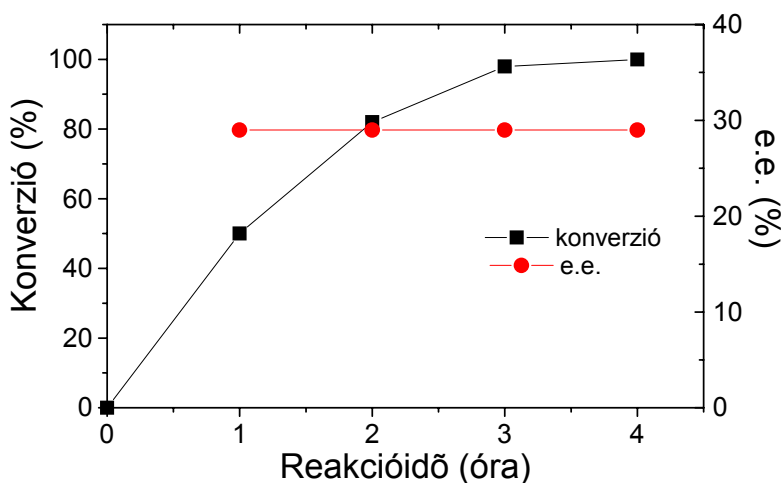


28. ábra A szubsztrátum koncentrációjának hatása az enantioszelektivitásra DPPM és DNPM királis módosítók jelenlétében. Reakciókörülmények: 0,05 g Pd korom, 10 ml MeOH-víz 1:1 , izoforon/módosító 1,4 mol%, $T=25^{\circ}\text{C}$, $p=50$ bar. Konverzió 100%.

A szubsztrátum koncentrációjának 0,5-2 mol/l tartományban nincs jelentős hatása az enantioszelektivitásra. Egy enyhe optimum van 1 mol/l izoforon koncentrációnál. A maximum felett a szubsztrátum koncentrációjának növelése az enantiomerfelesleg csökkenéséhez vezetett DNPM esetében, de ez a csökkenés kisebb mértékű volt DPPM alkalmazásakor.

4.1.1.6 Az enantioszelektivitás alakulása a reakció előrehaladtával

Mivel gyakorlati szempontból nagyon fontos, hogy a reakció során hogyan változik a termék optikai tisztasága, vizsgáltam az e.e. és a konverzió alakulását a reakcióidő függvényében (29. ábra).



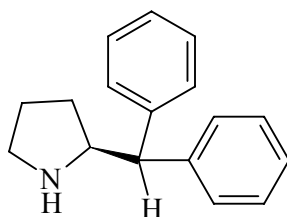
29. ábra A konverzió és az e.e. alakulása a reakcióidő függvényében.

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,14 mmol DPPM, 0,05 g Pd korom, 10 ml MeOH-víz 1:1 T=25°C, p=50 bar.

Az enantioszelektivitás nem változott a reakció során. Az eredmények azt mutatják, hogy a Pd korom-DPPM rendszer stabilan működik ezen reakciókörülmények között.

4.1.1.7 Az (S)-2-(difenil-metil)-pirrolidin

A szintetikus DPPM és DNPM királis vegyületek és a DHVIN és cinkonidin között hasonlóságok vannak, mint a bázikus nitrogénatom merev királis környezetben és az aromás rendszer. Feltételezhető, hogy a bázikus, szekunder nitrogénatom a kevésbé flexibilis gyűrűben felelős a szubsztrátummal való kölcsönhatásért. Mivel azonban a DPPM és DNPM rendelkezik az aminocsoport mellett hidroxilcsoporttal, ahogy a cinkonidin is, felmerül a kérdés, hogy vajon a szubsztrátum-módosító kölcsönhatásban a hidroxilcsoportnak van-e szerepe. Ezért előállítottuk az (S)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol hidroxilcsoporttal nem rendelkező származékát, az (S)-2-(difenil-metil)-pirrolidint (DPMP, 30. ábra).



30. ábra Az (S)-2-(difenil-metil)-pirrolidin (DPMP) szerkezete.

A DPMP hatását azokban az oldószerekben teszteltem, amelyek a DPPM és DNPM esetében kedvezőek voltak (10. táblázat).

10. táblázat Izoforon hidrogénezésében elért enantiomerfelesleg (S)-2-(difenil-metil)-pirrolidin alkalmazásakor.

Oldószer	e.e. (%)
MeOH	11,5
MeOH+AcOH ^a	5 (<i>R</i>)
MeOH-víz 1:1	7,5
DMF	18

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 0,14 mmol DPMP, 10 ml oldószer, T=25°C, p=50 bar, reakcióidő 4 óra, konverzió 100 %, ^a0,14 mmol ecetsav.

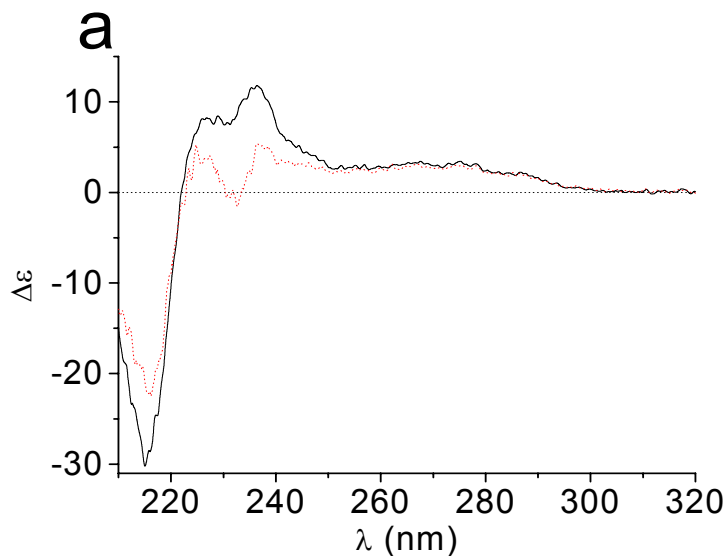
A hidroxilcsoporttal (DPMP) nem rendelkező királis módosítóval körülbelül feleakkora enantioszelektivitást értem el, mint a DPPM-mel. Mivel a két molekula között az egyetlen különbség a hidroxilcsoport, feltételezhető, hogy ez a csoport szerepet játszik a módosító-szubsztrátum kölcsönhatás kialakulásában, ami „kétfogú” lehet, ha a második kölcsönható csoport is megvan.

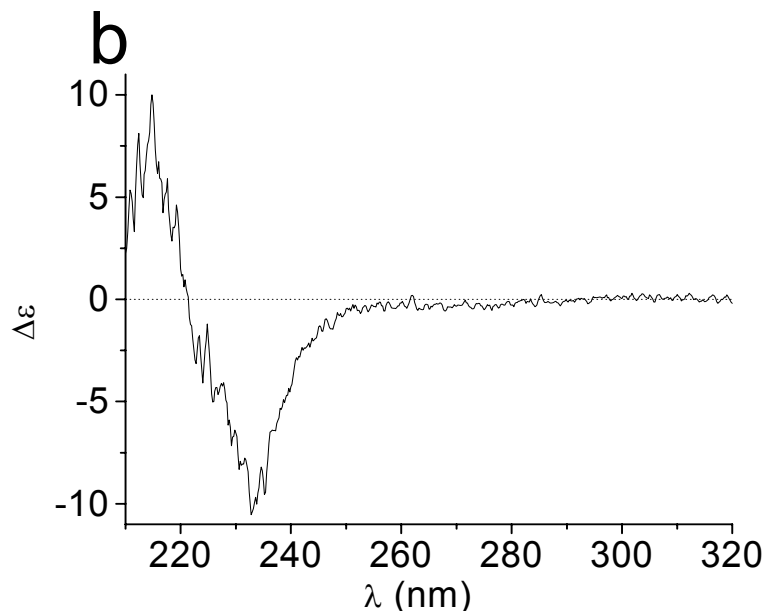
Ecetsavat adva a reakcióelegyhez érdekes módon az enantioszelekció iránya megfordult és az (*R*)-(-)-dihidroizoforon keletkezett. Ez is arra utal, hogy más a kölcsönhatás, s így a reakció mechanizmusa is a DPPM és a DPMP jelenlétében.

4.1.1.8 A módosító-szubsztrátum kölcsönhatás kimutatása cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával

Differenciál spektrumok generálása igen érzékeny módszer a változások detektálására és meghatározására a cirkuláris dikroizmus spektrumban. A spektrum változása kapcsolatban lehet a kromoforral, az oldószer perturbációval vagy egy kémiai reakcióval bekövetkező változással.

Mivel feltételezhető, hogy a módosító és a szubsztrátum között oldatban kölcsönhatás alakul ki, ennek igazolására felvettük a DNPM királis módosító CD spektrumát metanolos oldatban ($c = 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$), majd a DNPM és izoforon elegyének spektrumát (DNPM/izoforon koncentráció = $10^{-5}/10^{-4} \text{ mol/dm}^3$) ugyancsak metanolban (31(a) ábra). Végül a két spektrumból differenciál spektrumot képeztünk (31(b) ábra).





31. ábra DNPM-izoforon kölcsönhatás kimutatása cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával.

a. DNPM (—), DNPM - izoforon (····) CD spektrumok.

b. Differenciál spektrum: 1/10 molarányú DNPM-izoforon CD spektrumából kivonva a DNPM CD spektruma.

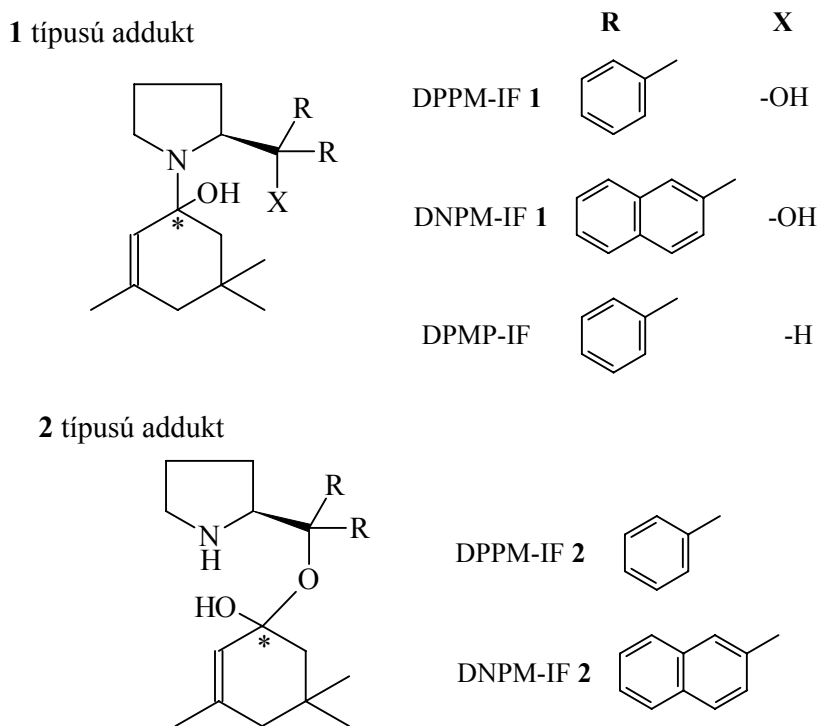
Ez a módszer nem volt alkalmazható a DPPM módosító esetében, mivel az izoforon abszorbananciája 10^{-5} mol/dm³ koncentrációnál 1, míg a módosító adekvát jelet ($A \sim 0,8$) csak 10^{-3} mol/dm³ koncentrációnál ad. A szubsztrátumot és a módosítót egyenlő mennyiségben elegyítve a felvett spektrum túl zajos volt.

