Ketonok heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezése cinkona alkaloidok jelenlétében

Ph.D. értekezés

Szőri Kornél

Témavezető: Dr. Bartók Mihály

MTA-SZTE Sztereokémiai kutatócsoport

Kémia Doktori Iskola

Szeged 2010

Tüzénél állt az Alkimista,
s óráját nézte, mely lejárt.
"Isten vagy ördög: egy napot még,
amíg megoldom a talányt,
a végső, nagy talányt, amerre
görebjeimnek ezre vitt,
csak egy napot még, mert megfejtem,
megfejtem holnap alkonyig."
"Nem fejted" - szólt a hang - "nem fejted"
s vállára tette jéghideg
kezét, míg felrobbant a lombik:
"Aludni mégy most, mint a többiek."
- A Titkot űztük mindahányan,
s az évek szálltak, mint a percek,
véred kiontott harmatával
irgalmazz nékünk, Jézus Herceg!

[1]

Tartalomjegyzék

Az értekezésben használt rövidítések 1
1. Bevezetés 2
2. Irodalmi összefoglalás 4
2.1. Történeti áttekintés 4
2.2. A katalizátor 5
2.3. A módosítók 8
2.4. A reakció körülményei, oldószerek, adalékok anyagok 11
2.5. A reakció kinetikája 12
2.6. A szubsztrátok 13
2.7. Mellékreakciók, kölcsönhatások, mechanizmus 18
2.7.1. A módosító 18
2.7.2. A szubsztrát 19
2.7.3 Nemlineáris viselkedés 20
2.7.4. Az átmeneti komplex 21
3. Kísérletek 28
3.1. Felhasznált anyagok 28
3.2. Vizsgálati módszerek 29
3.2.1. Hidrogénezések 29
3.2.2. A termékek azonosítása és analízise 29
4. Eredmények és értékelésük 32
4.1. Az α-ketoészterek szerkezet-szelektivitás összefüggése 32
4.2. A 2-oxoglutársav és származékainak hidrogénezése 42
4.3. Az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezése, dinamikus kinetikus rezolválás 45
4.4. A 2-fluorcikolhexanon hidrogénezése, kinetikus rezolválás 52
5. Az eredmények összefoglalása 56
6. Irodalomjegyzék 59
7. Köszönetnyilvánítás 64
8. Summary 65

Az értekezésben használt rövidítések

α-ICN	α-izocinkonin
β-ICN	β-izocinkonin
AcOH	ecetsav
CD	cinkonidin
CDxHCl	cinkonidinium-klorid
CN	cinkonin
DHCD	dihidrocinkonidin
d.e.	diasztereomer felesleg (d.e. = 100·([R,S]-[S,R])/([R,R]+[S,S]))
E4759	Engelhard 4759, 5%Pt/Al_2O_3
E40692	Engelhard 40692, 5%Pd/Al_2O_3
e.e.	enantiomer felesleg (e.e. (*R*) = 100·([R]-[S])/([R]+[S]))
EtPy	etil-piruvát
EtOAc	etil-acetát
FCL	2-fluorciklohexanol
FCN	2-fluorciklohexanon
JMC94	Johnson Matthey 94, 5%Pt/Al_2O_3
MBF	fenilglioxilsav-metil-észter
MeOCD	*O*-metilcinkonidin
MeOCN	*O*-metilcinkonin
PhOCD	*O*-fenilcinkonidin
QD	kinidin
QN	kinin
THF	tetrahidrofurán

1. Bevezetés

Mivel a királis anyagok optikailag tiszta izomerei biológiai rendszerekben különbözően viselkedhetnek, a gyógyszer, az illatszer és a növényvédőszer iparban követelménnyé vált az optikailag tiszta formák külön vizsgálata, lehetőség szerint használata. Így a tiszta enantiomerek iránti kereslet egyre növekszik, ezért előtérbe került gazdaságos és környezetbarát szintézisük megoldásának problémája. A számtalan lehetőség közül a királis katalízis azért tűnik ideálisnak, mert csak ebben az esetben van lehetőség a királis információ megsokszorozására, így a sztöchiometrikus mennyiségnél lényegesen kevesebb optikailag tiszta királis segédanyag használatára. Ami mind gazdasági, mind környezetvédelmi szempontból igen előnyös. Ezáltal ugyanis jelentősen csökkenthető a kívánt termékhez szükséges reagens, következtetésképpen a keletkező hulladék mennyisége is. A témakör fontosságát jól mutatja, hogy 2001-ben a kémiai Nobel díjat megosztva kapta Sharpless királis katalitikus oxidációs reakciók megvalósításáért, illetve Noyori és Knowles királis katalitikus hidrogénezési reakciók területén végzett munkájukért [2,3]. A munkásságuk nyomán kifejlesztett homogén eljárások igen jó termeléssel és szelektivitással adják a kívánt termékeket, az ipari megvalósítás szempontjából azonban a heterogén katalitikus reakciók számos előnnyel rendelkeznek. Egyrészt könnyebb áttérni folyamatos áramlásos reaktorban való termelésre, ami könnyebben irányítható és egységesebb terméket szolgáltat mint a szakaszos termelés. Másrészt a katalizátor elválasztása és újrahasznosítása is leegyszerűsödik ez esetben. Ezen előnyök miatt jelentős erőfeszítéseket tesznek, hogy a homogén rendszerekhez hasonlóan jó heterogén katalitikus rendszereket fejlesszenek ki. Alapvetően két irányban folynak kutatások, egyrészt a jól működő homogén rendszerek heterogenizálása, megőrizve a homogén katalízis kémiai előnyeit, megpróbálják a heterogén katalízis

technológiai előnyeit is kiaknázni. A másik megoldási lehetőség a racém termékek előállítására már működőképes eljárások királis változatának kifejlesztése.

Fémkatalizátorok esetén a királis információ forrása lehet maga a fém, mivel a magas Miller indexű kristálylapok királisak lehetnek, a hordozó kiralitása illetve királis segédanyagok alkalmazása melyek a fém felületén megkötődve biztosítják a királis környezetet. Míg az első két módszerrel jól reprodukálható, magas szelektivitású eljárásokat eddig nem sikerült kifejleszteni, az utolsó módszernek több sikeres megvalósítása is ismert. Először a nikkel katalizátorok borkősavval való módosítása vezetett eredményre, mely β-ketoészterek, β-diketonok és metilketonok hidrogénezése esetén ad jó enantioszelektivitást [4].

Az α,β-telítetlen karbonsavak és ketonok hidrogénezése esetén palládium katalizátorok cinkona alkaloidokkal való módosításával sikerült jó szelektivitást elérni [5,6].

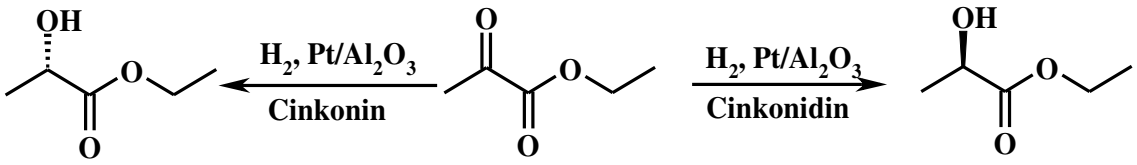
Az α helyzetben funkcionalizált ketonok átmenetifém katalizátorokon szintén cinkona alkaloiddal való módosítás után hidrogénezhetőek jó szelektivitással.

Ez utóbbi két témakörben folytat kutatásokat 1997 óta a jelenlegi Szegedi Tudományegytem Sztereokémiai kutatócsoportja, melynek tagjaként fő feladatul a cinkona alkaloidokkal módosított platina katalizátorok használhatósági körének bővítését, új, lehetőleg szintetikusan hasznos szubsztrátok keresését, és ezáltal a reakciómechanizmus esetleges jobb megismerését kaptam.

2. Irodalmi összefoglalás

2.1. Történeti áttekintés

Orito és munkatársai 1979-ben írták le, hogy cinkona alkaloidokkal módosított platina katalizátorokon jó enantioszelektivitással hidrogénezhető a piroszőlősav-etil-észter, termékként tejsav-etil-észtert adva [7]. Ezért az irodalomban az α szubsztituált ketonok cinkona alkaloidok jelenlétében történő hidrogénezését Orito reakció néven foglalják össze, ezentúl én is így hivatkozok rá.



1. ábra: *Az Orito reakció*

Az azóta eltelt időben igen sok publikáció jelent meg a témában így a szakirodalom részletekbe menő ismertetése helyett a legfőbb eredményeket emelném ki, és csak a munkámat közvetlenül érintő részeket bontom ki részletesebben. Ezen feladathoz a közelmúltban megjelent összefoglaló közlemények segítségét vettem igénybe [8-13]. Meglepő lehet, hogy a nagy számú közleményben is tükröződő jelentős érdeklődés ellenére még mindig vannak nyitott kérdések a témakörben. Ennek oka a reakciórendszer bonyolultságában van, mivel a reaktánsok több fázisban oszlanak meg, részben inaktív formában tárolódnak. A fázisok közötti transzport folyamatok jelentősen nehezítik a reakciórendszer megismerését. Tovább bonyolítja a képet a reakció során fellépő számos mellékreakció, ezen mellékreakciók a reakció kitermelésében általában számottevően nem jelentkeznek, ám a keletkező, illetve a reaktánsokkal bevitt szennyezők az érzékeny katalizátor rendszert jelentősen befolyásolják, számos nehezen magyarázható jelenséget okozva. Ezen jelenségek

miatt nehézkes a különböző mérési eredmények összehasonlítása is, mivel kis változások a reakció kivitelezésében vagy a hidrogénezendő molekulában befolyásolják a mellékreakciókat is, így nehéz pontosan felderíteni a kapott effektusok eredetét.

2.2. A katalizátor

Ketonokat számos átmenetifém katalizátor segítségével hidrogénezhetünk a megfelelő alkoholokká, ám cinkona alkaloiddal módosítva csak Pd, Pt, Rh katalizátor alkalmazásakor kaptak enantioszelektivitást α helyzetben szubsztituált ketonok esetén. Azt tapasztalták, hogy palládium katalizátoron a platina katalizátorokkal ellentétes irányú, annál kisebb mértékű a szelektivitás. Deuterálási reakciók segítségével kimutatták, hogy ennek oka az, hogy a palládium elsősorban az enol formát, míg a platina inkább a keto formát hidrogénezi [14]. Ródium katalizátor alkalmazása esetében általában gyengébb enantioszelektivitás érhető el mint platina katalizátor esetén [15]. Ugyanakkor Sonderegger és társai leírták, hogy α-hidroxi, és α-metoxi csoportokkal rendelkező aromás ketonok esetén a ródium katalizátorok aktívabbak és szelektívebbek a platina katalizátoroknál [16].

Általában azonban a platina aktív fémet tartalmazó katalizátorok használata terjedt el. Igen sokféle hordozó alkalmazható: SiO_2, TiO_2, C, zeolitok és Al_2O_3 esetén értek el jó eredményeket. Megpróbáltak agyagásványok rétegeibe [17], illetve zeolitok üregeibe zártan létrehozni cinkona alkaloiddal módosított Pt szemcséket [18], de ezen katalizátorokkal viszonylag alacsony konverziót és szelektivitást sikerült csak elérni, főleg diffúziós problémák miatt. Próbálkoztak kolloid platina katalizátorok alkalmazásával is. Ez két szempontból volt jelentős, egyrészt kikerülhetővé vált a hordozó esetleges hatása [19,20], illetve a platina részecskék morfológiája könnyebben befolyásolható kolloid katalizátor esetén, mint a hagyományos hordozós katalizátoré, így az alak és méret hatása közvetlenebbül vizsgálható. A

kolloid katalizátorok azonban érzékenyebbek, mint a hordozósak, így az előállításuk pontos körülményei igen fontossá váltak, és stabilitásuk is sokkal gyengébb volt a hordozós katalizátorokénál. Ezért bizonyos részkérdések tisztására hasznosnak bizonyultak, ám preparatív célokra alkalmatlanok.

A hordozó szerepe nem egészen egyértelmű, mivel a kolloid katalizátorokkal elért eredmények szerint a hordozó szerepe csak másodlagos, ugyanakkor általánosságban elmondható, hogy a legjobb eredményeket Al_2O_3 hordozón érték el, sőt kutatócsoportunk a hidrogénezés körülményei között alumínium tartalmú oxónium ionokat mutatott ki [21], és ezen ionoknak a szelektivitás növelő hatására is rámutatott [22]. A hordozó sav-bázis tulajdonságainak vizsgálatára Baiker és munkatársai különböző SiO_2 illetve Cs_2O tartalmú alumina hordozós platina katalizátorokat állítottak elő. Azt tapasztalták, hogy a savas jellegű, SiO_2-t tartalmazó hordozó növeli, míg a bázikus, Cs_2O-t tartalmazó hordozó csökkenti a szelektivitást ketopantolakton és etil-benzoilformát hidrogénezése esetén. A kapott jelenség azért is érdekes, mert ketopantolakton esetén ecetsav adagolása csökkenti a szelektivitást. A jelenség valószínű oka, hogy a hordozó savassága elsősorban a platina elektronikus tulajdonságait befolyásolja, míg a savas oldószer a módosítót protonálja, ezáltal a szubsztrát módosító kölcsönhatást változtatja meg [23].

Az optimális katalizátor keresése során igen sok katalizátor jellemző hatását vizsgálták meg. Baiker és Blaser végeztek vizsgálatokat, olyan hordozós platinakatalizátorokkal, amelyek diszperzitása 5-78 % között változott [24,25]. Azt találták, hogy az enantioszelektivitás szempontjából igen meghatározó paraméter a katalizátor diszperzitása, tehát a felületen levő és az összes fématom aránya és a részecskeméret. Tapasztalatuk az volt, hogy a fém diszperzitásának növelése 0,2 fölé az enantioszelektivitás folyamatos csökkenését eredményezi. Ezzel párhuzamosan a 3-4 nm részecskeméretű katalizátorok alkalmazásával kapták a legjobb szelektivitást rámutatva ezzel a reakció szerkezet érzékeny jellegére. Ennek a szerkezet érzékenységnek a pontos oka még nem tisztázott, a szerzők azzal

magyarázták, hogy a magasabb koordinációjú helyeken nagyobb valószínűséggel következik be a cinkonidin adszorpciója [26]. Ugyanakkor kolloid katalizátorokon 1,5 nm-es szemcseméret volt optimális [27]. Ennek a viszonylagos ellentmondásnak az lehet a magyarázata, hogy a hordozós katalizátorok esetén a hordozó a szemcse jelentős részét elfedi a reaktánsok elől, míg kolloidok esetén a katalizátor teljes felülete hozzáférhető. Így a viszonylag nagy méretű módosító-szubsztrát komplex kisebb méretű kolloid katalizátor szemcsén is képes jól adszorbeálódni, mint a hordozós katalizátorok esetén, ahol mivel a komplex 20-25 felületi platina atommal képes kölcsönhatni, a kis méretű szemcséken a racém hidrogénezés kedvezményezettebb lehet mint a 3-4 nm-es részecskéken [28].

Baiker és munkatársai 10 nm átmérőjű Pt szemcsékből katalizátor sorozatot készítettek, úgy hogy a szemcsék alakját kockától az oktaéderig változtatták, ezáltal elérve, hogy a Pt{100} illetve Pt{111} felületek aránya változzon. Azt tapasztalták, hogy etil-piruvát hidrogénezése módosító távollétében minden katalizátoron azonos sebességgel játszódik le, függetlenül a szemcsék alakjától, azaz a megfelelő lapok arányától. Míg módosító jelenlétében elvégzett hidrogénezések során mind a reakciósebesség, mind az enantiomer felesleg növekedett a Pt{111}/Pt{100} arány növelésével. A módosító hidrogénezése illetve adszorpciója is a Pt{100} lapokon kedvezményezett. Hasonló jelenségeket tapasztaltak ketopantolakton hidrogénezése során is, mely molekula aldol reakcióra és dekarboxileződésre sem képes, ezáltal kizárták ezen mellékreakciók esetleges szerepét a megfigyelt jelenségekre. Tehát a Pt{111} lapok túlsúlya mind a módosító stabilitására, mind a reakció szelektivitására kedvező hatással van [29].

Ugyanakkor a katalizátor készítésének egyéb körülményei is igen fontosak, például a katalizátor prekurzor, a redukálószer, a redukció hőmérséklete, hiszen ezek befolyásolják milyen felületi szennyezők maradnak a kész katalizátorban.

A különböző csoportok által elért eredmények összehasonlításának igénye, és a jobb megismételhetőség megkövetelte “standard” katalizátorok használatát. Ezért két

kereskedelmi forgalomban kapható 5% Pt/Al_2O_3 katalizátor használata terjedt el, mint "standard" katalizátor: az E4759 jelű az Engelhard és a JMC94 jelű a Johnson Matthey cégtől. Míg mind a két katalizátor diszperzitása 0,2-0,3 közötti, addig a szerkezetük jelentősen különbözik: az E4759 katalizátornak elég kis méretű pórusai, és kis pórustérfogata van, a JMC94 pórusai nagy méretűek és nagy térfogatúak. Míg az E4759 hordozója γ alumina rendezett réteges szerkezettel, a JMC94-é γ és θ alumina szabálytalan alakú kristályokkal és nagyobb hézagokkal [30]. Mindezen különbségek ellenére mindkét katalizátorral jó szelektivitás és reakciósebesség érhető el a szubsztrátok széles körében.

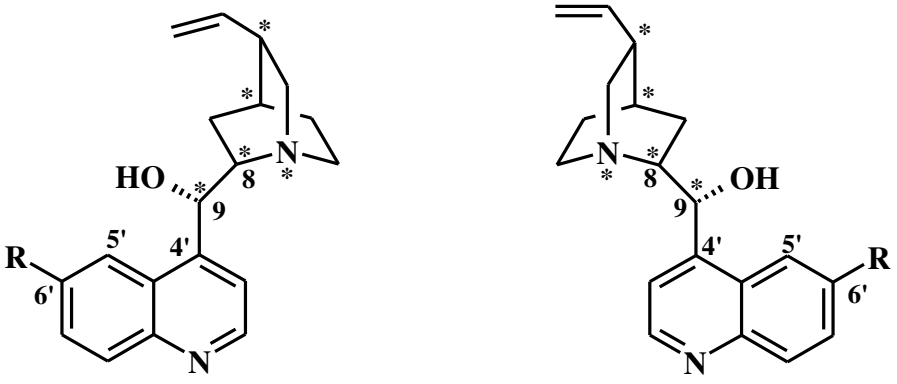
Már a reakció felfedezésekor Orito rámutatott, hogy a katalizátor 400°C-os előkezelése hidrogénáramban növeli az enantioszelektivitást [7]. Ezután igen sokféle katalizátor előkezelést írtak le az irodalomban, melyek különböző módon segítették a jobb szelektivitás elérését. Leghasznosabbnak az eredeti eljárás bizonyult, ezért ennek használata lett általános. Több elmélet is született, hogy e kedvező hatást megmagyarázza: az előkezelés letisztítja a felületet az adszorbeált szennyezőktől [7,26], a maradék platina sók kiredukálódnak [15,31], az átlag platina részecskeméret megnövekszik [32], a platina részecskék alakja, így a csúcsok, élek, lapok eloszlása változik [33].

Hasonló okokból lehet hasznos a katalizátor oldat fázisú ultrahanggal történő előkezelése is, ami után mind a reakciósebesség, mind az elért enantioszelektivitás nőtt [34,35].

