



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

Kémiai Technológia Tanszék

# ENANTIOSZELEKTÍV HETEROGÉN KATALITIKUS HIDROGÉNEZÉSEK

PH.D. TÉZISEK

KÉSZÍTETTE:

**SÍPOS ÉVA**

okleveles vegyészmérnök

TÉMAVEZETŐ:

**DR. TUNGLER ANTAL**

tanszékvezető egyetemi tanár

Budapest, 2003

## 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. Céлом 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*)- $\alpha,\alpha$ -difetil-2-pirrolidin-metanol, ezért a hatását teszteltem izoforon és etil-piruvát hidrogénezésében. A molekula szerkezetét tovább módosítva előállítottuk az (*S*)- $\alpha,\alpha$ -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol és az (*S*)-2-(difetil-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.

## Összefoglalás

Izoforon szén-szén kettős kötésének és etil-piruvát karbonilcsoportjának enantioszelektív hidrogénezésében pirrolidin-metanol származékok, (*S*)-prolin-észterek és (*S*)-prolinamidok aszimmetrikus 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*)- $\alpha,\alpha$ -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*)- $\alpha,\alpha$ -di(2-naftil)-2-pirrolidin-metanol a naftilcsoport jobb adszorpciós lehetőségei 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. 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 hozzátéttként szintén gyenge eredményt adott etil-piruvát hidrogénezésében.

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.

## Tézisek

1. A szintetikus (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenil-2-pirrolidin-metanol (DPPM), (*S*)- $\alpha,\alpha$ -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. Egy naftil csoportot tartalmazó vegyület szintézisét eddig nem tudtuk megvalósítani.
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 spektroszkópiában 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 észteressítve 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)-prolinszármazékok esetében előnyösek a poláris oldószerek. Izoforon hidrogénezésekor DPPM jelenlétében az oldószerszomszomszág 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/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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, készítmódja, 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.

## Közlemények és előadások:

- [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).
  - [3] 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).
  - [4] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, M. Kubinyi, (*S*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenyl- and (*S*)- $\alpha,\alpha$ -dinaphthyl-2-pyrrolidinemethanol as Chiral Modifiers in Asymmetric Heterogeneous Catalytic Hydrogenation of Isophorone, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **186**, 187 (2002).
  - [5] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, (*S*)-Proline Based Chiral Modifiers, *J. Mol. Catal. A. Chem.* (in press).
  - [6] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, Solvent and support effects in enantioselective hydrogenation of isophorone with (*S*)- $\alpha,\alpha$ -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol modified palladium, *React. Kinet. Catal. Lett.* (in press).
  - [7] 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).
- 
- [1] Sípos É., Tungler A., Bitter I., Az (*S*)- $\alpha,\alpha$ -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*)- $\alpha,\alpha$ -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, 19<sup>th</sup> 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*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenyl- and (*S*)- $\alpha,\alpha$ -dinaphthyl-2-pyrrolidinemethanol as Chiral Modifiers in Asymmetric Heterogeneous Catalytic Hydrogenation of Isophorone, 2<sup>nd</sup> Efcats School on Catalysis, September 25-29, 2002, Tihany.
- [6] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, M. Kubinyi, (*S*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenyl- and (*S*)- $\alpha,\alpha$ -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.