A DNPM CD spektruma 210-320 nm tartományban pozitív Cotton effektus jelenlétét mutatja, amelynek a 230-240 nm tartományban vibrációs finom szerkezete van. A spektrumban egy intenzívebb negatív Cotton jel is megjelenik 215 nm-hez közel. Mindkét Cotton effektus az aromás átmeneteknek köszönhető, mivel csak az aromás gyűrűk nyelnek el 200 nm felett. A DNPM oldatához feleslegben adva izoforont, a jelek intenzitása és a pozitív Cotton jel alakja megváltozott. Ezek az eltérések jól megfigyelhetők differenciál spektrum készítésével. A differenciál spektrumban megjelent egy negatív és egy pozitív Cotton jel. Ezeknek a megjelenése

utal a DNPM és izoforon közötti kölcsönhatásra. A módosító és a szubsztrátum között létrejött kölcsönhatás ugyanis befolyásolja a módosító eredeti elektronátmeneteit.

4.1.1.9 Szubsztrátum-módosító kölcsönhatás molekulamodellezése

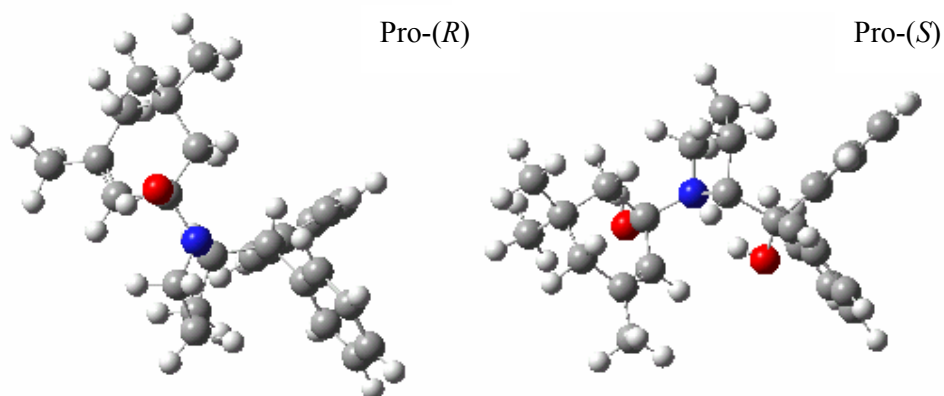
A DPPM és DNPM királis módosítók kölcsönhatásba léphetnek az izoforonnal mind a nitrogén-, mind az oxigénatomjukon keresztül, míg a DPMP a nitrogénatomján keresztül. A kölcsönhatás típusának meghatározásához az izoforon (*S*)-prolinnal való reakcióját vettem alapul. Feltételezésem szerint a 32. ábrán bemutatott adduktok keletkezhetnek köztiterméként, amelyekből a hidrogén addíciója után keletkezik a termék és felszabadul a királis módosító, amely kölcsönhatásba léphet a következő izoforon molekulával.



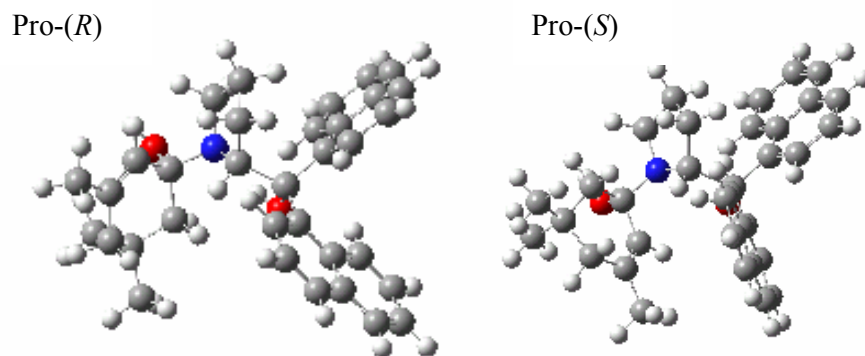
32. ábra Izoforon DPPM, DNPM és DPMP módosítókkal képzett lehetséges adduktjai.

Az adduktoknak két diasztereizomerje van: pro-(*S*) és pro-(*R*). A pro-(*S*) adduktban mindkét aszimmetrikus szénatom *S* konfigurációjú, míg a pro-(*R*)-ben az izoforonban kialakult királis szénatom konfigurációja *R*.

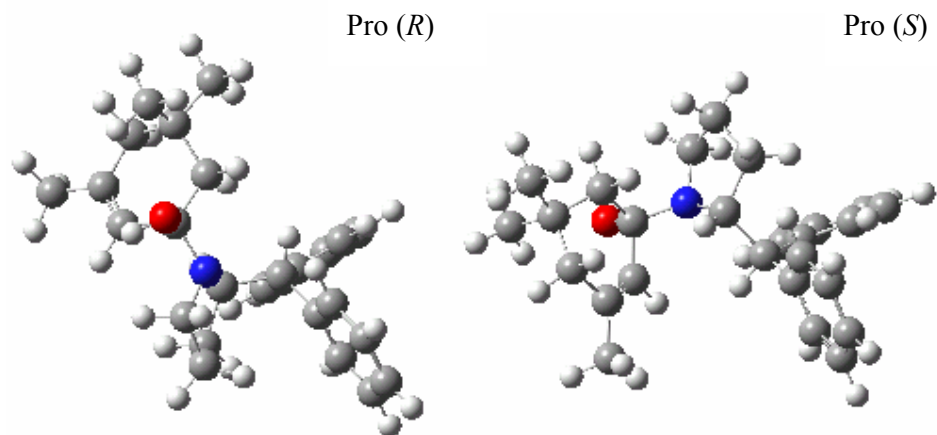
A lehetséges adduktok optimális szerkezetének molekulamodelljeit mutatják be a 33-37. ábrák.



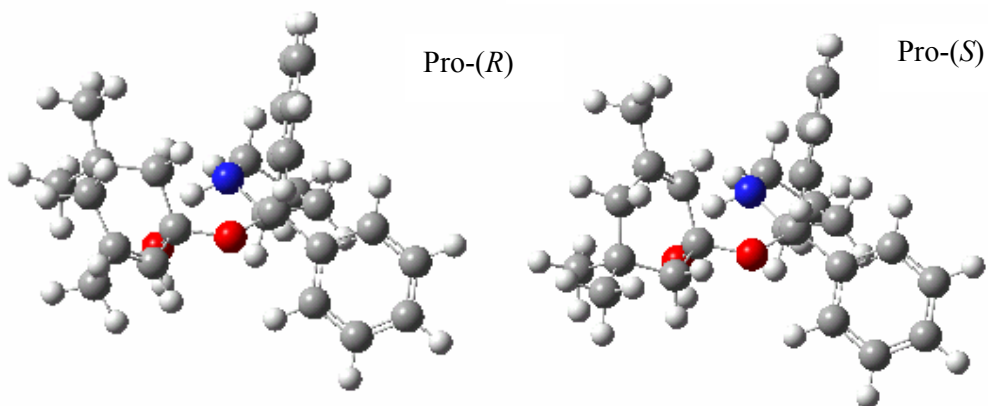
33. ábra A DPPM-IF 1 addukt két diszteromerjének molekulamodellje.



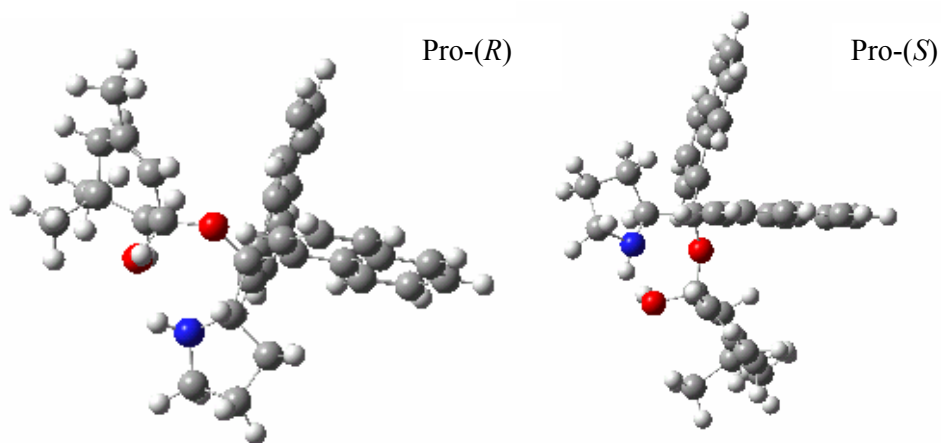
34. ábra A DNPM-IF 1 addukt két diszteromerjének molekulamodellje.



35. ábra A DPMP-IF addukt két diszteromerjének molekulamodellje.



36. ábra A DPPM-IF 2 addukt két diszteromerjének molekulamodellje.



37. ábra A DNPM-IF 2 addukt két diszteromerjének molekulamodellje.

A molekulamodellekből a *cisz*-hidrogén addíciót feltételezve a kevésbé gátolt oldalról, meghatározható a termék konfigurációja. Az izoforon, a módosítók és a pro-(*S*) és pro-(*R*) diaszteromerek Gaussian98 programcsomaggal optimalizált szerkezetéhez tartozó energiaértékekből számoltam a pro-(*S*) és pro-(*R*) diasztereomerek kötési energiáit és az energiakülönbségeiket (11. táblázat).

11. táblázat Az izoforon DPPM, DNPM és DPMP királis módosítókkal képzett adduktjainak energia értékei.

Addukt	Kötési energia*		Termék várható konfigurációja		ΔE^{**} (kJ/mol)
	(kJ/mol)				
	pro-(<i>S</i>)	pro-(<i>R</i>)	pro-(<i>S</i>)	pro-(<i>R</i>)	
DPPM-IF 1	58,52	53,12	<i>S</i>	<i>R</i>	5,39
DPPM-IF 2	53,31	56,81	<i>R</i>	<i>S</i>	-3,50
DNPM-IF 1	82,79	61,88	<i>S</i>	<i>R</i>	20,91
DNPM-IF 2	65,66	68,52	<i>R</i>	<i>S</i>	-2,86
DPMP-IF	57,41	53,12	<i>S</i>	<i>R</i>	12,12

*Kötési energia = E(pro-(*S* vagy *R*))-E(izoforon)-E(módosító).

** $\Delta E = E(\text{pro-(S)}) - E(\text{pro-(R)})$.

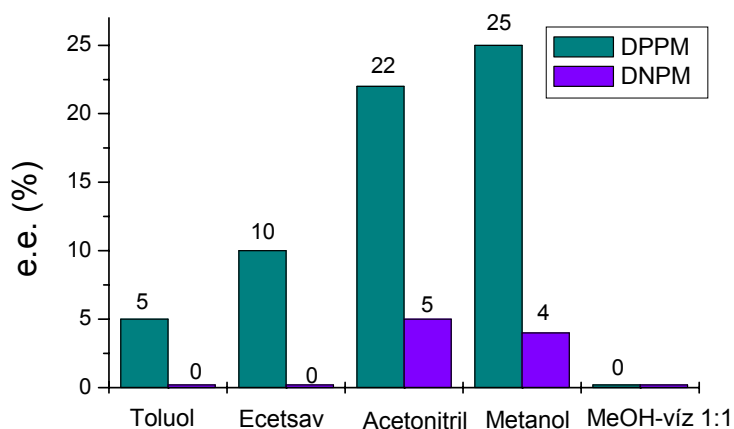
A kötési energia a vegyület stabilitásának jellemzője. Minden esetben a stabilabb diaszteromerből keletkezik az *S* izomer, ami összhangban van a kísérleti eredményekkel. A DPPM és DNPM módosítók esetében a nitrogénatomon történő kölcsönhatás előnyösebb az energia értékek alapján. A legstabilabb addukt az elméleti kémiai számítások szerint a két naftilcsoporttal rendelkező módosító **1** típusú adduktjának pro-(*S*) diaszteromerje, de nem ez a módosító eredményezi a legjobb enantioszelektivitást. A pro-(*S*) és pro-(*R*) diaszteromerek energiakülönbsége nincs egyértelmű összefüggésben az adott módosítóval elért enantiomerfelesleggel. Az egyik lehetőség, hogy más adduktok keletkeznek a reakció során, a másik az, hogy az egyéb körülményeket, például az adszorpciót a katalizátorfelületen vagy az oldószer típusát a számítás során nem tudtuk figyelembe venni. További lehetőség, hogy a hidroxilcsoportot tartalmazó módosítóknál az izoforon és a módosító között kialakuló másodlagos, például hidrogénhidás kötések is szerepet játszanak.

