A C=C kötés aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezése

FODOR Mátyás, TUNGLER Antal*

BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest

1. Bevezetés

A folyadék fázisú heterogén katalitikus hidrogénezés széles körben alkalmazott módszere a szerves kémiának, mind laboratóriumi, mind ipari léptékben[1-7]. Varga József professzor, a Kémiai Technológia Tanszék korábbi vezetője és Csűrös Zoltán professzor, a Szerves Kémiai Technológia Tanszék alapítója, a Műegyetemen bevezették és művelték a katalitikus hidrogénezést.

Varga J. az 1920-as években a kőszénben lévő nagy molekulatömegű vegyületek nagy hőmérsékletű és nyomású hidrogénezését tanulmányozta, a cél a hidrokrakkolás volt. Katalizátorként ő vezette be a szulfidált fémeket, amelyek méregállóak voltak, lehetővé tették a kéntartalmú szenek "cseppfolyósítását".

Csűrös már az 1940-es években felismerte a katalitikus hidrogénezés fontosságát a finomkémiai ipar szintetikus módszereinek sorában. Kutatásokat kezdett a Raney típusú és a hordozós nemesfém katalizátorokkal végzett hidrogénezések körében. A munkát Petró József folytatta, a váz és a hordozós fémkatalizátorok fejlesztése területén, amelyeket szintén a folyadék fázisú hidrogénezésekben alkalmaztak.

A hatvanas évek végén csatlakozott a csoporthoz Máthé Tíbor és Tungler Antal. Ezután a kutatások hangsúlya a kemoszelektív hidrogénezésekre tolódott, ilyen volt a savkloridok redukciója a megfelelő aldehidekké, a C=C kötés hidrogénezése más redukálható funkciós csoportok jelenlétében, az aromás nitro és halogént tartalmazó vegyületek hidrogénezése a halogén lehasítása nélkül.

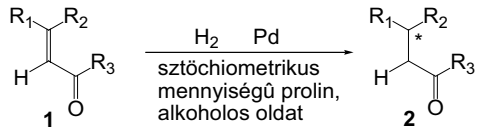
A következő időszakban a kutató csoportban ipari kezdeményezésű kutatások folytak, amelyekben a sztereoszelektivitás volt az egyik cél, például a mentol előállítása timolból[8] és az aminobutanol nem hasznosított enantiomerjének racemizálása, ami az etambutol nevű antituberkulotikum gyártásának melléktermék. Bár a katalitikus racemizálás nem valósult meg, a munka melléktermékeként aszimmetrikus hidrogénezések is folytak. Schiff-bázisok diasztereoszelektív hidrogénezését vizsgáltuk, amelyeket optikailag aktív aminok és prokirális ketonok kondenzációjában állítottunk elő. A vizsgálatok célja a sztereoszelektivitást befolyásoló faktorok meghatározása volt.[9] A munka egyik hasznos melléktermék volt az optikailag aktív N-benzilamino-butanol előállítása méretnövelt léptékben, ez az anyag jó reszolváló ágensnek bizonyult, Fogassy Elemér professzor alkalmazta fejlesztő munkája során enantiomer elválasztásra. Ő volt az, aki az (*S*)-prolin királis ágensként való alkalmazására felhívta a figyelmünket, akkoriban publikálták több helyen az irodalomban, hogy a prolin jó homogén katalizátor, illetve szinton aszimmetrikus reakciókban, például α,β-telítetlen ketonok Robinson-típusú kondenzációjában. Azóta a prolin és származékai figyelmünk középpontjában maradtak, szolgáltak, mint királis adalék, módosító vagy szinton.

A sztereoizomer vegyületek előállítása fontos feladat mostanában, különösen az optikailag aktív vegyületek gyártása. Az optikailag aktív vegyületek piaca gyorsan nő.[10] Az aszimmetrikus szintetikus módszerek között használhatjuk az optikailag aktív redukáló szereket, a homogén átmenetifém komplex katalizátorokat, ezek hordozóra rögzített változatait, királisan módosított heterogén katalizátorokat, optikailag aktív szintonokat heterogén katalitikus hidrogénezésekben, biokémiai, azaz enzim katalízist. Az aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezések korlátozott alkalmazhatóságuk ellenére előnyösek, számos referáló cikk született ebben a témakörben.[11-35] Ebben a cikkben arról a kutatómunkánkról adunk összefoglalást, amit az aszimmetrikus C=C hidrogénezés területén végeztünk.

2. Aszimetrikus hidrogénezések (*S*)-prolin királis adalékkal

A Pd katalizált első aszimmetrikus C=C hidrogénezés, ami jelentős enantiomer felesleget adott, figyelmen kívül hagyva a korai (1950-56), reprodukálhatatlan, selyemszál és optikailag aktív kvarc hordozós Pd katalizátorokon végzett kísérleteket,[36, 37] az izoforon hidrogénezése volt (*S*)-prolin jelenlétében.[38-40]

Nagyon vonzónak tűnt, hogy könnyen hozzáférhető királis adalékanyagot adva a reakcióelegyhez, aszimmetrikus reakció megy végbe. Különböző *α,β*-telítetlen ketonokat vizsgáltunk (benzilidén-ciklohexanon, benzilidén-fenilaceton, dibenzilidén-ciklohexanon, dibenzilidén-ciklopentanon), melyeket Hidegh Kálmán szintetizált, de egyedül az izoforon adott jelentősebb optikai aktivitást (1.ábra).



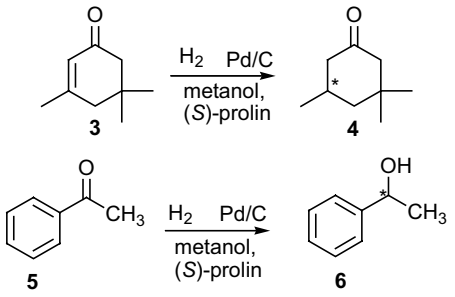
1. Ábra. Telítetlen ketonok aszimmetrikus hidrogénezése.

Az izoforon, az acetofenon és az etilpiruvát hidrogénezését vizsgáltuk részletesen[41-45] (2. ábra).

Néha egy laboratórium felszerelésének hiányosságai hasznosak is lehetnek, az említett időszakban nem volt királis GC oszlopunk, ezért az optikai tisztaság meghatározását a forgatás mérésével végeztük. Ehhez szükség volt a

* Tel.: 36-1-463-1203, fax: 36-1-463-1913; e-mail: atungler@mail.bme.hu

reakcióelegy feldolgozására, először a prolint választottuk el, majd ledesztilláltuk az izoforon-trimetilciklohexanon elegyet, GC-val megmértük a konverziót, végül a forgatást mértük polariméterrel, meghatározva a trimetilciklohexanon optikai tisztaságát.



