

**Alifás α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív
hidrogénezése módosított Pd katalizátoron**

Ph.D. értekezés

Makra Zsolt

Témavezető: Dr. Szöllősi György

Kémia Doktori Iskola
Szerves Kémiai Tanszék
SZTE TTIK

2014
Szeged

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	1
1. Bevezetés	2
2. Előzmények	5
2.1. Enantioszelektív hidrogénezés cinkona alkaloidokkal módosított fémkatalizátoron	5
2.2. Prokirális C=C kötés enantioszelektív hidrogénezése hordozós Pd katalizátoron	10
2.2.1. α,β -telítetlen ketonok enantioszelektív hidrogénezése (endo, exo ciklusos)	10
2.2.2. α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése	13
2.2.2.1. Aromás α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése	14
2.2.2.2. Alifás α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése	22
3. Célkítűzés	31
4. Kísérleti rész	32
4.1. Felhasznált anyagok	32
4.2. Katalitikus hidrogénezések	34
4.3. Termékek analízise	35
5. Eredmények és értékelésük	36
5.1. Az amin adalékok szerkezetének hatása	36
5.2. Katalizátor mennyiség hatása TIG hidrogénezésére	42
5.3. Amin additív mennyiségének hatása	43
5.4. Nyomásfüggés hatása TIG hidrogénezésére	45
5.5. Hőmérséklet hatása alifás karbonsavak hidrogénezésére	46
5.6. Oldószer függés hatása TIG hidrogénezésére amin adalékok jelenlétében	48
5.7. Hígítás hatása TIG hidrogénezésére amin adalékok jelenlétében	50
5.8. CD koncentráció függés hatása TIG hidrogénezésére amin adalékok jelenlétében	51
5.9. Amin adalékok hatása TIG hidrogénezésére cinkona alkaloidok jelenlétében	53
6. Eredmények összefoglalása	57
7. Irodalomjegyzék	60
8. Köszönetnyilvánítás	66
9. Summary	67

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

2-PEA – 2-fenil-etil-amin

ABA – 2-amino-benzil-amin

AN – anilin

ATR-IR – gyengített teljes reflexiós
infravörös spektroszkópia

BA – benzil-amin

BuA – butil-amin

CD – cinkonidin

CDM – cinkonidin metiléter

CDPC – cinkonidin fenilkarbamát

CN – cinkonin

DBA – dibenzil-amin

DcHxA – diciklohexil-amin

DdA – dodecil-amin

DEA – dietil-amin

DFT – sűrűségfüggvény-elmélet

DHVIN – (-)-dihidroapovinkaminsav etil-
észter

DHxA – dihexil-amin

DiPA – diizopropil-amin

DMA – dimetil-amin

DMF – dimetil-formamid

DPPA – 2,3-difenilpropionsav

DPPM – α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol

DRIFTS – diffúz reflexiós infravörös
spektroszkópia

ee – enantiomer felesleg (enantiomeric
excess)

HxA – hexil-amin

iPA – izopropil-amin

KN – kinin

MA – metil-amin

MHS – (*E*)-2-metil-2-hexénsav

MPS – (*E*)-2-metil-2-penténsav

N,N-DMBA – N,N-dimetil-benzil-amin

NMA – 1-naftil-metil-amin

N-MBA vagy **NMBA** N-metil-benzil-amin

PBA – benzil-fenil-amin

PCA – α -fenilfahéjsav

PIP – piperidin

RAIRS – reflexiós abszorpciós infravörös
spektroszkópia

R-MBA – (*R*)- α -metil-benzil-amin

R-N-DMBA – (*R*)- α -N-dimetil-benzil-amin

S-MBA – (*S*)- α -metil-benzil-amin

STM – pásztázó alagútmikroszkóp

TEA – trietil-amin

TEM – transzmissziós elektronmikroszkópia

TIG – tiglinsav, (*E*)-2-metil-2-buténsav

1. Bevezetés

Napjainkra megnövekedett az igény a királis vegyületek előállítása iránt. A finomvegyszer iparban és a gyógyszeriparban az előállított királis termékek jelentős hányada optikailag tiszta formában kerül forgalomba. Ennek egyik oka az a felismerés, hogy királis molekulák enantiomerjei különbözőképpen hathatnak kölcsön élő szervezetekkel. Ezek a különbségek eltérést eredményezhetnek az egyes enantiomerek ízében vagy illatában, ami az illatszer- és élelmiszeriparban hasznosítható [1-4]. Gyógyszerek hatásának illetve mellékhatásainak kialakulásában is megfigyelték a hatóanyagok egyes enantiomerjeinek a szerepét. Ennek egyik megrázó példája az 1960-as években születési rendellenességgel született gyerekek esete, ahol kimutatták, hogy a nyugtató hatású készítményben, amelyet az édesanyák szedtek a terhesség alatt, a nyugtató hatásért felelős (*R*)-izomer mellett az (*S*)-izomer teratogén hatásának bizonyult [5,6]. Ezek a megfigyelések és tapasztalatok is igazolják azokat az erőfeszítéseket, amelyek a királis molekulák enantiomertiszta előállítására irányulnak mind ipari, mind akadémiai körökben világszerte.

Tiszta enantiomerek előállítására több módszer áll rendelkezésre: racém vegyületek rezolválása, királis kiindulási anyagok használata, illetve katalitikus aszimmetrikus szintézisek. A katalitikus aszimmetrikus módszerek fejlesztésének jelentőségét mutatja, hogy 2001-ben kémiai Nobel-díjjal jutalmazták Knowles, Noyori és Sharpless aszimmetrikus katalízisben nyújtott kiemelkedő munkásságát [7-9]. Az utóbbi évek során számos katalitikus eljárás került kidolgozásra C-C és C-heteroatom kötések enantioszelektíven történő kialakítására, valamint enantioszelektív hidrogénezések kifejlesztésére [10,11]. Ez utóbbi folyamat során prokirális C=C, C=O vagy C=N funkciós csoport hidrogénnel való telítése játszódik le királis katalizátor jelenlétében [12].

A katalitikus eljárásoknak a katalizátor természetét tekintve két nagy csoportja különböztethető meg: homogén katalízis és heterogén katalízis.

A homogén katalizátorok a reakcióelegybe beoldódva fejtik ki hatásukat és számos előnyös tulajdonságuk mellett, mint a kiváló szelektivitás, aktivitás és tág szubsztrátkör, számos hátrányos sajátossággal is rendelkeznek: magas ár (fémkomplexek, királis ligandumok), nehéz kezelhetőség (vízérzékenység, inert atmoszféra), nagy mennyiségű katalizátor szükségessége (organokatalizátorok), továbbá reakció után csak igen ritkán nyerhetők vissza és használhatók újra.

Ezzel szemben a heterogén katalizátorok könnyebben eltarthatók, kevésbé érzékenyek, visszanyerhetők a reakcióelegyből és újrahasznosíthatók. Újrahasznosíthatóságuk miatt a heterogén katalizátorok egyre szélesebb körű alkalmazását sürgetik a szigorodó környezetvédelmi előírások is [13].

Ugyanakkor az aszimmetrikus eljárásokat tekintve megállapítható, hogy a heterogén katalizátorokkal elérhető enantioszelektivitások sok esetben alulmúlják a homogén katalizátorokkal kaphatókat, valamint a felhasználható szubsztrátok köre is általában szűkebb a heterogén katalitikus reakciókban [14]. Mindezek, a heterogén katalizátorok korábban említett előnyei ellenére, gazdaságosabbá teszik homogén katalizátorok alkalmazását királis szintézisekben, valamint komoly kihívást jelentenek enantiotiszta termékek fenntartható, környezetbarát heterogén katalitikus előállítására terén.

A legelterjedtebben használt heterogén katalizátorok hordozós nemesfémek, amelyek felületén játszódik le a hidrogénezés. Amennyiben enantioszelektív hidrogénezés a célunk, a fém felületét optikailag tiszta vegyületek adszorpciójával lehet módosítani. E módosítók reakció közben a kiindulási anyaggal kölcsönhatásba lépve irányítani képesek ez utóbbi adszorpcióját, ezáltal megszabva a hidrogén addíció irányát és így a termék egyik

enantiomerének képződését részesítik előnyben. Az elmúlt húsz évben számos reakció esetén sikerült 95%-os ee-t is meghaladó, nagy enantiomertisztaságot elérni módosított heterogén rendszerek esetén, ami előrevetítette ennek a területnek a dinamikus fejlődését. Bár hátráltató tényező a már említett nagyfokú szubsztrátum és módosító specifikusság, ráadásul a reakciók mechanizmusának vizsgálata is bizonyos esetekben nehézségekbe ütközik.

Az első királsan módosított heterogén katalizátor előállítására Nakamura nevéhez fűződik 1941-ből, akkor mindössze 18%-os ee-t sikerült elérnie [15]. Ezután számos próbálkozás történt az ilyen jellegű rendszerek továbbfejlesztése érdekében, de igazán jelentős áttörést az 1978-ban publikált bórkőssavval módosított Raney-Ni katalizátor jelentette: β -ketoészterek hidrogénezésével közel 90 %-os enantiomer felesleget értek el [16]. Egy évvel később Orito és munkatársai közölték a cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátorral elért eredményeiket, 90% körüli optikai tisztaságot eredményezett α -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése [17]. Ezután az ún. Orito-reakciót Pd katalizátorra is kiterjesztették. Az akkori vizsgálatok során α -fenilfahéjsav hidrogénezésekor kapott 30 % körüli enantioszelektivitás kiemelkedő eredménynek számított [18].

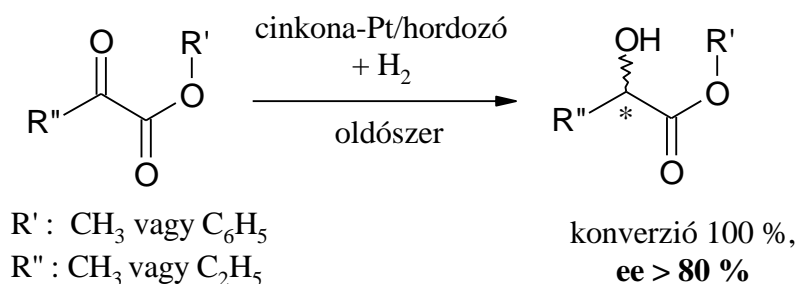
Az elmúlt 15-20 évben a kutatók érdeklődését újra felkeltették az enantioszelektív heterogén katalitikus reakciók, hogy az eddig tisztázatlan mechanizmusokra fényt derítsenek. Másfelől próbálkozások történtek az eddigi rendszerek továbbfejlesztésére, illetve új típusú katalizátorok előállítására.

2. Előzmények

A szintetikus szerves kémiában fontos eljárásnak bizonyulnak a katalitikus hidrogénezések. Ez annak köszönhető, hogy az alkalmazási területük széleskörű, számos funkciós csoport nagy szelektivitással hidrogénezhető nagy konverzióval folyadék fázisban, enyhe körülmények között. Ráadásul a felhalmozott ismereteink tárháza nagy, így a felmerülő problémák könnyebben kezelhetők, és nem utolsósorban az alkalmazott eljárások is jól megalapozottak. Ráadásul a hidrogén kétségtelenül a legtisztább redukáló ágens [19]. Emiatt az előnyös tulajdonságok miatt igen előkelő helyet foglalnak el az aszimmetrikus szintéziseken belül a különböző enantioszelektív hidrogénezési módszerek.

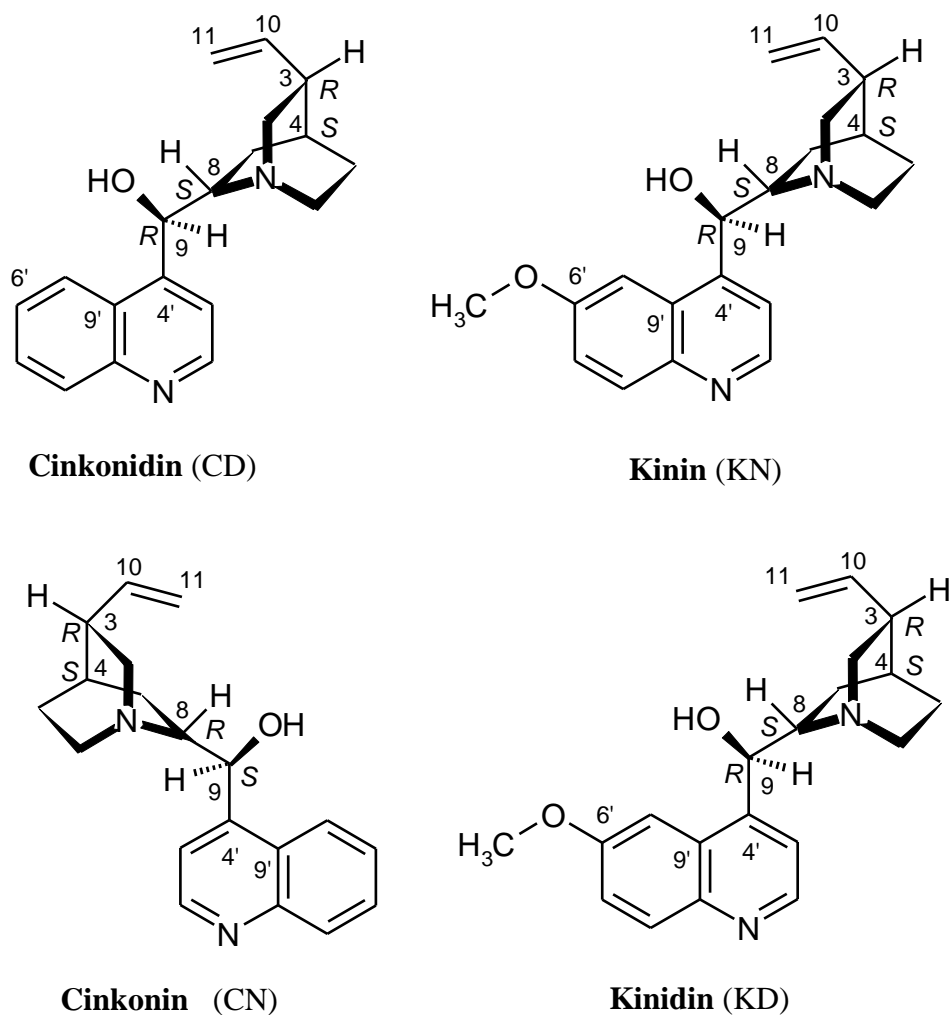
2.1. Enantioszelektív hidrogénezés cinkona alkaloidokkal módosított fémkatalizátorokon

A cinkona alkaloidokkal módosított fémkatalizátorokat és ezek alkalmazását enantioszelektív hidrogénezésekben először Orito és munkatársai írták le. Megfigyelték, hogy ilyen körülmények között jól hidrogéneződnek az α -ketoészterek [17,20,21]. Az első α -ketoészterek a metilpiruvát és metil illetve etilbenzoilformát volt, melyeket sikeresen hidrogéneztek a Pt-cinkona alkaloid rendszerben. Amint az 1. ábrán látható, a módszer iparilag jelentős optikailag tiszta vegyületek előállítására is előnyösen használhatónak bizonyult, úgy mint az etil-2-hidroxi-4-fenilbutanoát vagy ketopantolakton hidrogénezésével a pantolakton [22,23].



1. ábra Az Orito reakció: α -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése

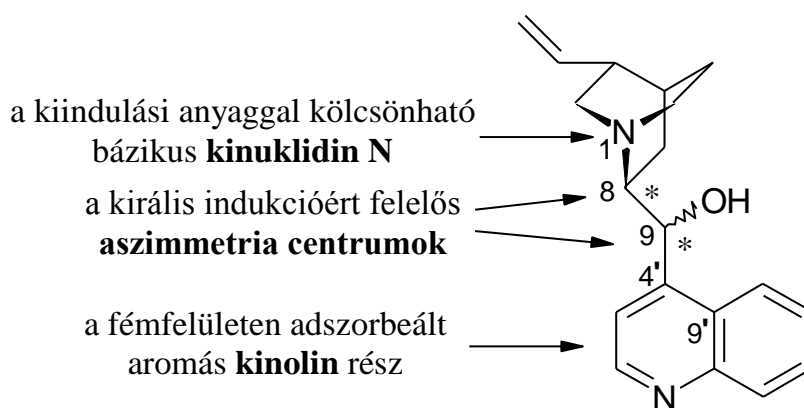
Az elmúlt néhány évtizedben jelentősen kibővítették az Orto reakciót más aktivált ketonok hidrogénezésére is, és megállapítható, hogy az alábbi négy cinkona alkaloid bizonyult a leghatásosabbnak: cinkonidin (CD), cinkonin (CN), kinin (KN) és kinidin (KD) [3,24], melyek szerkezete a 2. ábrán látható, illetve ezek C₉-O-Me és C_{10,11}-dihidro származékai.



2. ábra A négy alap cinkona alkaloid szerkezete

Az alap cinkona alkaloidok a kinolin vázon található szubsztituenseken túl, a C₈ és C₉ szénatomok abszolút konfigurációjában különböznek, mivel a többi királis centrum konfigurációja azonos. A megfelelő cinkonidin-cinkonin, illetve kinin-kinidin párokat

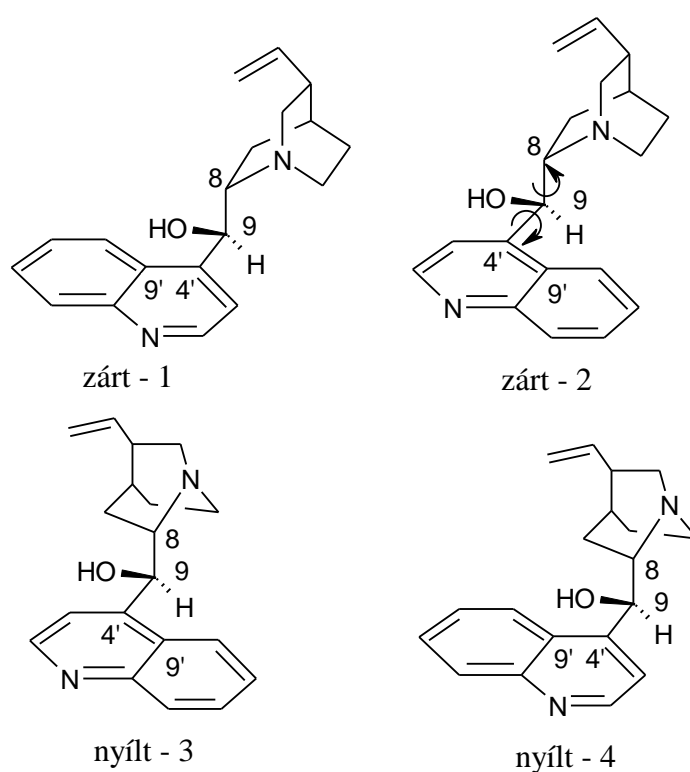
pseudoenantiomereknek vagy kvázi enantiomer pároknak szokás nevezni. Az Orito reakcióban a párok hatására ellentétes konfigurációjú termékek képződnek, így mindkét enantiomer termék azonos reakciókörülmények között előállítható a módosítók cseréjével. A vizsgálatok kiderítették a cinkona alkaloidok katalitikus folyamatának részlépéseit, melyek a következők: a katalizátor felületére adszorbeálva királis környezetet biztosítanak, a prokirális szubsztráthoz kapcsolódnak és megszabják a hidrogén addíciójának irányát [25]. A további vizsgálatok során fény derült az alkaloid molekulák szerkezeti elemeinek szerepére, amint ez a 3. ábrán látható. Így bizonyítottá vált, hogy a cinkona alkaloid a kinolin gyűrűn keresztül kötődik a fémfelülethez, bár a katalizátor cinkona borítottságától függően ettől eltérhet [26,27]. A kinuklidin N atom, mint nukleofil centrum a kiindulási anyaggal történő kölcsönhatásban játszik szerepet.



3. ábra A cinkona alkaloidok szerkezeti elemeinek szerepe az Orito reakcióban

A királis indukcióban a cinkona molekula C₈-as és C₉-es királis atomjaiból álló királis zsebnek van szerepe [28,29]. A cinkona alkaloidok adszorpció után kialakult konformációját, mind kísérleti úton (ATR-IR, DRIFTS, RAIRS, STM), mind pedig elméleti számításokkal (DFT) próbálták kideríteni. A felületi konformereket a cinkona alkaloid C_{9'}, C_{4'}, C₉ és C₈ atomjai és a

$C_{4'}$, C_9 , C_8 és N_1 atomjai által meghatározott forgásszögek alapján jellemezhetjük (τ_1 és τ_2 szög) és két nagy csoportba sorolhatjuk, a zárt - 1-es és 2-es, valamint az nyílt - 4-es és 3-as típusba, melyek szerkezetét a 4. ábra szemlélteti. A 3-as és 4-es típus a τ_1 és τ_2 forgásszög mentén további konformációkat vehet fel, például így átalakulhat az 1-es vagy 2-es típusba [30]. Baiker és munkatársai szerint a nyílt - 4-es konformer a legstabilabb számos cinkona esetén, mind Pt, mind pedig Pd felületén [31].