4.1.2 Etil-piruvát hidrogénezése

Etil-piruvát karbonilcsoportjának hidrogénezésekor *(S)*- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol és *(S)*- α,α -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol jelenlétében az *(S)*-(-)-etil-laktát keletkezett feleslegben.

4.1.2.1 Oldószerek és adalékok hatása az enantioszelektivitásra

A DPPM és DNPM királis vegyületek hatását különböző oldószerekben teszteltem (38. ábra).



38. ábra Oldószerek hatása e.e.-re etil-piruvát hidrogénezésében.

Reakciókörülmények: 0,01 mol etil-piruvát, 0,05 g 5% Pt/Al₂O₃ Janssen katalizátor, 0,04 mmol módosító, 10 ml oldószer, T=25°C, p=40 bar. Konverzió 100% 6 óra alatt.

A cinkonidin jelenlétében megvalósított reakciókban jó hatású toluol és ecetsav kedvezőtlen volt ebben az esetben. A metanol bizonyult a legjobb oldószernek (e.e. 25%). Mivel izoforonnál a víz jelenléte hasznosnak bizonyult, etil-piruvát hidrogénezésében is teszteltem a hatását. Metanolhoz vizet adva azonban a reakció racém terméket eredményezett. A lehetséges magyarázat, hogy vízben az etil-piruvát jelentős hidratációja ment végbe [173] és ily módon a szubsztrátum nem tudott

kölcsönhatásba lépni a módosítóval. A két naftilcsoportot tartalmazó módosító jelenlétében mindössze 5% e.e.-t értem el.

A módosított reakciók itt is lényegesen lassúbbak a módosítatlan reakcióhoz képest, ami meglepő, hiszen a karbonilcsoport enantioszelektív hidrogénezése során cinkonidin jelenlétében mindig észlelték a ligandum gyorsítási hatást. Ez a módosító lényegesen kisebb e.e.-t eredményez, ami összhangban van a lassú reakcióval.

Savas és bázikus adalékok jelenlétével próbáltam növelni az enantioszelektivitást. A 12. táblázat bemutatja a különböző adalékok hatását az e.e.-re és a konverzióra.

Táblázat 12. A sav és bázis adalékok hatása az enantioszelektivitásra DPPM királis módosító jelenlétében.

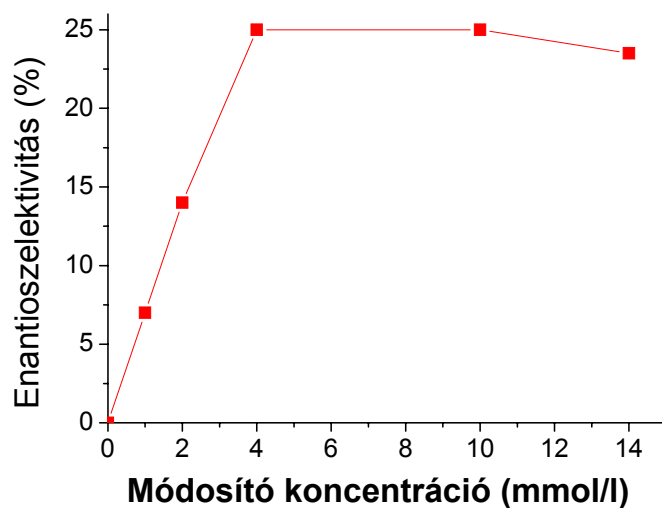
Oldószer	Adalék	Konverzió ^a (%)	e.e. (%)
MeOH	AcOH	92	20
MeOH	CF ₃ COOH	75	8
ACN	CF ₃ COOH	50	9
MeOH	NaOMe	60	4

Reakciókörülmények: 0,01 mol etil-piruvát, 10 ml oldószer, 0,05 g 5% Pt/Al₂O₃, 0,04 mmol DPPM, 0,04 mol adalék, T=25°C, p=40 bar, ^a reakcióidő 6 óra.

Hasonlóan az izoforon hidrogénezésénél tapasztaltakkal a savas és bázikus adalékok csökkentették mind az e.e.-t, mind a konverziót. Az erősebb sav nagyobb mértékű csökkenést okozott.

4.1.2.2 A módosító mennyiségének hatása az enantioszelektivitásra

Az enantioszelektivitást a DPPM királis módosító mennyiségének függvényében vizsgálva telítési görbét kaptam (33. ábra).



39. ábra Az enantioszelektivitás alakulása a módosító mennyiségének a függvényében. Reakciókörülmények: 0,1 mol etil-piruvát, 0,05 g 5% Pt/Al₂O₃ Janssen katalizátor, 10 ml MeOH, p=40 bar, T=25 °C.

Az enantioszelektivitás ugrásszerűen növekedett a módosító mennyiségének növelésével, míg el nem érte a maximumot 0,5 mol %-nál. Ezután már nem volt hatással a módosító mennyiségének növelése az e.e.-re.

4.1.2.3 A katalizátor típusának hatása az enantioszelektivitásra

Különböző cégek által forgalmazott 5% Pt/Al₂O₃ és egy 10% Pt/C katalizátort teszteltem etil-piruvát hidrogénezésében DPPM jelenlétében (13. táblázat).

13. táblázat A katalizátor típusának hatása az e.e-re DPPM jelenlétében.

Alkalmazott katalizátor	Reakcióidő (óra)	Konverzió (%)	e.e. (%)
Pt/Al ₂ O ₃ Janssen ^a	11	51	21
Pt/Al ₂ O ₃ JMC hk.	6	100	11
Pt/Al ₂ O ₃ Engelhard hk	7	78	13
Pt/C Heraeus ^b	11	100	7

Reakciókörülmények: 0,1 mol etil-piruvát, 0,025 mmol DPPM, 0,05 g katalizátor, 10 ml MeOH, p= 40 bar, ^a 10 bar, ^b 1 bar, T=25 °C.

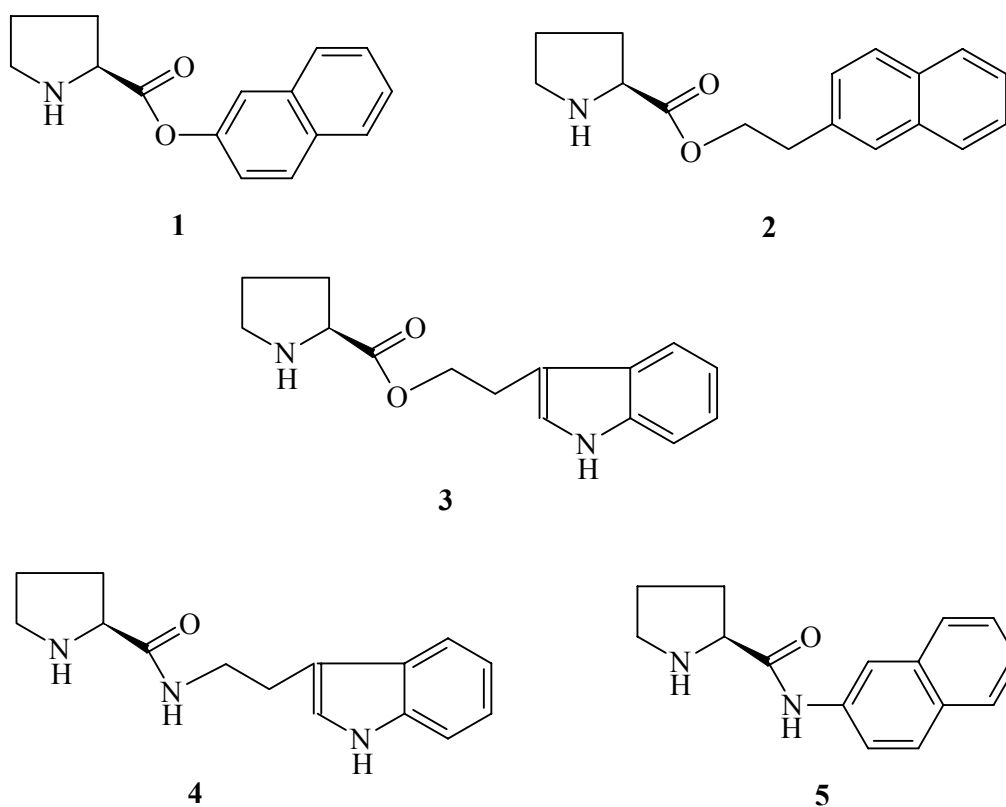
A Pt/Al₂O₃ katalizátorok közül a Janssen katalizátor adta a legjobb eredményt. A hőkezelt katalizátorok a cinkonidin jelenlétében megvalósított reakciókkal szemben itt nem voltak eredményesebbek. Mindegyik Pt/Al₂O₃ jobb volt a Pt/C katalizátornál, viszont az volt a legaktívabb. Az eredmények alapján az enantiodifferenciálódás folyamatát nem csak az oldatban kialakuló kölcsönhatás határozza meg, hanem lényeges szerepet játszik a katalizátor felülete is.

4.2 (S)-prolin alapú királis módosítók

Mivel a természetes eredetű cinkonidin és a dihidroapovinkaminsav-etil-észter hatásosabb királis módosítók, mint a szintetizált módosítók, például az irodalomból ismert szerkezetileg egyszerű királis amino-alkoholok vagy az általam alkalmazott királis pirrolidin-metanol származékok, továbbiakban olyan királis vegyületek szintetizálása volt a célom, amelyek természetes eredetű molekularészt tartalmaznak. Fontos volt továbbá az is, hogy az optikailag aktív vegyület könnyen beszerezhető legyen és rendelkezzen bázikus nitrogénatommal. A választás az (S)-prolinra esett, mivel kiváló királis segédanyag néhány reakcióban, például izoforon diasztereoselektív hidrogénezésében, ahol sztöchiometrikus mennyiségben adják a reakcióelegyhez. Ezért feltételeztem, hogy amennyiben az (S)-prolint kondenzált aromás gyűrűt, például naftil- és indolil-csoportot tartalmazó alkoholokkal és aminokkal reagáltatom, a keletkező észterek és amidok katalitikus mennyiségben alkalmazható királis módosítók lesznek.

A kísérleti részben bemutatott reakciósorok szerint előállítottam a Z-(S)-prolin-(2-naftil)-észtert, Z-(S)-prolin-[2-(2-naftil)-etil]-észtert, Z-(S)-prolin-[2-(3-indolil)-

-etil]-észtert és *N*-[2-(3-indolil)-etil]-*Z*-(*S*)-prolinamidot (17-20. ábra). Az [*N*-(2-naftil)-(*S*)-prolinamid]-hidrogén-kloridot is alkalmaztam, amely kereskedelmi forgalomban kapható. A szintetizált vegyületek *Z*-csoportja (benzil-oxi-karbonil-csoport) az aszimmetrikus hidrogénezések reakciókörülményei között lehasad és a tényleges királis módosítók képződnek (40. ábra **1**, **2**, **3** és **4**). Az [*N*-(2-naftil)-(*S*)-prolinamid]-hidrogén-klorid esetében a bázis felszabadítható trietil-amin hozzáadásával (40. ábra **5**).



40. ábra Az (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok szerkezete. ((*S*)-prolin-(2-naftil)-észter (1), (*S*)-prolin-[2-(2-naftil)-etil]-észter (2), (*S*)-prolin-[2-(3-indolil)-etil]-észter (3), *N*-[2-(3-indolil)-etil]-(*S*)-prolinamid (4), *N*-(2-naftil)-(*S*)-prolinamid (5))

Ezekben a reakciókban a valódi királis módosító kialakulása nagyon fontos lépés, mert feltételezésem szerint a szubsztrátum a módosító nitrogénatomján keresztül tud kölcsönhatásba lépni a szubsztrátummal.

Az (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok hatását izoforon és etil-piruvát hidrogénezésében teszteltem.

4.2.1 Izoforon hidrogénezése

Izoforon hidrogénezésében Pd katalizátoron az (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok jelenlétében az (*S*)-(+)-dihidroizoforon keletkezett feleslegben.