2.3. A módosítók

A cinkona alkaloidok a trópusi kina fák kérgéből vonhatók ki. Mivel diasztereomerei viszonylag könnyen szétválaszthatóak, a négy alap alkaloid természetes forrásból olcsón hozzáférhető. A négy alap cinkona alkaloid a kinolin

vázon levő szubsztituens különbözőségén túl a C8 és C9 szénatomok abszolút konfigurációjában különbözik:



Cinkonin: R=H 8(*R*),9(*S*) **Cinkonin: R=H 8(*S*),9(*R*)**

Kinidin: R=MeO 8(*R*),9(*S*) **Kinin: R=MeO 8(*S*),9(*R*)**

2. ábra: *A cinkona alkaloidok szerkezete*

Mivel a többi királis centrum konfigurációja azonos a megfelelő cinkonidin-cinkonin, illetve kinin-kinidin párokat kvázi enantiomer pároknak szokás nevezni. Az Orito reakcióban a párok hatására ellentétes konfigurációjú termékek képződnek, mely a reakció szintetikus hasznát növeli, hiszen mindkét enantiomer termék ugyanabból a reakcióból azonos reakciókörülmények között előállítható a módosító cseréjével.

Már a kutatások kezdeti szakaszában intenzíven igyekeztek azonosítani a módosítók egyes részeinek a szerepét a reakcióban. Ezért számos cinkona származékot és jó néhány szintetikus analógot teszteltek az Orito reakcióban. Ezen erőfeszítésekről Blaser és munkatársai írtak részletes összefoglaló közleményt [36]. A kinolin gyűrűt hidrogénezve az enantioszelektivitás a telítéssel párhuzamosan csökken [37]. Hasonlóan fenil, naftil, antracil csoportokat tartalmazó amino alkoholok vizsgálata során ebben a sorrendben növekvő enantioszelektivitást tapasztaltak [38]. Így azt a következtetést vonták le, hogy a molekula ezen része

felelős a katalizátorral való kölcsönhatásért, ezt a feltevést később Baiker és csoportja ATR-IR mérésekkel is igazolta [39].

A 9-es hidroxilcsoport eltávolítása [40], illetve konfigurációjának megváltoztatása [41] a szelektivitást csak rontotta, de irányát nem befolyásolta. Míg ezen csoport metilezése sok esetben előnyös, más esetekben, például egyes α-hidroxiketonok [42], illetve α,β-dionok [43] esetén viszont a szelektivitás elvesztését okozza. Nagyobb éter származékok használatakor a szelektivitás jelentősen csökken, esetenként iránya megfordul, valószínűleg a molekula térszerkezetének és adszorpciós módjának teljes átalakulása miatt [44].

A 8-as jelű szén konfigurációjának alapvető befolyása van a termék konfigurációjára, az esetek túlnyomó részében ezek egymással ellentétesek.

A kinuklidin gyűrű nitrogénjének további funkcionalizálása a legtöbb szubsztrát esetén a szelektivitás teljes elvesztését okozza, valószínűleg a módosító szubsztrát kölcsönhatás megszűnése miatt [30]. Ugyanakkor ketopantolakton hidrogénezésekor *N*-metilcinkonidinium-klorid és metilétere is jelentős a cinkonidinével ellentétes irányú szelektivitást okoz, melynek pontos okát nem sikerült felderíteni [45].

A vinil csoport szerepe a reakció szempontjából csekély, a reakció elején gyorsan meghidrogéneződik. Cinkonin és kinidin esetében az elérhető szelektivitások rendszerint alacsonyabbak, mint kvázi enantiomer párjuknál, amelyektől a vinil csoport térállásában különböznek, ezekben az esetben valószínűleg a keletkező etil csoport sztérikus gátlása akadályozza az átmeneti komplex kedvező konformációjának kialakulását.

Összefoglalva megállapítható, hogy három fő régió biztosítja az enantioszelekciót:

1. A kiterjedt aromás kinolin gyűrű felelős a katalizátoron való megkötődésért.
2. A 8 és 9 jelű szenek biztosítják a megfelelő konformációt.
3. A kinuklidin gyűrű bázikus N atomja biztosítja a kölcsönhatást a hidrogénezendő szubsztráttal.

2.4. A reakció körülményei, oldószerek, adalékok anyagok

Az Orito reakció piroszőlősav-etil-észter esetén nagyon enyhe körülmények között is lejátszódik, szobahőmérsékleten, atmoszférikus hidrogén nyomáson, közönséges oldószerekben, nyomnyi mennyiségű cinkona alkaloid módosító jelenlétében, ezektől a kedvező körülményektől gyakran el kell térnünk. A reakciókörülményeket minden szubsztrát esetén gondosan optimalizálni kell. A reakcióelegy hűtése növeli a szelektivitást ugyanakkor csökkenti a reakciósebességet, 50 ^{o}C felett általában racém termék keletkezik. A nyomás növelése gyakran segít a szelektivitás növelésében. A módosító ideális koncentrációja is függ a többi paramétertől, általában kis koncentrációnál eléri optimumát, majd igen nagy koncentrációknál a szelektivitás fokozatosan csökken [46]. Két ellentétes jellegű oldószer használata terjedt el, az ecetsav és a toluol. Ennek egyik oka talán az, hogy az Orito reakció körülményei közt viszonylag inertek. Sok oldószerről ugyanis kimutatták, hogy reakcióba lép a szubsztráttal, például az alkoholok félacetált képeznek vele, vagy a katalizátorral, például diklórmetán dehidroklórozódik, a reakció közben. Ez egyrészt a reakció felderítése szempontjából zavaró, hiszen a másodlagos hatások elfedik a lényegi történéseket, másrészt a reakció kézben tartása is nehézzé válik. Ezen oldószerek esetleges pozitív hatását a reakció körülmények helyes megválasztásával, a keletkező melléktermékhez hasonló adalék hozzáadásával biztosíthatjuk.

Számos adalék hatását vizsgálták meg a reakcióra. Igen alacsony módosító koncentráció esetén egyéb, nem királis szerves bázisok adagolása növeli az enantioszelektivitást [47,48]. Ugyanakkor szerves savak is pozitív hatást válthatnak ki [49], sőt bizonyos szubsztrátok (pl: trifluoracetofenon) esetén igen erősen savas adalék, trifluorecetsav szükséges a jó szelektivitás eléréséhez [50].

Néhány esetben víz hozzáadása is növelte a szelektivitást, de kiderült, hogy a kiindulási észter hidrolízise révén keletkező sav a felelős a hatásért [51].

2.5. A reakció kinetikája

A reakció kinetikáját részletes tanulmányozták, megvizsgálták a komponensek koncentrációinak, a katalizátor mennyiségének, a hidrogén nyomásának, és a keverési sebességének hatását [11,13]. Számos esetben tapasztalták, hogy szakaszos működés esetén a reakció elején a reakciósebesség és a szelektivitás is kisebb, mint a reakció későbbi szakaszán. Bebizonyosodott, hogy ezt az effektust a szennyezők és mellékreakciók okozzák [52].

Heterogén katalitikus rendszer esetén kinetikailag két fő működési lehetőség van, a kinetikusan és a diffúzió által kontrollált. Az első esetben a reakció sebességét a felületen történő átalakulás sebessége határozza meg, míg a második esetben a reaktánsok felületre való odajutásának, vagy a termékek távozásának sebessége. A legtöbb szubsztrát esetén kinetikus kontroll alatt lehet jobb szelektivitásokat elérni. Ugyanakkor egyes trifluoracetofenon származékok esetén a diffúzió kontrollált körülmények esetén lehet jóval magasabb szelektivitást elérni [53]. Etil-piruvát esetén a reakciósebesség elsőrendű a katalizátorra, a szubsztrátra és a hidrogénre nézve az optimalizált körülmények között [54]. Így kizárható, hogy a sebesség meghatározó lépés a hidrogén disszociatív adszorpciója vagy az etil-piruvát adszorpciója, illetve az etil-laktát deszorpciója lenne. Szintén kizárható az Eley-Rideal mechanizmus is, azaz hogy az adszorbeált hidrogén reagálna az oldatból nekiütköző etil-piruvát molekulával.

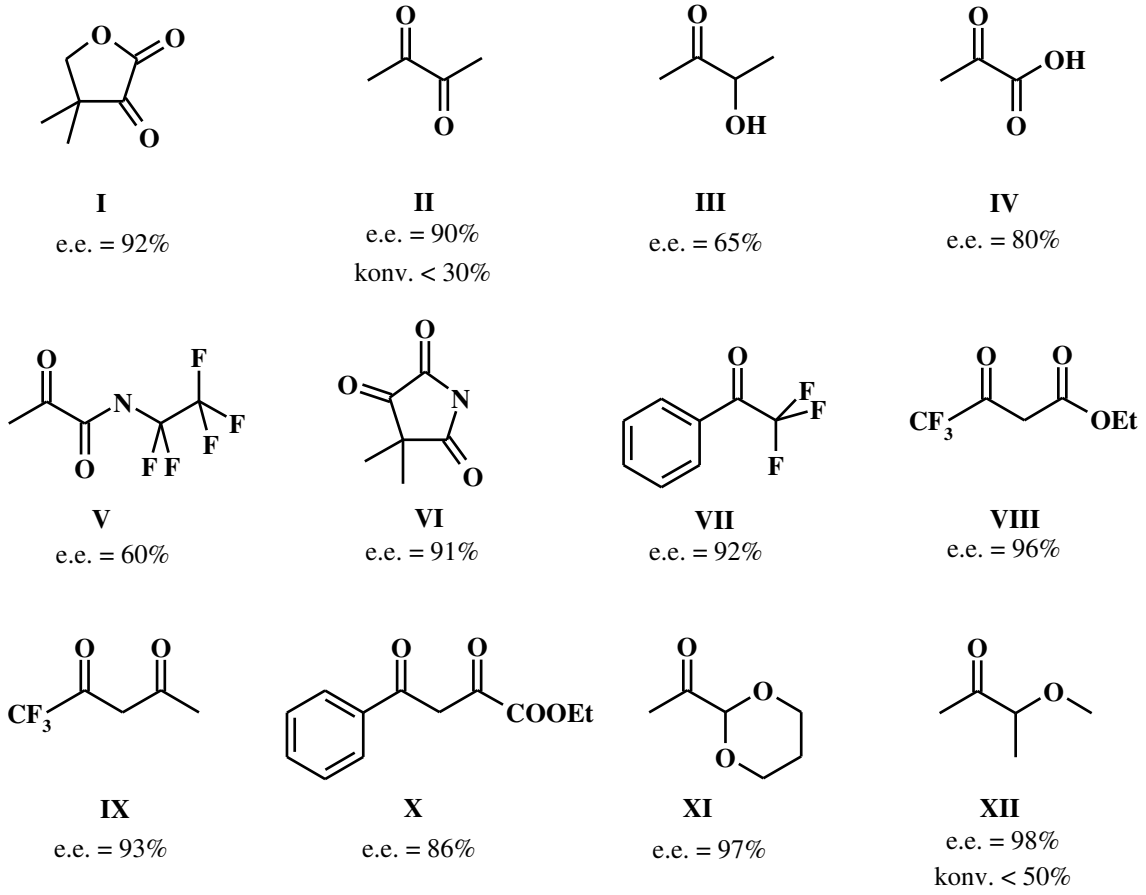
Fontos jelenség, hogy etil-piruvát esetén a módosító hozzáadása jelentősen növeli a reakciósebességet. Ez a jelenség azért meglepő, mert a kinolin, az alkaloid kötődő része ismert katalizátorméreg. A szakirodalomban nincs konszenzus abban, hogy ez a megnövekedett reakciósebesség a reakció belső sajátsága és így összefügg az enantioszelekcióval [55], vagy másodlagos effektusok okozzák, például hogy a cinkonidin letisztítja a felületet vagy visszaszorítja a mellékreakciókat [56]. Néhány más szubsztrát hidrogénezésekor a reakciósebesség növekedése nem ilyen

szembetűnő, esetleg a hidrogénezés teljes sebessége csökken. Ezért a reakciósebesség növekedése és a jó szelektivitás között nem egyértelmű az összefüggés. Ám figyelembe véve, hogy az adszorbeálódó módosító jelentősen csökkenti a katalitikusan aktív centrumok számát, melynek mértékét nehéz pontosan meghatározni, lehetséges, hogy ez túlkompenzálja és ezáltal elfedi a reakció gyorsulását [57].

2.6. A szubsztrátok

Annak ellenére, hogy Orito már a kezdeteknél rámutatott, hogy α-ketoészterek szélesebb körének hidrogénezése lehetséges ezzel a katalizátorrendszerrel [58], igen sokáig a publikációkban használt egyetlen szubsztrát az etil-piruvát volt. Az 1990-es évek elejétől kezdtek megjelenni a szubsztrátok körét bővítő közlemények. Azóta bebizonyosodott, hogy a reakció α-ketoészterek esetén általánosan alkalmazható. Ezen csoport átfogó szisztematikus vizsgálatát részben mi végeztük el, ezért e témakör eredményeit részletesen később a 4.1 részben ismertetem. Ugyanakkor az Orito reakció első közölt ipari alkalmazása ebből a körből került ki. Etil-2-oxo-4-fenilbutanoátot hidrogénezve 100 kg-os nagyságrendben állították elő a megfelelő (*R*)-alkoholt, amiből több forgalomba hozott finom vegyszer mellett benazepril nevű ACE inhibitort is készítettek [59].

Azóta számos más vegyületcsoport redukcióját sikerült jó szelektivitással megoldani az Orito reakció körülményei között. Ezeket az eredményeket a 3. ábrán foglalom össze, azon vegyületek feltüntetésével, melyek redukciója a csoportokon belül a legmagasabb szelektivitással játszódik le.



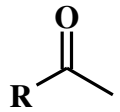
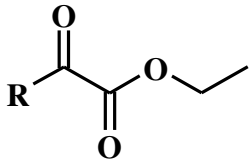
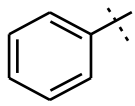
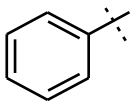
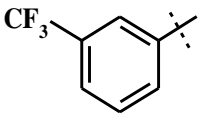
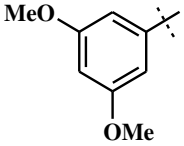
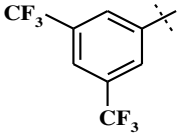
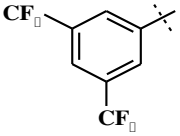
3. ábra: *Az Orito reakcióban jó szelektivitással hidrogénezhető vegyületek*

Ezek a csoportok: az α-ketolaktonok (3. ábra **I**) [60]; α,β-diketonok illetve ezzel összefüggésben az α-hidroxiketonok (3. ábra **II, III**) [61]; α-ketosavak (3. ábra **IV**) [62], lineáris (3. ábra **V**) [63] és ciklusos α-ketoamidok (3. ábra **VI**) [64]; α,α,α-trifluormetil-ketonok (3. ábra **VII**) [65]; 4,4,4-trifluor-3-oxobutánsav származékok (3. ábra **VIII**) [66]; 1,1,1-trifluor-2,4-dioxo vegyületek (3. ábra **IX**) [67]; 2,4-dioxo-karbonsav-észterek(3. ábra **X**) [68]; α-ketoacetálok (3. ábra **XI**) [69]; valamint α-ketoéterek (3. ábra **XII**) [70]. Egy-egy új csoport leírása nemcsak azért volt fontos, mert növelte az Orito reakció felhasználhatósági körét, hanem a reakció mechanizmusának megismerését is elősegítették. Például kezdetben az α-ketolaktonok esetén alacsony szelektivitásokat értek el [60], ekkor általános

vélekedés volt, hogy az α-ketoészterek *s-transz* konformációban reagálnak. Ám mikor jó szelektivitású hidrogénezésüket megoldották, az *s-cisz* konformáció létét tételezték fel a továbbiakban az átmeneti komplexben, mivel a gyűrűs laktonok esetén az *s-transz* konformáció nem lehetséges [71]. A trifluormetil vegyületek, illetve az α-ketoacetálok mutattak rá, hogy a jó szelektivitásnak nem feltétele a konjugált kettőskötés-rendszer, mint azt korábban feltételezték, hanem ehhez elegendő az is, ha a molekula α helyzetben elektronvonzó csoportot tartalmaz.

Hasonló okokból érdekesek azon szubsztrátok is, melyeket csak alacsony szelektivitással sikerült redukálni. Hiszen az alacsony szelektivitás oka vagy a reakció mechanizmusában keresendő, ami annak felderítése szempontjából hasznos információ, vagy a reakciókörülmények optimalizálásával, esetleg a módosító szerkezetének kis mértékű változtatásával a szelektivitás javítható.

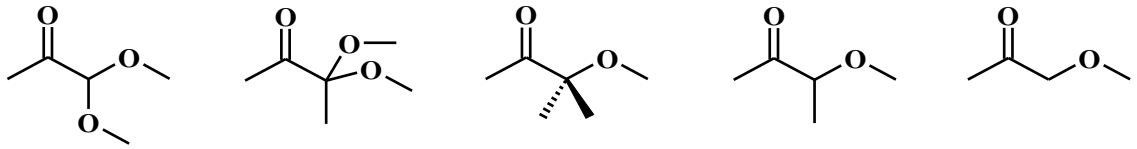
Acetofenon és etil-benzoilformát esetén az oxo csoport elektronsűrűségét a fenil gyűrű szubsztituálásával könnyen befolyásolhatjuk. Ezért megvizsgálták ennek hatását a reakcióra, az elért eredményeket foglaltam össze az 1. táblázatban:

	e.e. (%)		e.e. (%)
R= 	17	R= 	86
	44		94
	60		66

1. táblázat*: A szubsztituens hatása aromás ketonok hidrogénezésére*

Míg etil-benzoilformát esetén a fenil gyűrűbe beépített elektronvonzó szubsztituensek csökkentik az elérhető enantioszelektivitást [72], addig az acetofenon hidrogénezésekor ugyanezek az elektronvonzó szubsztituensek növelik azt [73,74].

Hasonló érdekes szubsztituens hatás tapasztalható a trifluormetil-ketonok esetében is: trifluoracetofenonnal 92% e.e. érhető el, a megfelelő telített gyűrűs ciklohexil-trifluormetil-ketonnal csak 48% [75], sőt az 1,1,1-trifluoracetonnal [76] már csak 23%, míg az α-ketoészterek esetében hasonló jelenség nem lép fel.