4. ábra Stabil cinkondidin konformerek

Az aktivált ketonok Pt/cinkona alkaloid rendszerben történő aszimmetrikus hidrogénezésében megfigyelték, hogy a reakció sebessége nagyobb a királis módosító jelenlétében mint anélkül. Ezt a jelenséget ligandum gyorsításnak nevezzük („ligand acceleration”) [32]. A reakciókra jellemző, hogy viszonylag enyhe körülmények között megvalósíthatók (szobahőmérséklet, 1-10 bar H_2 nyomás), oldószerként általában toluolt,

ecetsavat vagy klórtartalmú oldószereket használnak [33,34]. A fém katalizátor megfelelő felületi morfológiájának kialakítása nélkülözhetetlen a nagy konverzió és ee eléréséhez, melyet a katalizátor magas hőmérsékleten történő előkezelésével vagy szonikálásával érhető el a reakciót megelőzően. Ezáltal a Pt kiredukálódik, a fém részecskék újra struktúrálnak, a felület letisztul [20,21,35-37]. A módosító/szubsztrát (M/S arány) arányra jellemző, hogy igen kicsi, milliomod nagyságrendű. Ez a cinkona erős adszorpciós képességének és a kinolin gyűrű alacsony telíthetőségének köszönhető a Pt felületén, amely mellékreakció gyengíti az adszorpciós erősséget a fém felületen [6].

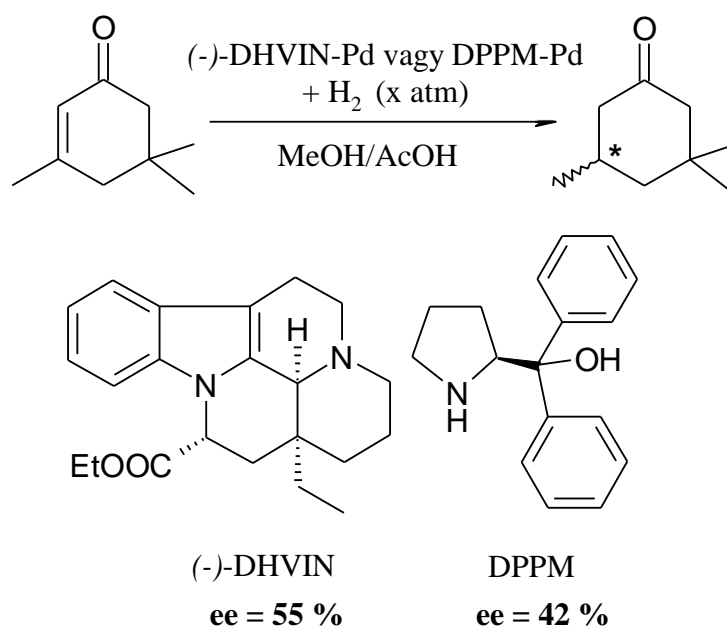
A piruvat származékok enantioszelektív hidrogénezésének mechanizmusára három elméletet dolgoztak ki: 1. adszorpciós modell, mely szerint a cinkona alkaloid adszorbeálódik a fém felületre és a sztereoselektivitás annak köszönhető, hogy a cinkona-szubsztrát kölcsönhatás során kialakult 1:1 arányú diasztereomer komplexek eltérő stabilitással rendelkeznek, és a hidrogén támadása az egyik enantiotóp oldalról kedvezményezettebb [38]. 2. Az ún. Shielding modell megalkotása Margitfalvi és munkatársai nevéhez fűződik, amely értelmezés szerint, a szubsztrát-módosító komplex az oldatban jön létre és ezután a szelektív hidrogénezés már a fém felületén játszódik le. Az enantiodiszkriminációt a módosító aromás, nagy térkitöltésű szubsztituense okozza, amely leárnyékolja a szubsztrát egyik oldalát, így a hidrogén csak az ellentétes oldalról addicionálódhat, ezáltal az egyik sztereoiszomer képződése lesz a kedvezményezett [39]. 3. Az ún. ikerionos modell, amely elméleti számításokon alapszik és feltételezi, hogy a kinuklidin N atomja nukleofil támadást intéz a keton funkcióra és ezáltal egy ikerionos állapot jön létre a platina felszínén, majd az ikerionos C–N⁺ kötés regioselektív hidrogenolízise játszódik le [40].

2.2. Prokirális C=C kötés enantioszelektív hidrogénezése hordozós Pd katalizátoron

A Pt-cinkona alkaloid rendszerrel kapott eredmények után, kézenfekvő volt az a feltételezés, hogy C=C kötés hidrogénezésére is alkalmas lehet ez a módszer más nemesfém katalizátor használatával. Így ésszerűnek tűnt, hogy a szerves szintetikus kémiában is kiemelkedő jelentőségű telítési reakciókra is nagyobb figyelem háruljon. A Pd a kevésbé szubsztituált olefinek hidrogénezésében bizonyult hatásosnak, az elektronban gazdag vagy savas funkciós csoport jelenléte pedig a cinkona alkaloid-szubsztrátum kölcsönhatás kialakításáért fontos. Történetileg megemlítendő az első Pd katalizált aszimmetrikus hidrogénezés, mely rendszer selyemszál és optikailag aktív kvarc hordozós Pd-ból állt, bár ezt az eredményt nem sikerült a későbbiekben megismételni [41,42]. Ezután további királisan módosított Pd katalizátor előállítására is sor került C=C kötés enantioszelektív hidrogénezésére, melyek már hatásosabbnak bizonyultak [18]. Ugyanakkor az ilyen jellegű rendszerek tesztelésére, továbbfejlesztésére, csak az 1990-es évek közepén került sor, amikor az érdeklődés középpontjába az α,β -telítetlen karbonsavak és ketonok kerültek.

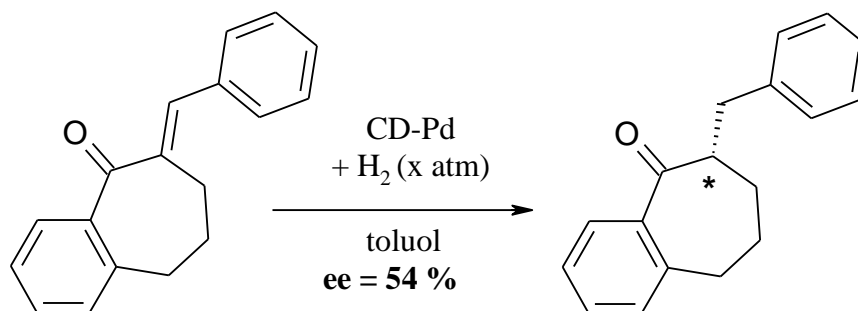
2.2.1. α,β -telítetlen ketonok enantioszelektív hidrogénezése (endo, exo ciklusos)

Jelentős eredményeket értek el Tunler és munkatársai izoforon hidrogénezésével, amint az 5. ábrán látható. Az először megemlítendő, (S)-prolin módosító jelenlétében lejátszódó reakció mechanizmusáról vitatott, hogy felületi enantioszelektív hidrogénezés játszódik le vagy homogén fázisban történik [43,44]. E témában megjelent legújabb tudományos közlemény szerint felszínhez kötött. [45]. Más prolin-származékokkal, pl. α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol (DPPM) elvégzett kontrol reakciók közepes ee-t szolgáltatottak [46].



5. ábra Izoforon hidrogénezése módosított Pd-korom katalizátorral

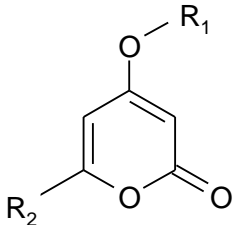
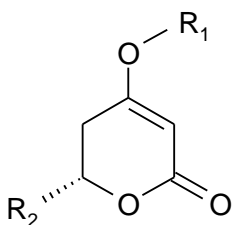
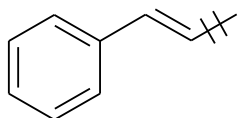
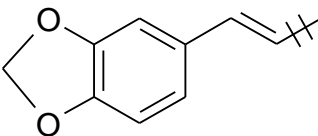
Izoforon hidrogénezésére egy másik lehetséges megoldás (-)-dihidroapovinkaminsav etil-észter (DHVIN) módosító alkalmazása, mellyel 55%-os enantiomerfelesleg érhető el [47]. Szerkezete az 5. ábrán tekinthető meg. Ebben az esetben már a katalizátor felületén adszorbeálódik a módosító és feltételezhető, hogy a királis segédanyag a bázikus N atomon keresztül kapcsolódik a kiindulási anyag karbonil csoportjához. Az optikai tisztaságot kedvezően befolyásolta a N protonálódása ecetsav hatására. Erős savak viszont gátolták a kölcsönhatást a módosító és szubsztrátum között [48,49].



6. ábra α,β -telítetlen exociklusos keton hidrogénezése

További biztató eredményeket értek el cinkonidinnel módosított Pd katalizátorral, (*E*)-2-benzilidén-1-benzoszuberon hidrogénezése 50% körüli optikai tisztaságot eredményezett (6. ábra). Az enantiomer felesleget befolyásolta a nem aromás gyűrű szénatomszáma, mivel az öt és hattagú gyűrűt tartalmazó származékoknál jelentős ee csökkenést tapasztaltak [50]. A reakció erős oldószer és katalizátorfüggést mutatott. A legjobb eredményt Pd-korommal, toluolban sikerült elérni, 54 %-os optikai tisztaságot.

1. táblázat 2-piron származékok részleges enantioszelektív hidrogénezése

			
	R₁	R₂	ee (%)
1	H	CH ₃	85 (S)
2	CH ₃	CH ₃	94 (R)
3	CH ₂ CH ₃	CH ₃	85 (R)
4	CH ₃		89 (R)
5	CH ₃		90 (R)

2-piron származékoknál a Pd-cinkona alkaloid rendszer használata kimagasló eredményeket szolgáltatott. A dihidro- és félig hidrogénezett termékek ee értékeit az 1. táblázat foglalja össze. A származékok közül a 4-hidroxi, 4-alkoxi szubsztituáltak bizonyultak

hatásosnak, amely vegyületek a gyógyszeripar számára is fontos intermedierek, ugyanis 2-piron származékok enantioszelektív hidrogénezésével természetes és szintetikus biológiailag aktív vegyületek állíthatók elő. A legjobb optikai tisztaságot a 6-metil-4-metoxi származékok szolgáltatták, 94 %-os enantiomerfelesleggel és 80 %-os konverzióval. Ez idáig a legnagyobb enantioszelektivitás, amit királisan módosított Pd katalizátor jelenlétében végbemenő hidrogénezéssel sikerült elérni telítetlen vegyületeknél [51]. Ezzel bebizonyosodott, hogy a C=O kötés aszimmetrikus redukciójáért felelős Pt-cinkona alkaloid vagy Ni-borkósav katalizátorok által nyújtott kiemelkedő értékek, a C=C kötés telítésével királisan módosított heterogén Pd katalizátorokkal nemcsak hogy megközelíthetők, hanem el is elérhetők.

2.2.2. α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése

Telítetlen karbonsavak aszimmetrikus reakciójával számos iparilag fontos vegyület állítható elő. Ezek közül kozmetikai-, élelmiszeripari intermedierek vagy gyógyszerhatóanyagok, mint az (*S*)-ibuprofén, (*S*)-naproxén kerülnek forgalomba [52,53]. Enantiomer tiszta vegyületek előállítására lehetséges megoldás a prokirális telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése. Ennek a vegyületcsaládnak kiemelkedő jelentősége miatt megnőtt az igény, hogy heterogén katalizátorok jelenlétében is hatékony enantioszelektív reakciók kerüljenek kifejlesztésre.

Az első publikációk melyek α,β -telítetlen karbonsavak heterogén aszimmetrikus hidrogénezésével foglalkoztak még alacsony enantiomer feleslegről számoltak be [54]. Az 1960-as években királis hordozók előállításával, nem sokkal később, poli-(*S*)-leucin-Pd katalizátorok segítségével 5 %-ot nem meghaladó ee-t értek el [55,56]. Ezután jelentős előrelépésnek számított, hogy Perez és munkatársainak 30 %-os optikai tisztaságot sikerült elérni α -fenilfahéjsavak hidrogénezésében, cinkonidinnel módosított 5%-os Pd/C

katalizátoron [18]. Ezután próbálkoztak még más heterogén rendszer kifejlesztésével is: Bartók és munkatársai borkőssavval módosított Ni katalizátoron, α -fenilfahéjsavak és szervesetlen sóik hidrogénezésével nem közelítették meg a Pd-cinkona alkaloid rendszerben elért eredményeket [57,58]. Tiglinsav, fluoros közegben előállított királis pórusszerkezetű Pd vagy Pt- β zeoliton történő aszimmetrikus hidrogénezése ugyancsak kis ee értékeket eredményezett [59]. Végül, az ipari homogén katalitikus L-DOPA szintézis kiváltására irányuló heterogén katalitikus próbálkozások, nem hoztak a gyakorlatban is hasznosítható eredményeket [60].

2.2.2.1. Aromás α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése

Nitta és munkatársai a 90-es években (*E*)- α -fenilfahéjsav hidrogénezésével 72%-os optikai tisztasággal állították elő az (*S*)-(+)-2,3-difenilpropionsavat, 100%-os konverzió mellett, TiO₂ hordozós 5 % Pd-ot tartalmazó katalizátoron, CD módosító jelenlétében [61,62]. Ezután az α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezése intenzíven kutatott témává vált. A következőkben bemutatom ennek a területnek a mérföldköveit a fontosabb reakcióparaméterek alapján.

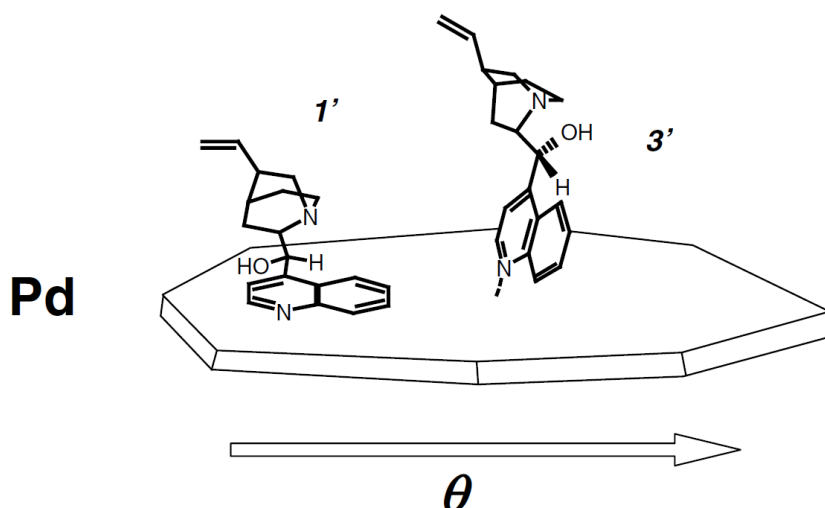
A katalizátor:

A reakciókörülmények optimalizálása során kiderült, hogy a cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon a módosító reakciósebesség növelő hatása (ligandum gyorsítás) elmarad, ellentétben a Pt-cinkona alkaloid rendszerben hidrogénezett α -ketoészterekkel. Sőt ezekben a rendszerekben a királis segédanyag nélküli, racém hidrogénezés játszódik le nagyobb sebességgel. A hordozók közül a porózus szerkezetűek kevésbé váltak be, mivel a hordozó belsejében a módosíthatatlan Pd szemcsék felületén racém

hidrogénezés történik, amely ee csökkenést okoz [6,63,64]. Emiatt a nem-porózus hordozók (TiO_2) vagy a cinkona szubsztrát komplex számára elég nagy pórus átmérővel rendelkezők (Al_2O_3) használata vált meghatározóvá. A katalizátorok előállításánál a lecsapásos módszer vált be, az impregnációs módszerrel szemben, mivel az előbbi sokkal nagyobb aktivitást mutatott [65]. A fém diszperzitásra jellemző, hogy viszonylag alacsony, 0,2-0,3 körüli értéknél szolgáltatja a legjobb eredményeket, 5-6 nm-es Pd kristály átmérőnél. A diszperzitás növelésével 0,2-es értékig nő az ee, ugyanakkor e fölött már kevésbé érzékeny a rendszer a Pd szemcsék eloszlására, méretére, és enyhe katalizátor szerkezet függés tapasztalható az elért optikai tisztaság tekintetében, ami a cinkona-telítetlen sav komplex sztérikus okaira vezethető vissza [66]. Az aromás karbonsavak estén általános eljárássá vált a katalizátor előkezelése a reakció megkezdése előtt. A H_2 áramban történő redukcióra jellemző, hogy magas hőmérsékleten (473K, 523K) hajtják végre, amely eljárás növeli a katalizátor szelektivitását, mivel a felületi szennyeződésektől letisztul a felszín, így egységnyi felületen több cinkona alkaloid tud megkötődni, továbbá elősegíti a nagyméretű katalizátor-szubsztrát komplex kialakulását is. Bizonyos hőmérséklet feletti előkezelésnél csökken a katalizátor aktivitása, mivel a Pd szemcsék szinterizációja miatt diszperzitás csökkenés lép fel [67]. Az előkezelés hatására a felületi cinkona alkaloid borítottság nő, ami a reakciósebességben csökkenést okoz. Előnyös, ha a reakció megkezdése előtt a katalizátort oldószerben és H_2 -ben *in situ* előkezelik, állandó kevertetés mellett, így elősegítve a fém felületén lévő O_2 és szennyeződések eltávolítását, a maradék fémsók kiredukálását és a fém szemcsék megfelelő morfológiai és méretbeli kialakulását [68].

A módosító:

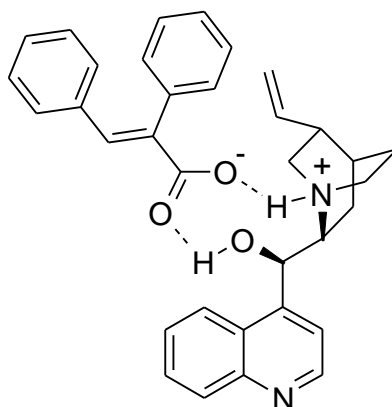
A Pt-cinkona alkaloid rendszerrel ellentétben, Pd-on az alacsony szubsztrát/módosító arány (általában 25 körüli érték) jellemző. Napjainkban elméleti számításokkal igazolták, hogy a Pt {111} és Pd {111} felszínén közel azonos adszorpciós erősséggel adszorbeálódnak a cinkona alkaloidok a fém felületére [31]. *In situ* ATR-IR-es mérésekkel, hidrogén és oldószer jelenlétében bizonyították, hogy a fém palládiumra adszorbeálódott cinkona alkaloid térállása a felület cinkona borítottság függvényében változik. Az 7. ábrán a palládiumon két leggyakrabban megfigyelt felületi adszorbeátum látható.



7. ábra Cinkonidin felületi elrendeződésének alakulása a módosító koncentrációjának növekedésének függvényében Pd-on (ϑ) [27]

Alacsony cinkona koncentráció esetén (7. ábra, 1'), a kinolin gyűrű a fémfelszínrel párhuzamosan helyezkedik el. A másik típus (7. ábra, 3') nagyobb koncentráció esetén jellemző, amely a kinolin gyűrű nitrogénjének nemkötő elektronpárján keresztül kötődik a felszínhez [27,69]. A módosító szerkezet hatásának vizsgálata során kiderült, hogy a cinkona C₉-es OH csoportja rendkívül fontos a szubsztráttal való, felületi átmeneti komplex kialakításában. Valószínűsíthető, hogy a szubsztrát két hidrogénkötéssel kapcsolódik a cinkona C₉-es OH és a kinuklidin gyűrű N atomjához, 1:1 arányú komplexet képezve (8. ábra).

A kiindulási anyag és módosító gyengébb kölcsönhatását eredményezte a C₉-es OH funkciós csoport metilezése, ezáltal jelentősen csökkent az ee. Az előbbi megállapítást cinkona elegyek hidrogénezésével is igazolták [70].