4.2.1.1 (*S*)-Prolin-észterek enantioszelektív hatása

Az (*S*)-prolin észtereket a szubsztrátum mennyiségére számítva 0,5 mol%-ban adtam a reakcióelegyhez és Pd korom katalizátort alkalmaztam. A különböző oldószerekben, ill. metanol-víz oldószerkeletben elért eredmények vannak feltüntetve a 14. táblázatban.

14. táblázat (*S*)-prolin-észterek jelenlétében elért enantiomerfeleslegék izoforon hidrogénezésében.

Módosító	(<i>S</i>)-prolinhoz kapcsolt csoport	e.e. (%)		
		MeOH	MeOH-víz 1:1	DMF
1	2-naftil	4	2	5
2	2-(2-naftil)-etil	23	15	6
3	2-(3-indolil)-etil	20	1	10

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 mmol észter, 0,05 g Pd korom, 10 ml oldószer, p=50 bar, T=25 °C. Reakcióidő 4 óra, konverzió 100 %.

Az (*S*)-prolin-észtereknek mérsékelt enantioszelektív hatása volt.

Az oldószer hatással voltak az elért enantioszelektivitásra. A legnagyobb aszimmetrikus hatást metanolban értem el.

A horgonyzó csoport és a királis szerkezeti rész közé beiktatott távolságtartó csoport (etilcsoport) előnyös volt az e.e.-re. A **2** és **3** vegyületek (~20% e.e.)

jelentősen hatásosabbak voltak az **1** módosítóhoz (~4% e.e.) képest, amelynél nincs távolságtartó csoport. Az **1** észter merevebb szerkezete lehet a magyarázat erre a jelenségre.

A naftil- és indolilcsoporttal rendelkező módosítók hatásának összehasonlításakor megfigyelhető, hogy a horgonyzó csoport típusa nem befolyásolja az optikai tisztaságot. Az indolilcsoportot tartalmazó módosító (**3**) körülbelül 3%-kal nagyobb e.e.-t eredményezett metanolban, mint a naftil gyűrűvel rendelkező vegyület (**2**), de ez a különbség nem szignifikáns.

Az apoláris toluolban is végeztem reakciókat, de ez nem eredményezett számottevő enantioszelektivitást (~2%).

4.2.1.2 (*S*)-Prolinamidok enantioszelektív hatása

Az (*S*)-prolinamidok jelenlétében a kapott enantioszelektivitás értékeket tartalmazza a 15. táblázat.

15. táblázat (*S*)-prolinamidok jelenlétében elért enantiomerfeleslegek izoforon hidrogénezésében.

Módosító	<i>(S)</i> -prolinhoz kapcsolt csoport	e.e. (%)		
		MeOH	MeOH-víz 1:1	DMF
5	2-naftil	5	7	9
4	2-(3-indolil)-etil	17	16	19

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 mmol észter, 0,05 g Pd korom, 10 ml oldószer, p=50 bar, T=25 °C. Reakcióidő 4 óra, konverzió 100 %.

Az (*S*)-prolinamidok hasonló nagyságrendű enantioszelektív hatást fejtettek ki, mint az észterek.

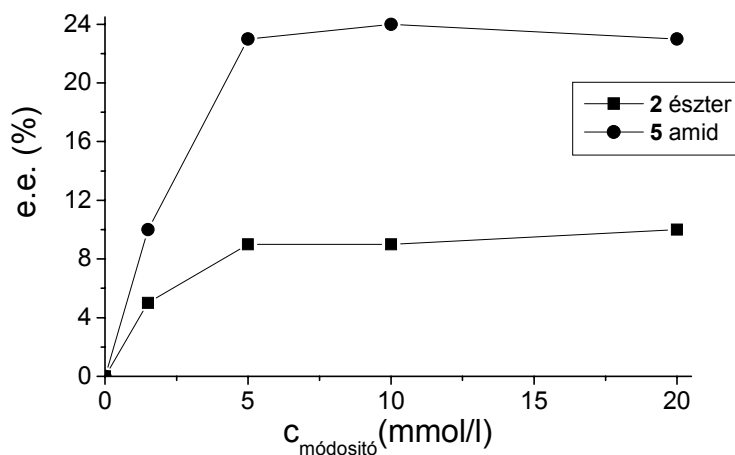
Az amidok esetében az oldószer típusa lényegesen kisebb hatással volt az optikai tisztaságra. Csak nagyon kis különbségek észlelhetők az alkalmazott oldószerek között. Míg az észtereknél a DMF-ben kicsi volt az e.e., addig az amidoknál a DMF-ben elért enantiomerfeleslegek megegyeznek a metanolban elért

értékekkel. Érdekes megjegyezni, hogy a DMF jobb eredményt adott az indol gyűrűt tartalmazó amidoknál és észtereknél is.

Hasonlóan az észterekhez, a királis részt hordozó prolin és az aromás gyűrű között levő etilcsoport jó hatással volt az enantioszelektivitásra az amidoknál is. Ez megerősíti azt a feltételezést, hogy a prolin savcsoportjához közvetlenül kapcsolt aromás gyűrűt tartalmazó királis módosító molekula nem elég flexibilis a nagyobb enantioszelektivitás kiváltásához.

4.2.1.3 A módosító koncentrációjának hatása

Kiválasztottam a **2** észtert és az **5** amidot, és vizsgáltam az enantioszelektivitás alakulását a koncentrációjuk függvényében (41. ábra).



41. ábra Az enantioszelektivitás alakulása a **2** és **5** módosítók mennyiségének a függvényében. Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 0,05 mmol módosító, 10 ml MeOH (■), 10 ml DMF (●), p=50 bar, T=25 °C. Reakcióidő 4 óra, konverzió 100 %.

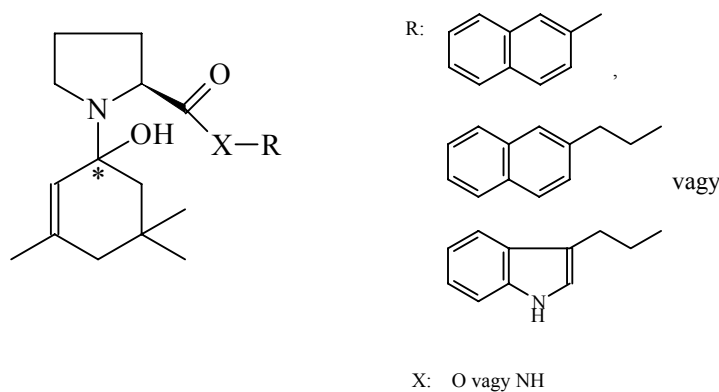
A **2** vegyület jelenlétében a reakciókat metanolban, a **5** vegyület esetében DMF-ben hajtottam végre. Az enantioszelektivitás a szubsztrátum mennyiségére számítva 0,5 mol% módosító koncentrációnál érte el a maximumot, ami a királis módosító mennyiségnek növelésével nem változott tovább.

Savak jelenléte az optikai tisztaság csökkenéséhez (~4%) vezetett ezekben a reakciókban.

Az (*S*)-prolin-észterekkel és (*S*)-prolinamidokkal elért optikai tisztaság hasonló az (*S*)-2-(difenil-metil)-pirrolidin által eredményezett értékekhez. Ezek a vegyületek sem rendelkeznek hidroxilcsoporttal, tehát az (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol nagyobb enantioszelektív hatása (e.e.~42%) a hidroxilcsoportjának köszönhető.

4.2.1.4 Szubsztrátum-módosító kölcsönhatás molekulamodellezése

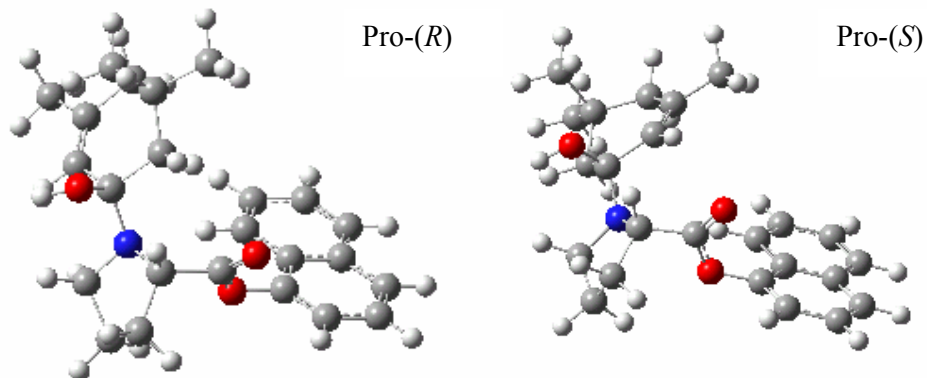
Az előre megtervezett és előállított (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok enantioszelektív hatást fejtenek ki izoforon hidrogénezésében. Az enantiodifferenciálódás egyik fontos lépése a kölcsönhatás kialakulása a szubsztrátum és a királis módosító között. Feltételezésem szerint az (*S*)-prolin szerkezeti rész bázikus, szekunder nitrogénatomja reagál az izoforon karbonilcsoportjával (42. ábra) és pro-(*R*) és/vagy pro-(*S*) adduktok képződnek.



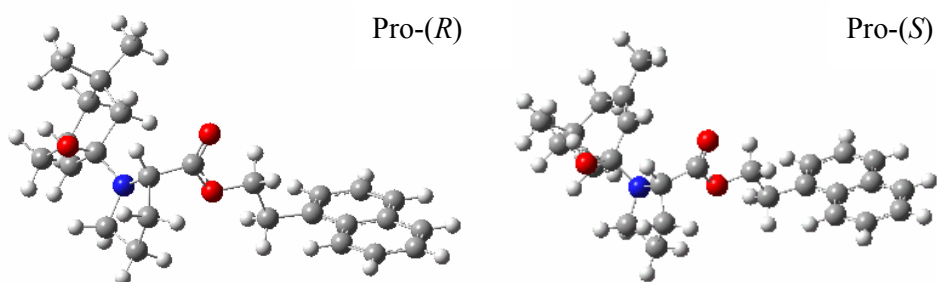
42. ábra Izoforon (*S*)-prolin észterekkel és (*S*)-prolinamidokkal képzett lehetséges adduktjai.

A pro-(*S*) diasztereomerekben a kölcsönhatás által keletkezett aszimmetrikus szénatom konfigurációja *S*, míg a pro-(*R*) komplexekben ennek a szénatomnak a konfigurációja *R*.

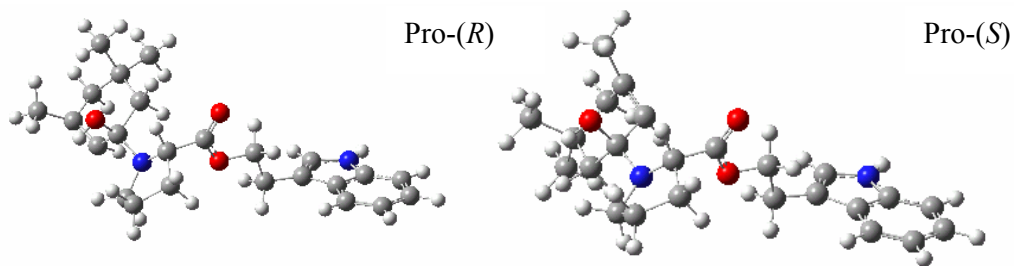
A lehetséges pro-(*S*) és pro-(*R*) adduktok optimális szerkezetének molekulamodelljeit mutatják be a 43-47. ábrák.



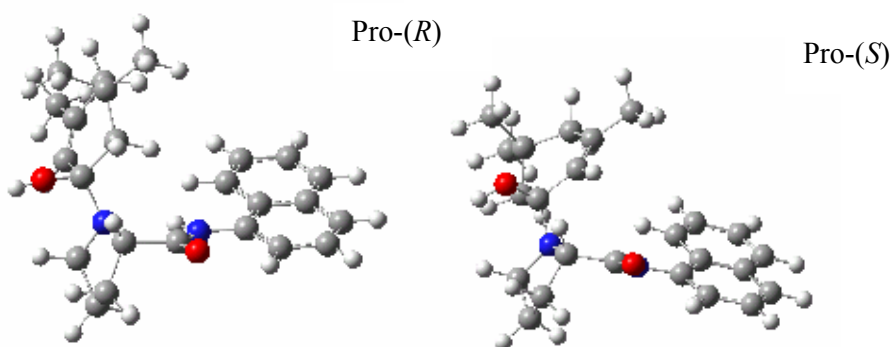
43. ábra Az izoforon (*S*)-prolin-(2-naftil)-észterrel (1) képzett komplexeinek legstabilabb konformerjei.