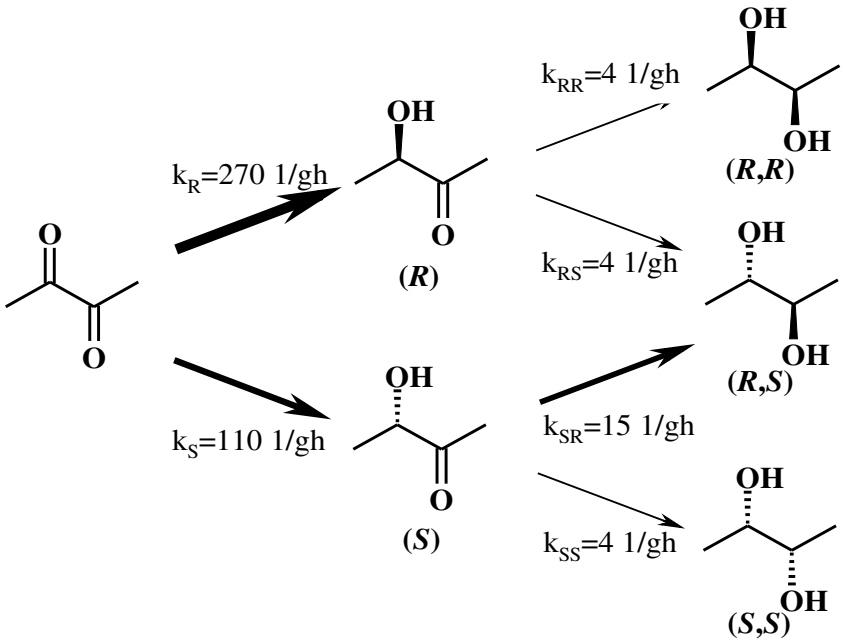


e.e. = 96% **e.e. < 10%** **e.e. = 14%** **e.e. = 98%** **e.e. = 12%**

4. ábra: *A legjobb elért enantioszelektivitás néhány α-metoxi keton esetén*

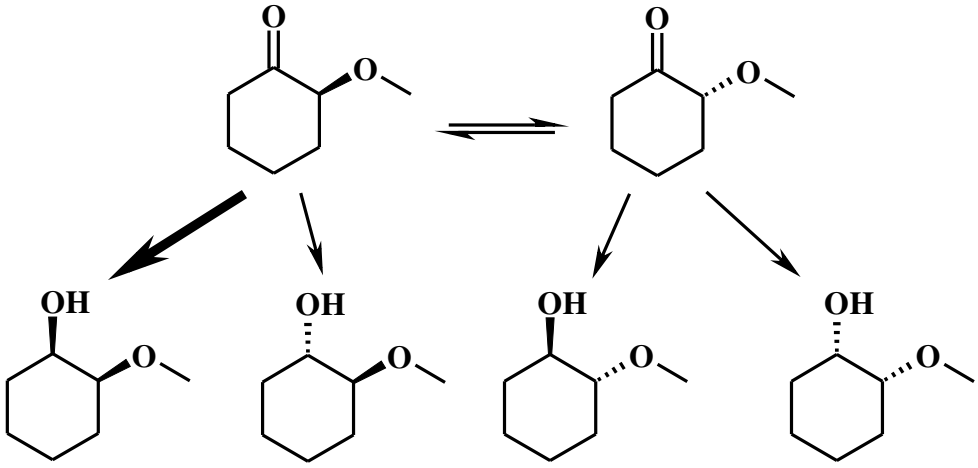
A 4. ábrán látható eredmények rámutatnak, hogy az α helyzetű csoportra nem az elektroneffektusa a fő feltétel, hanem egyéb követelményeknek is meg kell felelnie, hogy a molekula jó szelektivitással redukálható legyen az Orito reakcióban. Hiszen az azonos metoxi és metil csoportok jelenlétének ellenére, az eredmények nem tendenciózusan változnak, hanem bizonyos esetekben jó szelektivitás érhető el, más esetekben igen gyenge [15,42,69,70]. Néhány olyan acetonszármazék esetében, ahol az elérhető szelektivitás gyenge, acetofenon analógjuk jó szelektivitással hidrogénezhető [42].

A szubsztituens hatás speciális esete, amikor a kiindulási molekulák szubsztituáltsága azonos, a szubsztituensek csak térállásukban különböznek. Ekkor kinetikus rezolválás léphet fel, erre az Orito rekcióban két példa volt ismert.



5. ábra: *Kinetikus rezolválás a 2,3-butándion hidrogénezésekor*

Az α,β-diketonok hidrogénezésekor fellépő kinetikus rezolválás. Ugyanis az első oxo csoport redukciója után a másik oxo csoport is reagálhat. Ekkor az egyik izomer gyorsabban reagál a másiknál, így a lassabban reagáló izomer feldúsul, a másik izomerből pedig a diol keletkezik jó enantioszelektivitással [61]. Ezen módszernek nagy hátránya, hogy az elméletileg elérhető maximális termelés csak 50%, (5. ábra).



6. ábra: *A 2-metoxiciklohexanon dinamikus kinetikus rezolválása*

α-ketoéterek esetén hasonló jelenséget figyeltek meg, a dinamikus kinetikus rezolválást. Cinkonidin jelenlétében a (*S*)-2-metoxi-ciklohexanon gyorsabban hidrogéneződik az (*R*) izomernél. Szilárd bázis hatására a 2-metoxi-ciklohexanon izomerei gyorsan egymásba alakulnak, így a reakció végeredményben racém 2-metoxiciklohexanon kiindulási anyagból az (1*R*,2*S*)-1-hidroxi-2-metoxi-ciklohexánt szolgáltat 80%-nál nagyobb enantiomer felesleggel és 95%-nál nagyobb termeléssel [70].

2.7. Mellékreakciók, kölcsönhatások, mechanizmus

2.7.1. A módosító

A cinkona alkaloidok nem inertek az Orito reakció körülményei között. Vinil csoportjuk igen gyorsan meghidrogéneződik, így lényegében minden esetben a 10,11-dihidro származékok hatását vizsgáljuk. A reakció során az alkaloid kinolin gyűrűje is hidrogéneződhet részben vagy teljesen, ezáltal a módosító adszorpciója gyengül, így hatékonysága csökken [37]. Ez a mellékreakció gyorsan hidrogéneződő szubsztrátok esetén visszaszorul, etil-piruvát esetén például 70% konverzióig nem kimutatható. Ám lassan reagáló szubsztrátok esetén azt okozhatja, hogy a konverzió előrehaladtával csökken az enantioszelektivitás. Ekkor a kiindulási cinkona koncentráció növelése, vagy a módosító reakció közbeni adagolása segít, mivel amíg az oldatban jelen van meg nem hidrogéneződött módosító addig az gyorsan lecseréli a felületen a telítődött alkaloidot [77].

Rámutattak arra is, hogy a reakció standard katalizátorának számító E4759 hordozója semleges körülmények között több alkaloidot képes megkötni mint a platina [78]. Valószínűleg ennek köszönhető az a jelenség, hogy toluolban általában egy nagyságrenddel több módosító szükséges az optimális körülmények eléréséhez, mint ecetsavban. Illetve az akirális bázikus adalékok is hathatnak

azáltal, hogy leszorítják a módosítót a hordozóról, ezáltal növelik koncentrációját, az oldatban és a platinán.

2.7.2. A szubsztrát

Mivel a kiindulási ketonok igen reaktívak, sokféleképpen átalakulhatnak a reakciót megelőzően vagy közben. Ha az oxo-csoport melletti szén atomokon található hidrogén atom, akkor aldol típusú reakciók léphetnek fel, ezt katalizálhatja a bázikus módosító. Erre az első kísérleti bizonyítékokat IR és NMR mérésekkel szerezték [79], a hordozó bázikus centrumai is katalizálhatnak hasonló reakciókat [80]. Ezen bázis katalizálta reakciókat savas adalék, oldószer használata sikeresen gátolja. Hasonló átalakulásokat katalizálhat a platina is hidrogén hiányában, amit STM és NEXAFS mérésekkel igazoltak [81, 82]. Ekkor polimer termékek képződnek, melyek befedik a felületet, és a későbbiekben gátolják a hidrogéneződést, kisebb reakciósebességet, rosszabb szelektivitást okozva. Ezen reakciók sebessége nagyságrendekkel lassabb, mint a hidrogéneződés sebessége, így helyes kivitelezés mellett nem zavarják a reakciót. Ám helytelen kivitelezés során a reakció elején a polimer termékek mellett savas jellegű anyagok, víz, alkohol is keletkeznek, amelyek esetenként pozitívan befolyásolják a reakció szelektivitását. A keletkező melléktermékek nehezítik a rendszer spektroszkópiás követését is, és a reakció elején tapasztalt tranziens szakaszért is felelősek lehetnek. Az α-ketoészterek viszonylag könnyen bomlanak szén-monoxid képződése közben, ezt a bomlást a platina fém [83], és a hordozó Al_2O_3 bázikus helyei is katalizálják [80]. A keletkezett szén-monoxid erősen kötődik a platina felületén, jelenlétét még hidrogén atmoszférában is kimutatták ATR-IR mérésekkel. Cinkonidin jelenlétében azonban a bomlás lényegesen lassabb, és a már felületen lévő szén-monoxid is gyorsan deszorbeálódik [84].

Az oxo-csoport enolizálhat, illetve víz, alkoholok és primer aminok jelenlétében hidrátot, félacetált, félaminált képezhet. α-Ketoészterek esetén ezek a molekulák valószínűleg nem vesznek részt a reakcióban, csak a kiindulási anyag egy része tárolódik bennük [68], bár bizonyos esetekben a félacetál hidrogenolízise nem volt kizárható [85]. Ugyanakkor más szubsztrátok esetén jelentős szerepet tölthetnek be, például etil-4,4,4-trifluor-3-oxobutanoát *O*-fenilcinkonidinnel módosított platinán való hidrogénezésekor a keton (*S*), a félacetál racém, a hidrát pedig (*R*) alkoholt ad [85]. A hidrogénezendő szubsztrát és a fém kölcsönhatását is részletesen tanulmányozták, α-ketoészterek esetén az *s-cisz* konformáció felületen való túlsúlyát sikerült bizonyítani. A viszonylag nagy nyomáson használható XANES módszerrel kimutatták, hogy hidrogén távollétében a metil-piruvát a felületre merőlegesen helyezkedik el a Pt{111} felületen, a kötődésért az oxigén atomok kötetlen elektronpárja felelős. Hidrogén jelenlétében két formát azonosítottak, a merőlegeset és egy sokkal kisebb szögben állót, ahol a kötődésért a π elektronrendszer felel [86]. Hasonló adszorbeált szerkezeteket találtak ultranagy vákuumban XPS és UPS módszerrel [87].

2.7.3. Nemlineáris viselkedés

A homogén aszimmetrikus katalízisben az ellentétes konfigurációjú ligandumok elegyében azt tapasztalták, hogy az elért enantioszelektivitás különbözhet a tiszta komponensek által adott értékből interpolálttól, melynek oka a ligandumok közötti aggregáció volt. Ezt a jelenséget non linear effect néven ismeri a szakirodalom. A cinkona alkaloidok diasztereomer viszonyban vannak egymással így az általuk katalizált reakciókban a hasonló jelenség nem annyira meglepő, mégis viszonylag későn kezdték tanulmányozni az Orito reakcióban [88], ahol megkülönböztetésül a non linear phenomenon névvel jelölik. Tanulmányozására három fő módszer terjed el. A módosító elegy jelenlétében végzett reakció. Az üstreaktorban egy módosító

jelenlétében elindított reakcióhoz adott pillanatban való másik módosító hozzáadása, illetve folyamatos, áramlásos készülékben a módosító cseréje.

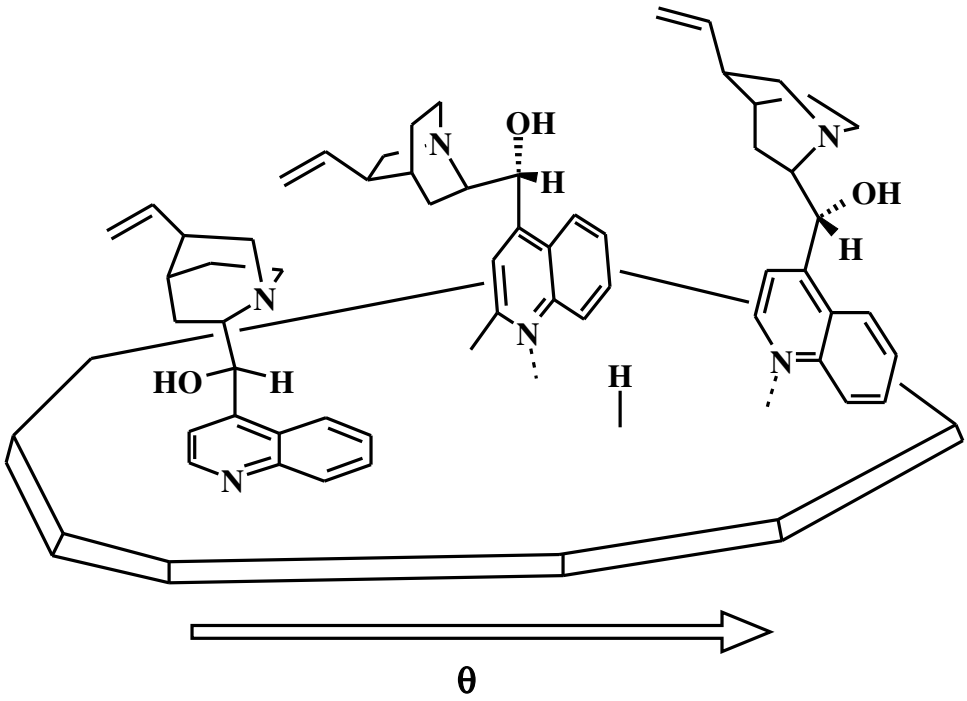
Ezen jelenség lehetőséget biztosít a különböző módosítók adszorpciós versengésének megfigyelésére, ezáltal a mechanizmus jobb megértését teszi lehetővé. Illetve rámutatott, hogy technikai szempontból bizonyos esetekben elégséges a kisebb tisztaságú módosítók használata, ugyanis ugyanolyan magas szelektivitások érthetőek el, mint a drágább, tisztább módosítókkal. Más esetekben viszont a nyomnyi szennyezők is elfedhetik a vizsgálni kívánt módosító hatását, ezáltal téves következtetéseket eredményezve [9].

Bebizonyosodott az is, hogy bár a jó módosítónak feltétele az erős megkötődés a felületen, nincs közvetlen összefüggés a módosító adszorpciós erőssége és az általa elérthető enantioszelektivitás között [9]. Zaera és munkatársai RAIRS mérésekből a QN,QD>CD>CN adszorpció erősségi sorrendet állapítottak meg szubsztrát távollétében [89]. Ugyanakkor Baiker és munkatársai a non linear phenomenon-ból a CD>CN>QD~QN adszorpciós sorrendre következtettek [90], illetve kutatócsoportunk rámutatott arra is, hogy a kötődés erősségében lévő különbségek függnek a szubsztrátoktól és az egyéb reakciókörülményektől is. Például ketopantolakton esetén a CN és QN közötti különbség igen kicsi, míg etil-piruvát esetén a CN igen gyorsan lecseréli a QN-t a felületen [91].

2.7.4. Az átmeneti komplex

Az átmeneti komplex szerkezetére sokféle hipotézis született, de máig nincs konszenzus az irodalomban, milyen az átmeneti komplex szerkezete, illetve a felületen milyen kölcsönhatások vezetnek végül az enantioszelekcióhoz. Közös pontok az elméletekben, hogy egy módosító molekula és egy hidrogénezendő molekula kölcsönhatását tételezik fel az átmeneti komplexben, melyet hidrogénhidas szerkezetek tartanak össze.

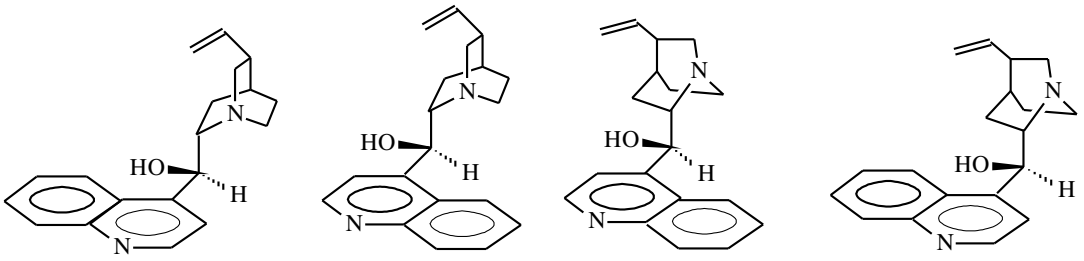
Baiker és csoportja behatóan tanulmányozták a cinkona alkaloidok adszorpcióját hordozós átmenetifémeken ATR-IR módszerrel. Ennek a módszernek az az előnye, hogy akár reakció közben is tanulmányozhatóak a felületen megkötődött anyagok, szemben a többi módszerrel, amelyek a valós reakciótól távoli körülmények között működnek, például ultranagy vákuumban, alacsony hőmérsékleten. Bebizonyították, hogy platina felületen a cinkona alkaloidok háromféleképpen adszorbeálódhatnak a borítottság függvényében. A legstabilabb ha a kinolin váz párhuzamosan helyezkedik el a felülettel, majd a borítottság növelésével a kinolin váz nitrogénje és a C8' atom kötődik, végül csak a nitrogén atom, az ábrán látható módon [92].



7. ábra: *Cinkonidin adszorpciója platina felületen a borítottság függvényében*

Az átmeneti komplex szerkezetét alapvetően befolyásolja, milyen konformációt vesz fel benne a cinkona alkaloid. Oldat fázisban NMR mérések az úgynevezett

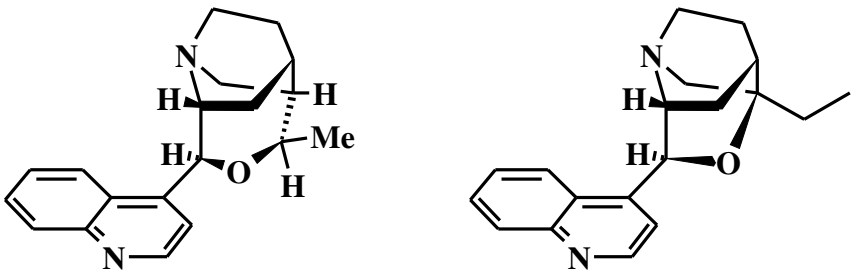
nyitott konformációk túlsúlyát mutatták ki [93], ahol a kinuklidin gyűrű nitrogén atomja a kinolin gyűrűtől elfelé tekint. Néhány stabil konformer látható az ábrán.



Closed -1 Closed -2 Open -3 Open -4

8. ábra: *Stabil cinkonidin konformerek*

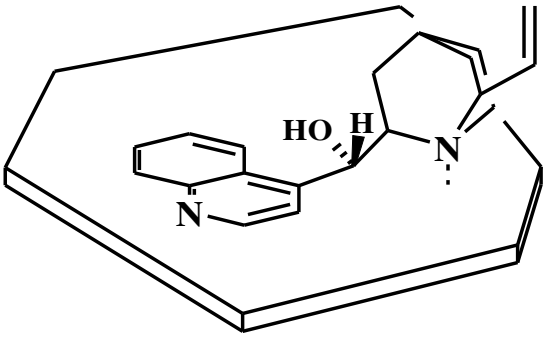
Ám korántsem biztos, hogy a legnagyobb számban előforduló konformer vesz részt a reakcióban, így komoly vita folyt a mechanizmust illetően, melynek alapvető kérdése az volt, hogy az átmeneti komplexben nyitott vagy zárt konformációban van-e a módosító. Margitfalvi és munkatársai ugyanis egy zárt konformációjú cinkona alkaloid és egy szubsztrát kölcsönhatását tételezték fel, ahol a módosító leárnyékolja a szubsztrát egyik felét, ezáltal biztosítja az enantioszelekciót, ez a shielding modell [94]. A nyitott konformáció aktív voltát bizonyították be az α- illetve β-izocinkonin jelenlétében elért eredmények [95].



α -Izocinkonin **β -Izocinkonin**

9. ábra: *Az α- illetve β-izocinkonin szerkezete*

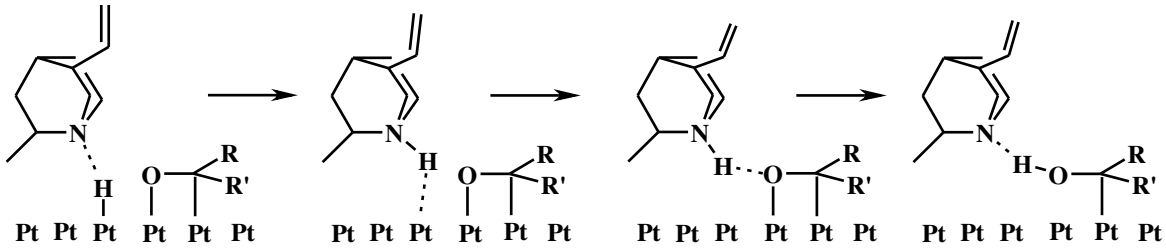
Mivel ez esetben a C8-C9 atom által meghatározott tengelyen történő rotációt az éter gyűrű gátolja, és így csak nyitott konformáció lehetséges. Újabban Baiker és munkatársai számolásos kémiai módszerekkel megvizsgálták a cinkonidin konformációját platina felületen [96]. Az tapasztalták, hogy platina felületen a zárt konformerek stabilabbak, a nyitottaknál, és egy új, csak a felületen létező konformert valószínűsítenek, amely nem csak a kinolin gyűrűvel kötődik a fém felületre, hanem a kinuklidin gyűrű nitrogénje is részt vesz a kötődésben.