2. Ábra. Izoforon és acetofenon aszimmetrikus hidrogénezése.

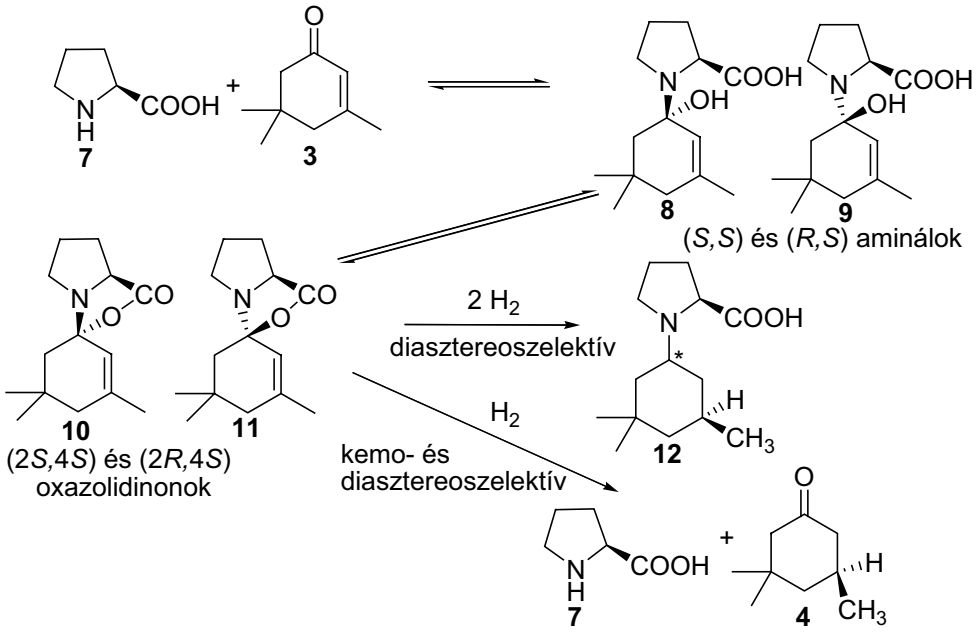
Ebben a feldolgozási folyamatban kaptunk egy anyagmérleget, ami szerint sem a prolint, sem az izoforon-trimetilciklohexanon elegyet nem lehetett teljesen kinyerni. Végül megtaláltuk a hiányzó anyagot, ami N-alkil prolin, trimetilciklohexil-prolin volt, azonosítottuk NMR spektroszkópiával és GC-MS mérésekkel is.

Az aszimmetrikus hidrogénezés reprodukálhatóságának az volt a feltétele, hogy az izoforon és a prolin 1:1 molarányú metanolos oldatát a hidrogénezés előtt mintegy 5 percig forraltuk és lehűtés után adtuk hozzá a katalizátort. CD (cirkuláris dikroizmus) spektroszkópiával igazolható volt a kémiai reakció a prolin és az izoforon között.

A sztöchiometrikus mennyiségű prolinnal végzett reakcióban, szobahőmérsékleten, metanol oldószerben (*S*)-dihidroizoforon azaz trimetilciklohexanon képződött feleslegben, az ee (enantiomer felesleg) elérte nagyobb hidrogénfogyásnál (>1,5 mol) a 80%-ot. (*R*)-prolinnal az (*R*)-trimetilciklohexanon képződött feleslegben. A nagyobb hidrogen felvételnél a trimetilciklohexanon hozama csökkent és a fő termék az N-alkil prolin lett.

Acetofenon hidrogénezésénél hasonló körülmények között az 1-fenil-etanol enantiomer feleslege 20% volt[43]. Az etilpiruvátos reakció csak alkilezett prolint adott, jó diaszter eoszelektivitással[44].

Az aszimmetrikus reakciók kinetikai vizsgálata, a CD spektroszkópia és az N-alkil prolin származékok kipreparálása és azonosítása alapján arra következtettünk, hogy a reakciók formálisan ugyan enantioszelektívek, valójában azonban diasztereoszelektívek a 3. ábra szerint. Az (*S*)-prolin királis adalékanyag, reagál a szubsztrátumokkal, addíciós és/vagy kondenzációs termékeket képez, amelyek diasztereoszelektíven hidrogéneződnek. Joucla és Mortier igazolták az oxazolidinon típusú vegyületek keletkezését.[46]



3. Ábra. Izoforon aszimmetrikus hidrogénezése (*S*)-prolin jelenlétében.

Pd és Rh katalizátorokkal a hidrogénezés kemoszelektív és diasztereoszelektív volt, ami azt jelenti, hogy a C=C hidrogénezés sebessége nagyobb, mint a C-O hidrogenolíziséé. Ugyanakkor Pt katalizátorral csak alkilezett prolin keletkezik már kis konverzióknál is, a Pt nem kemoszelektív ebben a reakcióban.

Mivel az izoforon és a prolin kondenzációs reakciója szükséges az optikailag aktív trimetilciklohexanon keletkezéséhez, ezért megvizsgáltuk a metanol víztartalmának hatását az *ee*-re. Növekvő víztartalommal (1→30 tf%) a trimetilciklohexanon optikai tisztasága csökkent (*e.e.* 30→6%) a hozama nőtt (64→95%). Ez is bizonyítja a kondenzációs reakciót.

A kutatásoknak már ebben a korai szakaszában is vizsgáltuk a katalizátorok prolinnal történő módosítását, de sztereoszelektivitást nem tapasztaltunk. Nemrég Török és munkatársai[47] jelentették, hogy izoforon enantioszelektív hidrogénezését valósították meg prolinnal "módosított" katalizátoron úgy, hogy a katalizátort a prolin és a szubsztrátum jelenlétében ultrahanggal kezelték. A

reakcióparaméterek vizsgálatából kitűnik, hogy az általuk alkalmazott prolin/izoforon arány közel sztöchiometrikus, mely a korábbi eredményeink szerint optimális. Mivel az enantiomerfelesleget királis GC-vel határozták meg, nem állítottak fel anyagmérleget, ugyanakkor az alkalmazott kis anyagmennyiségek miatt ez preparatív technikával nem is volt lehetséges. Még ha el is fogadjuk az ultrahangos kezelés jelentőségét, továbbra is kétséges, hogy a reakcióelegy nem tartalmazott melléktermékként N-alkil prolint, mivel ez GC-n nem mérhető.