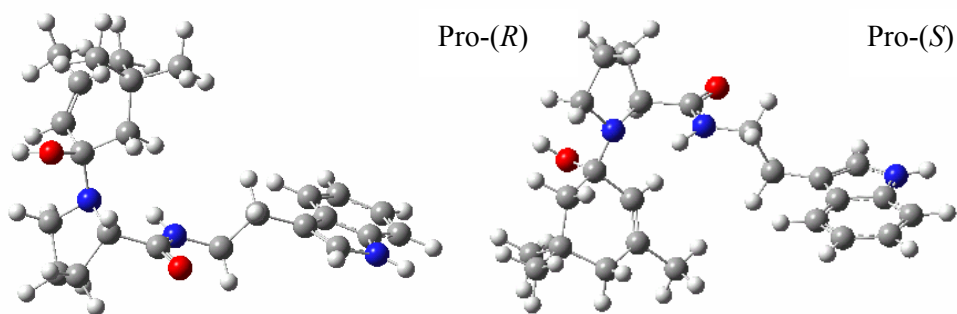
44. ábra Az izoforon (*S*)-prolin-[2-(2-naftil)-etil]-észterrel (2) képzett komplexeinek legstabilabb konformerjei.



45. ábra Az izoforon *(S)*-prolin-[2-(3-indolil)-etil]-észterrel (3) képzett komplexek legstabilabb konformerjei.



46. ábra Az izoforon *N*-(2-naftil)-*(S)*-prolinamiddal (5) képzett komplexek legstabilabb konformerjei.



47. ábra Az izoforon *N*-[2-(3-indolil)-etil]-*(S)*-prolinamiddal (4) képzett komplexek legstabilabb konformerjei.

A molekulamodellekből kiderült, hogy az **1**, **2**, **4** és **5** vegyületek esetében a hidrogén *cisz* addíciójával a pro-(*R*) diasztereomerból az (*R*)-dihidroizoforon keletkeznek, míg a pro-(*S*) hidrogénezése az (*S*)-dihidroizoforont eredményezi. A **3** észterrel képzett diasztereomernél azonban ez megfordul.

Az izoforon, a módosítók és a pro-(*S*) és pro-(*R*) diasztereomerek Gaussian98 programcsomaggal optimalizált szerkezetéhez tartozó energiaértékekből számoltam a pro-(*S*) és pro-(*R*) diasztereomerek kötési energiáit és az energiakülönbségeiket (16. táblázat).

16. táblázat Az izoforon (*S*)-prolin észterekkel és amidokkal képzett adduktjainak energia értékei.

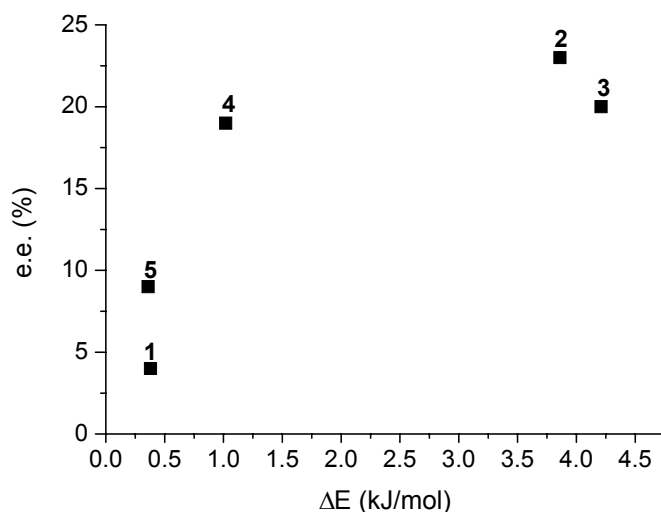
Módosító	Kötési energia*		ΔE^{**} (kJ/mol)
	pro-(<i>S</i>)	pro-(<i>R</i>)	
1	31,45	31,83	-0,38
2	28,05	31,91	-3,86
3	324,28	320,07	4,21
5	34,69	35,05	-0,36
4	36,83	36,85	-1,02

*Kötési energia = E(pro-(*S* vagy *R*))-E(izoforon)-E(módosító).

** $\Delta E = E(\text{pro-(S)}) - E(\text{pro-(R)})$.

A kötési energia alapján a legstabilabb a **3** módosítóval képzett diasztereomer, a többi kötési energiája hasonló. Az **1**, **2**, **4** és **5** észterek és amidok esetében a pro-(*S*) a stabilabb, a **3**-nál a pro-(*R*). Mindegyik esetben érvényesül az, hogy a stabilabb adduktból keletkezik az (*S*)-dihidroizoforon, amely a reakció során feleslegben keletkezett.

A megfelelő pro-(*R*) és pro-(*S*) komplexek energiakülönbségeinek (ΔE) függvényében ábrázoltam az adott módosító alkalmazásakor elért e.e. értékeket (48. ábra).



48. ábra Az e.e. ábrázolása a feltételezett pro-(*S*) és pro-(*R*) átmeneti termékek energiakülönbségeinek függvényében.

Az ábra szerint a kísérleti eredmények korrelációban vannak a számolt energiakülönbség értékekkel. Az **1** és **5** módosítók esetében a kis energiakülönbségnek megfelelően ($\Delta E < 0,5$ kJ/mol) kisebb e.e. értékeket értem el (e.e. 10% alatt volt), mint a másik három királis módosító alkalmazásakor, amelyeknél az energiakülönbségek nagyobbak voltak ($\Delta E > 1$ kJ/mol).

4.2.2 Etil-piruvát hidrogénezése

Az etil-piruvát C=O csoportjának hidrogénezése (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok jelenlétében az (*R*)-(+)-etil-laktátot eredményezett feleslegben (17. táblázat).

17. táblázat Etil-piruvát hidrogénezése (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok jelenlétében.

Módosító	<i>(S)</i> -prolinhoz kapcsolt csoport	e.e. (%)	
		AcOH	EtOH
1	2-naftil	0	0
2	2-(2-nafti)-etil	1	1
3	2-(3-indolil)-etil	1	0
5	2-naftil	4	3
4	2-(3-indolil)-etil	5	2

Reakciókörülmények: 0,01 mol etil-piruvát, 0,05 mmol módosító, 10 ml oldószer, 0,05 g 5% Pt/Al₂O₃ JMC hk, p=50 bar, T=25 °C. Reakcióidő 4 óra, konverzió 100 %.

(*S*)-prolinamidok jelenlétében volt észlelhető enantioszelektivitás (~1-5%) ecetsavban, másrésről az (*S*)-prolin észterek egyáltalán nem voltak hatásosak. Ugyanebben a reakcióban, (*S*)-prolint alkalmazva királis adalékanyagként szintén ilyen kis e.e. értékeket értek el [174].

A tervezett és előállított molekulák izoforon hidrogénezésében bizonyultak királis módosítóknak.

4.3 A katalizátor és a katalizátor-módosító rendszer előkezelésének hatása az enantioszelektivitásra izoforon hidrogénezésében

Diplomamunkám során a (-)-dihidroapovinkaminsav-etil-észter királis módosítóval végeztem kísérleteket és kiderült, hogy jobb optikai tisztaság érhető el azokkal a katalizátorokkal, amelyeknek felületi oxidrétege a reakció alatt redukálódik a királis módosító és a szubsztrátum jelenlétében. Ekkor feltételeztük, hogy a katalizátor *in situ* redukciója során a szubsztrátum és a királis módosító jelenlétében az enantiodifferenciálódás szempontjából kedvező felületi helyek képződnek. A katalizátorfelület királis szerves molekula által előidézett szerkezetváltoztató képessége egyben megmagyarázná a különböző módon készült,

vagy más hordozóra felvitt, de hasonló diszperzitású katalizátorok különböző viselkedését az aszimmetrikus hidrogénezésekben.

A továbbiakban az volt a célom, hogy ezt az elképzelést igazoljam. Mivel nem áll rendelkezésünkre olyan spektroszkópai mérési módszer, amivel *in situ* tudnánk vizsgálni a szubsztrátum-katalizátor-módosító rendszert, közvetett módon próbáltam további információkhoz jutni. Modellreakciónak izoforon C=C kötésének hidrogénezését választottam és eddig hatásosnak bizonyult királis módosítókat, (-)-dihidroapovinkaminsav-etil-észtert ((-)-DHVIN, 14. ábra), (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanolt (DPPM, 22. ábra) és cinkonidint (CD, 5. ábra) alkalmaztam. A szisztematikus vizsgálatok során tanulmányoztam

- (a) a komponensek reakcióelegybe való beviteli sorrendjének,
- (b) a katalizátor-királis módosító-oldószer rendszer előhidrogénezésének, és
- (c) a katalizátor-oldószer, katalizátor-módosító-oldószer és a katalizátor-szubsztrátum-módosító-oldószer rendszerek ultrahangos kezelésének a hatását.

4.3.1 A komponensek reakcióelegybe való beviteli sorrendjének változtatása

Az aszimmetrikus hidrogénezésekben nagyon fontos a reakcióelegybe való bevitel sorrendje. Izoforon hidrogénezésében a sorrend változásának hatását (*S*)- α,α -difenil-pirrolidin-metanol (DPPM) királis módosító jelenlétében vizsgáltam (18. táblázat). Az először bevitt komponenseket 10 percig nitrogén alatt kevertetem vagy forraltam (például az izoforon-módosító-oldószer rendszert), ami alapján megfigyelhető, hogy mely komponensek közötti kölcsönhatás fontosabb az enantiodifferenciálódás kialakulásában.

18. táblázat A komponensek reakcióelegybe való beviteli sorrendjének hatása az e.e.-re.

Első komponensek	Előkezelés		Előkezelés után adagolt komponens	e.e. (%)
	N ₂ alatt kevertetés (perc)	Forralás (perc)		
IF+katalizátor+DPPM	10	-	-	42
IF+DPPM	30	-	katalizátor	28
IF+DPPM	-	10	katalizátor	33
IF+katalizátor	30	-	DPPM	30
katatalizátor+DPPM	30	-	IF	33

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon (IF), 0,05 g Pd korom, 0,035 g DPPM, 10 ml metanol-víz 1:1, reakcióidő 4 óra, konverzió 100%, p= 50 bar, T=25 °C.

Amennyiben a három komponens egyikét később adtam a reakcióelegyhez, az enantioszelektivitás körülbelül 10%-kal csökkent függetlenül attól, hogy melyik volt a később bevitt komponens. A legjobb a reaktánsok egyidejű bevitele a reakcióelegybe. Ez arra utal, hogy mindhárom anyagot, a szubsztrátumot, a katalizátort és a királis módosítót érintkezésbe kell hoznunk a hidrogén bevitele előtt.

Ezek a kísérletek is igazolják azt, hogy az enantiodifferenciálódás nem pusztán a katalizátorfelület által meghatározott jelenség, de nem is csak a szubsztrátum-módosító kölcsönhatás által meghatározott.

4.3.2 Előhidrogénezés

A katalizátor-oldószer és a katalizátor-módosító-oldószer rendszerek előhidrogénezésének hatását az enantioszelektivitásra izoforon hidrogénezésében DPPM jelenlétében különböző oldószerekben vizsgáltam. A hidrogénezéseket végrehajtottam a hagyományos módon, azaz a katalizátort, a módosítót és a szubsztrátumot nitrogén alatt keverttem a hidrogénezés megkezdése előtt (A módszer). A másik módszer a katalizátor oldószerben telítése hidrogénnel a királis

módosító és szubsztrátum reakcióelegyhez való hozzáadása előtt (**B** módszer), míg a harmadik eljárás során a katalizátort a módosító jelenlétében előhidrogéneztem (**C** módszer). A különböző módszerekkel elért e.e. értékeket tartalmazza a 19. táblázat.