10. ábra: O*pen 5 konformációban adszorbeált cinkonidin*

Csoportunk ketopantolakton és cinkonin éterek kölcsönhatását vizsgálta NMR módszerrel deuterobenzolban. Diffúziós NMR mérésekkel sikerült kimutatni az 1:1 komplexek jelenlétét, ugyanakkor 1:2 komplexeket is találtak. NOESY spektrumok alapján a kinuklidin gyűrű nitrogén atomján kívül a C9 és a kinolin gyűrű C5' atomján lévő hidrogén atomok kötésben való részvételét sikerült kimutatni *O*-metilcinkonin esetén, míg β-ICN esetén a C8 atom hidrogénje vesz részt a C9 helyett. Ezen komplexek még tíz ekvivalens ecetsav hozzáadása esetén is stabilak maradtak. Ab initio számolások azt mutatták, hogy a kinuklidin gyűrű nitrogénjének és a szubsztrát karbonil szén atomjának kölcsönhatása, illetve az észter csoport karbonil oxigén atomjának hidrogén kötése a nevezett hidrogén atomokkal stabilizálják a komplexet [97].

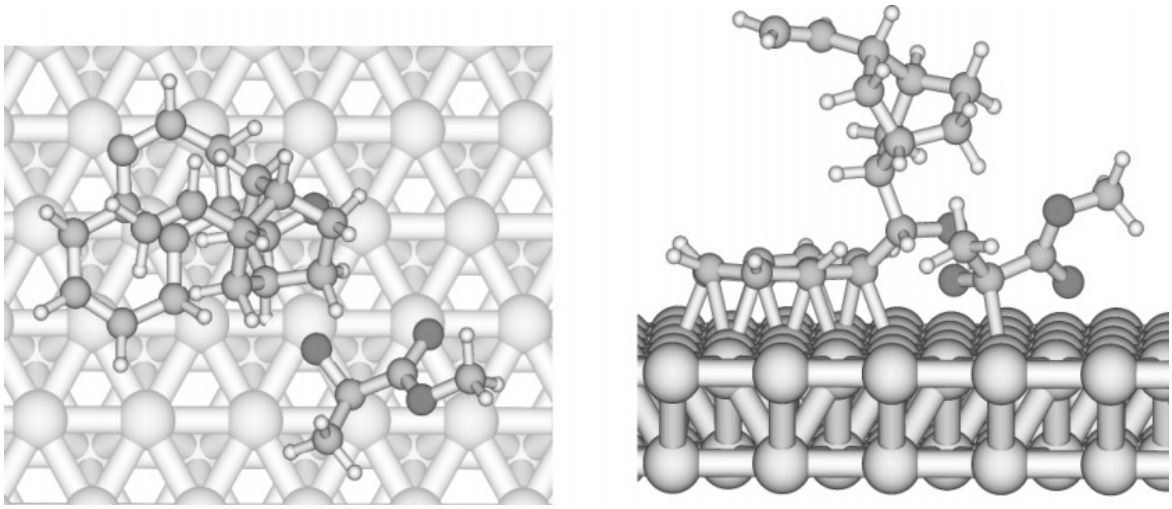
Ugyanakkor kísérleti analógiák [98], és ATR-IR mérések [99] szerint a cinkona alkaloid protonálódhat a katalizátor felületén még apoláros oldószerekben is. Az így kialakuló protonált kinuklidin nitrogén atom szolgálhat mint hidrogénkötés donor centruma. Murzin és csoportja számolásos kémiai módszerekkel bifurkált hidrogén kötést mutatott ki protonált cinkonidin N^+-H része és metil-piruvát, 1-fenil-propán-1,2-dion [100], illetve 1-fenil-1-hidroxipropán-2-on [101] oxigén atomjai között. *O*-Metilcinkonidin esetén az első két esetben hasonló kötéseket találtak, míg 1-fenil-1-hidroxipropán-2-on esetén a kötődés nem stabil. Ezt alátámasztja az a kísérleti tény, hogy ekkor az enantioszelektivitás is igen gyenge. Így levonható az a következtetés, hogy a C9 szubsztituens hatása indirekt. Ugyanakkor Baiker és csoportja *O*-fenilcinkonidinnel végzett kísérletek eredményeiből arra következtettek, hogy aprotikus oldószerben a kinuklidin nitrogén nem protonálódik, hanem sokkal inkább proton közvetítő szerepet játszik a felület és a szubsztrát között, a 11. ábrán látható módon [102].



11. ábra: *A kinuklidin nitrogén proton közvetítése*

A nitrogén protonálódása, vagy proton közvetítése a reakciósebesség növekedését is magyarázza, mert így a nitrogén elősegíti a töltés szétválást a felületen, ezáltal a hidrogén addícióját is a polározott szén-oxigén kötésre [103]. Ezen jelenségek következtében a reakció mechanizmusa azonos lehet apoláros, és protikus oldószerekben, azon különbséggel, hogy míg első esetben a nitrogén közvetíti a protont a felület és a hidrogénezendő szubsztrát között, a második esetben az oldószer protonálja a módosítót, és ez adódik tovább. Ennek következtében az

átmeneti komplex szerkezetét Baiker csoportja szerint egy általános, a képen látható módon írhatjuk le.



12. ábra: *Baiker és csoportja által javasolt általános átmeneti komplex [28]*

Ugyanakkor számos esetben fellép az a jelenség, hogy a reakció körülmények kis mértékű változtatására megfordul a szelektivitás iránya, ezen jelenség unexpected inversion néven ismert az irodalomban [8]. Ez a jelenség inkább egy dinamikusabb képet látszik alátámasztani, mely szerinti az átmeneti komplex pontos konformációja függ a módosító, a szubsztrát szerkezetétől vakamint a többi reakciókörülménytől.

Ezt Baiker és munkatársai azon kísérlete is igazolja, melyben cinkonidin hidrogéneződését vizsgálták egyedül, illetve különböző szubsztrátok jelenlétében. Azt tapasztalták hogy ecetsavban a fő termék minden esetben az 1',2',3',4'*(R)*,10,11-hexahidrocinkonidin volt. Szubsztrát hozzáadására a módosító hidrogéneződése kis mértékben gyorsult, diasztereo- és kemoszelektivitása enyhén javult. Toluolban szubsztrát nélkül a fő termék az 1',2',3',4'*(S)*,10,11-hexahidrocinkonidin volt, míg az általuk választott szubsztrátok jelenlétében az 4'*(R)* diasztereomere, illetve a reakció 30%-al gyorsult, és az 5',6',7',8',10,11-hexahidro termék relatív mennyisége megnőtt. Megvizsgálva a metil-benzoilformát hidrogénezésekor keletkező

alkoholok hatását, azt tapasztalták, hogy toluolban a reakció lassabb lett mint a tiszta alkaloidnál tapasztalt. Optikailag tiszta alkohol használata esetén a hexahidrocinkonidin 4' kiralitás centrumának konfigurációja az alkohol konfigurációjával megegyezik. Racém alkohol hozzáadására a diasztereoszelektivitás iránya megfordul a tiszta alkaloidhoz képest, nagysága közel akkora, mint a metil-benzoilformát hidrogénezésekor keletkező *(R)*-metil-mandalát által kiváltott [104].

3. Kísérletek

3.1. Felhasznált anyagok

A hidrogénezésekhez 5 % Pt/Al_2O_3: Engelhard 4759 (E4759), Johnson Matthey 94 (JMC94), és 5 % Pd/Al_2O_3: Engelhard 40692 (E40692) katalizátorokat használtunk. A mérések egy részében előkezelt katalizátort használtunk, amikor a katalizátort hélium áramban 400ºC-ra melegítettük, 90 percig hidrogén áramban - áramlási sebesség 10 ml/perc - tartottuk, majd hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, végül héliummal öblítettük. Az így előkezelt katalizátort 4 napon belül felhasználtuk.

Az oldószerek Fluka (Busch, Svájc), és Reanal (Budapest, Magyarország) termékek voltak. A hidrogénezéshez használt oldószerek tisztasága minimálisan 99,5 % volt. Általában mindenféle további tisztítás nélkül használtuk őket, de a tetrahidrofuránt $LiAlH_4$-ről frissen desztilláltuk.

A cinkonidin, cinkonin, kinin és kinidin módosítók Fluka gyártmányok (minimális tisztaság: 98 %) voltak, *O*-metilcinkonidint [105], *N*-metilcinkonidinium-kloridot [106] ismert módszerekkel állítottuk elő. Dihidrocinkonidint (DHCD) cinkonidin hidrogénezésével állítottunk elő (Pd/C, 1M kénsav, 1 atm hidrogén, 25 ºC). Az α- és β- izocinkonint (α-ICN, β-ICN) irodalmi receptek alapján készítettük [107].

A felhasznált reaktánsok közül a 2-ketoglutársav és az etil-benzoilformát Fluka, míg a metil-piruvát, az etil-piruvát, az etil-3-metil-2-oxo-butanoát, az etil-4-metil-2-oxo-pentanoát, az etil-3,3-dimetil-2-oxo-butanoát, az etil 4-fenil-2-oxobutirát és az etil-3-fluor-2-oxobutanoát Aldrich termékek voltak, tisztaságuk minimálisan 98 % volt. A többi szubsztrát szintézisét az irodalomból ismert módszerekkel valósítottuk meg. A piroszőlősav származékok etil és metil észtereit közvetlen észterezéssel [108], míg a nagyobb észtereket savkloridon keresztül készítettük el [109]. A metil 3α-acetoxi-23-oxo-5β-kolán-24-oátot litokólsavból kiindulva többlépéses reakcióval állítottuk elő [110]. A 2-fluorciklohexanont

ciklohexén-oxid gyűrűnyitásával kapott *transz*-2-fluorciklohexanol Jones oxidációjával állítottuk elő [111].

3.2. Vizsgálati módszerek

3.2.1. Hidrogénezések

A hidrogénezéseket üveg reaktorban légköri nyomáson, illetve nyomás alatt 30 ml térfogatú rozsdamentes acél autoklávban üveg betét alkalmazásával végeztük. A katalizátor és az oldószer adott mennyiségét bemértük a reaktorba, hidrogénnel átöblítettük, majd mágneses keverés mellett 30 percen keresztül előhidrogéneztük. A légköri nyomáson végzett méréseknél szeptumon keresztül adagoltuk a hidrogénezendő szubsztrátot, ha az folyadék volt, egyéb esetben 15 perc ülepítés után adagoltuk be a módosítót és a szubsztrátot, és öblítés után indítottuk a reakciót. A reakciót gázbürettával vagy nyomástávadó segítségével követtük. Atmoszférikus nyomáson végzett hidrogénezések esetén mintákat vettünk adott időközönként a szeptumon keresztül. A reakciók végén a katalizátort kiszűrtük, és a mintákat analizáltuk.

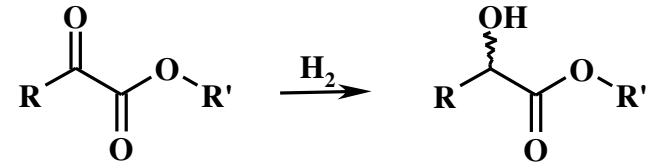
3.2.2. A termékek azonosítása és analízise

A termékeket tömegspektrometriával (HP 5890 GC-HP 5970 MS 50 m hosszú HP-1 kapilláris kolonna), kevéssé illékony termékek esetén HPLC-MS-sel (Agilent 1100 LC-MSD TRAP SL ion-trap MS), illetve NMR mérésekkel (Brucker Avance DRX-500) azonosítottuk.

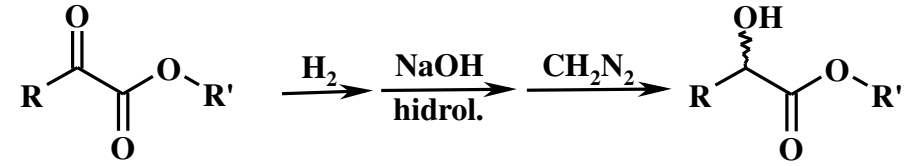
Konfigurációjuk meghatározásához optikai forgatóképességüket vetettük össze az irodalmi értékekkel, vagy enantiomer tiszta gyári anyagokkal hasonlítottuk össze.

A metil-3α-acetoxi-23-hidroxi-5β-kolán-24-oát konfigurációját VCD spektruma alapján azonosítottuk.

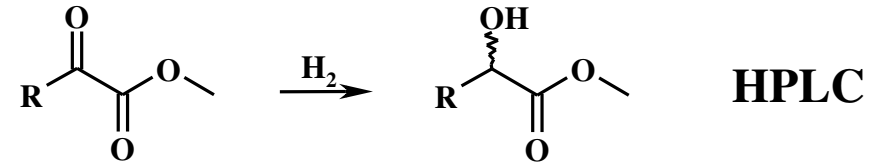
A kvantitatív analízis, a konverzió és az ún. enantiomer felesleg (e.e. (*R*) = 100·([R]-[S])/([R]+[S]), ahol [R] az (*R*)-enantiomer, [S] pedig az (*S*)-enantiomer koncentrációja) meghatározása királis gázkromatográfiával (HP 5890 GC-FID) történt. A használt kapilláris kolonnák: 30 m hosszú Lipodex-A (Macherey-Nagel, Düren, Németország), 30 m hosszú Cyclodex-B (J&W Scientific, Folsom, CA), 30 m hosszú CycloSil-B (J&W Scientific, Folsom, CA). A kromatogrammok felvételéhez és kiértékeléséhez a Chromarography Station for Windows© V1.5 (DataApex Ltd., Prága, Csehország) programcsomagot használtuk. A kvantitatív analízis előtt egyes anyagok esetén származékképzési reakciókat végeztünk, az analizált formákat a 2. táblázatban foglaltam össze:



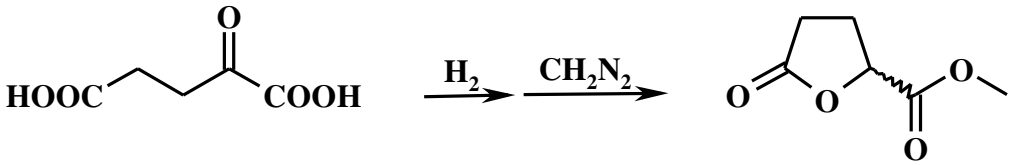
1-12 szubsztrátok

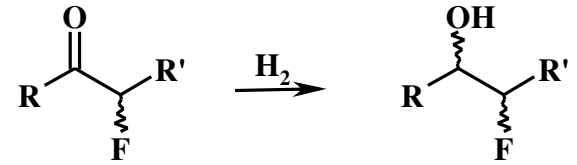


13-21 szubsztrátok



22 szubsztrát



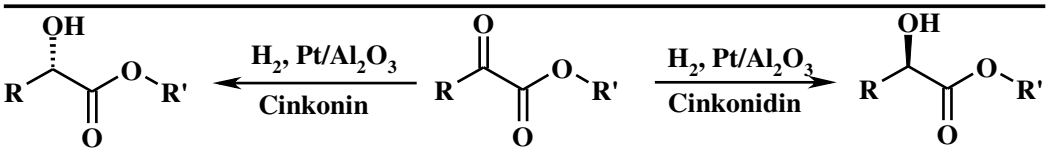


2. táblázat: *Az enantioszelektív hidrogénezési reakciók termékeinek analízise*

4. Eredmények és értékelésük

4.1 Az α ketoészterek szerkezet-szelektivitás összefüggése [112-115]

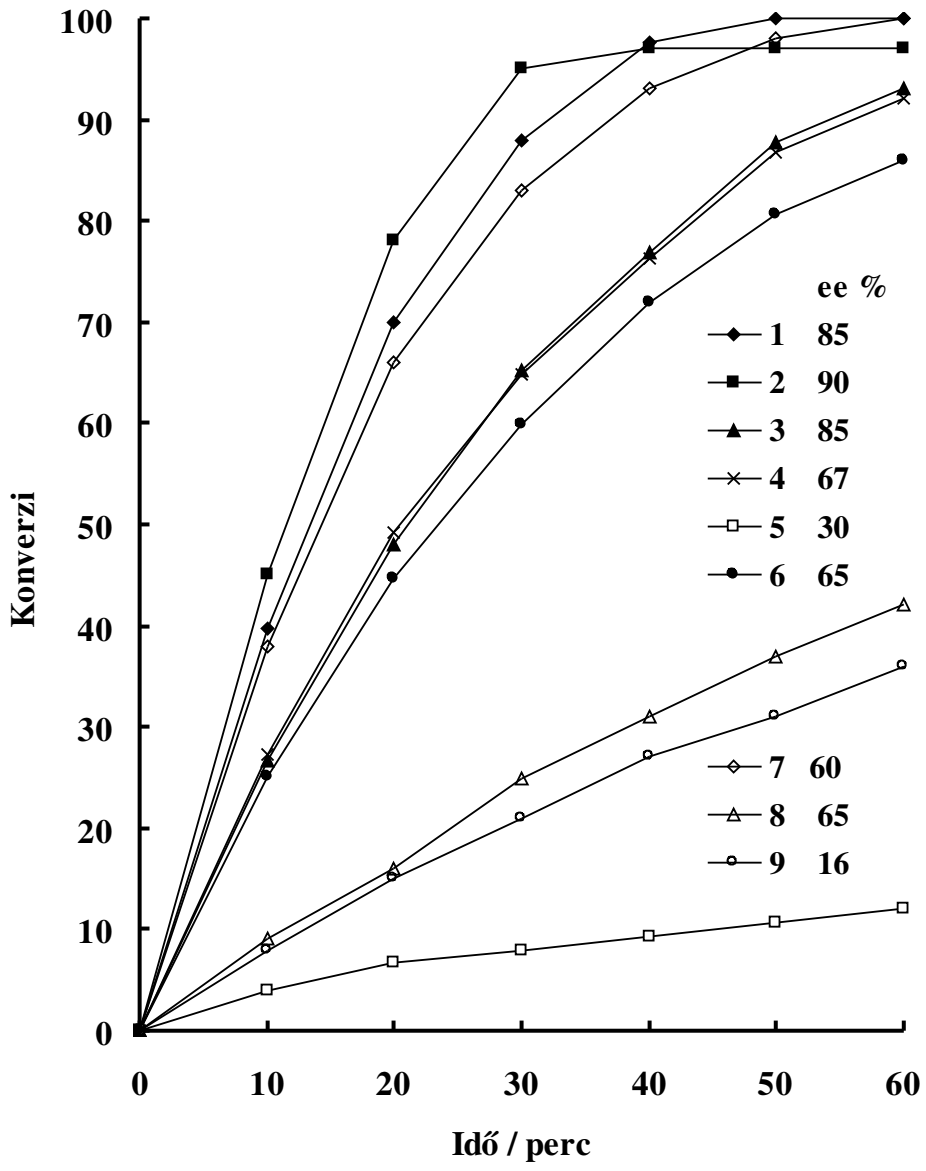
Annak ellenére, hogy Orito már a kezdeteknél rámutatott, hogy α-ketoészterek szélesebb körének hidrogénezése lehetséges ezzel a katalizátorrendszerrel [58], az általánosan használt szubsztrát az etil-piruvát volt, az α-ketoészterek szisztematikus vizsgálatára sokáig nem került sor. A reakció szintetikus hasznát alapvetően befolyásolja mennyire specifikus, azaz a szubsztrátok milyen széles körében használható. Ezért célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a szubsztrát szerkezetének szelektivitásra gyakorolt hatását. Ugyanakkor vizsgálatainkból a szubsztrát-módosító kölcsönhatás jobb megértését is reméltük, hiszen a megjelent mechanizmus elképzelésekben csak a legegyszerűbb metil- és etil-piruvát szubsztrátok átalakulása szerepelt, nagyobb méretű szubsztrátok sztérikus és egyéb hatásait nem vizsgálták. Ezért a 3. táblázatban szereplő vegyületek hidrogénezését vizsgáltuk toluol és ecetsav oldószerelegyben, előkezelt E4759 katalizátoron [112, 113].