8. ábra Az α -fenilfahéjsav-cinkonidin intermedier feltételezett szerkezete [5]

A felületi átmeneti komplex vizsgálatára kidolgozott *in situ* mérési technikák száma korlátozott, ezért közvetett módszerekkel próbálták igazolni a katalizátor felületén lezajló folyamatokat. Ilyen módszerek az eddig említett módosító-, szubsztrátum szerkezet hatás vizsgálata, elméleti számítások, spektroszkópiás mérések és a módosító elegyek használata [71]. Ez utóbbi módszernél váratlan jelenséget figyeltek meg aktivált ketonoknál Pt-án [72-75], 2-piron származékoknál Pd-on [76,77], és α,β -telítetlen karbonsavaknál szintén Pd-on [70]. A jelenség módosító elegyek használatakor figyelhető meg és nem lineáris viselkedésnek hívja a szakirodalom, mely jelenség során az előre számított és mért ee értékek között eltérés tapasztalható. Ennek lényege ha két, külön-külön ellentétes konfigurációjú terméket adó módosító egyszerre van jelen a reakcióelegybe, akkor a várt lineáris viselkedéstől való eltérés okát, a módosítók eltérő elektronikus, sztérikus és adszorpciós képességükre lehet visszavezetni [75,78]. Sőt, egyes tanulmányok a nem lineáris

viselkedés mellett, újabb idáig nem közölt jelenségről számoltak be a Pd-cinkona alkaloid rendszerrel kapcsolatban, miszerint a módosított helyeken némely esetben gyorsabb hidrogénezési sebességgel játszódik le a reakció, mint a racém helyeken (ligandum gyorsítás), alacsony cinkonidin koncentrációnál α -fenilfahéjsav és származékainál [79,80].

A prokirális telítetlen vegyületeknél, némely esetben inverzió tapasztalható a kapott ee-t illetően, a Pd-cinkona alkaloid rendszerekben [70,81-84] hasonlóan, mint amit a Pt-cinkona alkaloid rendszerekben leírtak, aktivált ketonoknál [75]. Ezek a mérések további bizonyítékul szolgálnak, a C₈-C₉-es sztereogén centrum királis indukcióban betöltött meghatározó szerepéről [85].

Az oldószer:

Az (*E*)- α -fenilfahéjsavak aszimmetrikus hidrogénezése erős oldószerfüggést mutatott. A nagy solvatációs képességű poláris oldószerek, az aktivitást és az enantiomerfelesleget is növelték. A racém helyeken történő hidrogénezés sebessége, az oldószerek típusától függetlenül nagyobbak bizonyult, mint a módosított helyeken. Az oldószer dielektromos állandójának növekedésével, mind enantioszelektivitásban, mind pedig aktivitásban is növekedés tapasztaltak [86]. Az aprotikus oldószerekben végzett mérések, kis mennyiségű víz hatására jelentős ee növekedést mutattak, továbbá a reakciósebességet is fokozták. A víz kedvező hatást fejtett ki, mert növelte a módosított helyek aktivitását, így azok kedvezményezettebbé váltak a racém helyekkel szemben, ami ee növekedést eredményezett. A legjobb eredményeket DMF + víz vagy 1,4-dioxán + víz keverékével érték el [87].

Amin adalék:

Az amin adalékok hatása is figyelemre méltó, mind a reakciósebességet, mind az enantiomer felesleg szempontjából. Ekvivalens mennyiségű amin adalék kedvezően befolyásolta az ee-t azáltal, hogy deprotonálja a szubsztrát karboxil csoportját, így elősegíti a termék deszorpcióját a módosított fém felületről. A legjobb amin adaléknak a benzil-amin (BA) bizonyult [88]. A reakcióban betöltött kedvező hatásukat azáltal is kifejtik, hogy csökkentik a módosítatlan helyeken történő hidrogénezés sebességét, ugyanakkor növelik a módosított helyek aktivitását [89]. Oldószerfüggés vizsgálatkor kimutatták, hogy az apoláris oldószerekben (toluol), α -fenilfahéjsav és származékai estében a benzil-amin nem, vagy kevésbé volt hatásos, polárisabb közegben viszont előnyösnek bizonyult [90]. Az aminok reakciósebesség növelő hatása hátterében, feltehetően a dinamikusán átalakuló – szubsztrátot, terméket, módosítót, amint tartalmazó – felületi sav-bázis kölcsönhatások állnak. Először az adszorbeálódott CD megköti a szubsztrátumot a folyadékfázisból úgy, hogy a sav-bázis kölcsönhatást az amin és a szubsztrát között felszakítja, közben a BA a racém helyeken adszorbeálódik. Amint a prokirális sav meghidrogeneződik, kölcsönhatásba lép a felületi aminnal. Ezután a telített sav–benzil-amin komplex deszorbeálódik a felületről. Ezzel az elmélettel jól magyarázható az ee növelő hatása az amin adaléknak, mivel gyorsítja a termék deszorpcióját és gátolja a racém helyeken történő hidrogénezést, továbbá az 7. ábrán látható felületi cinkona térállását, a 3' típustól az 1' típus felé tolja el, ami jobb sztereokémiai környezetet biztosít az aszimmetrikus reakcióhoz [91].

Kiindulási anyag:

A szubsztrátummal kapcsolatban megfigyelték, hogy a Pd katalizálta kettős kötés izomerizáció csökkenti az ee-t azáltal, hogy a második H belépése előtt deszorbeálódhat a

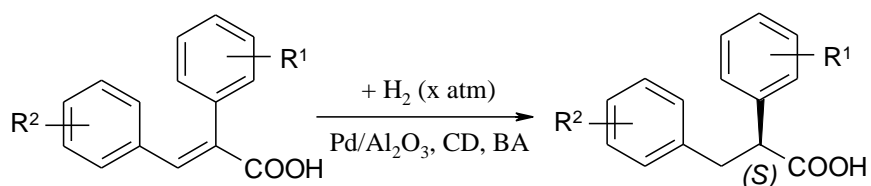
termék. Az α -fenilfahéjsavaknál az α és β szubsztituens nem teszi lehetővé az izomerizációt [92]. A nyomás növelése kedvezőtlenül befolyásolta a reakciót, ami a hidrogén és a módosító katalizátor felületére történő adszorpciós versengésére vezethető vissza. Továbbá a racém helyeken történő hidrogénezést is elősegítette a magas nyomáson történő hidrogénezés. Ilyen körülmények között előfordulhat, hogy a módosító is hidrogéneződik, ami csökkenti az ee-t [93]. A szubsztrátum karboxil csoportjának észterezése szintén ee csökkenéssel járt [70]. Az α -fenilfahéjsav és különböző származékainál megállapították, hogy a termék optikai tisztasága jelentősen függött a fenil gyűrűkön található szubsztituensektől, melyek elektronikus és szterikus hatásuk révén befolyásolták a sav adszorpcióját és a szubsztrátum-módosító átmeneti komplex szerkezetét. Kiderült, hogy a β -szubsztituens szerkezete határozza meg az enantioszelektivitás irányát, míg mind az α -, mind a β -szubsztituens jelentős hatással van ennek mértékére. A szubsztituensek közül az elektronküldő metoxi-csoport előnyös a β -gyűrűn, aminek hatására a szubsztrátum savassága csökken, ugyanakkor a karboxilát anion bázikussága nő és az ionos kölcsönhatás az N protonált CD-el erősebb lesz, ami nagyobb sztereoselektivitást eredményez. Az elágazó α -alkil szubsztituált fahéjsavak ugyancsak nagy optikai tisztaságú terméket eredményeztek, mint például az izopropil csoporttal rendelkezők, mely szubsztituens szterikus hatása révén fejtik ki kedvező hatását [94,95]. Kedvezőtlen, ha a szubsztrát adszorpciós erőssége nagyobb, mint a módosítóé, mivel elősegítheti a cinkona deszorpcióját. A felületre történő adszorpciós versengés során, ráadásul zavarhatja a cinkona-szubsztrát kapcsolathoz szükséges geometriai feltételeket [96].

Szóllósi és munkatársai az α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésének továbbfejlesztésekor fontos megállapításokat tettek. Méréseik során először igazolták, hogy a sztereoselektivitásban inverzió figyelhető meg a szubsztrát

szerkezetének változásával, ami a szubsztituensek eltérő adszorpció módjára vezethető vissza. Megállapították, hogy a β -pozícióban lévő szubsztituens határozza meg az enantioszelektivitás irányát, ugyanakkor annak mértékére az α és β -szubsztituens is hatással van. A Pd/TiO₂ katalizátor mellett, a Pd/Al₂O₃ katalizátorokkal kiváló ee-t és konverziót értek el [97,98]. Szén nanocsövek hordozóként való használatát is vizsgálták, mely katalizátorok jelenlétében sikerült enantioszelektivitást elérniük és az aktivitásuk is megfelelőnek bizonyult [99]. A fluor tartalmú prokirális α,β -telítetlen karbonsavaknál, β -pozícióban királis centrumot tartalmazó vegyületeket sikerült előállítaniuk, közepes optikai tisztaság mellett [81]. Gyakorlati szempontból jelentős, heteroaromás α illetve β szubsztituenseket tartalmazó propénsavaknál, BA jelenlétében, 72%-os optikai tisztaságot értek el [100]. Ipari szempontból rendkívül fontosnak számító, folyamatos áramú berendezésben végzett méréseik, biztató eredményeket nyújtottak. Bár a szakaszos rendszerben használt ideális oldószer keverék nem bizonyult megfelelőnek az áramlásos rendszerben, mivel a termék BA jelenlétében kikristályosodott, ezért DMF/víz helyett, metanolban értek el a szakaszos reaktorhoz közelítő, vagy meghaladó ee-t, hasonló körülmények között [101].

Kiemelkedő eredménynek számít, hogy α -fenilfahéjsavakkal az eddig elért legnagyobb optikai tisztaságot, 96%-os ee-t sikerült elérniük fenil gyűrűn metoxi-, illetve fluor szubsztituált származékokkal (2. táblázat), közel 100%-os konverzió mellett. A β -gyűrűn para-, az α -gyűrűn meta pozícióban lévő elektronküldő szubsztituensek, elektronikus és szterikus hatásuk révén kedvezően befolyásolták a szubsztrátum-cinkona alkaloid kapcsolatot és a módosított helyeken történő hidrogénezés sebességét [102-104].

2. táblázat Az α -fenilfahéjsav származékaival elért legjobb enantioszelektivitások



R_1	R_2	ee (%)
2-OCH ₃	4-OCH ₃	92 [102]
4-OCH ₃	4-OCH ₃	90 [102]
2-F	4-OCH ₃	92 [102]
2-OCH ₃	4-F	93 [102]
2-OCH ₃	3-F	91 [102]
2-F	4-F	96 [102]
2-OCH ₃	4-OH	90 [103]
2-Cl	4-OCH ₃	92 [104]

2.2.2.2. Alifás α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése

Az aromás telítetlen karbonsavakkal szinte egy időben, alifás telítetlen származékok aszimmetrikus hidrogénezése is előtérbe került. 2-metil-2-penténsav telítése, 1%-os Pd/SiO₂ katalizátoron, 50 bar hidrogén nyomáson, kis enantiomerfelesleget szolgáltatott [105]. Baiker és munkatársai, szintén penténsavval, már 50 %-os ee-t meghaladó optikai tisztaságot értek el cinkonidinnel módosított Pd/Al₂O₃ katalizátorral [106]. Az aromás rendszerekkel ellentétben, az apoláris oldószerek bizonyultak hatásosnak. Ilyen közegben a karbonsavak monomer-dimer egyensúlya az utóbbi felé tolódik el [107], és mivel a feltételezett felületi átmeneti komplex szubsztrátum-módosító aránya 2:1, ezért az apoláris oldószer hatására nő az ee. A nyomás növelés kedvezően befolyásolta az optikai tisztaságot, 50 bar H₂ nyomás felett viszont a növekedés elhanyagolható volt. Ez azzal magyarázható, hogy alacsony

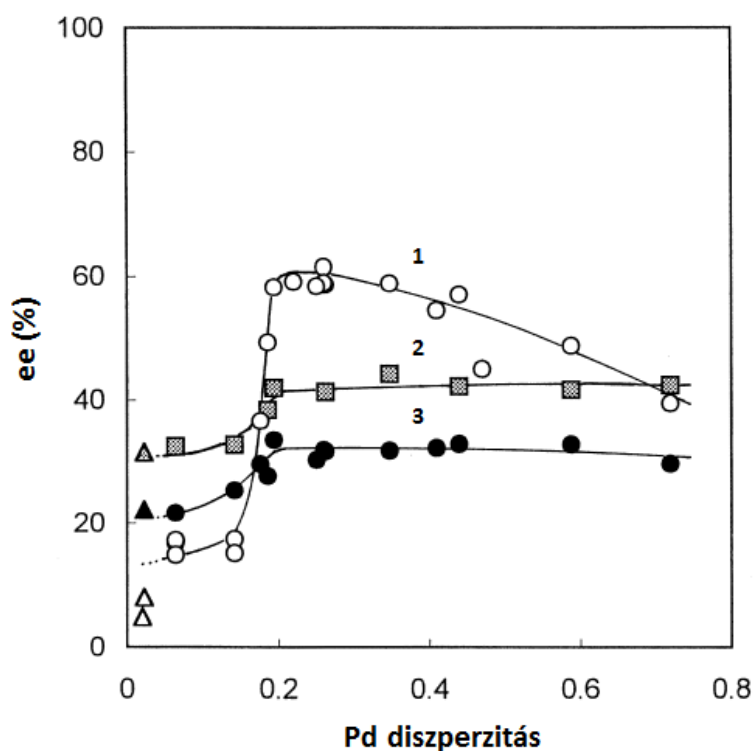
nyomásnál a diffúzió gátlás jelensége miatt a felületi H₂ koncentráció kisebb, ami ee csökkenéshez vezet. A hidrogén jobb oldékonyságuknak köszönhetően apoláris oldószerekben nagyobb felületi hidrogén koncentrációt biztosítanak, mint poláris oldószerekben. A hőmérséklet csökkentése kedvezett az ee-nek, amit ugyancsak a H₂ oldhatósági tulajdonságira vezethetünk vissza. A kezdeti próbálkozások során bebizonyosodott, hogy az alifás telítetlen karbonsavak eltérő viselkedést mutatnak, mint az aromások, így feltételezhetően a reakciómechanizmusuk eltér. A továbbiakban az alifás rendszerrel kapcsolatos, főbb megállapításokat foglalom össze.

A katalizátor:

Az α -fenilfahéjsavakhoz hasonlóan, az alifás savaknál is a racém helyeken történő hidrogénezési sebesség bizonyult nagyobbak, a módosított helyeken történő hidrogénezéshez képest. A Pd diszperzitás kevésbé befolyásolta a szelektivitást, 0,2-es érték alatt csökkent, 0,2-es érték körül optimális, e fölött pedig már nem volt hatással a diszperzitás növekedése az optikai tisztaságra (9. ábra) [108], ráadásul az alifás α,β -telítetlen karbonsavak enyhe diszperzitás függését az oldószer nem befolyásolta. Ennek lehetséges oka, hogy a kisebb térkitöltésű alifás szubsztrátokkal kialakított cinkona-sav felületi komplex kevésbé érzékeny a diszperzitás és oldószer változásra, mint a nagyobb térkitöltésű aromás sav-cinkona komplex, amely reakció érzékenységet, szintén jól szemlélteti a 9. ábra [109]. Az *in situ* hidrogénben való előkezelés során, a felszíni oxidok (PdO_x) kiredukálása aktív fémmé (Pd⁰) növelte a katalizátor aktivitását [110]. Az alifás karbonsavak esetében, az aromás karbonsavakkal ellentétben, a katalizátor magas hőmérsékleten való előkezelése nem növelte a reakció hatékonyságát [105], az ultrahangos előkezelés (hasonlóan az α -

ketoészterekhez) viszont kis mértékben növelte az optikai tisztaságot, ami feltételezhetően a felszíni szennyeződések letisztításának tulajdonítható [111].

A hordozó általában Al_2O_3 vagy TiO_2 , esetleg aktív szén. Szén nanocső hordozós Pd katalizátorok használatával elért eredmények egyelőre nem közelítik meg az előbbi hordozók által elérteteket [99,112]. Míg a Pd/ TiO_2 -ot Nittáék és más kutatók saját maguk állították elő, addig a Pd/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ -ból jól bevált kereskedelmi katalizátorok terejdték el, mint például az Engelhard 40692. Vaccari és munkatársai tiglinsav aszimmetrikus hidrogénezését vizsgálták Pd/C, kereskedelmi Pd/ TiO_2 és különböző gyártótól származó Pd/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ katalizátoron. Mind aktivitás, mind pedig az elérhető ee szempontjából az E40692 bizonyult a legjobbnak, melynek diszperzitására az ideális, 0,21 érték a jellemző (TEM-mel meghatározva), 5,8 nm-es Pd részecske átmérővel, a BET felülete pedig $200 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ [113,114].



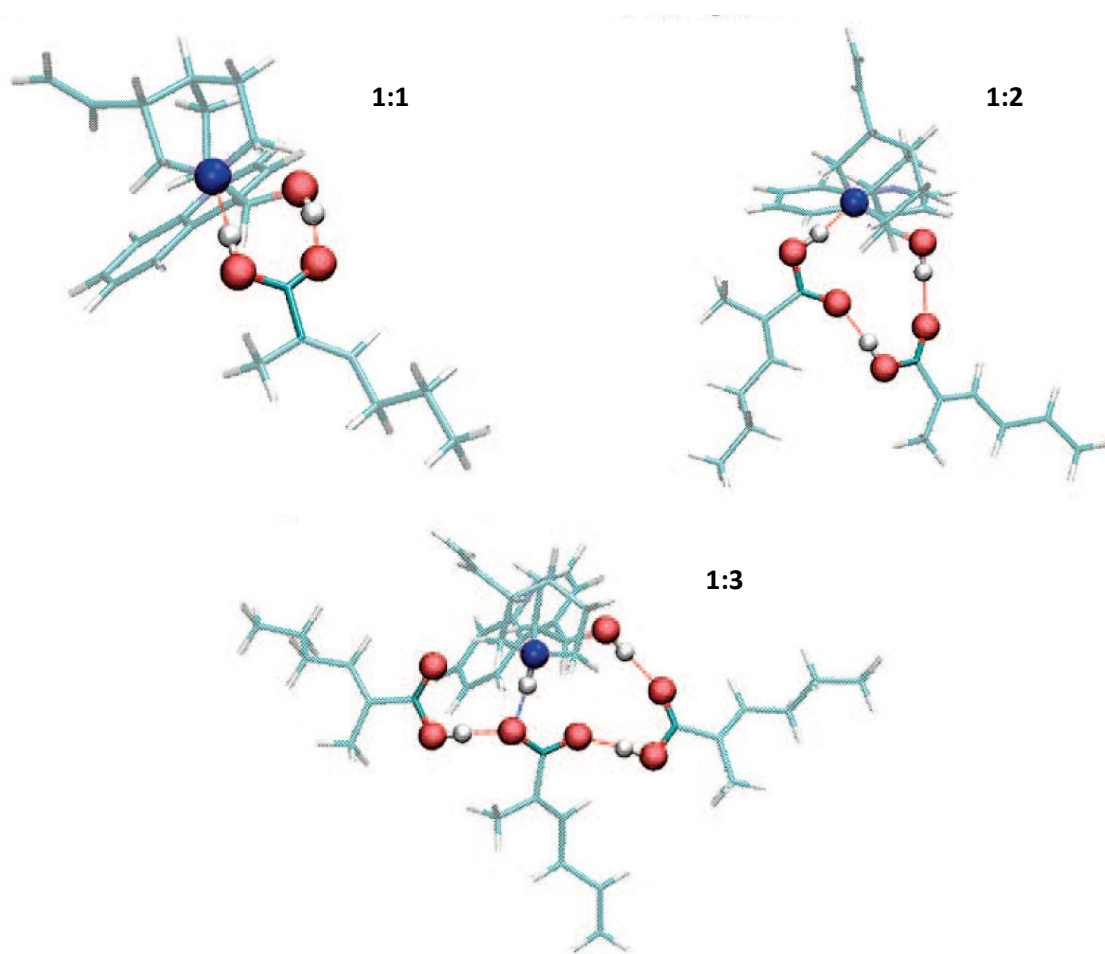
9. ábra Az ee (%) változás a Pd diszperzitás függvényében, különböző α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezésekor [108]. (1: (*E*)-2,3-difenil-2-propénsav, 2: (*E*)-2-metil-2-penténsav, 3: (*E*)-2-metil-2-buténsav)

Hordozós Pd katalizátorok előállítására lehetséges szol-gél módszerrel is, bár az így kapott értékek elmaradnak (kb. 30 %-os ee és konverzió) az Engelhard cég által forgalmazott katalizátoroktól [115].