19. táblázat Az előhidrogénezés hatása az e.e.-re DPPM jelenlétében.

Oldószer	Módszer	Konverzió (%)	e.e. (%)
MeOH	A	100	23
	B	0	0
	C	100	19
DMF	A	100	33
	B	93	6
	C	100	11
MeOH-víz 1:1	A	100	41.5
	B	61*	23
	C	100	36.5

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, 0,035 g DPPM, 10 ml oldószer, 1 óra előhidrogénezés oldószerben (B és C módszer), reakcióidő 4 óra, *8 óra reakcióidő, p= 50 bar, T=25 °C.

Mindhárom oldószerben ugyanazt a jelenséget figyeltem meg. A katalizátor előhidrogénezése mind az aktivitását, mind a termék optikai tisztaságát csökkentette. Ezzel szemben a katalizátor-módosító rendszer előhidrogénezése nem befolyásolta a katalizátor aktivitását és a reakció szelektivitását is kisebb mértékben csökkentette. A királis módosító jelenléte fontos a katalizátor felületi oxidrétegének hidrogénezésekor, de nem elégséges az ebben a rendszerben megvalósított legjobb optikai tisztaság eléréséhez. Úgy tűnik a szubsztrátum jelenléte is szükséges a hidrogénezés első perceiben a megfelelő királis környezet kialakulásához. Fontos a katalizátor, a szubsztrátum és a módosító érintkeztetése a hidrogén bevezetése előtt.

Az előhidrogénezési tesztek végrehajtottam (-)-dihidroapovinkaminsav-etil-észtert ((-)-DHVIN) és cinkonidin (CD) királis módosítók jelenlétében is (18.

táblázat). Ezek a módosítók a dihidroizoforon *R* enantiomerét eredményezik feleslegben.

20. táblázat Az előhidrogénezés hatása az e.e.-re DHVIN és CD jelenlétében.

Módosító	Oldószer	Módszer	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	e.e. (%)
DHVIN ^a	MeOH (1% víz)	A	4	100	38
		B	25	5	6
		C	25	4	19
	DMF	B	8	70	3
CD ^b	MeOH (1% víz)	A	4	100	10
		B	4	100	0
		C	4	100	6

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, ^a0.003 g DHVIN, ^b0.02 g CD, 10 ml oldószer, 1 óra előhidrogénezés oldószerben (B és C módszer), p= 50 bar, T=25 °C.

A táblázat eredményei összhangban vannak a DPPM jelenlétében elért eredményekkel. A legnagyobb e.e. értékek akkor voltak elérhetők, ha a katalizátor felületének redukciója a módosító és szubsztrátum jelenlétében történt.

Egyik lehetséges magyarázat, hogy a katalizátorfelület redukciója során az adszorbeált szubsztrátum és módosító, vagy ezek asszociátumai előidéznek a felületi helyek enantioszelektivitásra nézve kedvező szerkezeti átalakulását.

Egy másik lehetséges magyarázat, hogy az enantiodifferenciálódást az adszorpció körülményei határozzák meg. Amennyiben a katalizátort hidrogénnel érintkeztetjük a módosító és a szubsztrátum távollétében, a fémfelület hidrogénnel lesz borított és a királis környezet kialakulására kedvezőtlen körülményeket teremt, összehasonlítva azokkal a körülményekkel, amelyek akkor alakulnak ki, ha a katalizátor, a királis módosító és a szubsztrátum érintkezésbe kerül a hidrogén bevezetés előtt.

Egyelőre, mivel direkt kísérleti bizonyíték nem áll a rendelkezésünkre, a két elképzelés bármelyike lehetséges.

4.3.3 Ultrahangos kezelés

Mivel a katalizátor ultrahangos kezelése sokat ígérő módszernek tűnik a katalízisben, tanulmányoztam a hatását izoforon hidrogénezésében DPPM királis módosító jelenlétében. A katalizátor-oldószer (1 módszer), a katalizátor-módosító-oldószer (2 módszer) és a katalizátor-módosító-szubsztrátum-oldószer (3 módszer) rendszereket ultrahangos fürdőben kezeltem 10 vagy 25 percig. Az eredményeket a 21. táblázatban foglaltam össze.

21. táblázat Az ultrahangos kezelés hatása izoforon aszimmetrikus hidrogénezésében DPPM jelenlétében.

Módszer	Előkezelés ideje (min)	Konverzió (%)	e.e. (%)
1	25	38	33
	10	19	18
2	25	40	34
	10	62	32
3	25	50	34
	10	82	38
3*	10	51	13

Reakciókörülmények: 0,01 mol izoforon, 0,05 g Pd korom, *0,15 g Pd/TiO₂ katalizátor, 0,035 g DPPM, 10 ml MeOH-víz 1:1, reakcióidő 4 óra, p= 50 bar, T=25 °C.

Az ultrahangos kezelés lényegesen lerontotta a katalizátor aktivitását. A hosszabb előkezelés mind az enantioszelektivitást, mind a konverziót csökkentette. Amennyiben a kezelés alatt mindhárom komponens jelen volt, a termék optikai tisztasága közel azonos volt a hagyományos módszerrel elért értékekkel. Az, hogy az ultrahangos kezelés ebben a rendszerben nem hatásos, szintén azt mutatja, hogy az aszimmetrikus heterogén katalitikus rendszerekről csak korlátozottan alkothatunk általános következtetéseket.

5. Összefoglalás

Izoforon szén-szén kettős kötésének és etil-piruvát karbonilcsoportjának enantioszelektív hidrogénezésében pirrolidin-metanol származékok, (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok aszimmetrikus indukciós hatását vizsgáltam. A felhasznált szintetikus királis vegyületek közös jellemzője, hogy rendelkeznek egy merev királis környezetben levő bázikus szekunder nitrogénatommal és kondenzált aromás gyűrűvel. Feltételezésünk szerint a szubsztrátum kölcsönhatásba lép a módosítóval és a keletkezett addukt a módosító aromás gyűrűjével, azaz „horgonyzó csoportjával” adszorbeálódik a katalizátor felületén.

A pirrolidin-metanol származékok közül az (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol eredményezte a legjobb enantioszelektivitást, izoforonra 42%-ot, etil-piruvát esetében 25%-ot. Az elvárásokkal ellentétben a két naftilcsoportot tartalmazó módosító, az (*S*)- α,α -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol a naftilcsoport erősebb horgonyzó hatása ellenére kisebb optikai tisztaságot biztosított. Ennek oka, hogy térkitöltése az ugyanazon a szénatomon levő két naftilcsoport következtében túl nagy, ami gyengíti a módosító kölcsönhatását a katalizátorfelülettel. Egy naftilcsoportot tartalmazó vegyület szintézisét eddig nem tudtuk megvalósítani. A hidroxilcsoporttal nem rendelkező módosító, az (*S*)-2-(difenil-metil)-pirrolidin gyengébb enantioszelektivitást eredményezett. Ezért arra a következtetésre jutottam, hogy az enantioszelektivitásra kedvezőbb, ha mind hidroxilcsoporttal, mind bázikus *szekunder-* vagy *tercier-*nitrogénatommal rendelkezik a módosító, mert ezáltal kedvezőbb kölcsönhatás alakulhat ki a szubsztrátum és a módosító között.

A tervezett és előállított (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok jobb aszimmetrikus hatást fejtettek ki izoforon (e.e. 4-23%), mint etil-piruvát (e.e. 4-5%) hidrogénezésében. Ez nem volt meglepő, hiszen az (*S*)-prolin királis hozzátétként szintén gyenge eredményt adott etil-piruvát hidrogénezésében. Előnyös volt az enantioszelektivitásra egy „spacer”, azaz távolságtartó csoport jelenléte a horgonyzó csoport és a kiralitás centrum között. Izoforon esetében az (*S*)-prolin származékok által eredményezett e.e. értékek közel azonosak a (*S*)-2-(difenil-metil)-pirrolidin jelenlétében elért optikai tisztasággal. Ezek a vegyületek csak a nitrogénatomjukon keresztül léphetnek kölcsönhatásba a szubsztrátummal

Bár az új módosítók jelenlétében elért e.e. értékek „szerények” (<50%), ezek a vegyületek bővítik a királis módosítók szűk körét. Továbbá a különböző szerkezetű vegyületek eltérő hatásából következtethetünk arra, hogy az „ideális” módosítónak milyen szerkezeti követelményeknek kell megfelelnie egy adott szubsztrátum esetén. Ezen az úton haladva tovább eljuthatunk az enantioszelektív heterogén reakciók megértéséhez, és később már tervezhetünk ilyen rendszereket. Ugyanakkor nem csak az optikailag tiszta vegyületek, hanem az egyik enantiomerben dúsabb anyagok előállítása is cél lehet, mert a racém vegyületekhez képest könnyebb őket reszolválni.

6. Tézisek

1. A szintetikus (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol (DPPM), (*S*)- α,α -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol (DNPM) és (*S*)-2-(difenil-metil)-pirrolidin (DPMP) királis módosítóként alkalmazható izoforon kettős kötésének és etil-piruvát karbonilcsoportjának enantioszelektív hidrogénezésében. Jelenlétükben az (*S*)-(+)-dihidroizoforon és a (*S*)-(-)-etil-laktát keletkezik feleslegben.
2. A módosító adszorpcióját a katalizátorfelületen a kondenzált aromás gyűrűk biztosítják. A naftilcsoport erősebb horgonyzó hatással bír a fenil gyűrűhöz képest, mégis a két fenilcsoporttal rendelkező DPPM adta a legjobb e.e. értéket, izoforonnál 42%-ot, etil-piruvát esetében 25%-ot. A DNPM gyengébb aszimmetrikus hatást fejtett ki (izoforon: e.e.~25%, etil-piruvát: 5%~), mivel az ugyanazon a szénatomon elhelyezkedő két naftilcsoport következtében a molekula térkitöltése túl nagy és ez gyengíti a módosító kölcsönhatását a katalizátorfelülettel
3. A DPMP körülbelül feleakkora optikai tisztaságot eredményezett izoforon hidrogénezésében, mint a DPPM, amelynek szerkezete csak egy hidroxilcsoportban tér el. A DPMP az izoforonnal csak a nitrogénatomján keresztül tud kölcsönhatásba lépni. Feltételezhető, hogy az enantioszelektivitásra nézve kedvező egy olyan kölcsönhatás kialakulása a módosító és a szubsztrátum között, amelyben a DPPM amino- és hidroxilcsoportja is részt vesz.
4. Cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával, differenciál spektrum generálásával kimutattuk az oldatban létrejövő kölcsönhatást izoforon és a DNPM királis módosító között.
5. A királis adalékként sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazott (*S*)-prolin aromás gyűrűt tartalmazó alkoholokkal észterestve és aminokkal amidokat képezve katalitikus mennyiségben alkalmazható, királis módosítóvá alakítható. Az (*S*)-prolinészterek és (*S*)-prolinamidok jobb aszimmetrikus hatást fejtettek ki izoforon (e.e. 4-23%), mint etil-piruvát (e.e. 4-5%) hidrogénezésében. Előnyös volt az enantioszelektivitásra egy „spacer”, távolságtartó csoport

jelenléte a horgonyzó csoport és a kiralitás centrum között. Izoforon esetében az (*S*)-prolin származékok által eredményezett e.e. értékek közel azonosak az (*S*)-2-(difenil-metil)-pirrolidin jelenlétében elért optikai tisztasággal. Ez is bizonyítja, hogy előnyösebbek azok a módosítók, amelyek rendelkeznek hidroxilcsoporttal is.