Időközben egy másik kutató csoport is vizsgálta a reakciót, Lambert és munkatársai[48] részletesen tanulmányozták mind az izoforon mind a trimetilciklohexanon hidrogénezését prolin jelenlétében. Azt állapították meg, hogy az izoforon és a prolin kondenzátuma csak „szemlélődő" molekula, mivel az izoforon egy mol hidrogén felvételéig gyorsan hidrogéneződik racém trimetilciklohexanonná. Az optikailag aktív keton kizárolag a második, reduktív alkilezési lépésben keletkezik kinetikus reszolválással. Ha az izoforon-prolin metanolos oldatot hosszú ideig (24-96 óra) kevertetik, akkor csökken az *ee*. Szerintük ez igazolja, hogy a katalizátornak nincs szerepe az aszimmetrikus indukcióban.

Török és munkatársai egy újabb közleményükben[49] revideálták korábbi elképzelésüket Lambert munkájának fényében. Ezúttal lúgos karakterű hordozóra ($BaCO_3$) felvitt Pd katalizátort használtak. A prolint továbbra is módosítónak tekintették, ugyanakkor elfogadták a kinetikus reszolválást is. Amiben egyetértünk velük az, hogy a prolin és a keton kondenzátumának diasztereoizomerjei eltérő sebességgel hidrogéneződnek, s emiatt a katalizátor mégis részt vesz az aszimmetrikus indukcióban. Végül legutóbb Lambert és mts.-i[50] az izoforon, a prolin és a trimetilciklohexanon adszorpcióját vizsgálták Pt felületen elektrokémiai detektálással. Az így kapott eredményeket extrapolálták Pd-ra, ami képtelenség, hiszen ez a két fém egészen másként viselkedik a vizsgált reakcióban. Pt-val csak alkilezett prolin képződik.

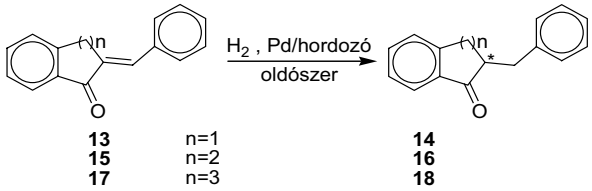
Jelenleg publikálás alatt vannak azok az eredményeink, amelyekkel válaszolni tudunk mindkét csoport elképzeléseire, elismerve a kinetikus reszolválás hozzájárulását az optikailag aktív trimetilciklohexanon képződéséhez, viszont fenntartjuk az izoforon és a prolin kondenzátumának, mint intermediernek a szerepét a reakcióban és hangsúlyozzuk a katalizátor szerepét az aszimmetrikus indukcióban.[51, 52]

A feleslegben képződött dihidroizoforon abszolút konfigurációjára is megkíséreltünk magyarázatot találni[53]. Az oxazolidinon köztitermékek molekulamodellezési számításait Kolossváry végezte el, a pro-*S* oxazolidinon a stabilabb, a polárisabb oxigén a katalizátor felé fordul, így könnyen adszorbeálódik. Ebből következik, hogy a reakcióban (*S*)-dihidroizoforon képződik, mégpedig a hidrogén atomok cisz addíciójával.

Az (*S*)-prolin királis segédanyagként alkalmazható exociklusos *α,β*-telítetlen ketonok szénhordozós palládium katalizátoron végrehajtott hidrogénezésében,[54] melyben rendre a megfelelő telített ketonok keletkeznek, az optikai tisztaság elérheti a 20%-t.

Az exociklusos *α,β*-telítetlen ketonok esetében a prolin ikerionos formájából feltehetőleg kevesebb addíciós és/vagy kondenzációs termék képződött, ezért a kemo- és enantioszelektivitás is alacsonyabb volt (< 10%). Az (*S*)-prolin reakciókészségét növelendő, az elegyhez nátrium-metilátot (NaOMe) adtunk, hogy a prolin nátrium sóját képezzük. Az erős bázis jelenlétében a telített keton nagyobb optikai tisztaságban keletkezett. Oldószerek közül az acetonitril bizonyult a leghatékonyabbnak. Legjobb eredményt az (*E*)-2-benzilidén-1-benzoszuberon hidrogénezésében sikerült elérni. Acetonitrilben, palládium katalizátort alkalmazva, sztöchiometrikus (*S*)-prolin és etil-acetátban oldott NaOMe hozzáadásával a megfelelő telített keton 20%-os enantiomerfelesleggel képződött.

Ugyanilyen körülmények között vizsgálva az 5-, 6-, 7-tagú telített gyűrűt tartalmazó vegyületeknél eltérő enantioszelektivitásokat és hidrogénezési sebességet lehetett mérni. Az enantioszelektivitások közti lényeges különbségek elsősorban szerkezeti tényezőkre vezethetők vissza, nevezetesen arra, hogy például a hétatomos gyűrűt tartalmazó benzoszuberon jóval rugalmasabb szerkezettel rendelkezik.



13 n=1 **14**
15 n=2 **16**
17 n=3 **18**

4. Ábra. (*E*)-2-benzilidén-1-indanon, (*E*)-2-benzilidén-1-tetralon, és (*E*)-2-benzilidén-1-benzoszuberon heterogén katalitikus hidrogénezése a megfelelő telített ketonná.

Az endo- és exociklusos telítetlen ketonok hidrogénezésében az (*S*)-prolin királis segédanyag alkalmazása hatásos ugyan, de az *ee* vagy kicsi volt, vagy az egyébként jelentősebb *ee* gyenge kémiai hozammal járt a prolin reduktív alkileződése következtében. Ezek az aszimmetrikus reakciók ugyan enantioszelektívek, de diasztereomer átmeneti termékeken keresztül zajlanak. Az egyszerre királis és prokirális közti termékek redukciója (a hidrolízist követően) optikailag aktív telített ketonokat eredményezett.

3. Enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések

Prokirális szubsztrátumok enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezése előnyös módszer optikailag aktív anyagok előállítására. Ezekben a rendszerekben a reakcióelegyhez viszonylag kis mennyiségben adott katalizátor módosító az, mely az enantioszelektivitást eredményezi.

Az első hatékony reakciókat Pt és Ni katalizátorokon valósították meg. Ezek közé tartozik egyrészt etil-piruvát hidrogénezése etil-laktáttá cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátoron,[55] valamint *β*-keto észterek enantioszelektív hidrogénezése borkősavval módosított Ni katalizátoron.[56] Mindkét esetben 95% fölötti optikai tisztaságot sikerült elérni.

A későbbiekben kimutatták a palládium katalitikus aktivitását is aszimmetrikus heterogén reakcióban. A királisan módosított Pd katalizátorok azoknak az olefineknek a hidrogénezésében bizonyultak hatékonynak, melyek elektronokban gazdag, vagy savas funkciós csoporttal rendelkeznek.[15, 26, 57-61] Ezekben a reakciókban a legjobb módosítók a természetes vagy szintetikus alkaloidok. A vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a Pd hatékony módosítása nagyobb módosító/szubsztrátum arányt igényel, mint a Pt. E nagyobb módosító koncentráció a módosítatlan reakciók sebességéhez képest jelentős lassuláshoz vezet.