A módosító:

Az alacsony szubsztrátum/cinkona arány az alifás savakra is jellemző. A négy alap cinkona közül a cinkonidin szolgáltatja a legjobb eredményt, Kun és munkatársai 66%-os feleslegben állították elő az (S)-2-metilpentánsavat, bár a bevált 20-25 körüli szubsztrátum/módosító arány kisebb, 2 körüli értéknek bizonyult [111]. A módosító-telíteten sav oldatban történő vizsgálatával bizonyították, hogy mind az 1:1 (Nitta komplex), mind pedig az 1:2-es arányú komplex is megfigyelhető, de amíg a poláris oldószerben az előbbi, addig az apoláris oldószerben az utóbbi felé tolódik el az egyensúly. Az alifás α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezésekor az 1:2-es arány dominanciája valószínűsíthető. Erre további bizonyítékul szolgált Baiker és munkatársai műszeres (FTIR, NMR) és elméleti kvantummechanikai számításai. Kimutatták, hogy energetikailag a módosító:sav 1:2-es arány az egyik legstabilabb forma [116], melyre jellemző, hogy ciklikus komplex és intermolekuláris hidrogén kötések stabilizálják. A feltételezett átmeneti komplexekbe a 10. ábra nyújt betekintést. Az ábrán látható egy eddig nem említett 1:3-as átmeneti komplex is, melyet 2-metil-2-hexénsav jelenlétében mutattak ki és elméleti számítások szerint még az 1:2-es átmeneti formánál is energetikailag kedvezőbb komplex, szobahőmérsékleten, toluolban [117]. A legtöbb, cinkona-szubsztrát átmeneti komplex vizsgálatát illetően konszenzus van a cinkona származékok kinuklidin N-je és a sztereogén centrum OH csoportja meghatározó szerepéről a szubsztráttal való kölcsönhatás kialakításakor [31,114,116,118]. Ezt támasztják alá a különböző származékokkal végzett mérések, mint a C₉-cinkonidinéterek, N-

metilcinkonídium só és 9-deoxicinkonidin [111,114]. A cinkona származékok az aromás savakhoz hasonlóan csökkentették a reakció sebességet, a racém mérésekhez képest. A felületi cinkona konformerek közül, a már említett nyílt - 3-as és - 4-es típust (4. ábra) valószínűsítik meghatározónak, apoláris oldószerekben [30,31]. Ligandum gyorsítás nem tapasztalható [111].



10. ábra Feltételezett cinkonidin: 2-metil-2-hexénsav átmeneti komplexek [117].

Oldószer:

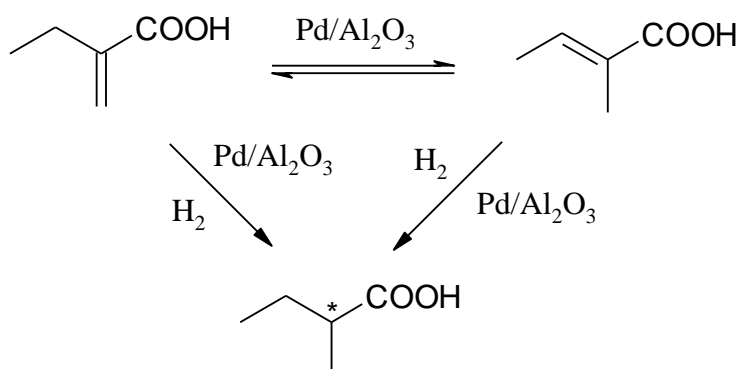
Az oldószer hatása az alifás telítetlen savaknál is jelentősen befolyásolta a reakció kimenetelét. Apoláris oldószerek jelenlétében a cinkona alkaloidok nyílt - 4-es konformere dominál (4. ábra). Mivel az enantiodifferenciációt a cinkonák konformációs izomerei nagymértékben meghatározzák, ezért a különböző polaritású oldószerek a módosító térállására gyakorolt hatásuk miatt, jelentősen befolyásolják a reakciósebességet és a termék optikai tisztaságát [119]. A reakcióban használt oldószer polaritásának növelésével az optikai tisztaságban jelentős csökkenés tapasztalható, ami az aromás savakkal ellentétes viselkedést mutat. A reakció kimenetelét a különböző oldószerek nem csak a cinkonák konformációs tulajdonságaira gyakorolt hatásukkal, hanem a felületi hidrogén koncentrációval is befolyásolják. Az alifás karbonsavaknál a poláris oldószerek és a poláris/apoláris oldószer keverékek sem hatottak kedvezően a termék optikai tisztaságára. Ennek lehetséges oka a reakciók eltérő mechanizmusa az aromás karbonsavakhoz képest [106,109]. Bár az optikai tisztaságot a poláris oldószerek csökkentik, a kezdeti reakciósebességet bizonyos esetekben jelentősen növelik, az apoláris oldószerekhez képest [120]. A már említett szubsztrátum monomer-dimer egyensúlyt nemcsak az oldószer minősége határozza meg, hanem a sav koncentrációja is. Alacsony szubsztrátum koncentrációnál a monomer, nagyobbánál a dimer felé tolódik el az egyensúly, amely dimerek ciklikus struktúrát mutatnak. Ezt a jelenséget nemcsak oldószerben, hanem Pd-on és alumínium-oxid hordozón is kimutatták *in situ* ATR-IR spektroszkópiával, diklórometán oldószert alkalmazva [121]. Vaccari és munkatársai tiglinsav n-hexánban történő koncentráció függésével bizonyították, hogy a karbonsavak monomer-dimer egyensúlya apoláris oldószerben az utóbbi felé tolódik el. Ha a felületi átmeneti komplex cinkona-sav aránya is 1:2, akkor az oldószer mennyiségének jelentős növelésével változnia kell az ee-nek,

mivel a nagyon híg oldatban a dimerek kialakulásának esélye kisebb. Mivel a hígítás és ee között nem találtak összefüggést, ezért az 1:1-es átmeneti komplex jelenlétét valószínűsítették [122].

Kiindulási anyag:

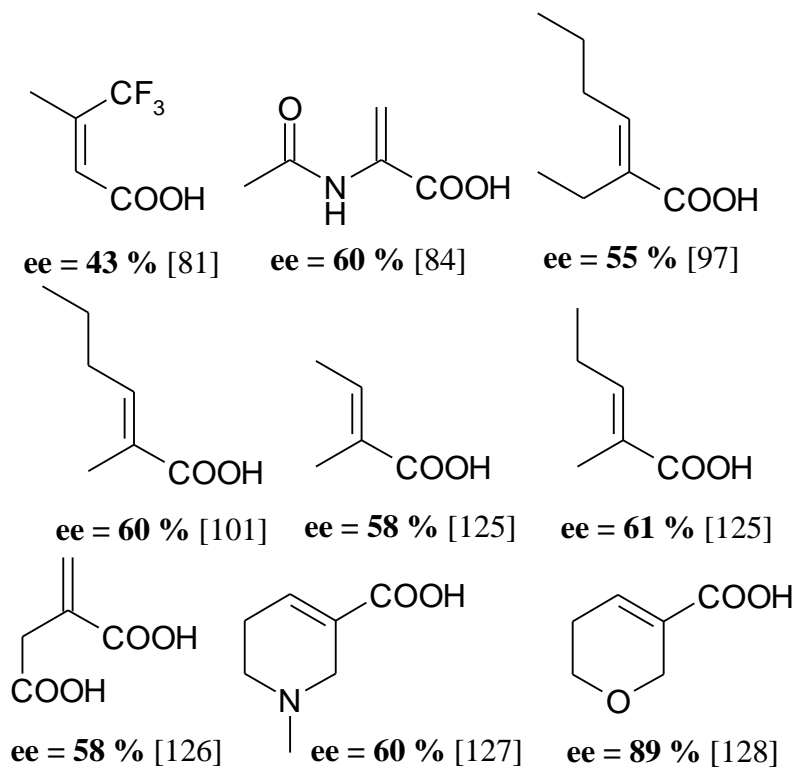
Az alifás α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezésének vizsgálata korai fázisában igazolták a karboxil csoport jelentőségét az enantiodiszkriminációban, mivel a karboxil csoport átalakítása metil-észterre racém terméket eredményezett. Rámutattak arra is, hogy az átmeneti komplex térállása döntően befolyásolta az ee-t [52]. Kimutatták, hogy a hidrogénezéssel párhuzamos kettős kötés eltolódással járó izomerizáció lehet az egyik oka a kisebb enantioszelektivitásnak az α -fenilfahéjsavnál tapasztaltakhoz képest. Az izomerizációt deuterálási kísérletekkel is igazolták [123]. Erre kiváló példa a 2-etil-propénsav Pd-cinkona alkaloidon történő hidrogénezése, mely szubsztrátum hidrogén addíciójával az (*R*) konfigurációjú terméket szolgáltatja feleslegben. Ugyanakkor izomerizációval átalakulhat tiglinsavvá. Ez utóbbi aszimmetrikus hidrogénezésekor már az (*S*) enantiomer keletkezik feleslegben (11. ábra). Így az izomerizáció jelensége csökkenti az ee-t [95,110]. Ehhez nagymértékben hozzájárul a palládium, ugyanis a C=C kettős kötés izomerizációjában az egyik legaktívabb katalizátor [124]. A magas hidrogénnyomás megnöveli a felületi hidrogén koncentrációt, így csökken az izomerizáció, ami kedvezően befolyásolja a termék optikai tisztaságát. Általában 4-6 MPa hidrogénnyomáson érhető el a legjobb ee, alacsony 273 K körüli hőmérsékleten [106]. A cinkona származékok jelenlétében kimutatták, hogy azok ugyancsak csökkentik az izomerizációt [123]. A különböző alifás szubsztrátoknál megfigyelhető jelenség, hogy a β -alkil lánc szénatomszámának növelésével ee növekedés tapasztalható, a reakciósebességben pedig csökkenés. Az α pozícióban az alkil lánc

hosszúságának változása viszont nem eredményezett további ee növekedést és a reakciósebességet sem befolyásolta jelentősen [97].



11. ábra 2-etil-propénsav izomerizációja tiglinsavvá, és a két izomer hidrogénezése Pd/Al₂O₃ katalizátor jelenlétében

A Pd-cinkona alkaloid rendszert megpróbálták kiterjeszteni számos kiindulási anyagra, a jelentősebb, ez idáig vizsgált telítetlen karbonsavak szerkezetét a 12. ábrán mutatom be. Folyamatos rendszerben sikerült néhány szubsztrátum esetében a szakaszos rendszerben elért eredményeket megközelíteni [101].



12. ábra A tanulmányozott α,β -telítetlen karbonsavak szerkezete és az elért enantioszelektivitások, ee (%)

Amin adalék:

Az alifás karbonsavak és dikarbonsavak esetében is bebizonyosodott, hogy benzil-amin jelenléte sok esetben növelte az enantioszelektivitást, továbbá kiderült, hogy az adalékként használt benzil-amin egyrészt a savat benzilammónium sóvá alakítja, amely só reagál a felületen kötött cinkona alkaloiddal, másrészt a felületen adszorbeált amin gátolja a racém centrumokon a hidrogénezést és végül feltételezhető, hogy részt vesz a felületi átmeneti komplex képzésében is [101,125,126]. Továbbá jelentős enantioszelektivitás növekedés érhető nem királis aminok jelenlétében α -alkil- β -aril- α,β -telítetlen karbonsavak [95], α -acetamidoakrilsav [84], β -trifluormetil-krotonsav [81] illetve néhány oxigén és nitrogén tartalmú cikloalifás α,β -telítetlen karbonsav [127,128] hidrogénezésében is.

Az aminok szerepe az alifás α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésében még nem tisztázott, ezért ennek felderítésével közelebb kerülhetünk a felületen kialakuló, enantio differenciálódásért felelős átmeneti komplex szerkezetének pontosításához.

3. Célkitűzés

Munkám során az Orito-reakció kiterjesztését tűztem ki célul, hiszen a Pd-cinkona alkaloid rendszer aromás α,β -telítetlen karbonsavak esetén már kiváló optikai tisztaságot eredményezett, ugyanakkor az alifás α,β -telítetlen karbonsavak esetén kapott értékek elmaradtak azoktól.

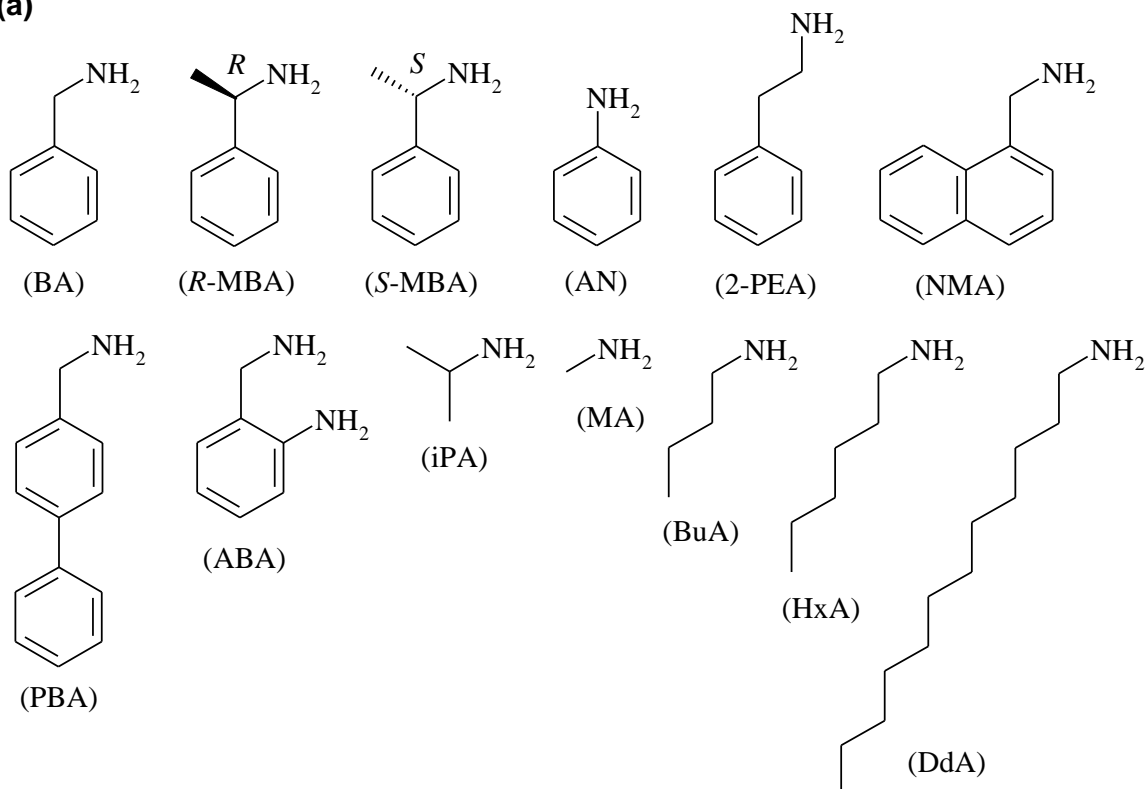
A benzil-amin adalék jelentős hatása alifás α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezésében képződő termékek optikai tisztaságára felvetette a kérdést, hogy mi az amin szerepe a tapasztalt enantioszelektivitás növekedésben. E kérdés megválaszolásának céljából tanulmányoztam az amin szerkezetének és koncentrációjának hatását két alifás α,β -telítetlen karbonsav, az (*E*)-2-metil-2-buténsav (tiglinsav) és az (*E*)-2-metil-2-hexénsav hidrogénezésének enantioszelektivitására, cinkonidinnel módosított Al_2O_3 hordozós palládium katalizátoron. Mivel ismert, hogy a reakcióhőmérséklet csökkentésével, aminok használata nélkül enantioszelektivitás növekedés érhető el, célszerűnek tartottam vizsgálni a reakcióhőmérséklet hatását a kiválasztott amin adalékok jelenlétében is, a lehető legnagyobb optikai tisztaság elérésének érdekében. Továbbá a reakció mechanizmus mélyebb megismerésének céljából vizsgálni kívántam amin adalékok jelenlétében különböző katalizátor mennyiségek, oldószerek és módosítók hatását.

4. Kísérleti rész

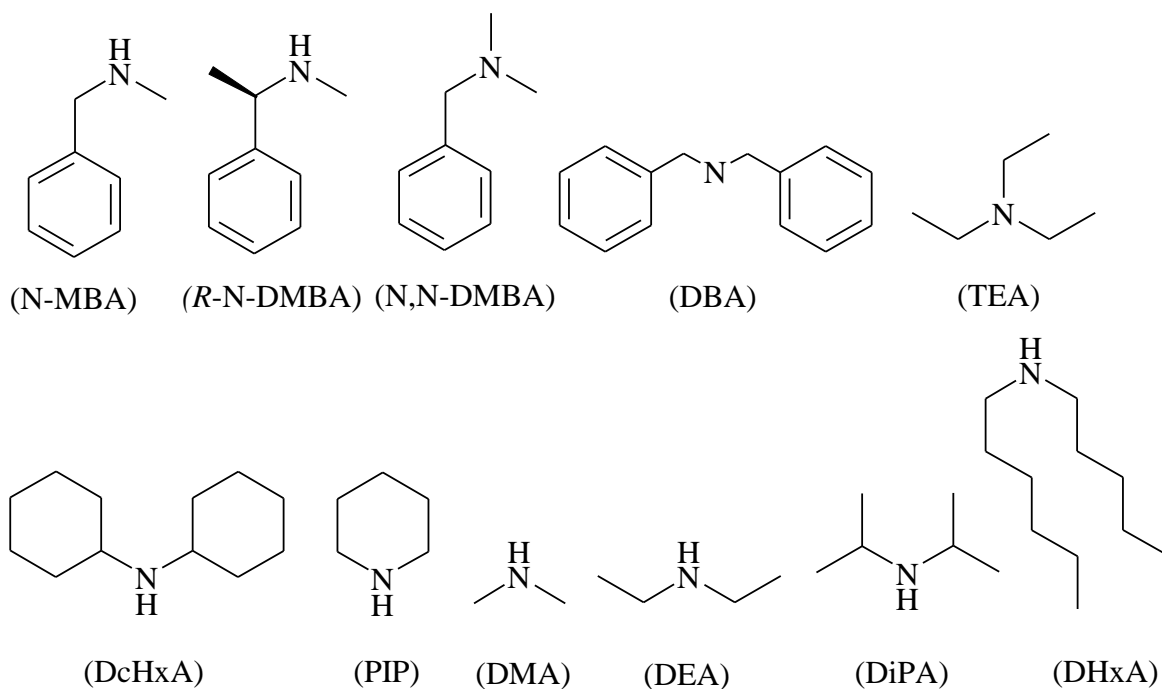
4.1. Felhasznált anyagok

A vizsgálatok során kereskedelmi 5 % Pd/Al₂O₃ Engelhard 40692 katalizátort használtam, amelynek jellemzői az irodalomból jól ismertek: BET felület 200 m²g⁻¹, fém diszperzitás 0,21 [114]. A felhasznált oldószerek analitikai tisztaságúak voltak. A királis módosítók kereskedelmi forgalomban kapható cinkonidin (CD, Alfa Aesar, >99 %), cinkonin (CN, Aldrich, ≥98%) és kinin (KN, Aldrich, ≥98%) voltak. A cinkonidin metilétert és a cinkonidin fenilkarbamátot ismert recept alapján állítottuk elő [129,130]. A hidrogénezések során adalékként használt primer, szekunder és tercier aminok szintén kereskedelmi anyagok (Fluka vagy Aldrich) voltak, szerkezetüket a 13. ábra a) és b) pontja szemlélteti.

(a)

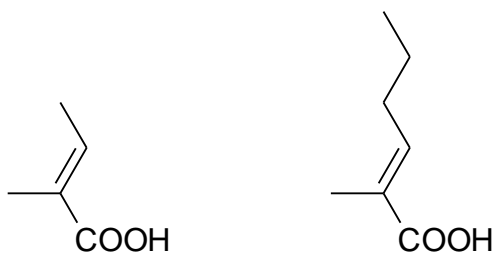


(b)



13. ábra Az adalékként használt primer- (a), szekunder- és tercier- (b) aminok

A hidrogénezésekben használt prokirális kereskedelmi α,β -telítetlen karbonsavak, (*E*)-2-metil-2-buténsav (TIG, tiglinsav, ≥ 99 %, Fluka) és (*E*)-2-metil-2-hexénsav (MHS, ≥ 98 %, Alfa Aesar) szerkezete a 14. ábrán látható. A hidrogénezésekhez nagy tisztaságú H_2 gázt (Linde AG, 99,999 %) használtam.



(*E*)-2-metil-2-buténsav

(*E*)-2-metil-2-hexénsav

14. ábra A vizsgált telítetlen karbonsavak szerkezete

4.2. Katalitikus hidrogénezések

A katalitikus hidrogénezéseket magas nyomáson üveg betétcsővel ellátott acél autoklávban végeztem (15. ábra). A reakcióelegyet mágneses keverővel kevertetem és P40-es nyomástávadót (PMA GmbH) használtam a hidrogén nyomáscsökkenésének a követésére. Egy tipikus reakció során az autokláv betétcsőbe bemértem 15 mg katalizátort és 4 mL oldószert, majd 0.05 mmol módosítót, 1 mmol telítetlen karbonsavat és a megfelelő mennyiségű adalék amint. Az összes reakció komponens beadagolása után további 2 mL oldószert adtam az elegyhez, összesen 10 mL-t, a csövet az autoklávba helyeztem és többször öblítettem a rendszert hidrogénnel. A rendszer öblítése után feltöltöttem a reaktort a megfelelő nyomásra és a reakciót a keverés indításával elkezdtem. A hidrogénezés előrehaladása a nyomástávadó segítségével megjelenített nyomáscsökkenéssel volt követhető. A megadott reakcióidő után (általában egy óra), az oldatot szűrtem a katalizátor eltávolítása céljából, majd analizáltam a termékeket.