6. Az új királis módosítók, mind a pirrolidin-metanol, mind az (*S*)-prolin származékok esetében előnyösek a poláris oldószerek. Izoforon hidrogénezésekor DPPM jelenlétében az oldószerhatás szisztematikus tanulmányozása hozzájárult az enantioszelektivitás jelentős növekedéséhez. Víz és metanol 1:1 arányú elegyét alkalmazva az e.e. 20%-kal nőtt a tiszta metanolban megvalósított reakcióban elért e.e.-hez képest. Savas és bázikus adalékok csökkentették a termék optikai tisztaságát.
7. Az e.e. a katalizátor típusától függően változott mind etil-piruvát, mind izoforon hidrogénezésében. Izoforon esetében a Pd korom katalizátor bizonyult a legjobbnak, etil-piruvátnál az 5% Pt/Al₂O₃ Janssen katalizátor (hőkezelés kedvezőtlen hatással volt az enantioszelektivitásra).
8. A királis módosítók koncentrációjának növelésével az e.e. egy adott értékig nőtt, utána az e.e nem változott, „telítődés” következett be.
9. A szubsztrátum és a királis módosító jelenléte katalizátorfelületen levő oxidréteg redukciója során kedvező az enantioszelektivitásra. Ez kétféleképpen magyarázható. Az egyik, hogy az adszorbeált szubsztrátum és módosító vagy ezek asszociátumai kedvező (királis?) helyek kialakulását idézik elő a katalizátorfelületen és a prokirális szubsztrátum hidrogénezése az átalakult helyeken nagyobb enantioszelektivitással játszódik le. Az ilyen helyek képződési sebessége és végső száma függ a szubsztrátum-módosító-katalizátor kölcsönhatástól, a katalizátor tulajdonságaitól, mint például a diszperzitása, készítménye, hordozója. Ma azonban még nem áll rendelkezésünkre olyan kísérleti módszer, amellyel *in situ* tudnánk bizonyítani a katalizátor szerkezetének változását. A másik lehetséges magyarázat, hogy a katalizátor előhidrogénezése során bekövetkező hidrogén adszorpció a királis módosító és a szubsztrátum csökkentett adszorpciójához vezet.

7. Irodalomjegyzék

1. G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **46**, 12 (1912).
2. E. Erlenmeyer, H. Erlenmeyer, *Biochem. Z.* **233**, 52 (1922).
3. Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **16**, 367 (1941).
4. T. Harada, Y. Izumi, *Chem. Lett.* 1195 (1978).
5. Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, N. G. Hung, *J. Synth. Org. Chem.* **37**, 173 (1979).
6. H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 5239 (1966).
7. L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7**, 942 (1968).
8. W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun* 6429 (1968).
9. T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5974 (1980).
10. T. Katsuki, in: E. N. Jacobsen, H. Yamamoto and A. Pfaltz (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, (1999) p. 621
11. A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7932 (1980).
12. H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A* **221**, 119-143 (2001).
13. S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fuji, *Nature* **178**, 323 (1956).
14. H. U. Blaser, M. Studer, *Appl. Catal. A* **189**, 191 (1999).
15. R. R. Bader, H. U. Blaser, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **108**, 17 (1997).
16. H. U. Blaser, M. Müller, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **59**, 73 (1991).
17. H. U. Blaser, *Tetrahedron Asym.* **2**, 843 (1991).
18. T. Osawa, Y. Hayashi, A. Ozawa, T. Harada, O. Takayasu, *J. Mol. Catal. A* **169**, 289 (2001).
19. T. Sugimura, *Catal. Surv. Jpn.* **3**, 37 (1999).
20. T. Osawa, T. Harada, O. Takayasu, *Topics Catal.* **13**, 155 (2000).
21. T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *Catal. Today* **37**, 465 (1997).
22. S. Nakagawa, T. Sugimura, A. Tai, *Chem. Lett.* 859 (1997).
23. Y. Nitta, *Topics Catal.* **13**, 179 (2000).
24. W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **193**, 1 (2000).
25. K. Borszky, T. Bürgi, Z. Zhaohui, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **187**, 160 (1999).
26. A. Tungler, T. Tarnai, L. Hegedûs, K. Fodor, T. Máthé, *Plat. Met. Rev.* **42**, 108 (1998).
27. M. Arx, T. Mallat, A. Baiker, *Topics Catal.* **19**, 75 (2002).
28. Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **36**, 21 (1963).
29. Y. Izumi, *Adv. Cat.* **32**, 215 (1983).
30. A. Tai, T. Harada, Y. Iwasawa, in: D. Reidel (Eds.), *Taylorized metal catalysis*, Dordrecht, (1986) p. 265
31. A. Tai, T. Harada, Y. Hiraki, S. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **56**, 1414 (1983).
32. E. I. Klabunovskii, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* 505 (1984).
33. T. Harada, T. Osawa, in: G. Jannes and V. Dubois (Eds.), *Chiral reactions in heterogeneous catalysis*, Plenum Press, New York, (1995) p. 83
34. T. Osawa, A. Tai, Y. Imachi, S. Takasaki, in: G. Jannes and V. Dubois (Eds.), *Chiral reaction in heterogeneous catalysis*, Plenum Press, New York, (1995) p.
35. M. J. Fish, D. F. Ollis, *Cat. Rev.-Sci. Eng.* **18**, 259 (1978).
36. A. Tai, M. Imaida, T. Oda, H. Watanabe, *Chem. Lett.* 61 (1978).

37. A. Tai, M. N. Morimoto, M. Toshikawam, K. Uehara, T. Sugimura, T. Kikukawa, *Agric. Biol. Chem.* **54**, 1753 (1990).
38. M. Nakahata, M. Imaida, H. Ozaki, T. Harada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55**, 2186 (1982).
39. J. Bakos, I. Tóth, L. Marko, *J. Org. Chem.* **46**, 5427 (1981).
40. Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* 1118 (1979).
41. Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* 670 (1980).
42. Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* 137 (1982).
43. G. V. Smith, F. Notheisz, *Heterogenous Catalysis in Organic Chemistry*, Academic Press, San Diego, (1999).
44. P. B. Wells, K. E. Simons, J. A. Slipszenko, S. P. Griffiths, D. F. Ewing, *J. Mol. Catal. A* **146**, 159 (1999).
45. A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **163**, 205 (2000).
46. J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H. U. Blaser, *J. Mol. Catal. A* **57**, 195 (1989).
47. J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H. U. Blaser, *J. Mol. Catal. A* **61**, 207 (1990).
48. E. Toukonitty, P. Mäki-Arvela, K. A. Neyastanaki, T. Salmi, A. Vilella, R. Leino, R. Sjöholm, E. Laine, J. Väyrynen, T. Ollonquist, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **130**, 3363 (2000).
49. T. J. Hall, J. E. Halder, G. J. Hutchings, R. L. Jemkins, P. Johnston, P. McMorn, P. B. Wells, R. P. K. Wells, *Topics Catal.* **11/12**, 351 (2000).
50. S. Niwa, S. Imai, Y. Orito, *J. Chem. Soc. Jpn.* 137 (1982).
51. I. M. Sutherland, A. Ibbotson, R. B. Moyes, P. B. Wells, *J. Catal.* **125**, 77 (1990).
52. T. Mallat, M. Bodmer, A. Baiker, *Catal. Lett.* **44**, 95 (1997).
53. M. Schürch, O. Schwalm, T. Mallat, J. Weber, A. Baiker, *J. Catal.* **169**, 275 (1997).
54. A. Szabó, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron Asym.* **10**, 61 (1999).
55. T. Mallat, S. Frauchiger, P. J. Kooyman, M. Schürch, A. Baiker, *Catal. Lett.* **63**, 121 (1999).
56. B. Török, K. Balazsik, G. Szöllösi, K. Felföldi, M. Bartók, *Chirality* **11**, 470 (1999).
57. B. Török, K. Balazsik, M. Török, K. Felföldi, M. Bartók, *Catal. Lett.* **81**, 55 (2002).
58. X. Zuo, H. Liu, C. Guo, X. Yang, *Tetrahedron* **55**, 7787 (1999).
59. X. Zuo, H. Liu, M. Liu, *Tetrahedron Lett.* **39**, 1941 (1998).
60. A. T. Hubbard, J. Y. Gui, *J. Chim. Phys.* **88**, 1547 (1991).
61. B. Minder, T. Mallat, K. H. Pickel, K. Steiner, A. Baiker, *Catal. Lett.* **34**, 1 (1995).
62. H. U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, A. Baiker, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **67**, 147 (1991).
63. N. Künzle, A. Szabó, M. Schürch, G. Wang, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Commun* 1377 (1998).
64. M. Bodmer, T. Mallat, A. Baiker, in: F. E. Herkes (Eds.), *Catalysis of Organic Reactions*, Dekker, New York, (1998) p.
65. B. Török, K. Felföldi, K. Balazsik, M. Bartók, *Chem. Commun* 1725 (1999).

66. H. U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, J. F. Reber, J. T. Wherli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **41**, 153 (1988).
67. M. Garland, H. U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 7048 (1990).
68. G. Bond, K. E. Simons, A. Ibbotson, P. B. Wells, D. A. Whan, *Catal. Today* **12**, 421 (1992).
69. M. Arx, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **193**, 161 (2000).
70. N. Künzle, T. Hess, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **186**, 239 (2000).
71. N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *Eur. Pat. Appl.* **99112078.3**,
72. B. Minder, T. Mallat, P. Skrabal, A. Baiker, *Catal. Lett.* **29**, 115 (1994).
73. O. Schwalm, J. Weber, J. Margitfalvi, A. Baiker, *J. Mol. Struct.* **297**, 285 (1993).
74. K. Szöri, M. Sutyinszki, K. Felföldi, M. Bartók, *Appl. Catal. A* **237**, 275 (2002).
75. W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **200**, 171 (2001).
76. O. Schwalm, B. Minder, J. Weber, A. Baiker, *Catal. Lett.* **23**, 271 (1994).
77. A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **115**, 473 (1997).
78. M. Bartók, K. Balazsik, G. Szöllösi, T. Bartók, *Catal. Commun.* **2**, 269 (2001).
79. M. Bartók, K. Balazsik, G. Szöllösi, T. Bartók, *J. Catal.* **205**, 168 (2002).
80. M. Arx, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Eur. J.* **8**, 1430 (2002).
81. R. Wandeler, N. Künzle, M. S. Schneider, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Commun* 673 (2001).
82. R. Wandeler, N. Künzle, M. S. Schneider, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **200**, 377 (2001).
83. H. U. Blaser, H. P. Jalett, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **78**, 139 (1993).
84. G. Z. Wang, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron Asym.* **8**, 2133 (1997).
85. M. Schürch, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **176**, 569 (1998).
86. M. Studer, S. Burkhardt, A. F. Indolese, H. U. Blaser, *Chem. Commun* 1327 (2000).
87. E. Toukonitty, P. Mäki-Arvela, J. Wärna, T. Salmi, *Catal. Today* **66**, 411 (2001).
88. M. Studer, S. Burkhardt, H. U. Blaser, *Chem. Commun* 1727 (1999).
89. J. A. Slipszenko, S. O. Griffiths, P. Johnston, K. E. Simons, W. A. H. Vermeer, P. B. Wells, *J. Catal.* **179**, 267 (1998).
90. M. Studer, V. Okafor, H. U. Blaser, *Chem. Commun* **1053**, (1998).
91. H. U. Blaser, H. P. Jalett, F. Spindler, *J. Mol. Catal. A* **107**, 85 (1996).
92. G. Farkas, K. Fodor, A. Tungler, T. Máthé, G. Tóth, R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal. A* **138**, 123 (1999).
93. S. P. Griffiths, P. Johnston, W. A. H. Vermeer, P. B. Wells, *Chem. Commun* 2431 (1994).
94. M. Bartók, K. Felföldi, G. Szöllösi, T. Bartók, *React. Kinet. Catal. Lett.* **68**, 371 (1999).
95. B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **31**, 143 (1995).
96. B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, T. Heinz, A. Pfaltz, *J. Catal.* **160**, 261 (1996).
97. A. Pfaltz, T. Heinz, *Topics Catal.* **4**, 229 (1997).
98. M. Schürch, T. Heinz, R. Aeschmann, T. Mallat, A. Pfaltz, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **173**, 187 (1998).