	R	R'		R'	R'
1	Me	Me	**7**	*i*-Pr	Et
2	Me	Et	**8**	*i*-Bu	Et
3	Me	*i*-Pr	**9**	*t*-Bu	Et
4	Me	*i*-Bu	**10**	Ph	Et
5	Me	*t*-Bu	**11**	Ph-CH_2-CH_2	Et
6	Me	neopentil			

3. táblázat: *A vizsgált α-ketoészterek*

Első lépésben az etil-piruvát hidrogénezésére optimálisnak talált körülmények között végeztünk méréseinket. Eredményeinket a 13. ábrán foglaltam össze.



25mg E4759, 0,01mM DHCD, 3 ml 6%AcOH/Toluol, 20 ºC, 1 bar

13. ábra: *A reakció sebessége és az elért enantiomer felesleg különböző* α*-ketoészterek esetén*

Ezen kísérletek célja a különböző R és R' csoportok hatásának vizsgálata volt azonos reakciókörülmények között. Megállapítottuk, hogy mind a reakció sebessége, mind az elért e.e. függ a reaktáns szerkezetétől. Az R' csoport növelése kevésbé csökkenti a sebességet és a szelektivitást, mint az R.

Szubsztrát	(ml)	Módosító (mM)	T (°C)	Katalizátor (mg)	pH_2 (bar)	Oldószer (ml)	Konverzió (%)	e.e. (konf./%)
1	0,1	DHCD(0,01)	24	25	1	2[a]	96[d]	*R*/93
2	0,11	DHCD(0,01)	24	25	1	2[a]	95[d]	*R*/92
2	0,33	DHCD(0,01)	24	25	1	2[a]	74	*R*/87
2	1,1	DHCD(0,01)	24	25	1	2[a]	66[e]	*R*/74
2	0,25	CN(2)	0	50	25	5[b]	100	*S*/90
3	0,3	DHCD(1)	0	50	25	5[b]	100	*R*/90
3	0,3	CN(2)	0	50	25	5[b]	70	*S*/88
4	0,3	DHCD(1)	0	50	25	5[b]	100	*R*/92
5	0,3	DHCD(1)	20	25	1	2[b]	80	*R*/86
5	0,3	DHCD(1)	0	25	1	2[c]	100	*R*/87
5	0,6	DHCD(1)	20	50	25	5[c]	100	*R*/91
5	0,6	DHCD(1)	0	50	25	5[b]	100	*R*/93
5	0,3	CN(2)	0	50	25	5[b]	100	*S*/90
6	0,6	DHCD(1)	0	50	25	5[b]	100	*R*/92
7	0,3	DHCD(1)	20	25	1	2[c]	100	*R*/54
7	0,3	DHCD(1)	0	25	1	2[c]	100	*R*/63
7	0,6	DHCD(1)	20	50	25	5[c]	100	*R*/75
7	0,6	DHCD(1)	0	50	25	5[b]	100	*R*/95
8	0,6	DHCD(1)	0	50	25	5[b]	100	*R*/91
8	0,6	CN(2)	0	50	25	5[b]	80	*S*/89
9	0,33	DHCD(1)	20	25	1	2[c]	4	*R*/50
9	0,33	DHCD(1)	0	25	1	2[c]	8	*R*/65
9	0,6	DHCD(1)	20	50	25	5[c]	84	*R*/40
9	0,6	DHCD(1)	0	50	1	5[b]	60	*R*/81
9	0,6	CN(2)	0	50	25	5[b]	50	*S*/70
10	0,3	DHCD(1)	24	50	25	5[a]	100	*R*/84
10	0,3	DHCD(1)	0	50	25	5[b]	100	*R*/96
10	0,3	DHCD(10)	0	50	25	5[b]	100	*R*/98
10	0,4	CN(2)	0	50	25	5[b]	100	*S*/92
11	0,4	DHCD(1)	20	50	25	5[b]	100	*R*/90
11	0,4	DHCD(1)	0	50	25	5[b]	100	*R*/93

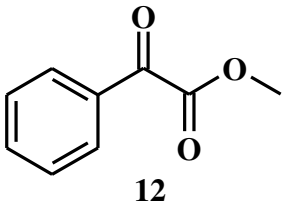
[a] ecetsav; [b] toluol: ecetsav 1:1; [c] 6% AcOH/toluol; [d] 30 perc reakcióidő; [e] 180 perc reakcióidő

4. táblázat: *A reakció körülmények hatása a piroszőlősav származékok enantioszelektív hidrogénezésére*

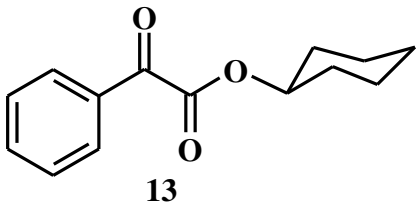
Ugyanakkor a reakció körülmények optimalizálása javítja az elérhető szelektivitásokat, ezeket az eredményeket a 4. táblázatban foglaltam össze. Azt tapasztaltuk, hogy a *terc*-butil R csoportot tartalmazó **9** szubsztrát kivételével, ezen vegyületek hidrogénezésekor cinkonidin módosító esetén a vegyület szerkezetétől függetlenül, el lehet érni, hogy a kívánt (*R*)-alkohol 90% feletti enantiomer felesleggel képződjön, míg a 90% körüli (*S*)-alkohol felesleg megközelíthető cinkonin esetén. Tehát a reakció általános módszerként használható az α-oxokarbonsavészeterek enantioszelektív redukciójára. Ám a reakció körülményeket minden esetben külön-külön optimalizálni kellett. A reakcióelegy hűtése illetve a módosító mennyiségének növelése általában növeli a szelektivitást. Az észter-csoport változtatása esetén az optimum eléréshez egyszerűbb körülmények is elegendőek voltak, mint a karbonsav rész növelése esetén, ahol jó szelektivitást csak hűtés, emelt hidrogén nyomás és emelt módosító koncentráció együttes alkalmazásával sikerült elérnünk. Ebből arra következtettünk, hogy az átmeneti komplexben az észter csoport sztérikusan kevésbé gátolt környezetben helyezkedik el, mint a molekula másik része.

A fenil csoportot tartalmazó szubsztrátok viselkedése eltért az alkil csoportot tartalmazóaktól. A fenilglioxilsav-etil-észter esetén az optimalizálás sokkal gyorsabban vezetett eredményre, mint a többi hasonló méretű etilésztereknél. A piroszőlősav-fenil-észter hidrogénezésekor csak gyenge szelektivitásokat sikerült elérni, bár a kiindulási anyagot nem sikerült megfelelő tisztaságban előállítani.

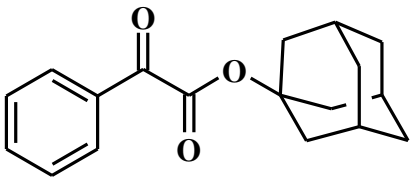
Mindezek tudatában további vizsgálatokat végeztünk, ahol a fenilglioxilsav különböző alkil és aril észetereit készítettük el, és hidrogéneztük az Orito reakció körülményei között [114]. Ezen második sorozatban szereplő szubsztrátokat a 14. ábrán és az első eredményeket az 5. táblázatban foglaltam össze:



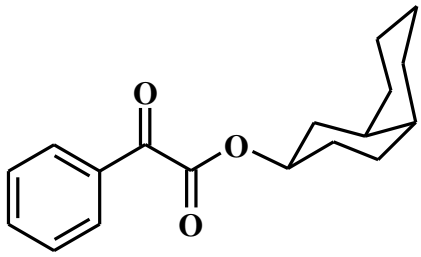
12



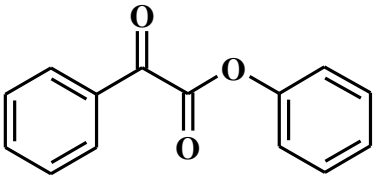
13



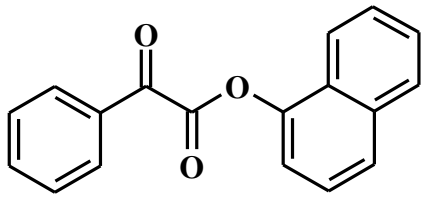
14



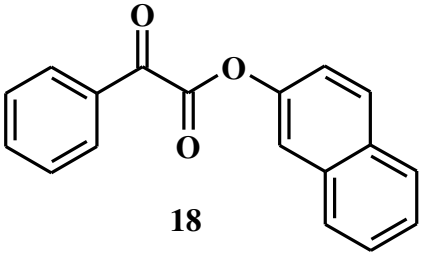
15



16



17



18

14. ábra: *A vizsgált fenilglioxilsav észterek*

Szubsztrát	AcOH[a]		Toluol[b]	
	Konverzió (%)	e.e. (*R*%)	Konverzió (%)	e.e. (*R*%)
12	100	96	94	84
13	80	88	27	80
14	88	91	83	92
15	76	89	20	82
16	65	86	16	23
17	97	86	95	80
18	55	44	4	28
12[b]	50	73	94	84
17[b]	40	70	95	80

12,5 mg E4759, 1 mM CD, 2 ml oldószer
[a] 273 K, 25 bar hidrogén, 10 perc reakcióidő
[b] 298 K, 1 bar hidrogén, 30 perc reakcióidő

5. táblázat: *A fenilglioxilsav észterek enantioszelektív hidrogénezése CD módosító jelenlétében*

Bár ecetsavban és toluolban különböző körülmények között végeztük méréseinket, a táblázat eredményei mutatják, hogy mindkét oldószerben magas szelektivitások érhetőek el. A reakciók az etil-piruváthoz képest lényegesen lassabban játszódnak le, ami újabb példa arra, hogy a nagy reakciósebesség nem feltétele a jó szelektivitásnak. A konverzió szerkezet függése azonos mindkét oldószerben, a **12** és a **17** szubsztrát egyébként azonos körülmények közötti hidrogénezésekor toluolban a reakció gyorsabb mint ecetsavban. A kísérleti eredmények arra engedtek következtetni, hogy a reakció szempontjából a sztérikus hatások mellett egyéb kölcsönhatások is szerepet játszhatnak, alkil csoportok esetében a sztérikus hatások tűnnek fontosabbnak, míg aromás észterező csoportoknál a sztérikus hatásokat elfedik az elektronikus hatások.

Ismert, hogy cinkonin módosító jelenlétében a cinkonidinnel kapottal ellentétes konfigurációjú, *(S)* alkoholok keletkeznek feleslegben. Ezért volt meglepő, hogy etil-piruvát hidrogénezésekor a cinkoninhez hasonló szerkezetű β-izocinkonin,

mint módosító jelenlétében ecetsav oldószerben a várható *(S)* alkohol, míg toluolban az ellentétes konfigurációjú *(R)* alkohol a fő termék. Ezért megvizsgáltuk az általunk szintetizált fenilglioxilsav észterek hidrogénezését β-izocinkonin módosító jelenlétében. Mivel az etil-benzoilformáttal elért szelektivitások ecetsavban igen alacsonyak voltak, a többi vegyületet csak toluolban redukáltam. Az elért eredményeket a 6. táblázatban mutatom be.

Szubsztrát	Oldószer	Konverzió (%)	e.e. (*R*%)
12	Toluol	98	50
12	AcOH	60	0-3
13	Toluol	15	46
14	Toluol	38	50
15	Toluol	36	35
16	Toluol	5	8
17	Toluol	70	54
18	Toluol	3	20

1 bar hidrogén, 0,1mM β-ICN,2 ml oldószer, szobahőmérséklet, 12,5 mg E4759, 30 perc reakcióidő

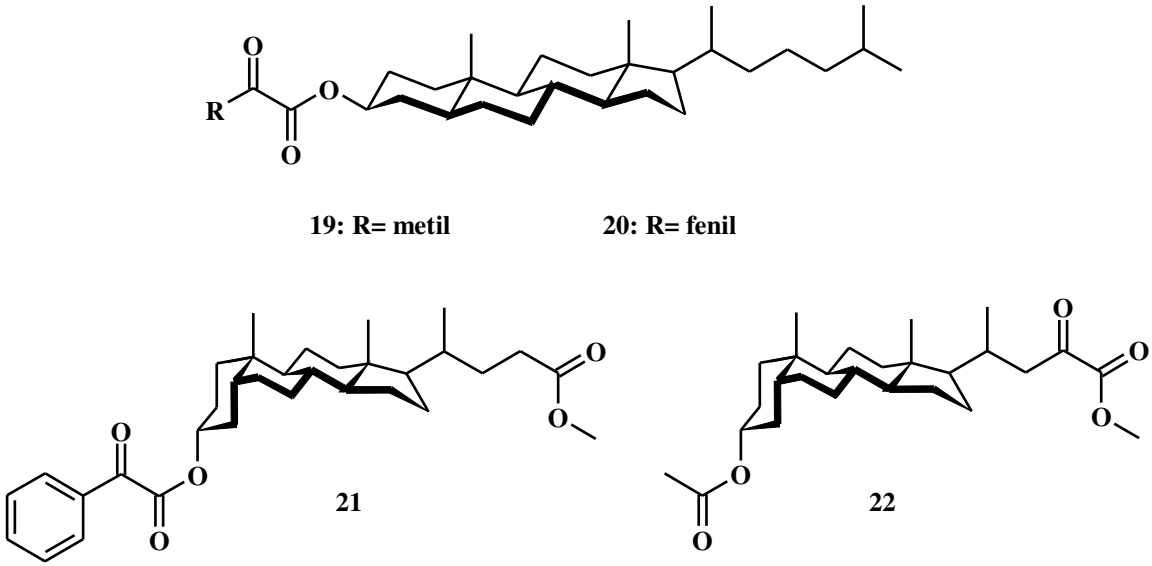
6. táblázat: *Fenilglioxilsav észeterek hidrogénezése β-ICN módosító jelenlétében*

Ebben az esetben is az etil-piruváthoz hasonlóan az (*R*) alkoholok keletkeztek feleslegben, azaz a β-izocinkonin hatására a várttal ellentétes irányú szelektivitásokat tapasztaltunk. Mind a reakció sebessége, mind az e.e. hasonlóan változott a cinkonidinnel végzett kísérletekben tapasztalthoz, a **12**-**15** vegyületek esetében a reakció gyorsabb, az e.e. magasabb volt mint a **16** és **18** szubsztráttal elérhető. Kivételt a **17** molekula jelentette, mely az alkil észtereknél is gyorsabban és szelektívebben redukálódott. Ugyanakkor a sztérikus hatások által okozott különbségek a reakció sebességében és szelektivitásában nagyobbak voltak a β-izocinkonin jelenlétében végzett hidrogénezéskor, mint cinkonidin esetében, ami a

β-izocinkonin merevebb és kompaktabb szerkezetével magyarázható. Annak a ténynek az oka, hogy a β-izocinkonin által indukált szelektivitás iránya a toluol-ecetsav oldószer csere hatására megfordul, lehet az, hogy a mechanizmus megváltozik. Aprotokius oldószerekben a Baiker és társai által javasolt proton transzfer helyett nukleofil jellegű komplexen keresztül játszódhat le a reakció.

Cikkünk elkészítése közben Baiker és munkatársai hasonló témájú dolgozatot közöltek, melyben főleg aromás magban szubsztituált fenilglioxilsav észeterek hidrogénezését vizsgálták cinkonidin, kinin és *O*-fenilcinkonidin módosító jelenlétében. Eredményeik a mieinkhez hasonló felismerésekhez vezetett. Például a β-izocinkoninhez hasonlóan sztérikusan gátolt PhOCD jelenlétében az alap cinkona alkaloiddal ellentétes irányú enantioszelektivitást tapasztaltak. Fontos újdonság, hogy az általánosan elfogadott képpel ellentétes módon azt tapasztalták, hogy a gyűrű elektronküldő szubsztituenssel való ellátása növelte a szelektivitást. Eképpen a két kísérletsorozat kiegészíti és alátámasztja egymást [72].

Az elért eredmények ismeretében a következő, még terjedelmesebb csoportokat tartalmazó sztereoid származékok vizsgálatát tűztük ki célunkul (15.ábra) [115]:



15.ábra: *A vizsgált szteroidketonok szerkezete*

Az elért eredményeket a 7. táblázatban foglaltam össze:

Szusztrát	Módosító	Konverzió (%)	d.e. (%)
19	-	5	0
19	CD	60	47 R
19[a]	CD	96	38 R
19	CN	60	50 S
19	QN	66	53 R
19	QD	75	45 S
19	β-ICN	60	40 S
20	-	38	0
20	CD	74	34 R
20[a]	CD	100	42 R
20	CN	35	20 S
21	-	13	0
21	CD	15	14
21	CN	5	2
22	-	22	0
22	CD	100	62 R

1 bar hidrogén, 1mM módosító, szobahőmérséklet, 3 óra reakcióidő
2,5 ml AcOH:toluol 4:1, 12,5mg E4759
[a] 40 bar hidrogén, reakcióidő 1 óra

7. táblázat: *A szteroidketonok hidrogénezésének eredményei*

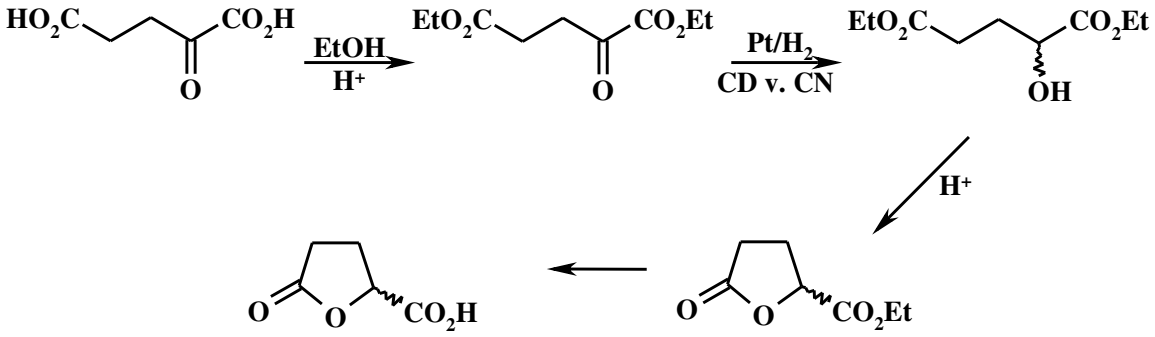
Előzetes méréseink alapján oldékonysági problémák, és a jó szelektivitás elérése érdekében a reakció oldószeréül toluol és ecetsav 1:4 arányú elegyét választottuk. A viszonylag kis reakciósebesség miatt a módosító koncentrációját 1 mmol/l-nek választottuk. Tapasztalataink szerint a szteroid ketonok az eddig vizsgált terjedelmes α-ketoésztereknél is lassabban hidrogéneződtek. Módosító távollétében annak ellenére, hogy a szteroid rész több királis centrumot is tartalmazott racém termékek keletkeztek. Valószínűleg a kiralitás centrumok túl messzire voltak a

hidrogénezendő C=O csoporttól, ezért nem tudták befolyásolni a reakció irányát. A reakciósebesség **20>22>21>19** sorrendben változott. A módosító hozzáadására a reakciósebesség megnövekedett, a reakciósebesség sorrendje a **22>19~20>21**-ra módosult. Ezzel párhuzamosan a leggyengébb e.e.-t a **21** molekulával sikerült elérni, 14%-ot. Azon szubsztrátok, ahol a reakció sebessége jobban növekedett jobb szelektivitást adtak, a legnagyobbat a **22** molekula, 62%-ot. A várakozásoknak megfelelően CD és QN esetében (*R*), míg CN, QD és β-ICN esetében (*S*) alkohol keletkezett feleslegben.