15. ábra A magas nyomású hidrogénező reaktor

4.3. Termékek analízise

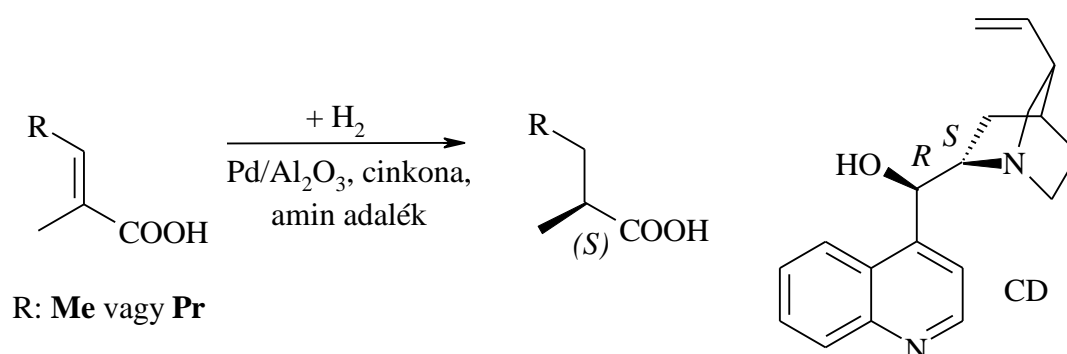
A karbonsavak hidrogénezésében kapott reakciótermékeket szűrés után mostam 10%-os HCl oldattal a módosító és az adalék amin eltávolítása céljából. A szerves fázist szárítottam Na₂SO₄-on majd analizáltam. A termékek azonosítására Agilent Techn. 6890N GC - 5973 MSD tömegszelektív detektorral ellátott gázkromatográfot és DB-1MS 60 m (J & W Scientific Inc.) kapilláris kolonnát használtam. A termékek mennyiségi analízisét 30 m-es HP-Chiral (J & W Scientific Inc.) királis kapilláris kolonnával és lángionizációs detektorral felszerelt HP 5890 gázkromatográfal végeztem. Analízis körülmények: fejnnyomás 140 kPa, kolonna hőmérséklet 85°C, retenciós idők (perc): (*S*)-2-metilbutánsav 13,2; (*R*)-2-metilbutánsav 14,1; (*E*)-2-metil-2-buténsav 22,0; illetve kolonna hőmérséklet 115°C, retenciós idők (perc): (*S*)-2-metil-hexánsav 8,7; (*R*)-2-metilhexánsav 9,5; (*E*)-2-metil-2-hexánsav 13,5. A feleslegben keletkező enantiomerek abszolút konfigurációja mindkét telítetlen karbonsav esetében ismert [97].

Az enantioszelektivitásokat (ee) a kromatográfiai eredmények alapján a következő képlettel számoltam ki: $ee \% = 100 \times |[S]-[R]|/([S]+[R])$, ahol [S] és [R] a hidrogénezett termékek, (*S*) és (*R*) abszolút konfigurációjú enantiomereinek a koncentrációi. A nyomástávadóval kapott H₂ fogyást korrigáltam, a sav nélküli mérés hidrogén felvétel értékével. Majd a kezdeti reakciósebességet (R_i , mmol h⁻¹g⁻¹) a hidrogén fogyási görbékből számoltam 40 ± 3 %-os konverziós értékig. A cinkona elegyek vizsgálatához használt számított ee-t az alábbi egyenlettel számoltam ki: $ee_{\text{kalik}} (\%) = (R_{i1} \times ee_1 + R_{i2} \times ee_2)/(R_{i1} + R_{i2})$, ahol R_{i1} és R_{i2} a kezdeti reakciósebességek, ee_1 és ee_2 pedig az enantiomerfeleslegek cinkona alkaloidokkal külön-külön elért mérési eredmények alapján. A reprodukálhatóság az R_i értékek esetében ± 10 mmol h⁻¹g⁻¹, a ee esetében ± 1%.

5. Eredmények és értékelésük

5.1. Az amin adalékok szerkezetének hatása

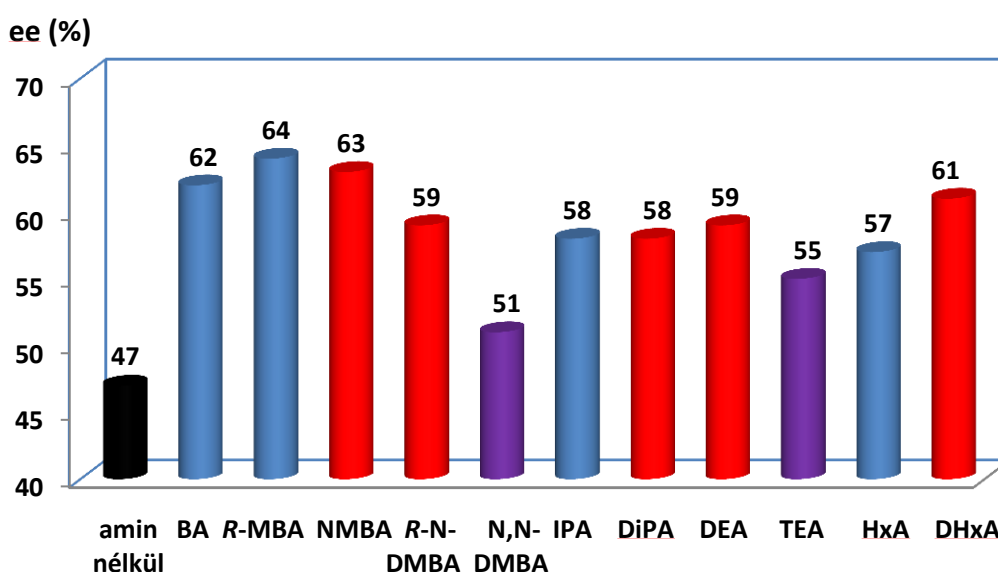
Az amin adalékok szerkezetének hatását alifás α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésében még nem vizsgálták. Ezért érdekesnek ígérkezett más amin adalék hatását is vizsgálni. Méréseim során mindkét telítetlen karbonsav esetében az (*S*) enantiomer képződött feleslegben cinkonidinnel módosított Pd katalizátoron (16. ábra). A reakciókat a kiindulási anyagok teljes konverziójáig végeztem, amely TIG hidrogénezésékor egy óra alatt szinte minden esetben elérhető volt, míg MHS reakcióiban néhány alkalommal 90 percig tartott.



16. ábra TIG és MHS enantioszelektív hidrogénezése amin adalékok jelenlétében

Az amin adalék hatására minden esetben nőtt az ee az amin adalék nélküli reakcióhoz képest, TIG és MHS estében is. Királis aminok nem bizonyultak hatásosabbnak az akirális aminoknál, kivétel egy esetben a TIG hidrogénezésekor használt R-MBA esetén. Az α -fenilfahéjsavaknál és itakonsavnál bevált primer aminoknál jobb eredményt szolgáltatott egy szekunder amin, az NMBA, TIG esetében 63%-os ee-t, továbbá az MHS esetén sem tűnt kevésbé hatásosnak, amint az a 17. ábrán és a 18. ábrán látható. Mindkét savnál a tercier aminok, mint az N,N-DMBA és TEA szolgáltatták a legrosszabb optikai tisztaságot.

Megállapítható, hogy az α,β -telítetlen aromás karbonsavak és alifás dikarbonsavak esetében az adalék aminok az enantioszelektivitást az alábbi módon növelték: primer>szekunder>tercier [126]. Méréseim során szekunder>primer>tercier sorrendben csökkent az amin additív enantioszelektivitásban betöltött kedvező hatása, tehát a szekunder aminok hasonló vagy jobb ee-t szolgáltatottak a hasonló szerkezetű primer aminoknál. Erre jó példaként szolgál, ha összevetjük az NMBA-BA, a iPA-DiPA és a HxA-DHxA additív párokkal elért ee-eket.

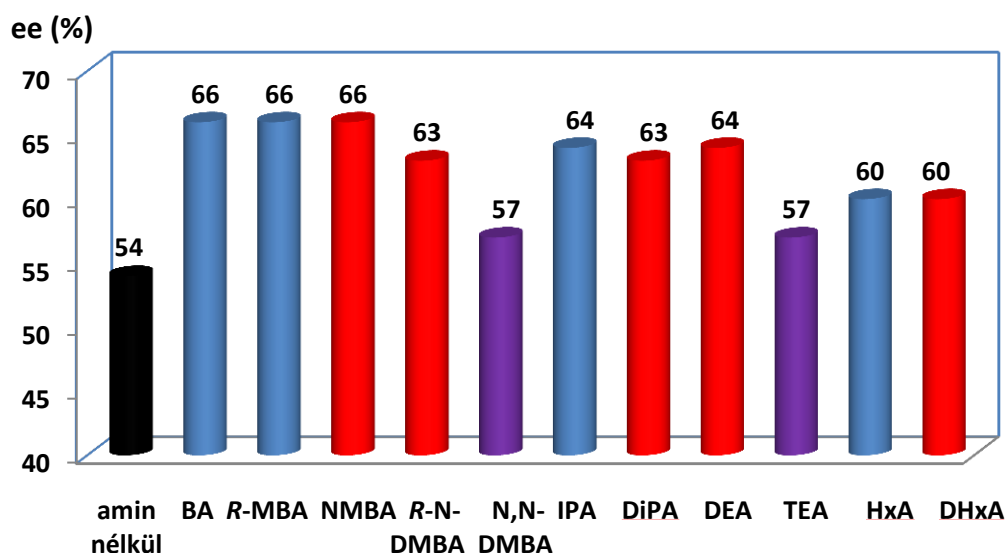


17. ábra Aminok szerkezetének hatása az ee (%) -ra TIG aszimmetrikus hidrogénezésekor

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, 295 K, keverés 1000 rpm. A számok az elért ee értékek, primer- (●), szekunder- (●), terciér- (●) aminok jelenlétében vagy nélkül (●).

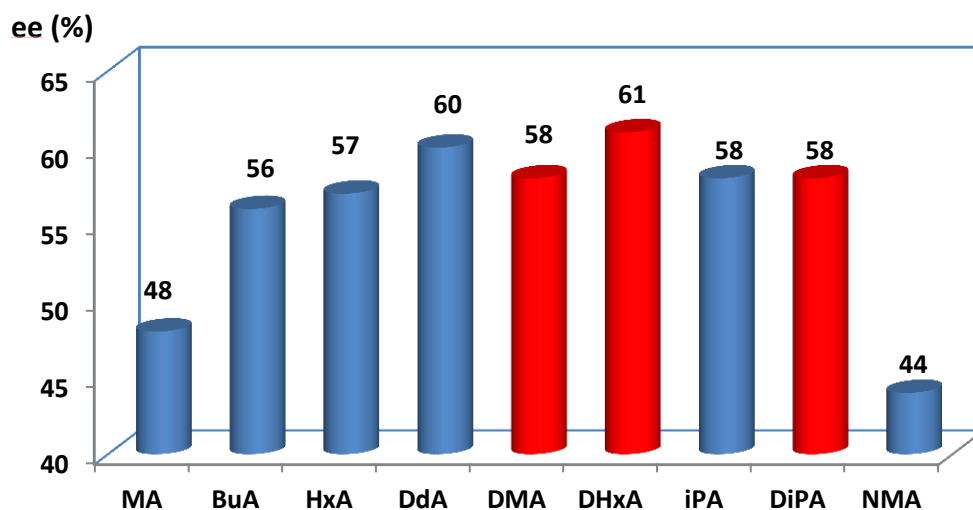
Az amin alkil lánc szénatomszámának növelése kedvezően befolyásolta az ee-t TIG hidrogénezésében (19. ábra). Megfigyelhető, hogy a hasonló szerkezetű aminok esetében, a szekunder amin jobb vagy azonos ee-t eredményezett, mint a primer aminok, amint azt a MA-DMA, HxA-DHxA, illetve iPA-DiPA amin pár mutatja. Valószínűleg, hogy a szterikus befolyás hiányára vezethető vissza, hogy a MA esetén kaptam a legkisebb ee-t, a vizsgált primer aminok közül. A NMA az egyetlen olyan vizsgált amin, ami az amin adalék nélküli

méréshez képest alacsonyabb ee-t eredményezett. Feltételezhető, hogy ez a jelenség az erős adszorpciós képességének tulajdonítható, ami gátolja a CD adszorpcióját, ezáltal kihat az ee-re is.



18. ábra Aminok szerkezetének hatása az ee (%) -ra MHS aszimmetrikus hidrogénezésekor

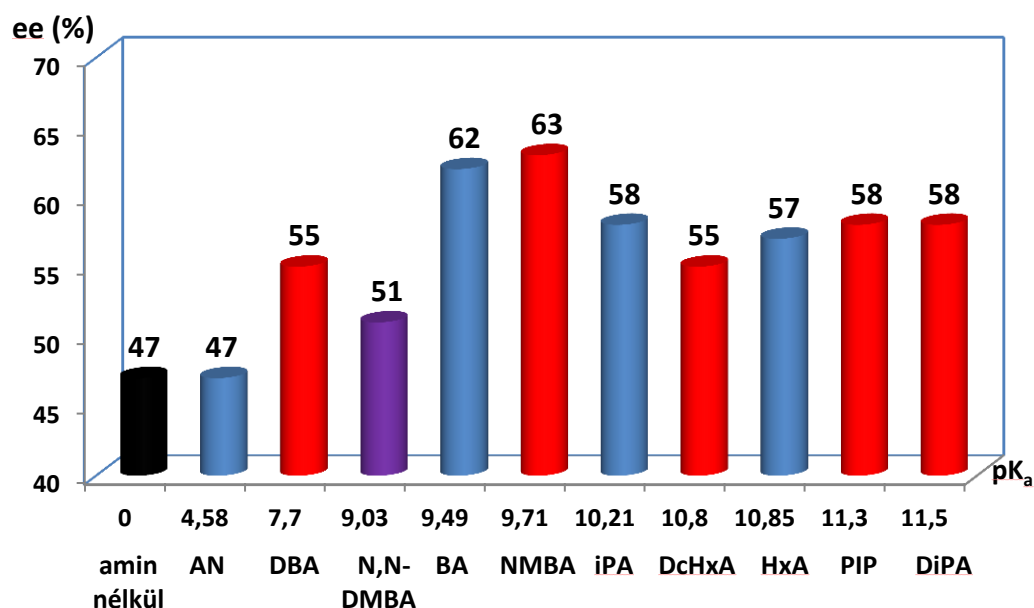
Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol MHS, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, 295 K, keverés 1000 rpm. A számok az elért ee értékek, primer- (●), szekunder- (●), tercier- (●) aminok jelenlétében vagy nélkül (●).



19. ábra TIG enantioszelektív hidrogénezése aminok jelenlétében

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, 295 K, keverés 1000 rpm. A számok az elért ee értékek, primer- (●), szekunder- (●) aminok jelenlétében.

A legjobb eredményeket adó aminok bázicitása 9,5-11,5 pKa érték közé esett, mindkét vizsgált sav esetében. Ez a tág intervallum jelzi, hogy az aminok bázicitásán túl azok más tulajdonságaik is szerepet játszanak az enantiodiszkriminációban. A bázicitási függés a 20. ábrán és a 21. ábrán látható. A CD kinuklidin N atomjának bázicitásának értéke ugyancsak ebbe az intervallumba esik, 10 körüli pKa értékkel [131]. Ettől a tartománytól való nagy eltérés viszont kedvezőtlenül hat az ee-re, például ha megvizsgáljuk a DBA és az AN adalék anyagokkal kapott optikai tisztaságot. A hasonló bázicitással rendelkező aminok esetében tapasztalható ee eltérés mutatja, hogy sztérikus okok is szerepet játszanak az enantiodiszkriminációs lépésben. Ezt az N,N-DMBA-BA és DcHxA-HxA amin párokkal kapott eredmények jól szemléltetik.

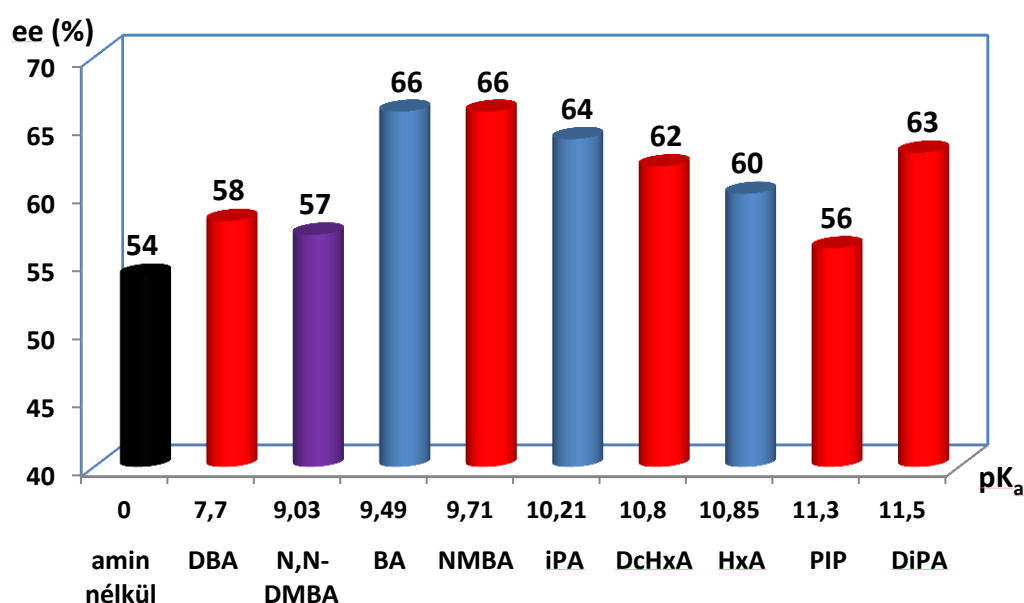


20. ábra Az aminok bázicitásának hatása a termék optikai tisztaságára TIG-nál

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, 295 K, keverés 1000 rpm. A számok az elért ee értékek, primer- (●), szekunder- (●), terciér- (●) aminok jelenlétében vagy nélkül (●).

Általánosan megállapítható, hogy amin adalékok hatására csökkent a kezdeti reakciósebesség mindkét vizsgált kiindulási anyag esetében (3. táblázat). A

reakciósebességben betöltött szerepe ellentétes az aromás savaknál megfigyeltekhez képest, ahol a reakció sebességet növelték a termék módosított helyekről való deszorpciójának gyorsításával [87]. Az aromás aminok, mint a 2-PEA, PBA, ABA, jelentősebben csökkentették a reakciósebességet, ami rámutat a sztérikus követelmények fontos szerepére. Ezt a hatást az alifás aminok esetében is tapasztalhatjuk, ha az alábbi amin sorra tekintünk MA, BuA, HxA, DdA.



21. ábra Az aminok bázicitásának hatása a termék optikai tisztaságára MHS-nál

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol MHS, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, 295 K, keverés 1000 rpm. A számok az elért ee értékek, primer- (●), szekunder- (●), tercier- (●) aminok jelenlétében vagy nélkül (●).

Látható, hogy a reakció sebesség az alkil lánc C-atomszámának növelésével egyre nagyobb mértékben csökken, mely szintén sztérikus okokra vezethető vissza. A szekunder aminok általában nagyobb reakciósebességet szolgáltatnak, mint a hasonló szerkezetű primer aminok (3. táblázat).