Mindazonáltal, ezeknek a reakcióknak a száma igencsak korlátozott, mivel e hatások nagyon specifikusak a reaktánsra, módosítóra és a katalizátorra nézve, akárcsak az enzimatikus reakciók esetében.[62] Ezenkívül a módosítónak, illetve a szubsztrátumnak speciális követelményeknek is meg kell felelniük.[63-70]

Az enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések kutatásával célunk az volt, hogy új, hatékony rendszereket fedezzünk fel, például megfelelő szubsztrátumot és/vagy módosítót, illetve hogy jobban megérthessük e reakciók mechanizmusát.

3.1. α,β-telítetlen endociklusos ketonok enantioszelektív hidrogénezése

Részletesen vizsgáltuk *α,β*-telítetlen ketonok Pd katalizátorral végrehajtott hidrogénezését. A vizsgálatok elvégzéséhez az izoforon megfelelő szubsztrátumnak bizonyult, (2. ábra).

3.1.1. Természetes eredetű módosítók

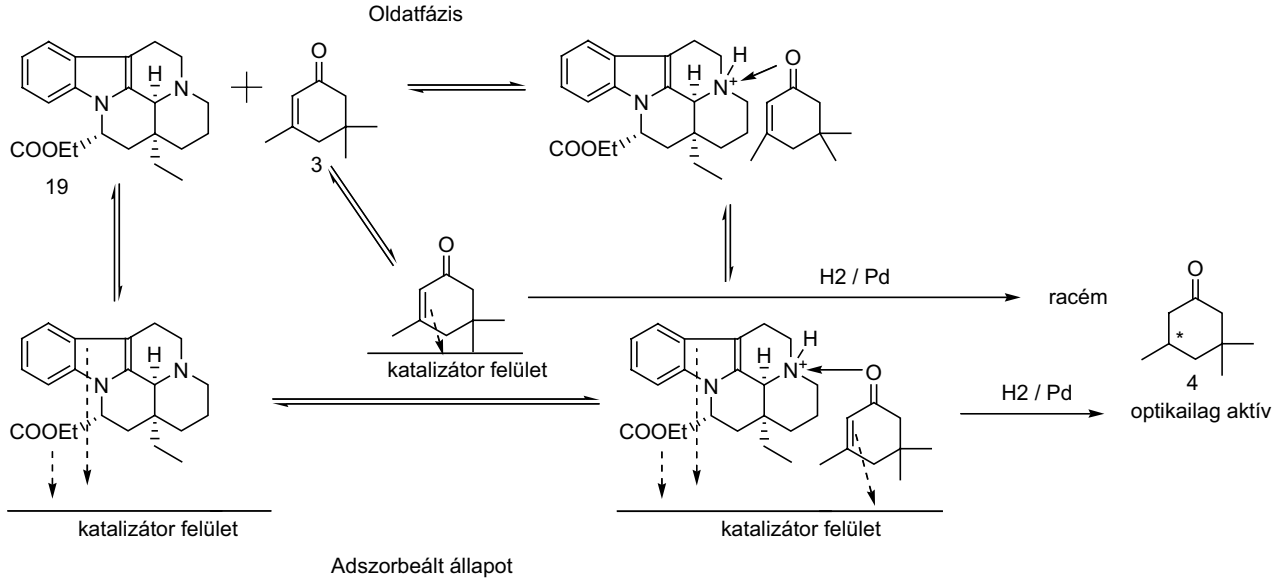
Újfajta vagy tágabb szubsztrátum specifitással rendelkező új királis forrást igyekeztünk felkutatni, ezért számos vinka- és morfintípusú alkaloidot teszteltünk különféle prokirális szubsztrátumok hidrogénezési reakciójában.[71]

A vinka alkaloidok közé tartozó (-)-dihidroapovinkaminsav etil-észter ((-)-DHVIN) hatásos módosítónak bizonyult izoforon C=C kötésének hidrogénezésében,[72, 73] a megfelelő telített keton 55%-os enantiomerfelesleggel keletkezett. Az enantioszelektivitást nagyban befolyásolta az alkalmazott katalizátor hordozó típusa, valamint a katalizátor előállításának módja. A legjobb enantioszelektivitásokat Pd korom katalizátorral, katalitikus mennyiségű ecetsav jelenlétében, metanolos oldatban sikerült elérni. A (-)-DHVIN/izoforon optimális aránya 0.3 mol % volt. Cinkona alkaloidok mérsékelt hatást (~20% *e.e.*) mutattak ebben a reakcióban. Etil-piruvát hidrogénezésében ugyanez a (-)-dihidroapovin-kaminsav etil-észter kevésbé volt hatékony (~30% *e.e.*).[74]

A(-)-DHVIN epimerjeit és származékait is vizsgáltuk, például előállítottuk a (-)- és (+)-dihidroapovinkaminsavat, hogy felderítsük a működési mechanizmusát, és mert elképzelhető volt, hogy újabb, még hatékonyabb módosítóhoz jutunk[75]. A telített észter és a szabad sav hatása kis mértékben tért el egymástól, mely arra enged következtetni, hogy az észter, illetve a sav csoport hasonló horgonyzó képességgel bír. Az is kiderült, hogy e csoportok számára az ekvatoriális helyzet a kedvező, és lényegesen nagyobb horgonyzó hatást fejtenek ki, ha nem a velük szomszédos gyűrűvel egy síkban helyezkednek el.

CD spektroszkópiával nyert eredményekből és a reakció beható tanulmányozása alapján következtetni lehetett az enantiodifferenciálódás lehetséges folyamataira,[73] (5. ábra).

Az elérhető enantiomerfelesleg minden esetben függ az addukt egyensúlyi koncentrációjától, az adszorpciós reakcióktól, valamint a kompetitív királis és racém hidrogénezések relatív sebességétől.



5. Ábra. Izoforon enantioszelektív hidrogénezésének lehetséges folyamatai.

Elképzelésünk szerint a *(-)*-dihidroapovinkaminsav etil-észter, mint királis módosító a bázikus nitrogénen keresztül lép kölcsönhatásba a szubsztrátum karbonil csoportjával. Az aszimmetrikus hatás fokozható, ha a nitrogént gyenge savval, például ecetsavval protonáljuk. Erős savak alkalmazása viszont megakadályozza a kölcsönhatást, mivel szoros ionpárokat képeznek és az anion távol tartja a szubsztrátum molekuláit.