Érdekes módon Baiker és munkatársainak vizsgálata alapján a sztérikusan igen gátolt etil-mezitilglioxilát és etil-antracenilglioxilát nem hidrogéneződik platinán [116]. Tehát levonható az a következtetés, hogy az α- ketoészterek enantioszelektív redukciójára az Orito reakció, néhány igen speciális, a β helyzetben igen zsúfolt szubsztrát kivételével általánosan használható módszer.

4.2. A 2-oxoglutársav és származékainak hidrogénezése [117]

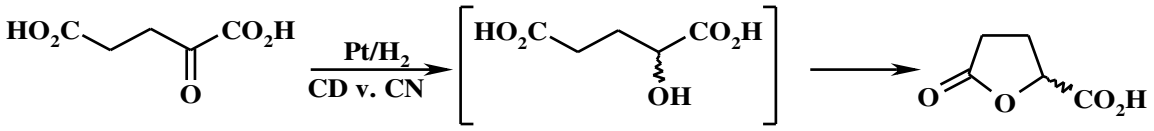
Az 5-oxotetrahidrofurán-2-karbonsav származékai hasznos királis építőanyagok természetes vegyületek szintéziséhez. Ezért kidolgoztunk egy eljárást, mely során dietil-2-oxopentándisavból kiindulva az oxo-csoport enantioszelektív redukciójával, majd a keletkezett hidroxidikarbonsav ciklizációjával jó szelektivitással sikerült előállítani mind az *(R)*-, mind az *(S)*-5-oxotetrahidrofurán-2-karbonsav etil észtert [118]. Mivel a 5-oxotetrahidrofurán-2-karbonsavnak nemcsak az észter származéka hasznos, hanem a szabad savat is használják mint származékképző reagenst és rezolváló ágenst, az észter csoport szelektív hidrolízisére kidolgoztak eljárásokat.



16. ábra: *Az 5-oxotetrahidrofurán-2-karbonsav előállítása*

Ugyanakkor az irodalomból ismert, hogy az Orito reakció körülményei között nemcsak az α-ketoészterek, hanem maguk a savak is szelektíven redukálhatóak, igaz alacsonyabb szelektivitással. Így felmerült, hogy az észtercsoport kiépítését majd eltávolítását kihagyva a 5-oxotetrahidrofurán-2-karbonsav kevesebb lépéssel állítható elő, ha a 2-oxopentándisavat hidrogénezzük. Ezen lehetőséget vizsgálva az tapasztaltuk, hogy a hidrogénezés során a keletkező hidroxidikarbonsav spontán

módon ciklizálódott a redukció közben. Így a kívánt termék az eddigi négy helyett egy lépésben előállítható:



17. ábra: *2-oxoglutársav hidrogénezése*

Mivel a 2-oxoglutársav szobahőmérsékleten rosszul oldódik az Orito reakció általános oldószereiben egyéb oldószereket kellett választanunk, az első vizsgálataink eredményeit a 8. táblázatban foglaltam össze:

Oldószer	Katalizátor	Módosító	Idő (óra)	konverzió (%)	e.e. (konf./%)
H_2O	E4759	CD	2	100	R/68
H_2O/AcOH 1:1	E4759	CD	2,2	100	R/67
EtOH	E4759	CD	6	100	R/77
H_2O[a]	E4759	CD	3	100	R/45
H_2O	E4759	CN	2	100	S/22
EtOH	E4759	CN	5	85	S/38
H_2O	JMC94	CD	1,1	100	R/76
H_2O/AcOH 1:1	JMC94	CD	1,5	100	R/71
EtOH	JMC94	CD	2,5	100	R/81
H_2O	JMC94	CN	2	100	S/33

1 bar hidrogén, szobahőmérséklet, 5 mg módosító, 5 ml oldószer, 50 mg katalizátor
[a] 2-oxoglutársav mononátrium só

8. táblázat: *A 2-oxoglutársav hidrogénezése*

Mint látható az Orito reakció két standard katalizátora közül a JMC94 jelű ebben az esetben aktívabb és szelektívebb, mint az E4759. Bár ismert tény, hogy a cinkonin a legtöbb esetben alacsonyabb e.e. értékeket ad mint a cinkonidin, a különbség ez

esetben tapasztalható mértéke meglepő. A 2-oxpentándisav mononátrium sója, hasonlóan a piroszőlősav nátrium sójához, lényegesen gyengébb szelektivitással redukálódott mint a sav forma.

Ismert tény, hogy a reakció elegy hűtése kedvezően hat a szelektivitásra, illetve bizonyos esetekben a cinkonidin származékai is magasabb e.e.-t biztosítanak, ezért további vizsgálatokat végeztünk, mely eredményeit a 9. táblázatban foglaltam össze.

Oldószer	Módosító	Hőmérséklet °C	Idő óra	Konverzió (%)	e.e. (*R*/%)
H_2O	CD	0	1,6	95	78
H_2O	CD	20	1,1	100	76
EtOH	CD	0	3	70	87
EtOH	CD	20	2,5	100	81
H_2O	MeOCD	0	1,1	100	85
H_2O	MeOCD	20	1,1	100	75
EtOH	MeOCD	0	3	70	84
EtOH	MeOCD	20	2	70	77
H_2O	CDxHCl	0	2,3	100	78
H_2O	CDxHCl	20	1,1	100	66

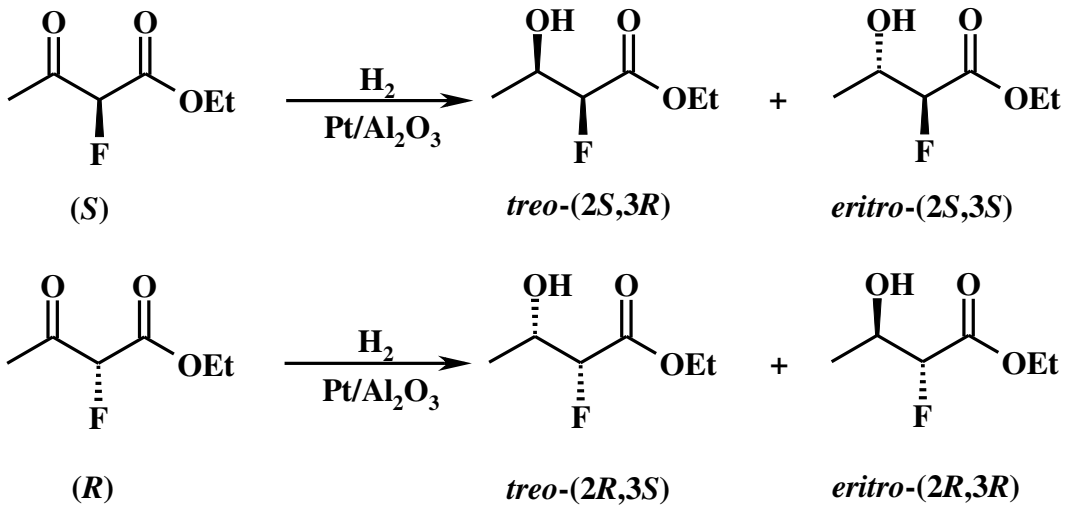
1 bar hidrogén, szobahőmérséklet, 5 mg módosító, 5 ml oldószer, 50 mg JMC94

9. táblázat: *A hőmérséklet hatása a 2-ketoglutársav hidrogénezésére*

A hűtés és a MeOCD használata mintegy 10%-ot emelt az elérhető szelektivitáson víz oldószer esetén. Ezen vizsgálatok során optimálisnak talált körülmények között elvégeztünk egy 25 atm-ra emelt nyomású mérést is mely során sikerült a ketokarbonsavak között legmagasabb 92%-os e.e.-t elérni. Ez az érték a reakció körülmények további gondos optimalizálásával valószínűleg tovább javítható. Eredményeink értékét tovább növeli, hogy oldószerünk víz volt, mely mind gazdasági, mind környezetvédelmi szempontból igen előnyös.

4.3. Az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezése, dinamikus kinetikus rezolválás

Mivel a fluor tartalmú királis vegyületek a gyógyszeriparban széleskörűen használt építőkövek, előállításukra igen sok erőfeszítést tettek. Az Orito reakcióban ugyanakkor csak trifluormetil csoportot tartalmazó vegyületeket vizsgáltak, pedig a fluor csoport izoelektromos az OH csoporttal, ezért feltételeztük, hogy a hidroxiketonokhoz hasonlóan a fluorketonok is jó szelektivitással hidrogénezhetőek. Így célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk viselkedésüket az Orito reakcióban. Modell vegyületnek a kereskedelmi forgalomban kapható etil-2-fluor-3-oxobutanoátot választottuk. A várt reakció egyenletet tüntettem fel a 18. ábrán:



18. ábra: *Az etil-2-fluor-3-oxobutanoát várt reakciói*

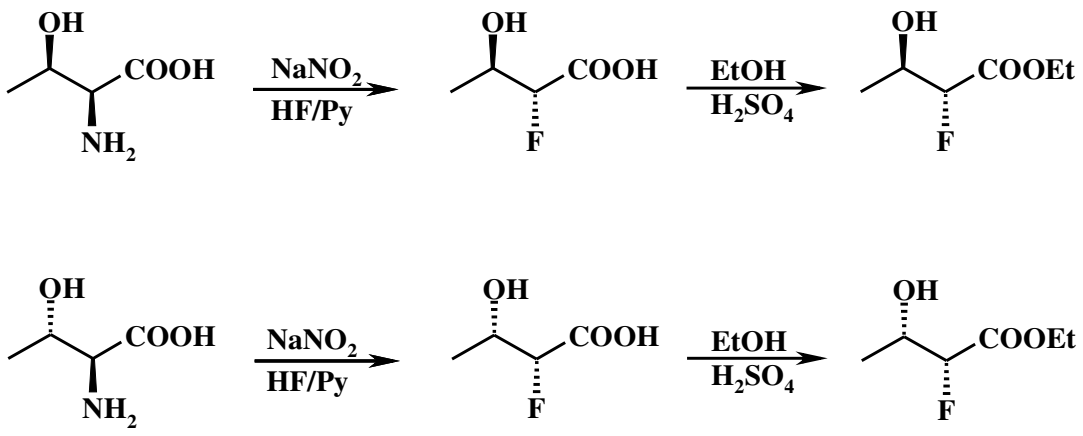
A reakció oldószer függését a 10. táblázatban foglaltam össze.

Oldószer	Módosító	Konverzió (%)	Szelektivitás[a] (%)	d.e. (%)	e.e. (%)
Toluol	-	41	79	52	-
	CD	11	83	66	33
THF	-	96	97	45	-
	CD	91	99	71	53
EtOAC	-	98	96	42	-
	CD	100	98	66	50
MeOH	-	34	78	44	-
	CD	99	98	75	24
[b]	CD	0	-	-	-
AcOH	-	97	66	97	-
	CD	78	93	80	24

50 mg E4759, 3ml oldószer, 17 μmol módosító, szobahőmérséklet, 30 bar hidrogén, 2 óra
[a] C=O kötés hidrogénezésének szelektivitása
[b] 50 mg E40692 (5% Pd)

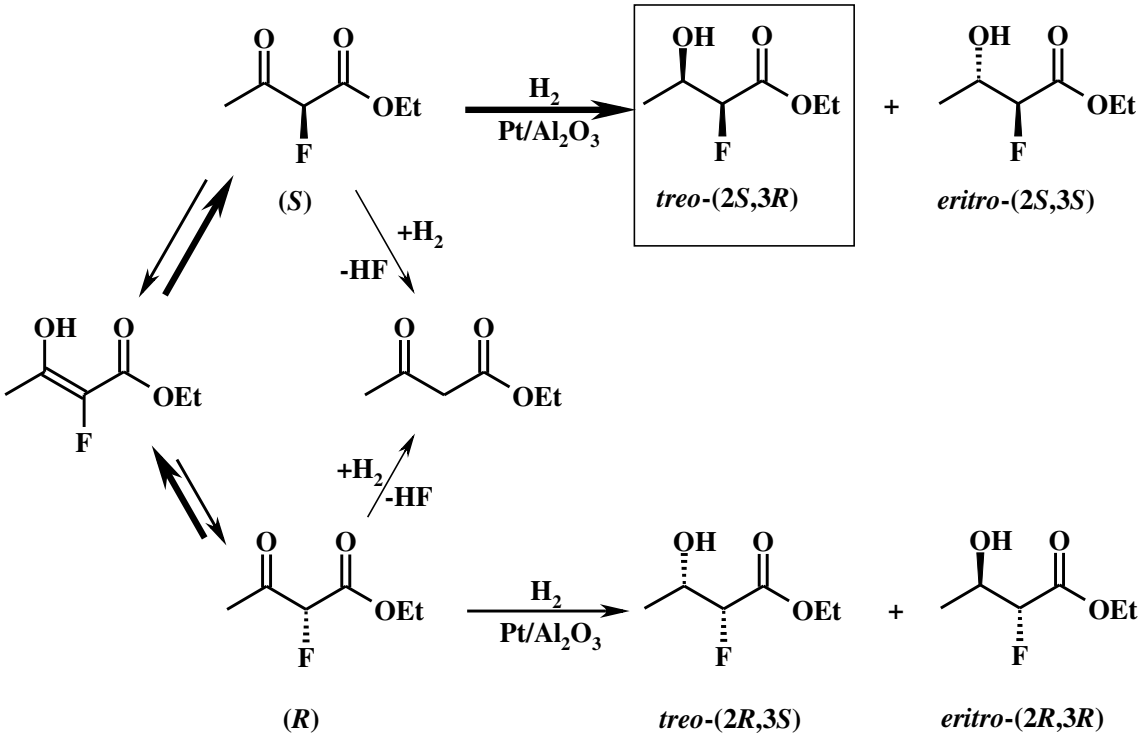
10. táblázat: *Az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezésének oldószerfüggése*

Fő termékként a várt hidroxifluor vegyület keletkezett, de megjelent a C-F kötés hidrogenolíziséből keletkező acetecetészter is. A reakció diasztereoszelektív volt módosító távollétében is, a *treo* izomerek keletkeztek feleslegben, amit a termék NMR spektrumának irodalmi adatokkal való összevetésével bizonyítottunk. A CD módosító hozzáadására mind a diasztereoszelektivitás mértéke, mind a hidrogénezés szelektivitása nőtt. A termékekben THF és EtOAc oldószerekben biztató enantioszelektivitással keletkezett az etil-(2*S*,3*R*)-2-fluor-3-hidroxibutanoát, ugyanakkor az *eritro* vegyületekben is az (*R*) alkoholok feleslegét mutattuk ki. A termékek konfigurációját az ábrán látható szintézissel előállított ismert konfigurációjú mintákkal való összevetés bizonyította.



19. ábra: *Az ismert konfigurációjú etil-2-fluor-3-hidroxibutanoát előállítása*

A reakció során a kiindulási anyag végig racém elegyként volt jelen a GC kromatogram szerint. Azaz a kiindulási anyag a reakció körülmények között spontán racemizálódott, így lehetőségünk nyílt dinamikus kinetikus rezolválásra. Ez a jelenség nem volt ismeretlen az Orito reakcióban, de a mi esetünkben nem kellett hozzá külön katalizátor mint a metoxi-ketonok esetén. A feltételezett reakció séma a 20. ábrán látható.



20. ábra: *Az etil-2-fluor-3-oxobutanoát reakció sémája*

A reakcióelegyben 70% körüli mennyiségben jelen lévő keto forma hidrogéneződését tételezzük fel, részben az etil-4,4,4-trifluor-3-oxobutanoáttal elért eredményekkel való analógia alapján [114], illetve mivel az enol négyszeresen szubsztituált, mely olefinek nehezen hidrogéneződnek. Ezt támasztja alá az is, hogy palládium katalizátor esetében, mely az enol formát jobban hidrogénezi mint a platina, nem tapasztaltunk átalakulást.