3. táblázat Kezdeti reakciósebesség változása amin adalékok jelenlétében

	Additív	R_i (mmol h ⁻¹ g ⁻¹) ^a	
		TIG	MHS
1	ABA	75	-
2	PBA	114	-
3	DdA	145	-
4	NMA	172	-
5	R-MBA	179	200
6	BA	190	207
7	HxA	210	-
8	DHxA	-	208
9	BuA	229	-
10	2-PEA	230	220
11	MA	233	-
12	R-N-DMBA	235	240
13	TEA	237	220
14	NMBA	239	238
15	DEA	239	244
16	iPA	245	206
17	N,N-DMBA	251	258
18	DiPA	255	214
19	DBA	260	252
20	DcHxA	260	229
21	PIP	260	259
22	amin nélkül	260	297

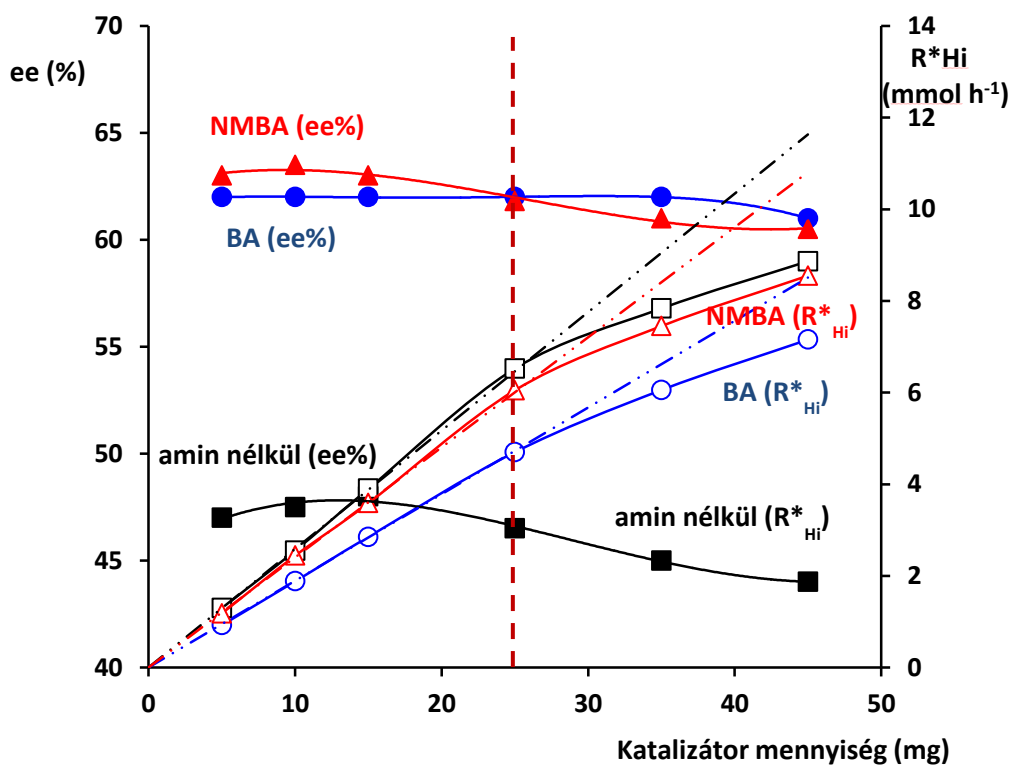
Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol sav, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, 295 K, keverés 1000 rpm.

^a Kezdeti reakciósebesség

Tehát, az amin adalékok növelték az ee-t és csökkentették vagy nem befolyásolták a reakció sebességét. Az aminok alkalmazása nem előnyös ha erősebb adszorpciós képességgel rendelkeznek, mint a CD. Az amin szerkezet és lánchosszúság hatással van a kezdeti reakciósebességre ezért feltételezhető, hogy az amin is részt vesz a felületi átmeneti komplex kialakításában. A nem királis aminok közül az NMBA, mint szekunder alifás amin szolgáltatta a legjobb eredményt, mely amin bázikussága és szerkezete bizonyult a legideálisabbnak.

5.2. Katalizátor mennyiség hatása TIG hidrogénezésére

A katalizátor aktivitásának vizsgálata nélkülözhetetlen a katalitikus szintetikus munkában. Annak érdekében, hogy megbizonyosodjak arról, hogy a reakció nem diffúzió kontrollált, a két leghatásosabb nem királis amin jelenlétében vizsgáltam a katalizátor mennyiség hatását tiglinsav hidrogénezésében (22. ábra). Az amin nélküli mérés esetén jól látható, hogy a katalizátor mennyiségének növelésével nagyobb mértékben csökken az ee, mint amin adalékok jelenlétében, mely csökkenés 25 mg katalizátor mennyiség felett még kifejezettebb. Mindhárom – BA, NMBA és amin nélküli – mérés hidrogénezési sebesség értéke 25 mg feletti katalizátor mennyiségnél eltér a lineáris viselkedéstől ami jelzi, hogy nagyobb katalizátor mennyiség esetén nem kinetikailag kontrollált a reakció. Amin adalékok jelenlétében a reakciósebességi görbék meredeksége eltér alacsony katalizátor mennyiségnél, vagyis kinetikailag kontrollált reakciók esetében, mely viselkedés valószínűsíthetően az aminok jelenlétében bekövetkező aktív helyek számának vagy az aktiválási energia változásának köszönhető. Tehát 25 mg katalizátor mennyiség felett diffúzió gátolt a reakció, amin adalékok nélkül és azok jelenlétében is. Ez utóbbi esetben a kisebb diffúziós sebességek jelzik, hogy feltételezhetően az aminok is részt vesznek a diffúzióban.

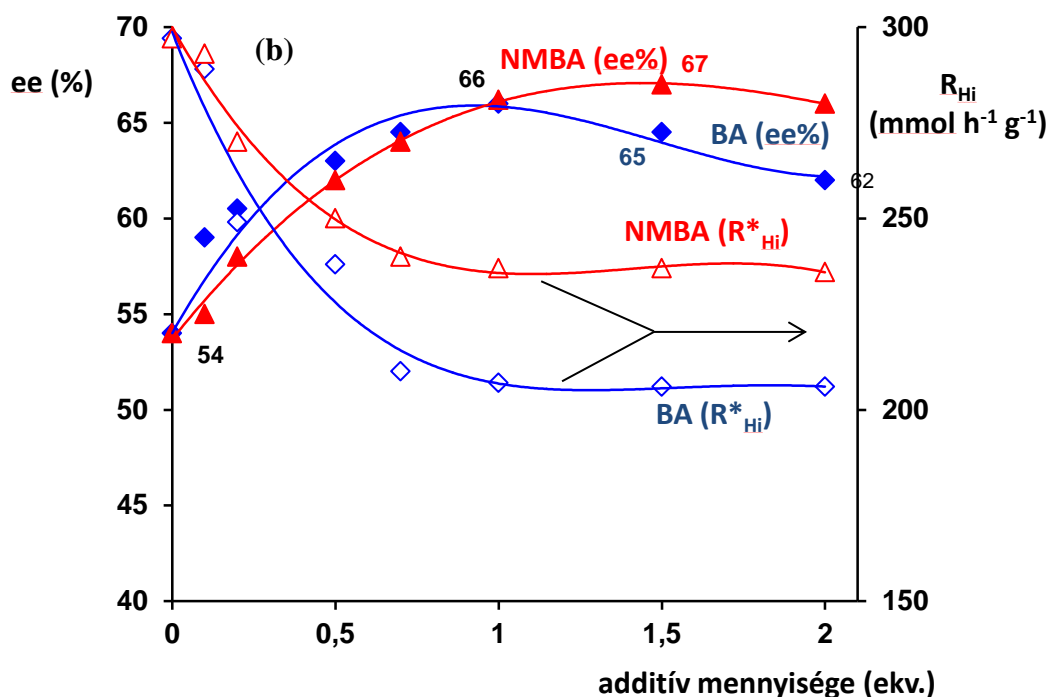


22. ábra TIG enantioszelektív hidrogénezése amin adalékok jelenlétében: katalizátor mennyiség függés vizsgálata

Reakció körülmények: 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, 295 K, keverés 1000 rpm. Az üres szimbólumok a kezdeti reakciósebességet, a teli szimbólumok az elért ee-t mutatják, BA (● ○), NMBA (▲ △) és amin nélkül (■ □).

5.3. Amin adalék mennyiségének hatása

A eddigi vizsgálatok során az amin adalékokat ekvivalens mennyiségben használtam a telítetlen karbonsavhoz viszonyítva. Azonban ismert, hogy az adalék mennyisége jelentősen befolyásolhatja a hidrogénezéskor elért enantioszelektivitást, amint azt α -fenilfahéjsav és itakonsav reakcióiban kimutatták [88,126]. Ez indokolta, hogy tanulmányozzam a két leghatásosabbnak bizonyult adalék, vagyis NMBA és BA mennyiségének változtatásával elérhető enantioszelektivitásokat TIG és MHS hidrogénezésében (23. ábra).

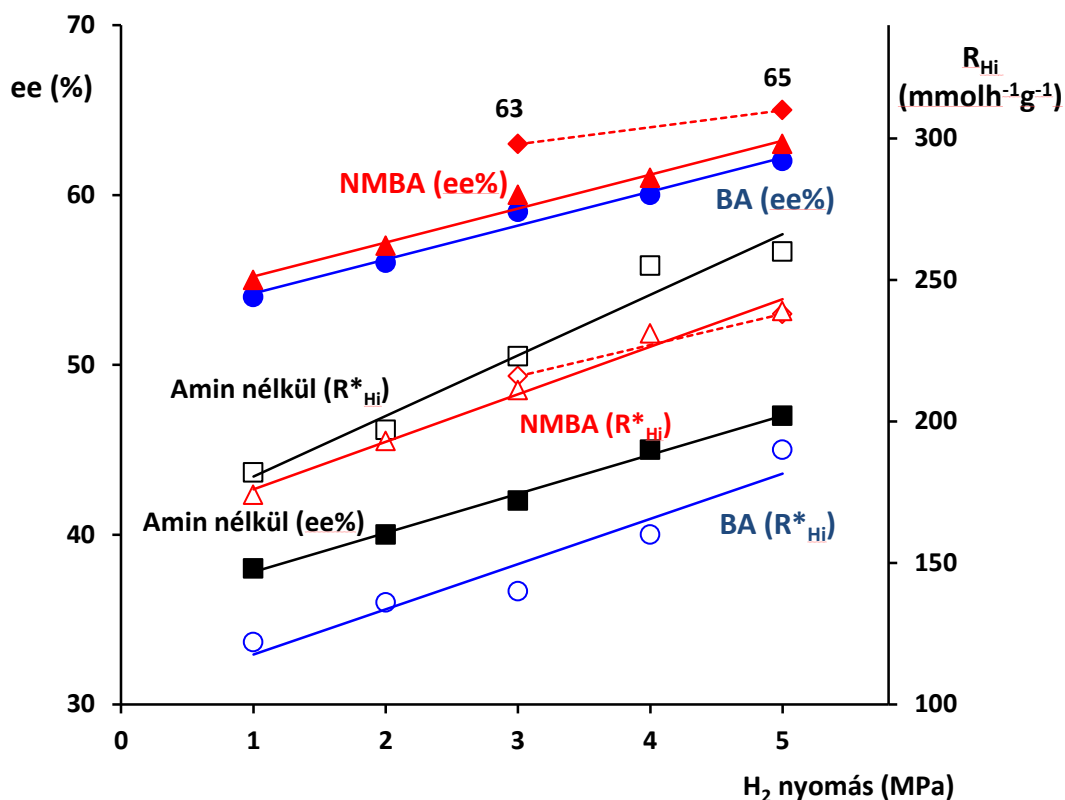


23. ábra Amin mennyiség függés hatása TIG (a) és MHS (b) aszimmetrikus hidrogénezésére

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol sav, amin adalék, 5 MPa H₂, 295 K, keverés 1000 rpm. Az üres szimbólumok a kezdeti reakciósebességet, a teli szimbólumok az elért ee-t mutatják, BA (◆◇) és NMBA (▲△) jelenlétében.

5.4. Nyomásfüggés hatása TIG hidrogénezésére

A nyomás növelése kedvezően befolyásolja az α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezésével kapott termék optikai tisztaságát Pd-cinkona alkaloid rendszerben [106]. A 24. ábrán megfigyelhető, hogy nyomás növelés hatására növekszik mind az ee mind a kezdeti reakciósebesség, aminok jelenlétében és aminok nélkül is. Az utóbbi esetben az R_{Hi} növekedése nagyobb, mint aminok jelenlétében. A nyomás ee-re gyakorolt hatása kevésbé jelentős. Sőt 1 ekvivalensről 1,5 ekvivalensre növelve az NMBA mennyiségét, a 3 MPa és az 5 MPa mérés között az ee csupán 2 % eltérést mutat. Az ee-nek és R_{Hi} -nek növekedése a nyomás emelkedésével a felületi H₂ koncentráció növekedésének tulajdonítható, így ebben a vizsgálatban az aminok jelenléte kevésbé befolyásoló tényező.



24. ábra Nyomásfüggés hatása TIG katalitikus aszimmetrikus hidrogénezésére

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol TIG, 1 mmol amin (szaggatott vonal: 1,5 mmol amin), 295 K, keverés 1000 rpm. Az üres szimbólumok a kezdeti reakciósebességet, a teli szimbólumok az elért ee-t mutatják, BA (●○), NMBA (▲△) és amin nélkül (■□).

5.5. Hőmérséklet hatása alifás karbonsavak hidrogénezésére

A hőmérséklet csökkentése szobahőmérsékletről 273 K-re telítetlen karbonsavak hidrogénezésében növeli az enantioszelektivitást [5,126,128]. Alifás karbonsavak hidrogénezését amin adalékok jelenlétében azonban eddig nem vizsgálták alacsony hőmérsékleten. Ezért tanulmányoztam a hőmérséklet csökkentésének hatását mindkét vizsgált telítetlen karbonsav hidrogénezése esetében, a két leghatásosabbnak bizonyult nem királis amin adalék a BA és NMBA jelenlétében. Az eredményeket a 4. táblázatban foglaltam össze.

4. táblázat Alifás α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezése 273K-en

	Additív	Tiglinsav		Hexénsav	
		K(%) / t(min) ^a	ee (%) ^b	K(%) / t(min) ^a	ee (%) ^b
1	–	100 / 90	47 / 48	100 / 90	54 / 56
2	BA	100 / 90	62 / 67	95 / 90	66 / 68
3	NMBA	100 / 90	63 / 67	96 / 90	66 / 71
4 ^c	NMBA	100 / 90	65 / 66	96 / 120	67 / 71

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol CD, 1 mmol sav, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, keverés 1000 rpm

^a Konverzió / hidrogénezési idő 273 K-en

^b Enantiomer felesleg 295 K / 273 K; S enantiomer feleslegben

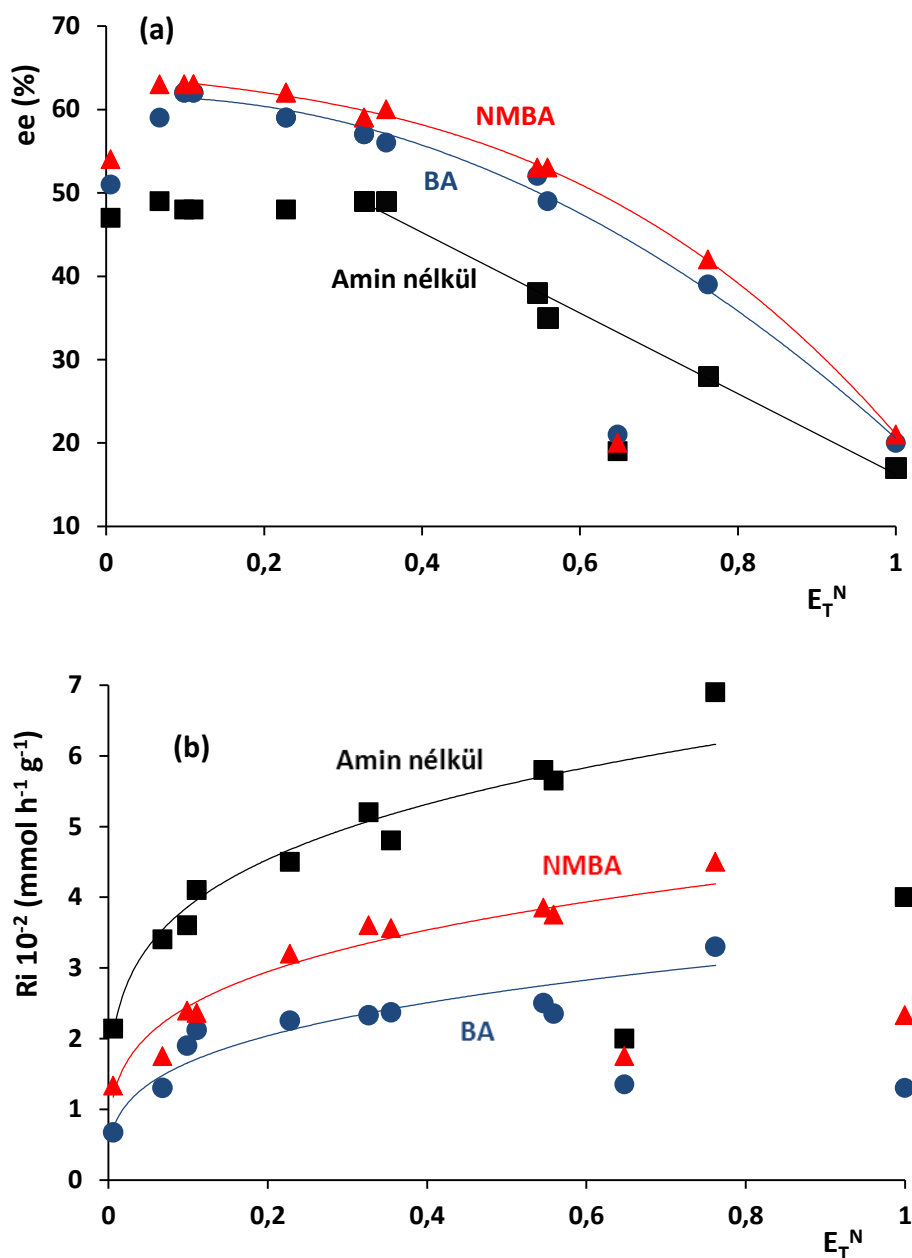
^c 1.5 ekvivalens additív

Látható, hogy hőmérséklet csökkentés hatására mindkét aminnal mindkét sav esetében sikerült növelni az ee-t alacsony hőmérsékleten. A két amin azonos optikai tisztaságot eredményezett TIG-nál, MHS-nél viszont az NMBA-nal nagyobb ee-t értem el. Alacsonyabb hőmérsékleten a H₂ jobban oldódik toluolban, mint szobahőmérsékleten, ezért a felületi H₂ koncentráció is nagyobb. Mivel az előző pontban láthattuk, hogy a felületi H₂ koncentráció növelése kevésbé befolyásolta az ee-t feltételezhető, hogy a hőmérséklet csökkentés hatására bekövetkezett nagyobb mértékű ee változás, az aminok jelenlétének köszönhető. Tiglinsav és hexénsav esetében is az eddig leírt legnagyobb ee-t sikerült elérnem királsan módosított heterogén fémkatalizátoron, az előbbi esetben ee=67%, az utóbbi esetben ee=71 %.

5.6. Oldószer függés hatása TIG hidrogénezésére amin adalékok jelenlétében

Az alifás karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésekor leggyakrabban használt oldószer apoláris, mint például a toluol, a ciklohexán vagy a hexán [106,109,111,122]. Az előző fejezetben láthattuk, hogy szintén egy apoláris oldószerben értem el a legjobb eredményeket, toluolban. Felmerült a kérdés, hogy az oldószer polaritásának változása miként befolyásolja a reakciót amin adalékok jelenlétében, ezért oldószer függést vizsgáltam BA és NMBA jelenlétében, kiindulási anyagként pedig TIG-at választottam. A különböző oldószerrel elért eredményeket és a normalizált empirikus oldószer polaritás paraméter értékeit [132] a 25. ábrán foglaltam össze. Meglepetésre vizsgálataim kimutatták, hogy hasonló eredmények érhetőek el apoláris és poláris oldószer használatával egyaránt, mint azt a toluol, aceton vagy etil-acetát példája is mutatja. Ezt a megfigyelést alátámasztották mind az amin nélküli, mind az amin jelenlétében végzett kísérletek is. Nagyon alacsony polaritású oldószer, mint a ciklohexán csökkentették az ee-t, feltételezhetően az amin-savó gyenge oldékonyságának köszönhetően. Poláris protikus oldószer szintén csökkentették az ee-t, mint a 2-propanol, hexanol vagy MeOH. Jelentős ee csökkenést vízben és ecetsavban tapasztaltam. Elmondható, hogy a protikus poláris oldószer, mint H-donorok zavarják a H-kötések kialakulását a módosító és a sav között, ezért csökkentik az ee-t az aminoktól függetlenül. Általánosan elmondható, hogy az ecetsavat és vizet kivéve, az amin adalékok jelenlétében növekedett az ee.

A poláris nem protikus oldószerben amin adalékok jelenlétében a mért kezdeti reakciósebességek értékei jelentősen nem változtak, az amin adalék nélkül mért kezdeti reakciósebességek értékei viszont növekedtek (25. ábra (b)) Ennek lehetséges magyarázata, hogy a felületi átmeneti komplex összetételében részt vesz az adalék amin is.



25. ábra Oldószer polaritásának hatása TIG hidrogénezésére

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ oldószer, 0,05 mmol CD, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, keverés 1000 rpm.