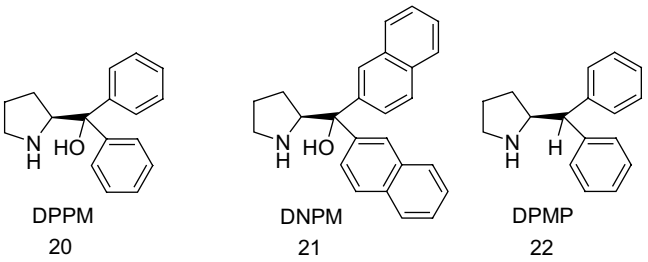
A CD felvételek kimutatták a szubsztrátum-módosító kölcsönhatást oldatban, mely feltehetően aggregátként létezik. Ez a módosítót és a szubsztrátumot egyfajta szendvics formában tartalmazhatja, és valószínűleg ez a katalizátor felületén adszorbeált állapotban is megmarad. Ezek az aggregátumok hasonlóak lehetnek a reszolválási folyamatokban vázoltakhoz.[76]

3.1.2. Szintetizált királis módosítók

A módosított reakciók területén végzett kutatások eredményeiből nyilvánvalóan látszik, hogy az enantioszelektivitás nagyon érzékeny a királis módosítóban végrehajtott szerkezeti változásokra. A jelentős enantioszelektivitás tapasztalati követelményei a módosítóra nézve: két funkciós rész, melyek közül az egyik lehetővé teszi a katalizátor felületre történő adszorpciót ("horgonyzó" csoport, általában kiterjedt aromás rendszer), a másik képessé teszi a módosítót a szubsztrátummal való kölcsönhatásra (rendszerint szekunder vagy tercier nitrogén atom, királis környezetben). A prokirális szubsztrátum szerkezeti követelményei: egy, a módosítóval kölcsönható csoport (pl. keto-karbonil csoport), és egy reaktív funkció[77] (C=C). Mind a *(-)*-DHVIN, mind cinkonidin esetében a bázikus N atom a felelős a szubsztrátummal történő kölcsönhatásért.[72, 78] A *(-)*-DHVIN molekulában az indol gyűrű lehet a horgonyzó rész[72], míg a cinkonidint annak kinolin gyűrűje köti a katalizátor felületre.[78]

3.1.3. Pirrolidin-metanol származékok

A prokirális ketonok homogén katalitikus enantioszelektív redukcióiban[79-81] alkalmazott *(S)*-α,α-difenill-2-pirrolidinmetanol (DPPM), (6. ábra), megfelel a fentebb említett kritériumoknak, ezért teszteltük izoforon C=C kötésének hidrogénezésében.



6.Ábra. Pirrolidin-metanol származékok.

Két nagyon hasonló molekula, az *(S)*-α,α-dinaftil-2-pirrolidinmetanol (DNPM), és a *(2S)*-2-(difenilmetil)pirrolidin (DPMP), vizsgálatát is elvégeztük izoforon C=C kötésének hidrogénezésében,[82, 83] (6. ábra). Az (*S)*-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (DPPM) hatékony királis módosítónak bizonyult ebben a reakcióban, a legnagyobb, 41,5%-os enantioszelektivitást metanol-víz 1:1 arányú elegyében értük el. A DNPM (*ee* 25%) és a DPMP (*ee* 8%) kevésbé voltak hatásosak.

A reaktánssal való kölcsönhatásért bizonyára a pirrolidin gyűrű szekunder N atomja a felelős. E kölcsönhatást CD spektroszkópiával kimutattuk DNPM királis módosító és izoforon szubsztrátum között. A DPPM és DPMP vizsgálatával nyert eredmények közötti eltérést valószínűleg a hidroxil csoport jelenléte, illetve hiánya okozza, mely csoport a bázikus nitrogénnel együtt kétfogú kölcsönhatásba tud lépni a szubsztrátummal.

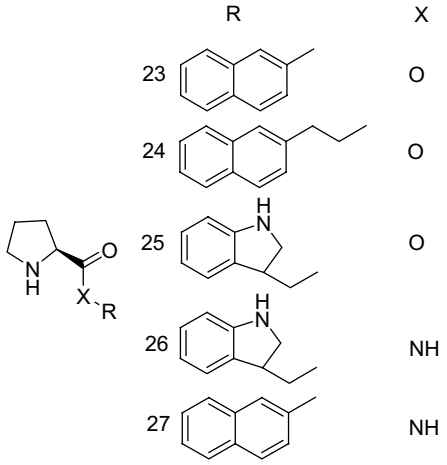
Figyelembe véve a módosítóban szereplő aromás csoportokat a DNPM két naftil gyűrűje vélhetően erősebb horgonyzó hatást fejthet ki, viszont az optikai tisztaság csökkent. Valószínűleg az azonos szénhez kapcsolódó naftil gyűrűk miatt ez esetben túl nagy a sztérikus gátlás, s ez gyengítette a módosító és a katalizátor felület közötti kölcsönhatást.

3.1.4. (S)-prolin bázisú molekulák

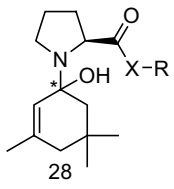
Izoforon enantioszelektív hidrogénezésében alkalmazható szintetizált királis módosítók következő példái szintén *(S)*-prolin bázisú molekulák,[83] (7. ábra).

A kondenzált aromás rendszert tartalmazó *(S)*-prolin észterek és amidok izoforon hidrogénezésében az *S* enantiomer feleslegét eredményezték (*e.e.* ~20%). A királis centrum és a horgonyzó csoport közé ékelt "spacer" csoport az elérhető optikai tisztaságot kedvezően befolyásolta.

Az volt a cél, hogy bázikus N atomot, kondenzált aromás rendszert (indolil vagy naftil csoportot) és könnyen hozzáférhető királis szerkezeti részt tartalmazó vegyületeket állítsunk elő. Királis bázisként az *(S)*-prolint választottuk, mert számos reakcióban jó királis szintonnak bizonyult, például izoforon aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezésében.[40] Azt a reakciót alapul véve feltételeztük, hogy a reakció előre haladásával az *(S)*-prolin észterek és amidok is adduktot képeznek, (**28**), (8. ábra).



7.Ábra. *(S)*-Prolin bázisú királis módosítók.



8.Ábra. Izoforon és *(S)*-Prolin származékok köztitermékének javasolt szerkezete.

Hartree-Foch módszerrel 631G** bázison a lehetséges adduktok szerkezetét optimalizáltuk és az energia értékeket kiszámítottuk[84]. Az elméleti számítások jó egyezést mutattak a kísérleti eredményekkel, minél nagyobb volt a különbség

a pro-S és pro-R köztitermékek energiaszintje között, annál nagyobb volt az *ee*.