99. G. Szöllösi, C. Somlai, P. T. Szabó, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A* **170**, 165 (2001).
100. M. Bartók, B. Török, K. Balazsik, T. Bartók, *Catal. Lett.* **73**, 127 (2001).
101. T. Heinz, G. Wang, A. Pfaltz, B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Commun* 1421 (1995).
102. B. Minder, T. Mallat, A. Baiker, G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz, *J. Catal.* **154**, 371 (1995).
103. G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz, B. Minder, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Commun* 2047 (1994).
104. K. E. Simons, G. Wang, T. Heinz, T. Giger, T. Mallat, A. Pfaltz, A. Baiker, *Tetrahedron Asym.* **6**, 505 (1995).
105. R. L. Augustine, S. K. Tanielyan, L. K. Doyle, *Tetrahedron Asym.* **4**, 1803 (1993).
106. T. Bürgi, Z. Zhou, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **183**, 405 (1999).
107. T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 12920 (1998).
108. G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellog, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 8069 (1989).
109. G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellog, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **55**, 6121 (1990).
110. M. Bartók, K. Felföldi, G. Szöllösi, T. Bartók, *Catal. Lett.* **61**, 1 (1999).
111. M. Bartók, K. Felföldi, B. Török, T. Bartók, *Chem. Commun* 2605 (1998).
112. G. Szöllösi, K. Felföldi, T. Bartók, M. Bartók, *React. Kinet. Catal. Lett.* **71**, 99 (2000).
113. K. E. Simons, P. A. Meheux, S. P. Griffiths, I. M. Sutherland, P. Johnston, P. B. Wells, A. F. Carley, M. K. Rajumon, M. W. Roberts, A. Ibbotson, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **113**, 365 (1994).
114. C. Bond, P. A. Meheux, A. Ibbotson, P. B. Wells, *Catal. Today* **10**, 371 (1991).
115. T. Bürgi, A. Baiker, *J. Catal.* **194**, 445 (2000).
116. D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2**, 221 (2000).
117. R. L. Augustine, S. K. Tanielyan, *J. Mol. Catal. A* **112**, 93 (1996).
118. A. Saus, K. Zimmermann, O. Gürtler, *Chem. Ztg.* **115**, 252 (1991).
119. H. U. Blaser, H. P. Jalett, M. Müller, M. Studer, *Catal. Today* **37**, 441 (1997).
120. H. Bönemann, G. A. Braun, *Chem. Eur. J.* **3**, 1200 (1997).
121. M. von Arx, T. Mallat, A. Baiker, *Topics Catal.* **19**, 75 (2002).
122. J. Margitfalvi, E. Tfirst, *J. Mol. Catal. A* **139**, 81 (1999).
123. J. Margitfalvi, M. Hegedûs, E. Tfirst, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **101A**, 241 (1996).
124. R. Raval, *Cattech* **5**, 12 (2001).
125. M. O. Lorenzo, C. J. Baddeley, C. Muryn, R. Raval, *Nature* **404**, 376 (2000).
126. T. Evans, A. P. Woodhead, A. Gutierrez-Sosa, G. Thornton, T. J. Hall, A. A. Davis, N. A. Young, P. B. Wells, R. J. Oldman, O. Plashkevych, O. Vahtras, H. Agren, V. Carravetta, *Surf. Sci.* **436**, L691 (1999).
127. T. Bürgi, F. Atamny, R. Schlögl, A. Baiker, *J. Phys. Chem. B.* **104**, 5953 (2000).
128. T. Bürgi, F. Atamny, A. Knop-Gericke, M. Hävecker, T. Schedel-Niedrig, R. Schlögl, A. Baiker, *Catal. Lett.* **66**, 109 (2000).
129. J. M. Bonello, R. M. Lambert, N. Knüzle, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 9864 (2000).
130. D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *Chem. Commun* 1172 (2001).

131. H. U. Blaser, M. Garland, H. P. Jalett, M. Müller, U. Pittelkow, (Ciba-Geigy AG), *unpublished work*,
132. A. Baiker, H. U. Blaser, in: G. Ertl, H. Knözinger and J. Weitkamp (Eds.), *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, VCH, Weinheim, (1997) p. 2422
133. G. J. Hutchings, *Chem. Commun* 301 (1999).
134. P. B. Wells, A. G. Wilkinson, *Topics Catal.* **5**, 39 (1998).
135. T. Osawa, S. Mita, A. Iwai, O. Takayasu, T. Harada, I. Matsuura, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **118**, 313 (1998).
136. A. Tungler, G. Fogassy, *J. Mol. Catal. A* **173**, 231 (2001).
137. J. P. Rieu, A. Boucherle, H. Cousse, G. Mouzin, *Tetrahedron* **42**, 4095 (1986).
138. T. Y. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 460 (1972).
139. T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Commun* 481 (1971).
140. G. D. Melillo, R. D. Larsen, D. J. Mathre, W. F. Slukis, A. W. Wood, J. Colleluori, *J. Org. Chem.* **52**, 5143 (1987).
141. K. Borszeczy, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron Asym.* **8**, 3745 (1997).
142. Y. Nitta, K. Kobiro, *Chem. Lett.* 897 (1996).
143. K. Borszeczy, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **41**, 199 (1996).
144. K. Borszeczy, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **59**, 95 (1999).
145. K. Borszeczy, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron Asym.* **10**, 4781 (1999).
146. Y. Nitta, A. Shibata, *Chem. Lett.* 161 (1998).
147. K. Borszeczy, T. Bürgi, Z. Zhaohui, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **187**, 160 (1999).
148. Y. Nitta, K. Kobiro, *Chem. Lett.* 165 (1995).
149. Y. Nitta, Y. Ueda, T. Imanaka, *Chem. Lett.* 1095 (1994).
150. H. U. Blaser, H. Hönig, M. Studer, C. Wedemeyer-Exl, *J. Mol. Catal. A* **139**, 253 (1999).
151. W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **80**, 87 (2002).
152. C. Spino, N. Mayes, H. Desfosseés, *Tetrahedron Lett.* **37**, 6503 (1996).
153. R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghetti, Y. Cramer, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Müller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure Appl. Chem.* **68**, 131 (1996).
154. W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **69**, 129 (2000).
155. S. Budavári, *The Merck Index* 10th edition, Whitehouse Station, New York, (1996).
156. M. J. Fehr, G. Consigolo, M. Scalone, R. Schmid, *J. Org. Chem.* **64**, 5768 (1999).
157. W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *New J. Chem.* **26**, 6 (2002).
158. G. Fogassy, A. Tungler, A. Lévai, *J. Mol. Catal. A* **192**, 189 (2003).
159. C. Thorey, F. Hénin, J. Muzart, *Tetrahedron Asym.* **7**, 975 (1996).
160. K. Fodor, A. Tungler, T. Máthé, S. Szabó, R. A. Sheldon. *17th Conference on Catalysis of Organic Reactions*, New Orleans, USA (1998)
161. T. Tarnai, A. Tungler, T. Máthé, J. Petró, R. A. Sheldon, G. Tóth, *J. Mol. Catal. A* **102**, 41 (1995).
162. G. Farkas, L. Hegedús, A. Tungler, T. Máthé, J. L. Figueiredo, M. Freitas, *J. Mol. Catal. A* **153**, 215 (2000).
163. É. Sípos, G. Farkas, A. Tungler, J. L. Figueiredo, *J. Mol. Catal. A* **179**, 107 (2002).

164. G. Farkas, É. Sípos, A. Tungler, A. Sárkány, J. L. Figueiredo, *J. Mol. Catal. A* **170**, 101 (2001).
165. A. Tungler, T. Máthé, J. Petró, T. Tarnai, *J. Mol. Catal. A* **61**, 259 (1990).
166. D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reaner, J. J. Mohan, E. T. T. Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **56** (2), 751 (1991).
167. D. J. Bailey, D. O'Hagan, M. Tavasli, *Tetrahedron Asym.* **8**, 149 (1997).
168. J. Houben, *Methoden der organische Chemie, Synthese von Peptide*, **15/1**,
169. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, R. J. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, Ö. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komáromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian 98 (Revision A.9), Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, (1998).
170. B. Jiang, Y. Feng, J. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **41** (52), 10281 (2000).
171. C. Schunicht, A. Biffis, G. Wulff, *Tetrahedron* **56** (12), 1693 (2000).
172. H. Jockel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2** (1), 69 (2000).
173. J. Zabicky, *The Chemistry of Carbonyl Group*, Interscience, London, **2**, (1970).
174. A. Tungler, T. Tarnai, T. Máthé, *J. Mol. Catal. A* **70**, 5 (1991).

Az értekezés témakörében megjelent és elkészült közlemények:

- [1] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, New chiral modifier for enantioselective heterogeneous catalytic hydrogenation, in Morrel (Ed.), *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York, 653 (2002).
- [2] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, M. Kubinyi, (*S*)- α,α -Diphenyl- and (*S*)- α,α -dinaphthyl-2-pyrrolidinemethanol as Chiral Modifiers in Asymmetric Heterogeneous Catalytic Hydrogenation of Isophorone, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **186**, 187 (2002).
- [3] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, (*S*)-Proline Based Chiral Modifiers, *J. Mol. Catal. A. Chem.* (in press).
- [4] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, Solvent and support effects in enantioselective hydrogenation of isophorone with (*S*)- α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol modified palladium, *React. Kinet. Catal. Lett.* (in press).
- [5] É. Sípos, A. Tungler, Effect of pretreatment of the catalyst and catalyst-modifier system in enantioselective hydrogenation of isophorone, *J. Mol. Catal. A. Chem.* (submitted).

Az enantioszelektív hidrogénezések témakörében megjelent egyéb közlemények:

- [1] G. Farkas, É. Sípos, A. Tungler, A. Sárkány, J.L. Figueiredo, Enantioselective hydrogenation of isophorone with Pd black catalysts in the presence of (-)-dihydroapovincaminic acid ethyl ester. The effect of reduction method of Pd blacks on the enantiomeric excess, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **170**, 101 (2001).
- [2] É. Sípos, G. Farkas, A. Tungler, J.L. Figueiredo, Enantioselective hydrogenation of isophorone with titania supported Pd catalysts modified by (-)-dihydroapovincaminic acid ethyl ester. Effect of the support and the reduction method, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **179**, 107 (2002).

Előadások az értekezés témakörében:

- [1] Sípos É., Tungler A., Bitter I., Az *(S)*- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol, mint királis módosító enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezésekben, XXIV. Kémiai Előadói Napok, 2001. október 29-31., Szeged.
- [2] Sípos É., Tungler A., Bitter I., Az *(S)*- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol, mint királis módosító enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezésekben, VII. Vegyészkonferencia, 2001. november 16-18., Félixfürdő, Románia.
- [3] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, New chiral modifier for enantioselective heterogeneous catalytic hydrogenation, 19th Conference on Catalysis of Organic Reactions, 14-18 April, 2002, San Antonio.
- [4] A. Tungler, É. Sípos, Induced chiral Pd surfaces in enantioselective hydrogenations, Gordon Research Conference Catalysis, 24-28 June, 2002, New Hampshire.
- [5] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, *(S)*- α,α -Diphenyl- and *(S)*- α,α -dinaphthyl-2-pyrrolidinemethanol as Chiral Modifiers in Asymmetric Heterogeneous Catalytic Hydrogenation of Isophorone, 2nd Efcats School on Catalysis, September 25-29, 2002, Tihany.
- [6] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, M. Kubinyi, *(S)*- α,α -Diphenyl- and *(S)*- α,α -dinaphthyl-2-pyrrolidinemethanol as Chiral Modifiers in Asymmetric Heterogeneous Catalytic Hydrogenation of Isophorone, The 2002 Younger European Chemists' Conference, 30 September-2 October, 2002, Heidelberg.
- [7] É. Sípos, Enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések, Katalízis Munkabizottság Ülése, 2002. október 28., Szeged.

NYILATKOZAT

Alulírott Sípos Éva kijelentem, hogy ezt a doktori értekezést magam készítettem és abban csak a megadott forrásokat használtam fel. Minden olyan részt, amelyet szó szerint, vagy azonos tartalomban, de átfogalmazva más forrásból átvettem, egyértelműen, a forrás megadásával megjelöltem.

Budapest, 2003-03-17

aláírás