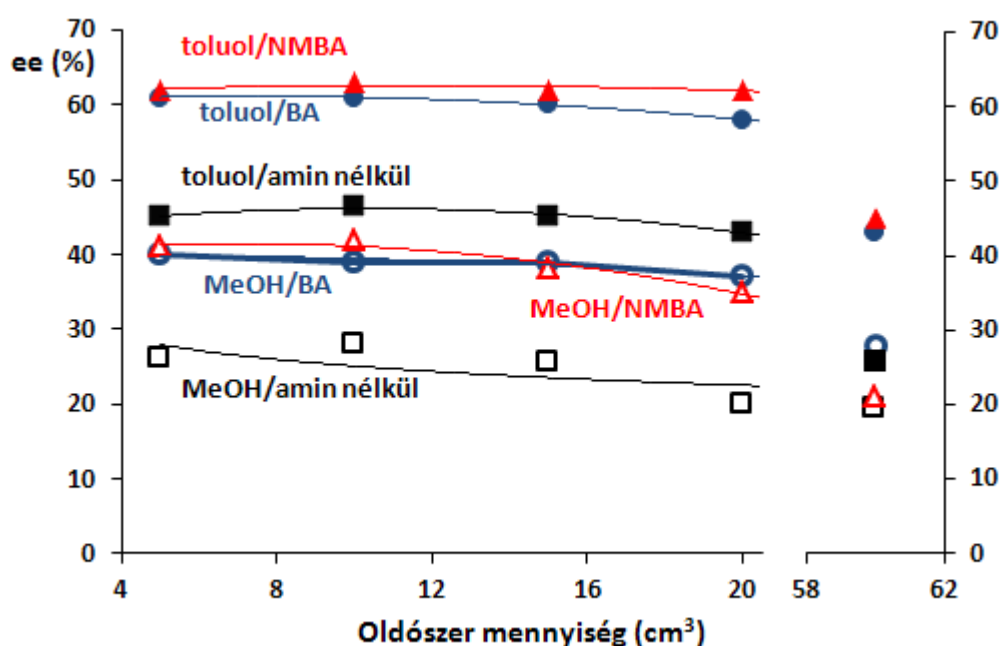
E_T^N : normalizált empirikus oldószer polaritás paraméter.

Oldószeres E_T^N értékei: *c*-hexán 0,006; Meztilén 0,068; Toluol 0,099; Benzol 0,111; Etil-acetát 0,228; 2-butanon 0,327; Aceton 0,355; *i*PrOH 0,546; Hexanol 0,559; Ecetsav 0,648; Metanol 0,762; Víz 1,000 [132].

A szimbólumok a kezdeti reakciósebességet és az elért ee-t mutatják, BA (●), NMBA (▲) és amin nélkül (■).

5.7. Hígítás hatása TIG hidrogénezésére amin adalékok jelenlétében

Egységes álláspont még nem alakult ki az enantiodifferenciációért felelős savmódosító átmeneti komplex szerkezetét illetően. Több nézet szerint a feltételezett átmeneti komplexben a sav/módosító arány 2:1 vagy nagyobb [106,111,114,117], más álláspont 1:1 arányt feltételez [122]. A reakció mechanizmus megértésében az oldószer mennyiség változtatásának vizsgálata segítséget nyújthat, mivel előzetes kutatások bizonyították, hogy a hígítás hatással van a sav monomer-dimer egyensúlyra, ezáltal a sav-kinuklidin N-el való kölcsönhatására és az ee-re is [133,134].



26. ábra Hígítás hatása TIG enantioszelektív hidrogénezésére metanolban és toluolban

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ oldószer, 0,05 mmol CD, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, keverés 1000 rpm.

Az üres szimbólumok a MeOH-ban, a teli szimbólumok a toluolban elért ee-t mutatják, BA (●○), NMBA (▲△) és amin nélkül (■□).

E célból vizsgáltam a hígítás hatását MeOH-ban és toluolban, TIG-val amin adalékok jelenlétében. A toluol mennyiségének növelése kevésbé befolyásolta az ee-t, bár nagyon híg

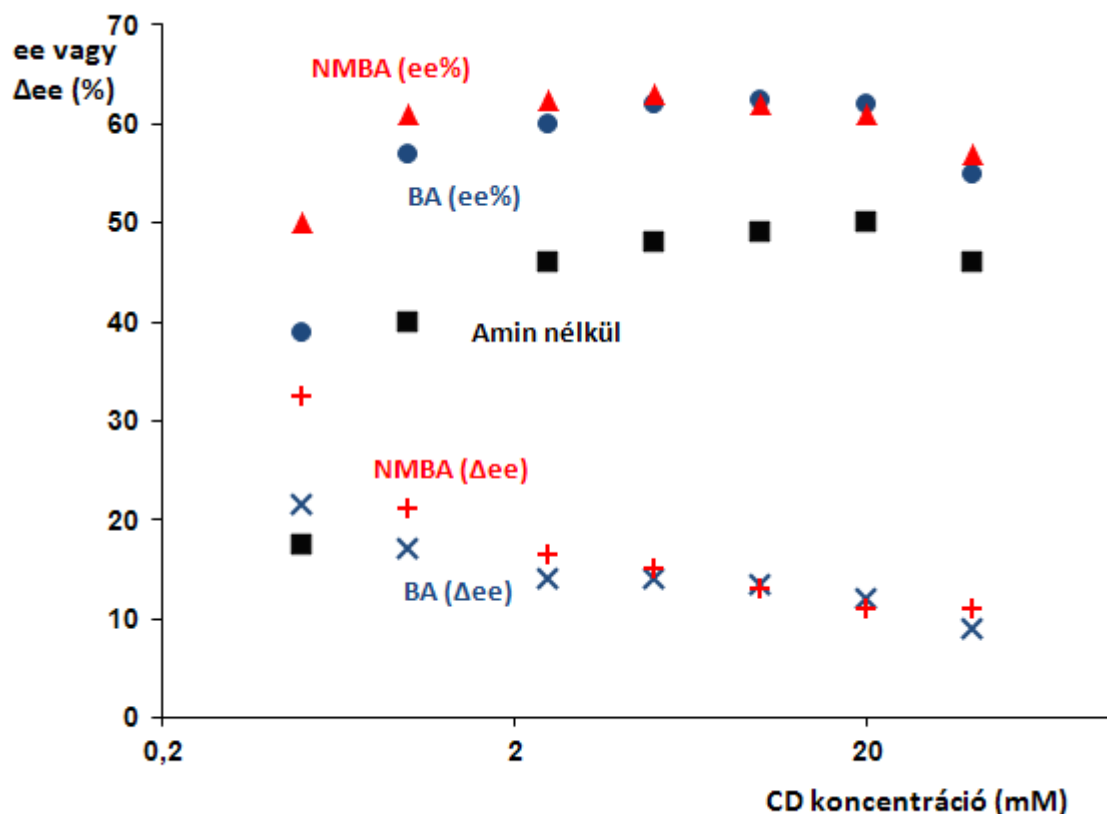
oldat esetében jelentős csökkenés tapasztalható aminnal és anélkül is. Hasonló megfigyelés tapasztalható MeOH-ban, bár alacsonyabb optikai tisztasággal. Itt az amin nélküli mérés esetén nincs ee változás a jelentősen híg oldat használatakor. A protikus oldószerben kapott alacsony ee annak tulajdonítható, hogy az oldószer befolyásolja a felületi átmeneti komplexet, mivel kapcsoltságba lép a cinkona alkaloid-sav komplexszel.

Az oldószerben kialakuló monomer-dimer sav egyensúlyra jellemző, hogy híg oldatban a monomer, töményebb oldatban pedig a dimer sav forma dominál [133]. Így a felületre adszorbeálódó savat a hígítás nagymértékben befolyásolhatja. Ha feltételezzük, hogy a sav/cinkona alkaloid átmeneti komplex aránya 2:1, akkor a nagy hígításnál kialakuló monomer sav túlsúly miatt, nem alakulhat ki a katalizátor felületén a kedvező sav-cinkona alkaloid arány, ezért enantioszelektivitás csökkenést tapasztalhatunk. Ha nagy hígításnál nem tapasztalunk ee csökkenést, akkor a hígítás nem befolyásolja az enantioszelektivitást. Tehát mind a monomer, mind a dimer sav forma jelenlétében kialakult felületi átmeneti komplex (1:1 és 2:1) is enantioszelektivitás növelő hatású. Méréseim során nagy hígításnál (60 cm³ oldószer mennyiség) történt ee csökkenés, amely a 26. ábrán jól látható, ezért feltételezhető, hogy az enantioszelektivitásért a sav-cinkona alkaloid 2:1-es arányú komplexe a felelős.

5.8. CD koncentráció függés hatása TIG hidrogénezésére amin adalékok jelenlétében

A továbbiakban CD koncentráció változását vizsgáltam aminok jelenlétében, és anélkül. Ilyen vizsgálatokat eddig csak amin adalék nélkül végeztek [106,111,114]. Az aminok kedvező hatása az ee-re a CD koncentráció növekedésével csökken, ugyanakkor az amin nélküli méréshez képest, még így is jobb optikai tisztaság érhető el. Nagyobb (kb. 20 mM) CD koncentrációnál alig van különbség a két aminnal elért eredmények között, ellenben

alacsonyabb koncentráció estén (kb. 0,5 mM) a különbség jól látható, mely változás a Δee -vel szemléltethető, amint azt a 27. ábra is mutatja. Ez a jelenség valószínűleg annak tulajdonítható, hogy a CD felületi borítottságának növelésével csökken az aminok adszorpciós lehetősége a felületre. Ez egyértelmű bizonyítéka, hogy az aminoknak szerepe van a felületi komplex kialakításában.



27. ábra TIG enantiszелеktív hidrogénezése eltérő cinkona koncentráció jelenlétében

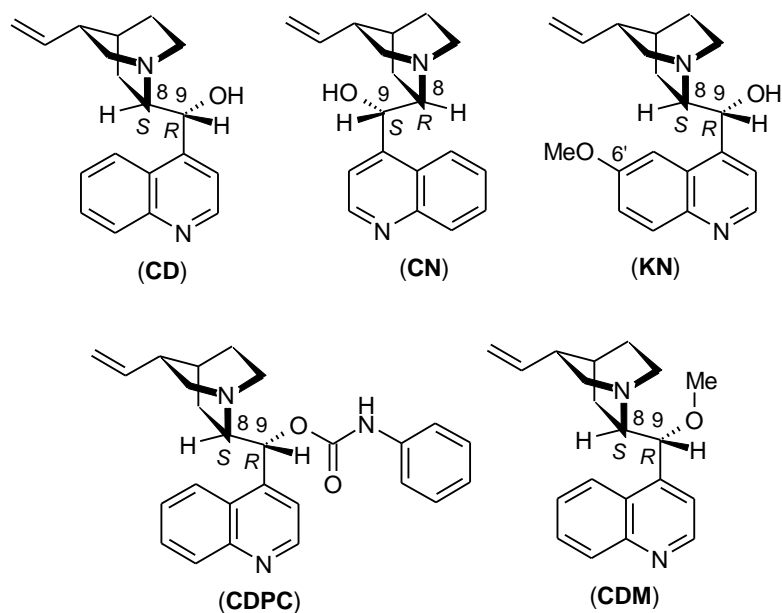
Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, CD logaritmusos beosztással, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, keverés 1000 rpm.

A szimbólumok az elért ee-t mutatják, BA (●), NMBA (▲) és amin nélkül (■).

Δee (×: $ee^{BA} - ee^{amin\ nélkül}$; +: $ee^{MBA} - ee^{amin\ nélkül}$)

5.9. Amin adalékok hatása TIG hidrogénezésére cinkona alkaloidok jelenlétében

A továbbiakban vizsgáltam BA és NMBA adalék hatását néhány cinkona származék jelenlétében, melyek szerkezete a 28. ábrán látható.



28. ábra A felhasznált cinkona alkaloid származékok

A 5. táblázatban látható eredményekből kiderül, hogy CD és CN esetében az amin adalékok jelentősen növelték az ee-t, KN esetében ez a hatás elmaradt. Újdonság a cinkonin esetén, hogy mindkét aminnal sikerült enantioszelektivitás növekedést elérni. A KN esetén a C₆-os pozícióban lévő metoxi szubsztituens hatására jelentősen csökkent az ee, mely a módosító-sav közti kapcsolat szterikus hatásával magyarázható, továbbá az aminok sem fejtették ki kedvező hatásukat, ami pedig igazolja, hogy valószínűleg az aminok részt vesznek a felületi-átmeneti komplex kialakításában. A KN-hez képest CDM nagyobb értékek érhetőek el, ami alátámasztja azt az elképzelést, hogy szabad –OH csoport hiányával is elérhető nagyobb enantioszelektivitás. A CDM és CDPC esetében csökkent az ee, mind aminok nélkül, mind pedig azok jelenlétében, feltelezhetően a sztereogén centrumban történt változás

eredményeként. CDPC módosító még a CDM-nél is alacsonyabb ee-t szolgáltatott, így valószínűsíthető, hogy a karbamát funkció nem alakít ki hidrogén kötést a savval. Aminok jelenlétében szintén megfigyelhető az ee csökkenés. Ezek szerint a C_{6'} vagy C₉-O-szubsztituenst tartalmazó módosítók jelenlétében, az aminok részben vagy teljes egészében elvesztették az enantioselectivitásban betöltött kedvező hatásukat.

5. Táblázat Módosító szerkezet függés vizsgálata TIG hidrogénezésére

	Módosító	Additív	R_i/t(min)^a	ee (%) (konfig.)	Δee (%)^b
1	CD	–	260/30	48 (S)	–
2	CD	BA	190/45	62 (S)	14
3	CD	MBA	239/30	63 (S)	15
4	KN	–	287/30	15 (S)	–
5	KN	BA	233/45	10 (S)	-5
6	KN	MBA	249/40	14 (S)	-1
7	CDM	–	548/15	25 (S)	–
8	CDM	BA	136/30	28 (S)	3
9	CDM	MBA	222/20	33 (S)	8
10	CDPC	–	291/35	16 (S)	–
11	CDPC	BA	142/45	17 (S)	1
12	CDPC	MBA	186/40	18 (S)	2
13	CN	–	270/20	39 (R)	–
14	CN	BA	226/30	48 (R)	9
15	CN	MBA	249/25	51 (R)	12

Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol cinkona, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, keverés 1000 rpm.

^a Kezdeti hidrogénezési sebesség (mmol h⁻¹ g⁻¹)/ reakció idő

^b Δee = ee^{amin nélkül} – ee^{aminnal}

Az 6. táblázatban a cinkona 1:1 arányú elegyekkel való hidrogénezés eredményei láthatók aminok jelenlétében és azok nélkül. A kísérletileg kapott és az előzetesen számolt ee (ee_{kalk} (%)) értéke eltér, amit a szakirodalom nem-lineáris viselkedésnek nevez, melynek mértékét a ΔLee fejezi ki. Ennek oka, egyrészt a módosítók eltérő adszorpciós erősségében keresendő, másrészt abban, hogy mindkét módosító által kialakított átmeneti komplex megőrzi hatékonyságát az enantiodifferenciációban [6,71,75,79,85,135]. Aminok hatására fokozódik a nem-lineáris viselkedés, ami az átmeneti komplexek adszorpciós erősségének további változása miatt lehet.

6. Táblázat Cinkona elegyek hatása TIG hidrogénezésére

	Módosító párok	Additív	R_i	ee (%)	ee_{kalk} (%)^a	ΔLee (%)^b
1	CD + CN	–	230	13 (S)	4 (S)	9
2	CD + CN	BA	82	20 (S)	2 (S)	18
3	CD + CN	MBA	182	21 (S)	4 (S)	17
4	KN + CN	–	214	35 (R)	11 (R)	24
5	KN + CN	MBA	173	47 (R)	19 (R)	28
6	CDM + CN	–	371	29 (R)	4 (S)	33
7	CDM + CN	MBA	246	45 (R)	10 (R)	35

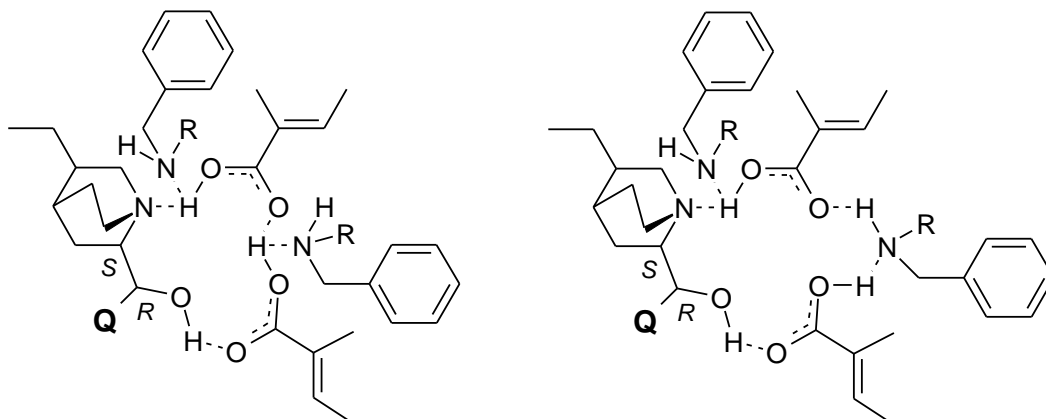
Reakció körülmények: 15 mg 5% Pd/Al₂O₃, 10 cm³ toluol, 0,05 mmol cinkona keberék 1/1 arányban, 1 mmol TIG, 1 mmol amin, 5 MPa H₂, keverés 1000 rpm.

^a ee lineáris viselkedésnek megfelelően számított

^b ee eltérés a lineáris viselkedéstől

A vizsgálataim során egyértelműen bebizonyosodott, hogy az adalék aminok részt vesznek a felületi komplex kialakításában, továbbá jelentősen befolyásolják a reakciósebességet és a termék optikai tisztaságát. A saját eredményeimet felhasználva és az eddigi irodalmi adatokat figyelembe véve, melyek elméleti számításokon és kísérleti méréseken alapultak [117], megkíséréltem egy feltételezhető felületi komplexet megalkotni.

A 29. ábrán jól látható, hogy egy cikona alkaloid molekulához két telítetlen karbonsav kapcsolódik, mely kölcsönhatásban részt vesz a nem királis amin adalék is.



29. ábra Feltételezett felületi átmeneti komplexek szerkezete aprotikus oldószerben. Q-kinolin.

6. Eredmények összefoglalása

- Vizsgálataim eredményei kimutatták, hogy az α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésében mind a primer mind a szekunder aminok használata adalékként jelentősen megnövelte az enantioszelektivitást.
- Ellentétben az aromás szubsztituenseket tartalmazó telítetlen karbonsavak hidrogénezésével szekunder aminok esetében is hasonló vagy még nagyobb enantioszelektivitást lehetett elérni mint primer aminokkal, míg tercier aminok alig növelték a termék optikai tisztaságát.
- Az amin szerkezete is nagymértékben befolyásolta a kapott optikai tisztaságot. A tapasztaltak alapján egy királis aminnal, az R-MBA használatával kaptam a legnagyobb enantioszelektivitásokat, amely értékek meghaladták a más szerkezetű karbonsavak esetében optimálisnak bizonyult BA-nal elérteket.
- A primer és szekunder aminok mennyiségi hatása eltért. Míg BA-nál a szubsztráthoz viszonyított 1 ekvivalens, addig NMBA-nál 1,5 ekvivalens amin mennyiség szolgáltatta a legnagyobb ee-t.
- A hőmérséklet csökkentése tovább növelte az enantioszelektivitást, így alifás karbonsavak esetében az eddig elért legnagyobb értékeket sikerült elérnem: ee 67 % TIG és ee 73 % MHS hidrogénezésében.
- Az amin bonyolult szerepének tisztásában kiderült, hogy az adalék bázis erőssége mellett, a sav-amin só és az adszorbeált módosító kapcsolata szerepet játszik, amely értelmezés részben magyarázatot ad az aminok szerkezetének sztérikus okokból adódó hatására.