3.1.5. A katalizátor

A katalizátor típusa alapvetően befolyásolja a heterogén katalitikus hidrogénezésben jelentkező enantioszelektivitást.[22] Ha izoforon C=C kötésének enantioszelektív telítését *(-)*-dihidroapovinkaminsav etil-észterrel módosított Pd katalizátorral hajtjuk végre, az elérhető optikai tisztaság nagyban függ a felhasznált katalizátor hordozótól[72]. Különböző fajlagos felületű és különböző felületi kémiájú[77] szénhordozókat, valamint különféle kristályszerkezetű és fajlagos felületű[86] titándioxid hordozókat vizsgáltunk, hogy részletesen felderítsük a hordozók szerepét. Mindkét esetben a kis fajlagos felület bizonyult az enantioszelektivitásra nézve kedvezőnek. A titándioxid kristályszerkezete csak kis mértékben befolyásolta az eredményeket[86]. A szénhordozó felületi kémiája befolyásolta az ee-t[85]: a szén tulajdonságainak változtatásával az optikai tisztaság 10%-ról[72] 20%-ra[85] növekedett.

Izoforon *(-)*-DHVIN módosító jelenlétében végrehajtott enantioszelektív hidrogénezésében a legjobb optikai tisztaságot kis diszperzitású (<0.05) Pd korom katalizátor szolgáltatta[87] (elérte az 55%-ot). A Pd korom előállításának módja is befolyásolta az optikai hozamot[75]. Összefüggést találtunk a fémfelület oxidáltságának állapota és az enantioszelektivitás között: minél több oxidált hely volt a katalizátor felületén, annál nagyobb lett az enantioszelektivitás, ugyanakkor a kis fajlagos felületű Pd korom enantioszelektívebb volt.

A Pd korom nem csupán izoforon hidrogénezésében bizonyult a leghatásosabbnak, (*(S)-α,α*-difenil-2-pirrolidinmetanollal[88] az *ee* 42%), hanem 2-benzilidén-1-benzoszuberon esetében is[89] (cinkonidinnel az *ee* 54%).

Előállítottunk egy erősen mezoporózus szénhordozót, melyet palládium katalizátorokhoz használtunk fel.[90] E katalizátorokat izoforon és 2-benzilidén-1-benzoszuberon enantioszelektív hidrogénezésében teszteltük. Korábban még nem volt rá példa, hogy ilyen erősen mezoporózus szenet Pd katalizátorok előállítására használjanak. Ezek a katalizátorok magasabb *ee*-t eredményeztek, mint a diszperzebb kereskedelmi Pd/C katalizátorok. Bár még ezek az enantioszelektivitások is csak nagyjából a felét érik el a Pd korom katalizátorokkal nyert optikai tisztaságnak. Az enantiodifferenciáló hatásukat tekintve a mezopórusos szénhordozós Pd katalizátorok a titándioxid hordozós Pd katalizátorokhoz állnak közel.

Tanulmányoztuk a katalizátorok, illetve a katalizátor-módosító rendszer előkezelésének hatását izoforon Pd-korom katalizátoron végrehajtott hidrogénezésében, a következő királis módosítók jelenlétében: *(-)*-dihidroapovinkaminsav etil-észter (DHVIN), *(S)*-α,α-difenil-2-pirrolidin-metanol (DPPM) és cinkonidin[91]. Az enantioszelektivitást kedvezően befolyásolta, ha a katalizátor redukcióját a királis módosító és a szubsztrátum jelenlétében hajtottuk végre, melynek két oka lehetséges. Egyrészt feltehető, hogy a katalizátornak a módosító és szubsztrátum jelenlétében végrehajtott redukciója során új felületi helyek képződnek. E helyek képződési sebessége, valamint ezen indukált helyek végső száma, másként szólva az enantiodifferenciáló helyek képződésének lehetősége befolyásolhatja a katalizátor enantioszelektivitását. Mindazonáltal egyelőre nincs közvetlen bizonyíték, ami a katalizátornak a királis módosító-szubsztrátum jelenlétében végbement megváltozásának természetére magyarázatot adna. Gyanítható azonban, hogy a királis helyek képződésének képessége a szubsztrátum-módosító-katalizátor kölcsönhatáson kívül függ a katalizátor jellemzőitől, például diszperzitásától, előállításának lépéseitől, illetve az alkalmazott hordozótól. Másrészt arról sem szabad megfeledkezni, hogy a megfigyelt jelenségek a katalizátor előzetes redukciójában megnövekedett hidrogénadszorpció miatt a királis módosító és a szubsztrátum adszorpciójában bekövetkező csökkenésre is visszavezethetők.

3.2. α,β-telítetlen exociklusos ketonok enantioszelektív hidrogénezése

Elvégeztük néhány *α,β*-telítetlen exociklusos ketonnak a megfelelő optikailag aktív telített ketonná történő redukcióját cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon[54], (4. ábra).

Az enantioszelektivitást jelentősen befolyásolta az alkalmazott oldószer és a katalizátor. *(E)*-2-benzilidén-1-benzoszuberon esetén a cinkonidinnel módosított Pd korommal toluolban végrehajtott hidrogénezés bizonyult a leghatásosabbnak (*e.e.*: 53.7%). Az optimális módosító/katalizátor arány 5% w/w volt.

A reakcióelegyhez adott cinkonidin és kinidin *S*, a cinkonin és kinin *R* konfigurációjú telített ketonokat eredményezett. Lévén, hogy ezek a módosító párok kvázi-enantiomerek, az elért enantioszelektivitások különbözőek voltak.

Azonos körülmények között, az öt- és hattagú gyűrűt tartalmazó vegyületekkel végrehajtott reakciók lényegesen alacsonyabb enantioszelektivitásokhoz vezettek. E különbségek a szubsztrátumok eltérő merevségével és asszociátum képző tulajdonságaival magyarázhatóak.

4. Összefoglalás

A C=C kötés aszimmetrikus hidrogénezése központi kutatási téma volt a csoportunkban az elmúlt két évtizedben. A legnagyobb aszimmetrikus indukciót az *(S)*-prolin jelenlétében végzett hidrogénezésekben tapasztaltuk. Ez a gyűrűs vegyület nemcsak homogén katalitikus reakciókban, hanem heterogén katalitikus hidrogénezésekben is különleges hatású, feltehetően merev gyűrűs szerkezete és kölcsönhatásra képes funkciós csoportjai révén.

Az optikailag aktív vegyületek előállításának legelegánsabb módszere a királisan módosított katalizátorokkal végzett hidrogénezés. Az általunk vizsgált reakciókban mérsékelt ee értékek adódtak, mind a vinka mind a cinkona alkaloid módosítókkal, endo- és exociklusos α,β-telítetlen ketonok hidrogénezésében. A legjobb katalizátor a kis felületű Pd korom volt, viszonylag nagy mennyiségű módosítóval együtt. Az *(S)*-prolin alkalmas királis szintonnak bizonyult.

5. Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA alapítványnak, szerződésszám: T 043153, a Varga József alapítványnak, az NKFP 35/2002 programnak, GVOP-3.2.2-2004-07-0006/ 3.0.KKK programnak a támogatásukért.