A reakció körülmények hatásának további vizsgálata során elért eredményeket a 11. táblázatban foglaltam össze:

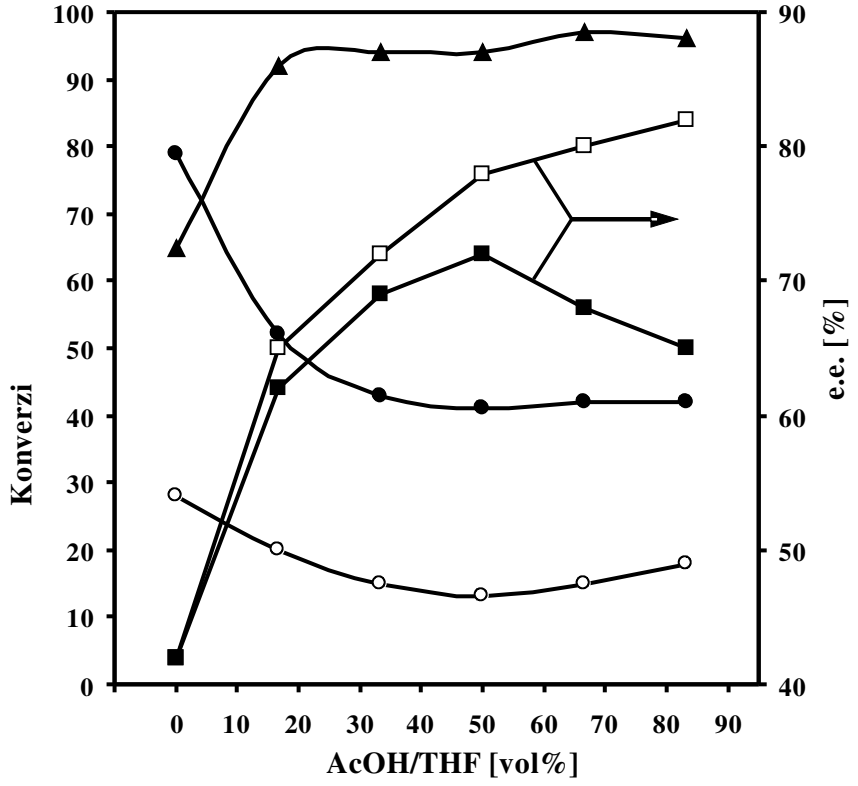
Oldószer	Módosító	pH_2 (MPa)	T (K)	Konverzió (%)	Szelektivitás[a] (%)	d.e.[b] (%)	e.e.[c] (%)
THF	CD	3	297	91	99	71	53
	CD	0,1	297	95	99	72	51
	MeOCD	0,1	297	79	99	65	42
AcOH	CD	6	297	81	93	75	23
	CD	3	297	78	93	80	24
	CD	3[d]	297	51	84	79	25
	CD	1	297	76	94	75	32
	CD	0,1[e]	297	43	62	83	61
	CD	0,1	297	67	91	79	49
	CN	0,1	297	64	91	75	28[h]
	MeOCD	0,1	297	69	89	76	54
AcOH/THF	CD	0,1[e]	297	22	97	89	58
	CD	0,1	297	53	98	86	57
	CD	0,1[e]	273	22	100	94	76
	CD	0,1	273	48	100	92	61
	CN	0,1	273	48	99	96	68
	MeOCD	0,1[e]	273	13	100	97	78
	MeOCD	0,1	273	41	99	94	72
	MeOCD	0,1[f]	273	84	95	92	65
	NMeCD	0,1	273	5	93	45	5[h]

50 mg E4759, 3ml oldószer, 17 μmol módosító, szobahőmérséklet, 1 bar hidrogén, 2 óra
[a] C=O kötés hidrogénezésének szelektivitása
[b] *treo* izomer feleslege
[c] (2*S*,3*R*) enantiomer feleslege
[d] 400 °C előkezelt katalizátor
[e] fél óra után vett minta
[f] 8 óra reakcióidő
[h] (2*R*,3*S*) enantiomer feleslege

11. táblázat: *A reakciókörülmények hatása az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezésére*

A katalizátor reduktív előkezelésének hatására a reakció kemoszelektivitása és sebessége is romlott, valószínűleg a reaktívabb katalizátor erősebb hidrogenolizáló

hatására keletkező hidrogén-fluorid mérgezi a reakció továbbhaladását. A hidrogén nyomása a THF-ben csak kevéssé befolyásolta a szelektivitásokat, míg ecetsavban alacsony nyomáson jobb szelektivitásokat kaptunk mint magasakon. Ecetsavban a kezdeti szelektivitás (61% e.e.) fokozatosan csökkent a reakció előrehaladtával, mely jelenséget nem tapasztaltuk a többi vizsgált oldószerben. Ezért kezdtük vizsgálni a reakciót THF/AcOH 1:1 elegyben, ahol a szelektivitások kedvezőbbnek bizonyultak a tiszta oldószerekben mérteknél, és a szelektivitás csökkenése sem volt jelentős. A reakció hűtése 0ºC-ra 94% d.e. mellett 76%-ra emelte az e.e.-t. A módosító szerkezetének vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy CN hatására az α-ketoészterekhez hasonlóan a CD-vel ellentétes konfigurációjú termék keletkezett, a CD-vel elérhetőnél gyengébb szelektivitással. A kinin meglepő módon némileg magasabb enantio- és diasztereoszelektivitást ad mint a CD. A legnagyobb szelektivitásokat MeOCD-vel értük el, hasonlóan mint az etil-4,4,4-trifluor-3-oxobutanoátnál. *N*-metil-cinknidinium-klorid módosító esetén alacsony konverzió mellett kis szelektivitásokat kaptunk, ami az α-ketoészterekhez hasonlóan a kinuklidin nitrogénjének reakcióban betöltött szerepét támasztja alá. Mivel MeOCD esetében AcOH/THF 1:1 oldószerben is fokozatosan csökkent a szelektivitás a reakció előrehaladtával, megvizsgáltuk az ecetsav/THF arányának hatását a reakció szelektivitására. Az eredményeket a 21. ábrán gyűjtöttem össze. Mint az ábrán látszik AcOH/THF 5:1 elegyben maximálisan 82%-os e.e.-t, 95%-kemoszelektivitást és 98% d.e.-t sikerült elérni.



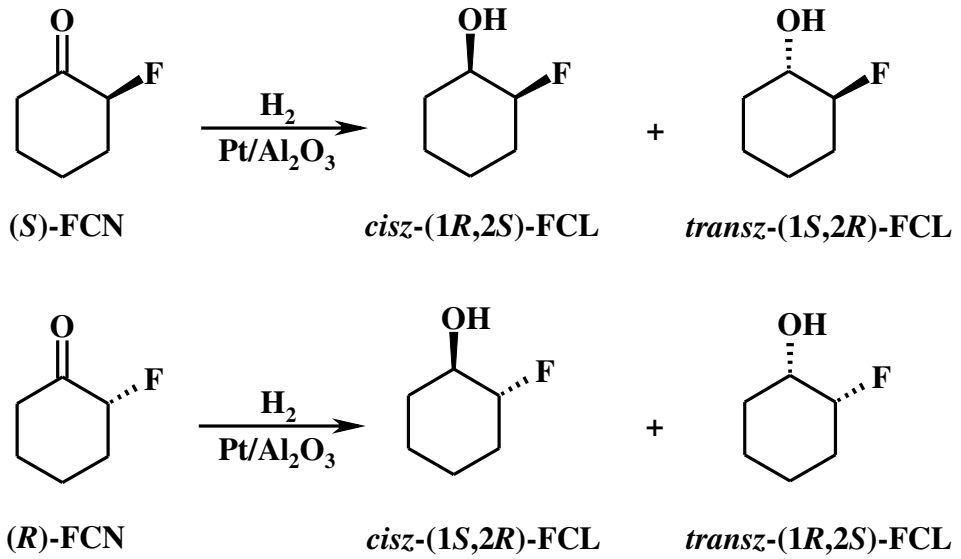
50 mg E4759, 3ml oldószer, 17 μmol módosító, szobahő, 1 bar hidrogén
konverzió: 0,5 óra (○), 2 óra (●), e.e.: 0,5 óra (□), 2 óra (■), d.e.: 2 óra(▲)

21. ábra: *Az oldószer AcOH/THF arányának hatása az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezésére*

Az eredményeket összehasonlítva az acetecetészterrel elért alacsony szelektivitással, rámutat arra, hogy az Orito reakció körülményei között egyetlen α helyzetű fluor atom is képes aktiválni a keto csoportot, esetünkben dinamikus kinetikus rezolválást okozva, mely jelenség lehetővé teszi, hogy racém termékből kiindulva az újabb kiraliás centrumot létrehozó aszimmetrikus reakció végén a lehetséges négy szetreoizomerből csak egyetlen egyet állítsunk elő jó termeléssel. Rámutattunk arra, hogy a racém fluorketonok enantioszelektív redukciója lehetséges alternatívája az aszimmetrikus fluorozási eljárásoknak.

4.4. A 2-fluorcikolhexanon hidrogénezése, kinetikus rezolválás

Baiker és munkatársai feltételezték, hogy az etil-4,4,4-trifluor-3-oxobutanoát esetében a trifluormetil csoport csak aktiválja az oxo-csoportot az Orito reakcióban, a sztereoszelektivitás irányát az észtercsoport szabja meg [72]. Ezért az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezése esetén is felvetődhet a kérdés, hogy a tapasztalt jelenségek mekkora részben tulajdoníthatóak az α helyzetű fluor szubsztituensnek, és mekkora részben az észter-csoportnak. Ezért célul tűztük ki egy olyan szubsztrát vizsgálatát, mely az α helyzetű fluoron kívül más funkciós csoportot nem tartalmaz. Választásunk könnyű szintézise és megfelelő fizikai tulajdonságai miatt a 2-fluorciklohexonra esett. A reakció egyenletét a 22. ábrán mutatom be.



22. ábra: *A 2-fluorciklohexanon reakciósémája*

A reakció oldószerfüggésének vizsgálatának során elért eredményeket a 12. táblázatban foglaltam össze.

Oldószer	Idő (perc)	Konverzió (%)	e.e. (FCN)[a] (%)	d.e.[b] (%)	e.e. (*cisz*)[c] (%)	e.e. (*transz*)[d] (%)
Toluol[e]	80	96	-	39	-	-
Toluol	10	52	14	74	17	5
	25	92	62	75	9	14
THF	50	42	15	81	26	9
	80	60	29	82	25	21
	140	88	62	82	15	26
AcOH	15	37	18	79	52	22
	30	53	39	76	46	26
	120	82	73	74	31	40
[f]	5	67	44	79	35	35
AcOH/THF	10	34	22	81	55	26
1:1	20	52	40	81	50	30
	120	88	90	77	27	42
[g]	30	39	28	85	55	26
[g]	120	77	81	83	36	46

1 bar H_2, szobahőmérséklet, 5mg CD, 50mg E 4759, 3 ml oldószer
[a] (*R*)-FCN maradt feleslegben
[b] *cisz*-FCL keletkezett feleslegben
[c] (1*R,2S*)-FCL keletkezett feleslegben
[d] (1R,2R)-FCL keletkezett feleslegben
[e] módosító nélkül
[f] 40 bar
[g] 0 °C

12. táblázat: *A 2-fluorcilkohexanon oldószerfüggése*

NMR mérésekkel bizonyítottuk, hogy minden esetben a *cisz*-2-fluorciklohexanol keletkezése a kedvezményezett. Módosító jelenlétében a diasztereoszelektivitás jelentős mértékben javult, a használt oldószerektől kis mértékben függve 80% körüli értékeket ért el. Cinkonidin hatására kinetikus rezolválás lép fel, az *(S)*-2-fluorciklohexanon reagál gyorsabban, így a reakcióelegy feldúsul *(R)*-2-fluor ciklohexanonban, mint azt a reakcióelegyből izolált kiindulási anyag optikai forgatóképességével meghatároztuk. Ezt a kinetikus rezolválást az is jelzi, hogy a reakciósebesség 50% konverzió után jelentősen csökken. Szemben az etil-2-fluor-3-oxobutanoáttal a 2-fluorciklohexon enantiomerei nem alakulnak át egymásba a reakció körülményei között. Racemizációt csak bázikus körülmények

között tapasztaltunk, ugyanakkor csak savas jellegű oldószerben játszódik le a hidrogénezés jó enantioszelektivitással. Így ebben ez esetben dinamikus kinetikus rezolválást nem tudtunk megvalósítani.

Cinkonidin jelenlétében mind a *cisz*-, mind a *transz*-2-fluorciklohexanol enantioszelektíven keletkezett. Mivel ecetsavban az e.e. értékek voltak jobbak, míg THF-ben a d.e. volt kissé magasabb, megvizsgáltuk a kettő elegyét, melyben a két oldószer jó hatásai egyesültek. A kiindulási keton mindkét enantiomeréből az (*R*) konfigurációjú alkohol keletkezett feleslegben. Ecetsavban a hidrogén nyomásának növelése csak a reakció sebességét növelte, a szelektivitások mértéke a légköri nyomáson mért értékhez közeliek voltak. Érdekes módon a reakció elegy hűtése csak a diasztereoszelektivitásra volt jótékony hatással, az enantioszelektivitások megegyeztek a szobahőmérsékleten tapasztaltakkal.

A módosító szerkezetének vizsgálata során elért eredményeinket a 13. táblázatban tüntettem fel.

THF-ben az *N*-metilcinkonidinium-klorid jelenlétében nem tapasztaltunk enantioszelektivitást, a cinkoidin hidroklorid a szabad bázissal megegyező eredményeket adott, míg a MeOCD a hasonló molekulákkal ellentétben csak alacsony szelektivitásokat okozott.

Oldószer	Módosító	Idő (perc)	Konverzió (%)	e.e. (FCN) (%)[a]	d.e. (%)[b]	e.e. (*cisz*) (%)[c]	e.e. (*transz*) (%)[d]
THF	CDxHCl	40	43	17	74	25	10
		90	78	49	76	19	20
		150	92	81	76	11	28
	NMeCD	180	36	0	60	1	0
	MeOCD	15	43	4	72	7	0
		30	72	12	72	6	2
		60	97	48	71	2	5
AcOH	MeOCD	15	33	22	76	59	4
		60	59	50	74	52	15
		180	80	80	73	37	30
AcOH/THF	MeOCD	37	37	28	79	57	15
1:1[e]		59	59	61	79	54	18
		72	72	78	79	46	28

1 bar H_2, szobahőmérséklet, 5mg módosító, 50mg E 4759, 3 ml oldószer
[a] (*R*)-FCN maradt feleslegben
[b] *cisz*-FCL keletkezett feleslegben
[c] (1*R,2S*)-FCL keletkezett feleslegben
[d] (1R,2R)-FCL keletkezett feleslegben
[e] 0 °C

13. táblázat: *A módosító szerkezetének hatása a 2-fluorciklohexanon enantioszelektív hidrogénezésére*

Ugyanakkor savas jellegű oldószerekben a MeOCD a CD-nél némileg magasabb szelektivitásokat adott. Tapasztalataink szerint a MeOCD módosító mindkét enantiomer 2-fluorciklohexanon hidrogénezését gyorsítja, az (*S*) enantiomer a reakció elején körülbelül 2,5-szer gyorsabban reagál mint az (*R*) így 80%-hoz közeli d.e. mellett 59% e.e érthető el. Ezen eredmények rámutatnak arra, hogy az Orito reakcióban egy α helyzetű fluor atom is képes aktiválni a ketont, ezáltal a reakció felhasználhatósági körét sikeresen kiterjesztettük.

5. Az eredmények összefoglalása

1. Az α-oxokarbonsavészterek molekulaszerkezet szelektivtás összefüggésének vizsgálata során piroszőlősav metil-, etil-, izopropil-, izobutil-, *terc*-butil-, és neopentilészterének, illetve piroszőlősav, 3-metil-2-oxobutánsav, 4-metil-2-oxopentánsav, 2,2-dimetil-2-oxobutánsav, fenilglioxilsav és 4-fenil-2-oxobutánsav etilésztereinek hidrogénezését vizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy cinkonidin módosító esetén ezen vegyületek hidrogénezésekor a vegyület szerkezetétől függetlenül el lehet érni hogy a kívánt (*R*)-alkohol 90% feletti enantiomer felesleggel képződjön. A 90% körüli (*S*)-alkohol felesleg megközelíthető cinkonin esetén, tehát a reakció általános módszerként használható az α-oxokarbonsavészeterek enantioszelektív redukciójára. Ám a reakció körülményeket minden esetben külön-külön optimalizálni kell. Az észtercsoport változtatása esetén az optimum eléréshez egyszerűbb körülmények is elegendőek voltak, mint a karbonsav rész növelése esetén, ahol jó szelektivitást csak hűtés, emelt hidrogén nyomás és megnövelt módosító koncentráció együttes alkalmazása esetén sikerült elérnünk.

2. Az eredmények bonyolultabb szerkezetű kiindulási anyagok vizsgálatára ösztönzött bennünket. Ezen vizsgálatok során fenilglioxilsav metil-, ciklohexil-, adamantil-, 1- és 2-naftil-, illetve 2-dekahidronaftil-észtereinek hidrogénezését végeztük el. Cinkonidin módosító esetén toluolban és ecetsavban is megközelítette a 80%-ot az enantiomer felesleg, a 2-naftil származék kivételével. Tehát még ezen kiterjedt csoportok sem zavarják a módosító és a hidrogénezendő molekula közti kölcsönhatásokat. β-Izocinkonin módosító jelenlétében elvégzett hidrogénezések esetén toluolban a cinkoninre és származékaira jellemző (*S*) alkohol helyett (*R*) alkohol keletkezett.

3. Megvizsgáltuk szterán vázat tartalmazó vegyületek viselkedését is ezen reakció körülményei között. A nagy méretű szterán vázat mind az észter mind a karbonsav

rész felől beépítettük. Azt tapasztaltuk, hogy a molekula növelésével a hidrogéneződés sebessége csökken. Módosító hozzáadása nélkül egy esetben sem találtunk diasztereoszelektivitást a reakció végén, módosító jelenlétében a legtöbb esetben jó szelektivitást észleltünk. Csak abban az esetben volt a szelektivitás gyenge, amikor a szterán váz térszerkezete nagy mértékben megnehezítette a molekula adszorpcióját a katalizátor felületén. Ekkor a reakció sebessége is kisebb volt mint a csoport többi tagja esetén.

4. Mivel az Orito reakció körülményei között nem csak a 2-oxokarbonsavak észterei, hanem maguk a savak is enantioszelektíven redukálhatóak, bár rendszerint gyengébb szelektivitással, az 5-oxotetrahidrofurán-2-karbonsav-etilészter előállításra kifejlesztett eljárásunkat módosítva, megvizsgáltuk a 2-oxopentándisav hidrogénezését is. Ekkor egy lépésben, a keletkező hidroxidisav spontán ciklizációjával sikerült megvalósítanunk az 5-oxotetrahidrofurán-2-karbonsav szintézisét, mely mint származékképző reagens és rezolváló ágens hasznos királis segédanyag. Ekkor optimalizált körülmények között, vizes oldatban igen jó, 92 %-os enantiomer felesleget sikerült elérnünk. Ez az eredmény nemcsak azért figyelemreméltó, mert ez a legmagasabb enantiomer felesleg az α-ketokarbonsavak heterogén hidrogénezésére az irodalomban, hanem a környezetvédelmi szempontból előnyös víz oldószer miatt is, így ezen szintetikusan hasznos molekula előállítására új, a meglévőekkel versenyképes eljárást sikerült kifejleszteni.

5. Az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezése során spontán dinamikus kinetikus rezolválást tapasztaltunk. A kiindulási anyag (*S*)-izomerje lényegesen gyorsabban hidrogéneződik mint az (*R*), mivel a két enantiomer gyorsan képes egymásba alakulni, a reakció végtermékében főleg az (*S*) izomerből képződő (2*S*,3*R*)-etil-2-fluor-3-hidroxibutanoát jelenik meg. Ecetsav-tetrahidrofurán 5:1 elegyében maximálisan 82%-os e.e.-t, 95%-kemoszelektivitást és 98% d.e.-t sikerült elérni. Azaz a lehetséges négy sztereoizomerből csak egy keletkezik főtermékként. Fontos

eredmény, hogy ez az első közlemény mely valószínűsíti, hogy az Orito reakcióban egy α helyzetű fluor szubsztituens is képes aktiválni a ketont.

6. Mivel az etil-2-fluor-3-oxobutanoát esetében a karbonsavészter rész is okozhatja a molekula megfelelő kölcsönhatását, ezáltal a szelektív hidrogéneződést, megvizsgáltuk a 2-fluorciklohexanon viselkedését az Orito reakcióban. Ez esetben is azt tapasztaltuk, hogy a kiindulási anyag (*S*) izomere reagál gyorsabban, jó enantioszelektivitással adva a (1*R*,2*S*)-2-fluorciklohexanolt. Sajnos a jó szelektivitáshoz szükséges ecetsavas környezetben a kiindulási anyag racemizációját nem tudtuk kiváltani, így kinetikus rezolválást tapasztalhattunk, azaz a reakciót 50% konverziónál leállítva a kiindulási anyagban feldúsult az (*R*) izomer, míg a termékben jó szelektivitással (1*R*,2S)-2-fluorciklohexanolt találtunk. Optimalizált körülmények között 80%-hoz közeli d.e. mellett 59% e.e.-t értünk el. Ezen eredményekkel rámutatunk arra, hogy egy fluor szubsztituens is képes aktiválni a ketont az Orito reakció körülményei között.