- Az aminok szerepének további tisztázása érdekében elvégzett méréseim bizonyították, hogy tipikus reakciókörülmények között kinetikusan kontrolláltan megy végbe a hidrogénezési reakció. Mivel aminok jelenlétében csökkent az aktív helyek száma ezért feltételezhető, hogy azok szerepet játszhatnak a felületi intermedier komplex kialakításában.
- További közvetett bizonyítékul szolgáltak a különböző oldószer típusokkal végzett méréseim, melyek során a kezdeti reakciósebesség oldószertől való függése aminok jelenlétében rávilágított arra, hogy az aminok is részt vesznek a reagáló felületi komplexben.
- Az eddig általánosan használt apoláris oldószerek mellett, sikerült kimutatni, hogy poláris oldószerekkel is hasonló eredmények érhetőek el. Az aprotikus és protikus oldószerekkel elért eredményeiből valószínűsíthető, hogy a reakcióban a szubsztrát dimerek formájában van jelen, kivétel ez alól az amin additív nélküli protikus oldószerekben végbemenő reakciók.
- A módosító koncentrációjának változásakor észlelt ee változás aminok jelenlétében szintén azt sugallja, hogy az aminok részt vesznek a felületi átmeneti komplex kialakításában, amely felelős az enantioszelekcióért.
- Nem-lineáris viselkedés fokozódás tapasztalható a cinkona elegyekkel végzett mérések során aminok adalékok jelenlétében.
- A nem királis aminokról megállapítható, hogy lefedik a racém helyeket, ezáltal hozzájárulnak az enantioszelektivitás növeléséhez, valamint kölcsönhatnak a telítetlen karbonsavval és részt vesznek a királis indukcióban.
- Végül megállapítható, hogy az aminok részt vesznek a felületi-átmeneti komplex kialakításában, ami felelős az enantiodiszkriminációért. A kutatócsoportunk által

feltételezett átmeneti komplexek szerkezete a 29. ábrán látható, amiben szerepet játszik a nem királis amin adalék is.

7. Irodalomjegyzék

- [1] T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Asymmetric Hydrogenation*, in: I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed.*, Wiley-VCH, New York, (2000)
- [2] H.-U. Blaser, E. Schmidt (Eds.), *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, (2004)
- [3] D.Yu. Murzin, P. Mäki-Arvela, E. Toukoniitty, T. Salmi, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **47** (2005) 175.
- [4] M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 4732.
- [5] Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, *Org. Lett.* **1** (1999) 1571.
- [6] G.W. Muller, W.E. Konnecke, A.M. Smith, V.D. Khetani, *Org. Proc. Res.Dev.* **3** (1999) 139.
- [7] W.S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 1998.
- [8] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 2008.
- [9] K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 2024.
- [10] Gy. Szöllösi, *Magyar Kémiai Folyóirat* **113** (2007) 145.
- [11] T. Mallat, E. Orglmeister, A. Baiker, *Chem. Rev.* **107** (2007) 4863.
- [12] H.-U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A: Gen.* **221** (2001) 119
- [13] D.E. De Vos, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs, *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, Wiley-VCH:Weinheim, (2000)
- [14] A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry II*; Thomson Press India Ltd: New Delhi (1997)
- [15] Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **16** (1941) 367.
- [16] T. Harada, Y. Izumi, *Chem. Lett.* (1978) 1195.
- [17] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, G.-H. Nguyen, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **37** (1979) 173.
- [18] J.R.G. Perez, J. Malthête, J. Jacques, *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. II* **300** (1985) 169.
- [19] P.N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, New York, (1990)
- [20] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *Nippon Kagaku Kaishi* **8** (1979) 1118.
- [21] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *Nippon Kagaku Kaishi* **4** (1980) 670.
- [22] M. Schürch, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **176** (1998) 569.

- [23] P. Herold, A. F. Indolese, M. Studer, H. P. Jalett, U. Siegrist, H. U. Blaser, *Tetrahedron* **56** (2000) 6497.
- [24] M. Studer, H.-U. Blaser, C. Exner, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 45.
- [25] G. Kyriakou, S.K. Beaumont, R.M. Lambert, *Langmuir* **27** (2011) 9687.
- [26] D. Ferri, T. Bürgi, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 12074.
- [27] D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Catal.* **210** (2002) 160.
- [28] H.-U. Blaser, H.P. Jalett, W. Lottenbach, M. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 12675.
- [29] E. Tálas, J.L. Margitfalvi, *Chirality* **22** (2010) 3.
- [30] A. Vargas, G. Santarossa, M. Iannuzzi, A. Baiker, *J. Phys. Chem. C* **112** (2008) 10200.
- [31] E. Schmidt, C. Bucher, G. Santarossa, T. Mallat, R. Gilmour, A. Baiker, *J. Catal.* **289** (2012) 238.
- [32] M. Garland, H.U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7048.
- [33] M. Bartók, *Curr. Org. Chem.* **10** (2006) 1533.
- [34] K. Szóri, K. Balázsik, K. Felföldi, M. Bartók, *J. Catal.* **241** (2006) 149.
- [35] T. Mallat, S. Frauchiger, P.J. Kooyman, M. Schürch, A. Baiker, *Catal. Lett.* **63** (1999) 121.
- [36] D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Phys. Chem. B* **105** (2001) 3187.
- [37] B. Török, K. Balázsik, Gy. Szöllösi, K. Felföldi, M. Bartók, *Chirality* **11** (1999) 470.
- [38] T. Bürgi, A. Baiker, *Acc. Chem. Res.* **37** (2004) 909.
- [39] J.L. Margitfalvi, M. Hegedűd, E. Tfirst, *Tetrahedron: Asymm.* **7** (1996) 571.
- [40] E. Orglmeister, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **234** (2005) 242.
- [41] S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fuji, *Nature* **178** (1956) 323.
- [42] A.P. Terentiev, E.I. Klabunovskii, V.V. Patrikeev, *Dokladi Akademii Nauk SSSR* **74** (1989) 947.
- [43] A. Tungler, J. Kajtár, T. Máthé, T. Tóth, E. Fogassy, J. Petró, *Catal. Today* **5** (1989) 159.
- [44] E. Szabados, N. Győrffy, A. Tungler, J. Balla, L. Konczol, *React. Kinet. Mech. Catal.* **111** (2014) 107.
- [45] A.I. McIntosh, D.J. Watson, J.W. Burton, R.M. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 7329.

- [46] É. Sípos, A. Tungler, I. Bitter, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **198** (2003) 167.
- [47] G. Farkas, K. Fodor, A. Tungler, T. Máthé, G. Tóth, R.A. Sheldon, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **138** (1999) 123.
- [48] A. Tungler, T. Máthé, T. Tarnai, K. Fodor, G. Tóth, J. Kajtár, I. Kollosváry, B. Herényi, R.A. Sheldon, *Tetrahedron: Asymm.* **6** (1995) 2395.
- [49] A. Tungler, T. Máthé, K. Fodor, R.A. Sheldon, P. Gallezot, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **108** (1996) 145.
- [50] G. Fogassy, A. Tungler, A. Lévai, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **192** (2003) 189.
- [51] W.R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *New J. Chem.* **26** (2002) 6.
- [52] K. Borszeky, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymm.* **8** (1997) 3745.
- [53] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **231** (2005) 1.
- [54] H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymm.* **2** (1991) 843.
- [55] R.E. Padgett, R.L. Beamer, *J. Pharm. Sci.* **53** (1964) 689.
- [56] R.L. Beamer, R.H. Belding, C.S. Fickling, *J. Pharm. Sci.* **58** (1969) 1419.
- [57] M. Bartók, Gy. Wittmann, G.B. Bartók, Gy. Göndös, *J. Orgmet. Chem.* **384** (1990) 385.
- [58] Gy. Wittmann, G.B. Bartók, M. Bartók, G.V. Smith, *J. Mol. Catal.* **60** (1990) 1.
- [59] Q.-H. Xia, S.-C. Shen, J. Song, S. Kawi, K. Hidajat, *J. Catal.* **219** (2003) 74.
- [60] R.H. Valdés, L. Puzer, M. Gomes Jr., C.E.S.J. Marques, D.A.G. Aranda, M.L. Bastos, A.L. Gemal, O.A.C. Antunes, *Catal. Commun.* **5** (2004) 631
- [61] Y. Nitta, Y. Ueda, Y. Imanaka, *Chem. Lett.* (1994) 1095.
- [62] Y. Nitta, K. Kobiro, *Chem. Lett.* **25** (1996) 897.
- [63] E. Toukoniitty, D. Yu. Murzin, *J. Catal.* **241** (2006) 96.
- [64] Y. Nitta, Y. Okamoto, *Chem. Lett.* (1998) 1115.
- [65] Y. Nitta, Y. Ueda, T. Imanaka, *Chem. Lett.* (1994) 1095.
- [66] Y. Nitta, T. Kubota, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **73** (2000) 2635.
- [67] Y. Nitta, K. Kobiro, Y. Okamoto, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **108** (1997) 191.
- [68] Y. Nitta, J. Watanabe, T. Okuyama, T. Sugimura, *J. Catal.* **236** (2005) 164.

- [69] M. Wahl, M. von Arx, T.A. Jung, A. Baiker, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 21777.
- [70] Y. Nitta, A. Shibata, *Chem. Lett.* **27** (1998) 161.
- [71] Gy. Szöllősi, B. Hermán, K. Felföldi, F. Fülöp, M. Bartók, *J. Catal.* **276** (2010) 259.
- [72] W.-R. Huck, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **216** (2003) 276.
- [73] S. Diezi, T. Mallat, A. Szabo, A. Baiker, *J. Catal.* **228** (2004) 162.
- [74] K. Balázsik, I. Bucsi, Sz. Cserényi, Gy. Szöllősi, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **280** (2008) 87.
- [75] M. Bartók, *Chem. Rev.* **110** (2010) 1663.
- [76] W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **87** (2003) 241.
- [77] W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 255.
- [78] L. Balazs, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **233** (2005) 327.
- [79] T. Sugimura, H. Ogawa, *Chem. Lett.* **39** (2010) 232.
- [80] Gy. Szöllősi, B. Hermán, F. Fülöp, M. Bartók, *J. Catal.* **276** (2010) 259.
- [81] Gy. Szöllősi, T. Varga, K. Felföldi, Sz. Cserényi, M. Bartók, *Catal. Commun.* **9** (2008) 421.
- [82] W.-R. Huck, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **219** (2003) 41.
- [83] N.J. Colston, R.P.K. Wells, P.B. Wells, G.J. Hutchings, *Catal. Lett.* **103** (2005) 117.
- [84] Gy. Szöllősi, E. Szabó, M. Bartók, *Adv. Synth. Catal.* **349** (2007) 405.
- [85] Gy. Szöllősi, I. Busygin, B. Hermán, R. Leino, I. Bucsi, D. Yu. Murzin, F. Fülöp, M. Bartók, *ACS Catal.* **1** (2011) 1316.
- [86] Y. Nitta, K. Kobiro, *Chem. Lett.* (1995) 165.
- [87] Y. Nitta, *Top. Catal.* **13** (2000) 179.
- [88] Y. Nitta, *Chem. Lett.* **28** (1999) 635.
- [89] T. Sugimura, J. Watanabe, T. Okuyama, Y. Nitta, *Tetrahedron: Asymm.* **16** (2005) 1573.
- [90] T.Y. Kim, T. Sugimura, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **327** (2010) 58.
- [91] F. Meemken, N. Maeda, K. Hungerbühler, A. Baiker, *ACS Catal.* **2** (2012) 464.
- [92] K. Borszeky, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymm.* **10** (1999) 4781.

- [93] Y. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74** (2001) 1971.
- [94] T. Sugimura, T. Uchida, J. Watanabe, T. Kubota, Y. Okamoto, T. Misaki, T. Okuyama, *J. Catal.* **262** (2009) 57.
- [95] T. Sugimura, J. Watanabe, T. Uchida, Y. Nitta, T. Okuyama, *Catal. Lett.* **112** (2006) 27.
- [96] T. Misaki, H. Otsuka, T. Uchida, T. Kubota, Y. Okamoto, T. Sugimura, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **312** (2009) 48.
- [97] Gy. Szöllősi, S. Niwa, T. Hanaoka, F. Mizukami, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **230** (2005) 91.
- [98] Gy. Szöllősi, B. Hermán, K. Felföldi, F. Fülöp, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **290** (2008) 54.
- [99] Gy. Szöllősi, Z. Németh, K. Hernádi, M. Bartók, *Catal. Lett.* **132** (2009) 370.
- [100] B. Hermán, Gy. Szöllősi, K. Felföldi, F. Fülöp, M. Bartók, *Catal. Commun.* **10** (2009) 1107.
- [101] B. Hermán, Gy. Szöllősi, F. Fülöp, M. Bartók, *Appl. Cat. A: Gen.* **331** (2007) 39.
- [102] Gy. Szöllősi, B. Hermán, K. Felföldi, F. Fülöp, M. Bartók, *Adv. Synth. Catal.* **350** (2008) 2804.
- [103] Gy. Szöllősi, *Catal. Lett.* **142** (2012) 345.
- [104] Gy. Szöllősi, B. Hermán, E. Szabados, F. Fülöp, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **333** (2010) 28.
- [105] T.J. Hall, P. Johnston, W.A.H. Vermeer, S.R. Watson, P.B. Wells, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **101** (1996) 221.
- [106] K. Borszeky, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **41** (1996) 199.
- [107] S. Patai, *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, London (1969)
- [108] Y. Nitta, T. Kubota, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **74** (2001) 2161.
- [109] Y. Nitta, T. Kubota, Y. Okamoto, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **212** (2004) 155.
- [110] K. Borszeky, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **59** (1999) 95.
- [111] I. Kun, B. Török, K. Felföldi, M. Bartók, *Appl. Cat. A: Gen.* **203** (2000) 71.
- [112] Z. Guan, S. Lu, C. Li, *J. Catal.* **311** (2014) 1.
- [113] M. Casagrande, S. Franceschini, M. Lenarda, O. Piccolo, A. Vaccari, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **246** (2006) 263.
- [114] K. Borszeky, T. Bürgi, Z. Zhaohui, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **187** (1999) 160.
- [115] D. Impalá, S. Franceschini, O. Piccolo, A. Vaccari, *Catal. Lett.* **125** (2008) 243.

- [116] D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1999) 1305.
- [117] D.M. Meier, A. Urakawa, N. Turrà, H. Rügger, A. Baiker, *J. Phys. Chem. A* **112** (2008) 6150.
- [118] D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2002) 437.
- [119] T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 12920.
- [120] S. Tan, J.R. Monnier, C.T. Williams, *Top. Catal.* **55** (2012) 512.
- [121] S. Tan, X. Sun, C.T. Williams, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** (2011) 19573.
- [122] R. Bisignani, S. Franceschini, O. Piccolo, A. Vaccari, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **232** (2005) 161.
- [123] A. Solladié-Cavallo, F. Hoernel, M. Schmitt, F. Garin, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **195** (2003) 181.
- [124] G.V. Smith, F. Notheisz, *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry, Academic Press: San Diego* (1999)
- [125] Gy. Szöllősi, T. Hanaoka, S. Niwa, F. Mizukami, M. Bartók, *J. Catal.* **231** (2005) 480.
- [126] Gy. Szöllősi, K. Balázsik, M. Bartók, *Appl. Cat. A: Gen.* **319** (2007) 193.
- [127] Gy. Szöllősi, K. Szőri, M. Bartók, *J. Catal.* **256** (2008) 349.
- [128] K. Szőri, Gy. Szöllősi, M. Bartók, *New J. Chem.* **32** (2008) 1354.
- [129] C. Exner, A. Pfaltz, M. Studer, H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 1253.
- [130] G. Uccello-Barretta, S. Bardoni, F. Balzano, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymm.* **12** (2001) 2019.
- [131] E.B.R. Prideaux, F.T. Winfield, *J. Chem. Soc.* **158** (1930) 7.
- [132] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Third Edition, Wiley-VCH, Weinheim* (2003)
- [133] G.M. Barrow, E.A. Yerger, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 5248.
- [134] G.M. Barrow, E.A. Yerger, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 5211.
- [135] D.Yu. Murzin, Gy. Szöllősi, *Reac. Kinet. Mech. Catal.* **103** (2011) 1.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Szöllősi Györgynek, hogy hallgató koromtól kezdve folyamatosan figyelemmel kísérte és segítette kutatásaimat, továbbá neki köszönhetem, hogy bevezetett a tudományos élet világába, mellyel nagymértékben meghatározta későbbi gondolkodásmódomat. Precizitása, szorgalma, tudása és lenyűgöző problémamegoldó képessége ösztönzőleg hatott rám, mely tulajdonságokat megpróbáltam a lehető legjobb tudásommal elsajátítani.

Köszönettel tartozom Porf. Dr. Bartók Mihálynak, az MTA rendes tagjának, amiért lehetőségem nyílt az általa vezetett kutatócsoport szerves részévé válni. Köszönöm, hogy bármikor fordulhattam hozzá tanácsért, segítségért.

Köszönöm Prof. Dr. Fülöp Ferencnek az MTA rendes tagjának, hogy a kutatócsoport vezetésének átvétele után biztosította a munkám folytatásához szükséges anyagi és szellemi feltételeket.

Köszönöm szüleimnek és nővéremnek, hogy az idáig vezető úton elkísértek, támogattak, bíztattak.

Köszönöm az MTA Sztreokémiai Kutatócsoport minden munkatársának a segítséget, tanácsot, mellyel ösztönzőleg hatottak rám a laborban elvégzett munka során.

Végül köszönöm, hogy az SZTE Szerves Kémiai Tanszék tanárai, alkalmazottjai befogadtak, jó tanácsokkal láttak el és örömmel töltött el, hogy ennek a családnak a részese lehettem.

9. Summary

- It was ascertained that the addition of one equivalent of primary amine increases the enantioselectivity in the enantioselective hydrogenation of TIG and MHS over cinchonidine modified Pd catalyst. A variety of amines were found effective in increasing the ee, always accompanied by a decrease in the initial rate.
- We have found that secondary amines are similarly or even more effective in increasing the enantioselectivity as primary ones. It was shown that the basic strength of the additive may be varied in relatively wide range (from pKa 9.5 to 11.5). However, the amines beside the right basicity must also fulfil steric requirements in order to provide high enantioselectivities.
- The most efficient amine additives were found benzylamine and the newly found N-methylbenzylamine.
- An increase in the chain length of the aliphatic amines decreased the initial rate, accompanied by moderate increase in the enantioselectivity.
- Under 1 equivalent (eq., as compared with the acid) of either amines the ee increased continuously by increasing the amine amount, the maxima in the presence of BA was obtained at 1 eq. of amine, whereas with NMBA the ee increased up to 1.5 eq. in the hydrogenation of both acids (TIG, MHS).
- Decreasing the hydrogenation temperature to 273 K increased more the ee in the presence of amines when compared with amine free hydrogenations. In consequence (S)-2-methylhexanoic acid could be prepared in up to 71% optical purity, unprecedented in enantioselective hydrogenations of aliphatic unsaturated carboxylic acids over chirally modified heterogeneous catalyst.

- The use of various catalyst amounts indicated kinetically controlled reaction under the typical conditions. Based on the decrease in the number of active sites in presence of amines we assumed that these take part in the formation of the surface intermediate.
- The solvent dependence of the ee in the presence of amines indicated that these additives are involved in the rate determinant step of the reaction.
- Dilution effects were in agreement with the participation of acid dimers in reactions carried out in aprotic solvents, whereas protic solvents interfere in the modifier-acid interaction.
- The influence of amines on the effect of modifier concentration showed the involvement of the adsorbed additive in the reaction possibly by participating in the formation of the intermediate responsible for the enantioselection. These suggestions were confirmed by ees obtained over catalyst modified by cinchona alkaloid derivatives and deviations from the linear behavior obtained using modifier 1/1 mixtures.
- Based on these results combined with published data, i.e. the effect of the amine amount and the structure of the intermediate in the absence of amine additives, we suggest structures shown in Fig. 29 as possible surface intermediate complexes formed in the presence of amine additives in aprotic solvents.

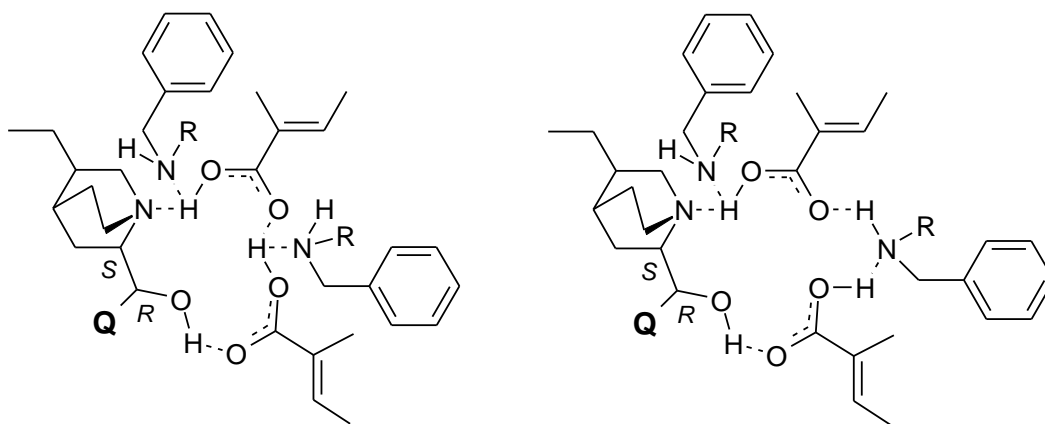


Fig. 29 Possible surface intermediate complexes formed in the presence of amine additives in aprotic solvents