Irodalomjegyzék

1. Rylander, P. N., *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*. Academic Press: New York, **1967**.
2. Freifelder, M., *Practical Catalytic Hydrogenation*. Wiley-Interscience: New York, **1971**.
3. Freifelder, M., *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Procedures and Commentary*. Wiley: New York, **1978**.
4. Augustine, R. L., *Catalytic Hydrogenation*. Dekker: New York, **1965**.
5. Cerveny, L., *Catalytic Hydrogenation*. Elsevier: Amsterdam, **1986**.
6. Augustine, R. L., *Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist*. Marcel Dekker: New York, **1996**.
7. Rylander, P. N., *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*. Academic Press: New York, **1979.**
8. Tungler, A.; Máthé, T.; Bende, Z.; Petró, J., *Appl. Catal. A* **1985,** 19, 365-374.
9. Tungler, A.; Ács, M.; Máthé, T.; Fogassy, E.; Bende, Z.; Petró, J., *Appl. Catal. A* **1985,** 17, 127-140.
10. Polastro, E., In *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis*, ed.; Jannes, G.; Dubois, V., Eds. Plenum Press: New York and London, **1995**; pp. 5-20.
11. Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Müller, M.; Studer, M., *Catal. Today* **1997,** 37, 441.
12. Pfaltz, A.; Heinz, T., *Topics Catal.* **1997,** 4, 229.
13. Tungler, A.; Fodor, K., *Catal. Today* **1997,** 37, 191.
14. Besson, M.; Pinel, C., *Topics Catal.* **1998,** 5, 25.
15. Wells, P. B.; Wilkinson, A. G., *Topics Catal.* **1998,** 5, 39.
16. Piccolo, O., *Chimica e l'Industria* **1998,** 80, 1177.
17. Brieden, W. In Current Trends in Organic Synth., Venezia, **1998**; Kluwer: Venezia, **1998**; pp. 163.
18. Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Lottenbach, W.; Studer, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** 122, 12675.
19. Tai, A.; Sugimura, T., In *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, ed.; De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; pp. 173.
20. Baiker, A., In *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, ed.; De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A., Eds. Wiley-VHC: Weinheim, **2000**; pp. 155.
21. Wells, P. B.; Wells, R. P. K., In *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, ed.; De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A., Eds. Wiley-VHC: Weinheim, **2000**; pp. 123.
22. Baiker, A., *J. Mol. Catal. A* **2000,** 163, 205.
23. Osawa, T.; Harada, T.; Takayasu, O., *Topics Catal.* **2000,** 13, 155.
24. Mallat, T.; Baiker, A., *Appl. Catal. A* **2000,** 200, 3.
25. Hölderich, W. F.; Wagner, H. H.; Valkenberg, M. H., *Special Publ. Royal Soc. of Chem.* **2001,** 266, 76.
26. Tungler, A.; Fogassy, G., *J. Mol. Catal. A* **2001,** 173, (1-2), 231.
27. Blaser, H. U.; Pugin, B.; Spindler, F., In *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, ed.; Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; pp. 416.
28. Dwars, T.; Oehme, G., *Advanced Synth. & Cat.* **2002,** 344, 239.
29. Li, X.; Li, C., *Huaxue Jinzhan* **2003,** 15, 204.
30. Crudden, C. M.; Allen, D. P.; Motorina, I.; Fairgrieve, M., *Nanostructured Catalysts* **2003,** 113.
31. Raval, R., *Nanostructured Catalysts* **2003,** 197.
32. Widegren, J. A.; Finke, R. G., *J. Mol. Catal. A* **2003,** 198, 317.
33. Kukula, P.; Prins, R., *Topics Catal.* **2003,** 25, 29.
34. Besson, M.; Pinel, C., *Topics Catal.* **2003,** 25, 43.
35. Studer, M.; Blaser, H. U.; Exner, C., *Advanced Synth. & Cat.* **2003,** 345.
36. Akabori, S.; Sakurai, S.; Izumi, Y.; Fuji, Y., *Nature* **1956,** 178, 323.
37. Terentiev, A. P.; Klabunovskii, E. I.; Patrikeev, V. V., *Dokladi Akademii Nauk SSSR.* **1989,** 74, 947.
38. Tungler, A.; Máthé, T.; Petró, J., In 2nd Czechoslovakian Conf. on Het. Cat., Bechyne, **1985**; Bechyne, 1985.
39. Tungler, A.; Kajtár, M.; Máthé, T.; Petró, J. In 4th Belgian-Hungarian Conf. on Catalysis., Herbeaumont, **1987**; Herbeaumont, **1987**.
40. Tungler, A.; Kajtár, J.; Máthé, T.; Tóth, T.; Fogassy, E.; Petró, J., Enantioselective hydrogenation of a,bunsaturated ketones. *Catal. Today* **1989,** 5, 159-171.
41. Tungler, A.; Máthé, T.; Petró, J.; Tarnai, T., *J. Mol. Catal. A* **1990,** 61, 259.
42. Tungler, A.; Tarnai, T.; Máthé, T., *J. Mol. Catal. A* **1991,** 70, 5.
43. Tungler, A.; Tarnai, T.; Máthé, T.; Petró, J., *J. Mol. Catal. A* **1991,** 67, 277-282.
44. Tóth, G.; Kovács, A.; Tarnai, T.; Petró, J., *J. Mol. Catal. A* **1991,** 70, L5-L8.
45. Tungler, A.; Tarnai, T.; Deák, A.; Kemény, S.; Győry, A.; Máthé, T.; Petró, J. In Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals III., Poitiers, 1993; Guisnet, M.; Barbier, J.; Barrault, J.; Bouchoule, C.; Duprez, D.; Pérot, G.; Montassier, C., Eds. Elsevier Science BV: Poitiers, **1993**; p 99.
46. Joucla, M.; Mortier, J., *Bull. Soc. Chim. France* **1988,** 3, 579.
47. Mhadgut, S. C.; Bucsi, I.; Török, M.; Török, B., *Chem. Commun* **2004,** 8, 984-985.
48. McIntosh, A. I., Watson, D. J., Burton, J. W., Lambert, R. M., *JACS*, Published on Web 05/12/**2006**, JA061104Y
49. Mhadgut, S. C., Török, M., Esquibel, J., Török, B., *J. of Catalysis,* **2006**, 238, 441–448.
50. McIntosh, A. I., Watson, D. J., Lambert, R. M., *Langmuir*, Published on Web 04/18/2007, LA063064H
51. Fodor, M., Tungler, A., Vida, L. *8th CAFC*, Verbania, Italy 16. 09. **2007**
52. Fodor, M., Tungler, A. Vida, L., *Catalysis Today*, in press
53. Tungler, A., Sipos, É., Háda, V., *Curr. Org. Chem*. Sept. **2006**, 10 (13): 1569-1583.
54. Fogassy, G.; Tungler, A.; Lévai, A.; Tóth, G., *J. Mol. Catal. A* **2002,** 179, 100-106.
55. Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S., *J. Chem. Soc. Jpn.* **1979,** 8, 1118.
56. Izumi, Y.; Imaida, M.; Fukawa, H.; Akabori, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963,** 36, 21.
57. Tungler, A.; Tarnai, T.; Hegedûs, L.; Fodor, K.; Máthé, T., *Plat. Met. Rev.* **1998,** 42, 108.
58. Smith, G. V.; Notheisz, F., *Heterogenous Catalysis in Organic Chemistry*. Academic Press: San Diego, **1999**.
59. Baiker, A.; Blaser, H. U., In *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, ed.; Ertl, G.; Knözinger, H.; Weitkamp, J., Eds. VCH: Weinheim, **1997**; Vol. 5, pp. 2422.
60. Hutchings, G. J., *Chem. Commun* **1999**, 301.
61. Osawa, T.; Mita, S.; Iwai, A.; Takayasu, O.; Harada, T.; Matsuura, I., *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1998,** 118, 313.
62. Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Monti, D. M.; Reber, J. F.; Wherli, J. T., *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1988,** 41, 153.
63. Casagrande, M., Franceschini, S., Lenarda, M., Piccolo O., Vaccari, A., *J. Mol. Catal. A: Chem*. **2006**, 246, 263-267.
64. Szöllősi, Gy., Szabó, E., Bartók, M., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 401-405.
65. Sugimura, T., Watanabe, J., Okuyama, T., Nitta, Y., *Tetrahedron: Asym.* **2005**, 16, 1573-1575.
66. Nitta, Y., Watanabe, J., Okuyama, T., Sugimura, T., *J. Catal.*