6. Irodalomjegyzék

[1] Faludy Gy. *Versek. Összegyűjtött versek. Bp. Magyar Világ* **2001** 69-72.
[2] Noyori R. *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 15-32.
[3] Knowles W. S. *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 3-13.
[4] Osawa T., Harada T., Takayasu O. *Curr. Org. Chem.* **10** (2006) 1513-1531.
[5] Tungler A., Sipos E., Hada V. *Curr. Org. Chem.* **10** (2006) 1569-1583.
[6] Szöllösi Gy. *Magyar Kémiai Folyóirat* **113** (2007) 145-152.
[7] Orito Y., Imai S., Niwa S. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1979** 1118-120.
[8] Bartók M. *Chem. Rev.* **110** (2007) 1663-1705.
[9] Mallat T., Orglmeister E., Baiker A. *Chem. Rev.* **107** (2007) 4863-4890.
[10] Bartók M. *Curr. Org. Chem* **10** (2006) 1533-1567.
[11] Murzin D., Maki-Arvela P., Toukoniitty E., Salmi T. *Catal. Rev*. **47** (2005) 175-256.
[12] Tungler A., Sípos É., Háda V. *ARKIVOC* **2004** 223-242.
[13] Studer M., Blaser H-U. *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 45-65.
[14] Hall T. J., Johnston P., Vermeer W. A. H., Watson S. R., Wells P. B. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **101** (1996) 221-230.
[15] Blaser H-U., Jalett H. P., Monti D. M., Reber J. F., Wehrli J.T. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **41** (1988) 153-163.
[16] Sonderegger O. J., Ho G. M.-W., Bürgi T., Baiker A. *J. Catal.* **230** (2005) 499-502.
[17] Balázsik K., Török B., Szakonyi G., Bartók M. *Appl. Catal. A: Gen.* **182**, (1999) 53-63.
[18] Hall T. J., Halder J. E., Hutchins G. H., Jenkins R. L., McMorn P., Wells P. B., Wells R. P. K. *Top. Catal.* **11/12** (2000) 351-357.
[19] Zuo X., Liu H., Guo D., Yang X. *Tetrahedron* **55** (1999) 7787-804.
[20] Bönnemann H., Braun G. A. *Chem. Eur. J*. **3** (1997) 1200-1202.
[21] Bartók M., Balázsik K., Szöllősi Gy., Bartók T. *Catal. Commun*. **2** (2001) 269-272.
[22] Bartók M., Balázsik K., Szöllősi Gy., Bartók T. *J. Catal*., **205** (2002) 168-176.
[23] Hoxha F., Schimoeller B., Cakl Z., Urukawa A., Mallat T., Pratsins S. E., Baiker A. *J. Catal.* **271** (2010) 115-124.
[24] Wehrli J. T., Baiker A., Monti D. M., Blaser H.-U. *J. Mol. Catal*. **49** (1989) 195-203.
[25] Wehrli J. T., Baiker A., Monti D.M., Blaser H.-U., *J. Mol. Catal*. **61** (1990) 207-226.
[26] Baiker A. *J. Mol. Catal. A: Chem*. **115** (1997) 473-493.
[27] Zuo X., Liu H., Liu M. *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 1941-1944.

[28] Bürgi T., Baiker A. *Acc. Chem. Res.* **37** (2004) 909-917.
[29] Schmidt E., Vargas A., Mallat T., Baiker A. *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 12358-12367.
[30] Blaser H.-U., Jalett H. P., Monti D. M., Baiker A. Wehrli J. T. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **67** (1991) 147-155.
[31] Meheux P. A., Ibbotson A., Wells P. B. *J. Catal*. **128** (1991) 387-396.
[32] Schürch M., Schwalm O., Mallat T., Weber J., Baiker A. *J. Catal*. **169** (1997) 275-286.
[33] Mallat T., Frauchinger S., Kooyman P. J., Schürch M., Baiker A. *Catal. Lett.* **63** (1999) 121-126.
[34] Török B., Szöllösi Gy., Balázsik K., Felföldi, K., Kun I., Bartók M. *Ultrason. Sonochem*. **6**, (1999) 97-103.
[35] Török B., Balázsik K., Török M., Szöllősi Gy., Bartók M. *Ultrason. Sonochem.* **7** (2000) 151-155.
[36] Blaser H-U., Jalett H. P., Lottenbach W., Studer M. *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 12675-12682.
[37] Pfaltz A. Heinz T. *Top. Catal.* **4** (1997) 229–239.
[38] Simons K. E., Wang G., Heinz T., Giger T., Mallat T., Pfaltz A., Baiker A. *Tetrahedron Asymm.* **6** (1995) 505-518.
[39] Ferri D., Bürgi T., Baiker A. *Chem. Commun.* **2001** 1172-1173.
[40] Bürgi T. Zhou Z., Künzle N., Mallat T., Baiker A. *J Catal*. **183** (1999) 405–408.
[41] Bartók M., Felföldi K., Szöllösi Gy., Bartók T. *React. Kinet. Catal. Lett.* **68** (1999) 371-377.
[42] Sonderegger O. J., Ho G. M.-W., Bürgi T., Baiker A. *J. Mol. Catal. A Chem.* **229** (2005) 19-24.
[43] Toukoniitty E., Busygin I., Leino R., Murzin D. Y. *J.Catal.* **227** (2004) 210-216.
[44] Diezi S., Szabo A. Mallat T., Baiker A. *Tetrahedron: Asymmetry* **14** (2003) 2573–2577.
[45] Orglmeister E., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **233** (2005) 333-341.
[46] Blaser H.-U., Garland M., Jalett H. P. *J. Catal.* **144** (1993) 569-578.
[47] Margitfalvi J. L., Tálas E., Hegedűs M. *Chem. Commun*. **1999** 645-646.
[48] Margitfalvi J. L., Tálas E., Zsila F., Kristyán S. *Tetrahedron Asymmetry* **18** (2007) 750-758.
[49] Blaser H.-U., Jalett H.P., Wiehl J., *J. Mol. Catal*. **68** (1991) 215-222.
[50] Arx M., Bürgi T., Mallat T., Baiker A. *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 1430-1437.
[51] Wells R. P. K., McGuire N. R., Li X., Jenkins R. L., Collier P. J., Whyman R., Hutchings G. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **4** (2002) 2839-2845.
[52] Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **176** (1998) 271–274.
[53] von Arx M., Mallat T., Baiker A. *Tetrehedron Asymm.* **12** (2001) 3089-3094.

[54] Blaser H.-U., Jalett H. P., Garland M., Studer M., Thies H., Wirth-Tijani A. *J. Catal.* **173** (1998) 282-294.
[55] Meier D. M., Ferri D., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **248** (2007) 68-76.
[56] Toukoniitty E., Murzin D. Y. *J. Catal.* **251** (2007) 244–245.
[57] Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **251** (2007) 246–248.
[58] Orito Y., Imai S., Niwa S., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **37** (1979) 173-174.
[59] Sedelmeier G. H., Blaser H.-U., Jalett H. P. *EP 206,993*, (1986).
[60] Niwa S., Imamura Y., Otsuka, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **62** (1987)158268; *Chem. Abstr.* **109** (1988)128815f.
[61] Studer M., Okafor V., Blaser H.-U. *Chem. Commun.* **1998** 1053-1054.
[62] Blaser H.-U., Jalett H. P. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **78** (1993) 139-146.
[63] Wang G.-Z., Mallat T., Baiker A. *Tetrahedron:Assymetry* **8** (1997) 2133-2140.
[64] Künzle N., Szabo A., Schürch M., Wang G., Mallat T., Baiker A. *Chem. Commun*., **1998** 1377-1378.
[65] Mallat T., Bodmer M., Baiker A. *Catal. Lett.* **44** (1996) 95-99.
[66] von Arx M., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **193** (2000) 161–164.
[67] Hess R., Diezi S., Mallat T., Baiker A. *Tetrahedron: Asymmetry* **15** (2004) 251–257.
[68] Studer M., Burkhardt S., Indolese A. F., Blaser H.-U. *Chem. Commun.*, **2000**, 1327–1328.
[69] a.) Török B., Felföldi K., Balázsik K., Bartók M. *Chem. Commun.*, **1999**, 1725–1726.
b.) Studer M., Burkhardt S., Blaser H.-U. *Chem. Commun.*, **1999**, 1727–1728.
[70] Studer M., Blaser H.-U., Burkhardt S. *Adv. Synth. Catal.* , **344** (2002) 511-515.
[71] Schürch M., Schwaln O., Mallat T., Weber J., Baiker A. *J. Catal.* **169** (1997) 275-286.
[72] Diezi S., Reimann S., Bonulami N., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **239** (2006) 255-262.
[73] Hess R., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **218** (2003) 453-456.
[74] Hess R., Vargas A., Mallat T., Bürgi T., Baiker A. *J. Catal.* **222** (2004) 117-128.
[75] Felföldi K., Varga T., Forgó P., Bartók M. *Catal. Lett.* **97** (2004) 65-70.
[76] Vargas A., Hoxha F., Bonalumi N., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **240** (2006) 203-212.
[77] LeBlond C., Wang J., Liu J., Anrews A. T., Sun Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 4920-4921.
[78] Toukoniitty E., Maki-Arvela P., Kumar N., Salmi T., Murzin D. Y., *Catal. Lett*. **95** (2004) 179-183.

[79] Ferri D., Bürgi T., Borszeky K., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **193** (2000) 139–144.
[80] Ferri D., Diezi S., Maciejeweski M., Baiker A. *Appl. Catal. A* **297** (2006) 165-173.
[81] Bonello J. M., Lambert R. M., Künlzle N., Baiker A. *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 9864-9865.
[82] Bonello J. M. Williams F. J., Santra A. K., Lambert R. M. *J. Phys. Chem. B* **104** (2000) 9696-9703.
[83] Mallat T., Bodnar Z., Minder B., Borszeky K., Baiker A. *J. Catal.* **168** (1997) 183–193.
[84] Ferri D., Bürgi T., Baiker A. *J. Phys. Chem. B* **108** (2004) 14384-1491.
[85] von Arx M., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **202** (2001) 169-176.
[86] Bürgi T. Atamny F., Knop-Gericke A., Havecker M., Schedel-Niedring T., Schlögl R., Baiker A. *Catal. Lett.* **66** (2000) 109–112.
[87] Bürgi T., Atamny F., Schlögl R., Baiker A. *J. Phys. Chem. B* **104** (2000) 5953-5960.
[88] Simons K. E., Meheux P. A., Ibbotson A., Wells P. B. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **75** (1993) 2317-2320.
[89] Ma Z., Zaera F. *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 16414-16415.
[90] Meier D. M., Ferri D., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **248** (2007) 68–76.
[91] Balázsik K., Cserényi Sz., Szöllösi Gy., Fülöp F., Bartók M. *Catal. Lett.* **125** (2008) 401-407.
[92] Ferri D., Bürgi T. *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001)12074-12084.
[93] Bürgi T., Baiker A. *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 12920-12926.
[94] Margitfalvi J. L., Hegedűs M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **107** (1996) 281-289.
[95] Bartók M., Felföldi K., Török B., Bartók T. *Chem. Commun.*, **1998**, 2605–2606.
[96] Vargas A., Baiker A. *J. Catal.* **239** (2006) 220-226.
[97] Martinek T. A., Varga T., Fülöp F., Bartók M. *J. Catal.* **246** (2007) 266–276.
[98] Lee I. C., Masel R. I. *J. Phys. Chem. B* **106** (2002) 3902-3905.
[99] Bonalumi N., Bürgi T., Baiker A. *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 13342-13343.
[100] Taskinen A., Nieminen V., Hotokka M., Murzin D. Y. *J. Phys. Chem. C* **111** (2007) 5128-5140.
[101] Nieminen V., Taskinen A., Toukoniitty E., Hotokka M., Murzin D. Y. *J. Catal.* **237** (2006) 131-142.
[102] Hoxha F., Königsmann l., Vargas A., Ferri D., Mallat T., Baiker A. *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 10582-10590.
[103] Vargas A., Ferri D., Baiker A. *J. Catal.* **236** (2005) 1-8.
[104] Schmidt E., Mallat T., Baiker A. *J. Catal* **272** (2010) 140-150.

[105] Borszeky K., Bürgi T., Zhaohui Z., Mallat T., Baiker A. *J. Catal.* **187** (1999) 160-166.
[106] Szöllösi Gy., Kun I., Bartók M. *Chirality* **13** (2001) 619-624.
[107] Bartók M., Sutyinszki M., Felföldi K. *J. Catal*. **220** (2003) 207-214.
[108] Weissberger A., Kibler C. J. *Org. Synth.* **Coll. Vol. 3** (1955) 610-613.
[109] Ottenheijm H. C. J., Tijhuis M. W. *Org. Synth.* **Coll. Vol. 7** (1990) 467-470.
[110] Felföldi K., Bucsi I., Kazi B., Bartok M. *React. Kinet. Catal. Lett.* **86** (2005) 323-329.
[111] Welch J. T., Seper K. W. *J. Org. Chem.* **53** (1988) 2991-2999.
[112] Szőri K., Sutyinszki M., Felföldi K., Bartók M. *Appl. Catal. A Gen.* **237** (2002) 275–280.
[113]Szőri K., Török B., Felföldi K., Bartók M. *Catalysis of Organic Reactions* (Ed. M.E. Ford), 2000, Marcel Dekker, Inc., Basel, p.489-495.
[114] Szőri K., Balázsik K., Felföldi K., Bartók M. *J. Catal.* **241** (2006) 149–154.
[115]Szőri K., Balázsik K., Felföldi K., Bucsi I., Cserényi Sz., Szőllősi Gy, Vass E., Hollósi M., Bartók M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **294** (2008) 14-19.
[116] Vargas A., Reimann S., Diezi S., Mallat T., Baiker A. *J. Mol. Catal. A Chem.* **282** (2008) 1-8.
[117]Felföldi K., Szőri K., Bartók M. *Catal. A Gen.* **251** (2003) 457–460.
[118] Balázsik K., Szőri K., Felföldi K., Török B., Bartók M. *Chem. Comm.* **2000** 555-556.
[119]Szőri K., Szőllősi Gy., Bartók M. *Adv. Synth. Catal*. **348** (2006) 515–522.
[120] von Arx M., Mallat T., Baiker A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 2302-2305.
[121]Szőri K., Szőllősi Gy., Bartók M.: *J. Catal.* **244** (2006) 255–259.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Bartók Mihálynak, az MTA rendes tagjának, amiért az általa vezetett kutatócsoportban lehetőségem nyílt hallgató korom óta folyamatosan kémiai kutatással foglalkozni. Köszönöm, hogy mindig képességeimnek megfelelő feladatokkal látott el, melyek megoldásához tanácsai, bizalma és türelme elengedhetetlenek voltak.

Köszönöm Dr. Fülöp Ferencnek az MTA levelező tagjának, hogy a kutatócsoport vezetésének átvétele után biztosította a munkám folytatásához szükséges anyagi és szellemi feltételeket. Ösztönző szavai nagy mértékben hozzájárultak, Ph. D. értekezésem elkészítéséhez.

Köszönöm első kémia tanáraimnak, szüleimnek, hogy felkeltették érdeklődésem a kémia gyönyörű világa iránt. Az első sikerek, és az érdekes kísérletek indítottak el utamon.

Köszönöm Dr. Felföldi Károlynak, hogy egyengette első lépéseimet a kémiai kutatás világában és bevezetett a szerves szintézisek rejtelmeibe.

Köszönöm Dr. Szőllősi Györgynek, akitől az önálló kémiai gondolkodás, a probléma felvetés és megoldás alapjait tanultam.

Köszönöm az MTA Sztreokémiai Kutatócsoport minden munkatársának a sok tanácsot, segítséget és a kellemes légkört, melyben a kutatás nem munka, hanem öröm volt.

8. Summary

During my doctoral work I have studied the Orito reaction, the hydrogenation of so-called activated ketones over cinkona alkaloid modified platinum catalysts. This reaction is a very convenient method to obtain enantioenriched alcohols, but it is also applicable to a rather narrow range of substrate.

The goal of this work was to find substrates, to extend the applicability of this reaction, and to widen our understandings of the reaction mechanism.

My results are the followings:

1. The relationship between the structure of the substrate and the enantioselectivity was studied in the hydrogenation of α-ketoesters. The hydrogenation of pyruvic acid methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, *terc*-butyl and neopentyl esters and ethyl ester of 3-methyl-2-oxobutanoic acid, 4-methyl-2-oxopentanoic acid, phenylglyoxylic acid and 4-phenyl-2-oxobutanoic acid was investigated. Under the optimal conditions the corresponding (*R*) alcohols can be prepared in over 90 % enantiomeric excess by using of cinchonidine, and the (*S*) alcohols can be obtained in roughly 90% enantiomeric excess in presence of cinhonine. The only exception was 3,3-dimethyl-2-oxobutanoate, where the best ee was only 81%. These results showed that the Orito reaction is general for the α-ketoester. The reaction conditions needed to be optimized for each substrate. The optimal reaction conditions were milder in the hydrogenation of compounds bearing bulky ester groups compared with those having bulky carboxylic acid groups, in the latter case good selectivities can be achieved only if the reaction was cooled and the hydrogen pressure and the modifier concentration were raised.

2. These results inspired us to investigate the hydrogenation of substrates with more bulky groups. Accordingly the hydrogenation of methyl, cyclohexyl, adamantyl, 1- and 2-naphtyl, 2-decahydronaphtyl esters of phenylglyoxylic acid was investigated. In the presence of cinchonidine, the enantiomeric excess was

close to 80% both in toluene and acetic acid solvents, except the 2-naphthyl ester. These bulkier groups did not disturb the interaction between the modifier and the substrate. The hydrogenations of these molecules yielded the (*R*) alcohols in presence of β-isocinchonine, while the cinchonine and its other derivatives gave the (*S*) alcohols in excess.

3. Hydrogenation of α-ketoesters whit bearing of steroid groups in the ester and the ketocarbonyl side was also studied. The reaction rate was lower in the hydrogenation of these substrate as compared to the previously investigated compounds. In the absence of modifiers racemic hydrogenation occured in spite of the chiral centers of the steroid groups. Adding cinchonidine diastereoselective hydrogenation took place, the selectivity was changed in the same way as the reaction rate. In most cases the selectivities were good, and the reactions were accelerated by the modifier, except in the case of 3-phenylglyoxy-lithocholic-acid methyl ester, which resulted in poor the selectivity and the reaction rate was found similar with and without modifier.

4. The preparation of optically enriched 5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid ethyl ester was investigated by asymmetric hydrogenation of the diethyl ester of 2-ketoglutaric acid, and subsequent cyclization of the formed alcohol. Not only the esters of 5-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylic but the free acid was also utilized. The selective hydrolysis of the ester group is known, but direct hydrogenation of 2-ketoglutaric acid is a much simpler way to prepare the acid derivate. By using the acid the cyclization was spontaneous, and under the optimal conditions the desired (*R*)-5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid was prepared in 92% ee in water. The results were important not only because this the highest ee obtained in the enantioselective hydrogenation of ketoacids, but also because the solvent was environmental friendly and economic.

5. The hydrogenation of 2-fluoro-3-oxobutanoic acid ethyl ester was also investigated. With cinchonidine as modifier, the (*S*) enantiomer of the starting

material reacted much faster than the (*R*). Since the transformation of the enantiomers to each other was faster than then hydrogenations, the product of the reaction was mainly (2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-hydroxybutanoic acid ethyl ester. This novel method for producing optically enriched α-fluoro-β-hydroxy esters is the first example of spontaneous dynamic kinetic resolution of a racemic fluorinated compound over modified heterogeneous catalyst. Using appropriate reaction conditions 82% enantiomeric excess was obtained with 98 % diastereoselectivity and 95% chemoselectivity. These results suggested that one α fluorine substituent is sufficient to activate a ketone for the Orito reaction.

6. In the hydrogenation of 2-fluoro-3-oxobutanoic acid ethyl ester the ester group may also contribute to the observed phenomenon, similarly with the 4,4,4-trifluoroacetoacetic acid esters. To prove that only one α fluorine substituent can activate a ketone for Orito reaction, the hydrogenation of 2-fluorocyclohexanone was investigated. The faster hydrogenation of the (*S*) enantiomer was observed and the (1*R*,2*S*)-2-fluorocyclohexanol was formed in good selectivity. In acidic solvent, which is required to obtain good selectivity, the racemization rate is low. Fast racemization can be reached only with basic catalyst, thus in this reason only a kinetic resolution occured. Under optimal condition 59% ee and nearly 80% de can be achieved. With these results we could point out that one α fluorine substituent can activate a ketone for the Orito reaction.