2005, 236, 164-167.
67. Sugimura, T., Watanabe, J., Uchida, T., Nitta, Y., Okuyama, T., *Catal. Lett*. **2006**, 112, 27-30.
68. Szöllősi, Gy., Niwa, S-I., Hanaoka, T-A., Mizukami, F., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 230, 91-95.
69. Szöllősi, Gy., Hanaoka, T-A., Niwa, S-I., Mizukami, F., Bartók, M., *J. Catal.* **2005**, 231, 480-483.
70. Szöllősi, Gy., Balázsik, K., Bartók, M., *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, 319, 193-201.
71. Tungler, A.; Tarnai, T.; Máthé, T.; Vidra, G.; Petró, J.; Sheldon, R. A. In Proceedings of the 15th Conference of Organic Catalysis Society, Phoenix, **1994**.
72. Tarnai, T.; Tungler, A.; Máthé, T.; Petró, J.; Sheldon, R. A.; Tóth, G., *J. Mol. Catal. A* **1995,** 102, 41.
73. Tungler, A.; Máthé, T.; Tarnai, T.; Fodor, K.; Kajtár, J.; I., K.; Herényi, B.; Sheldon, R. A., *Tetrahedron Asym.* **1995,** 6, 2395.
74. Tungler, A.; Máthé, T.; Fodor, K.; Sheldon, R. A.; Gallezot, P., *J. Mol. Catal. A* **1996,** 108, 145.
75. Farkas, G.; Fodor, K.; Tungler, A.; Máthé, T.; Tóth, G.; Sheldon, R. A., *J. Mol. Catal. A* **1999,** 138, 123.
76. Borszeky, K.; Mallat, T.; Baiker, A., *Catal. Lett.* **1996,** 41, 199.
77. Bürgi, T.; Baiker, A., *J. Phys. Chem. B.* **2002,** 106, 10649.
78. Huck, W.-R.; Bürgi, T.; Mallat, T.; Baiker, A., *J. Catal.* **2003,** 219 (1), 41.
79. Jiang, B.; Feng, Y.; Zheng, J., *Tetrahedron Lett.* **2000,** 41 (52), 10281.
80. Jockel, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000,** 2 (1), 69.
81. Schunicht, C.; Biffis, A.; Wulff, G., *Tetrahedron* **2000,** 56 (12), 1693.
82. Sípos, É.; Tungler, A.; Bitter, I.; Kubinyi, M., *J. Mol. Catal. A* **2002,** 186, (1-2), 187-192.
83. Sípos, É.; Tungler, A.; Bitter, I., *J. Mol. Catal. A* **2003,** 198, 167-173.
84. Sípos, É.; Tungler A.; Fogassy, G., *J. Mol. Catal. A* **2004,** 216, 171.
85. Farkas, G.; Hegedûs, L.; Tungler, A.; Máthé, T.; Figueiredo, J. L.; Freitas, M., *J. Mol. Catal. A* **2000,** 153, 215.
86. Sípos, É.; Farkas, G.; Tungler, A.; Figueiredo, J. L., *J. Mol. Catal. A* **2002,** 179, 107.
87. Farkas, G.; Sípos, É.; Tungler, A.; Sárkány, A.; Figueiredo, J. L., *J. Mol. Catal. A* **2001,** 170, 101.
88. Sípos, É.; Tungler, A.; Bitter, I., *React. Kinet. Catal. Lett.* **2003,** 79, (1), 101-109.
89. Fogassy, G.; Tungler, A.; Lévai, A., *J. Mol. Catal. A* **2003,** 192, 189.
90. Sípos, É.; Fogassy, G.; A., T.; Samant, P. V.; Figueiredo, J. L., *J. Mol. Catal. A* **2004,** 212, 245.
91. Sípos, É.; Tungler, A., *React. Kinet. Catal. Lett.* **2003,** 80 (2), 365.

Asymmetric heterogenous catalytic hydrogenations of C=C bond

The asymmetric hydrogenation of the C=C bond has been scrutinized in our laboratory in the last two decades. The highest asymmetric induction was experienced in the diastereoselective hydrogenations assisted by *(S)*-proline moiety. This ring forming compound can exert special effects not only in homogeneous catalytic reactions but also in heterogeneous hydrogenations, presumably because of its rigid structure and interacting functional parts.

The most elegant way of producing an optically active product with hydrogenation are the chirally modified reactions, but they afforded moderate *e.e.* values, both with vinca and cinchona alkaloid compounds in the hydrogenation of endo- and exocyclic *α,β*-unsaturated ketones. The best catalyst was the Pd black having low surface area, modified by relatively large amount of chiral modifiers.

The *(S)*-proline proved to be an effective chiral synthone also, as it was used in diastereoselective hydrogenation of dehydroamino acids and N-heterocycles.

The promising results of Baiker et al. and Nitta et al. on the enantioselective hydrogenation of the C=C bond in pyrones and carboxylic acids forecast the direction of future research on this topic.