

PhD értekezés tézisei

α,β -Telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése cinkonidinnel módosított palládium katalizátoron

Hermán Beáta

Témavezetők:

Dr. Szöllősi György

Prof. Dr. Fülöp Ferenc

MTA Sztereokémiai Kutatócsoport

Gyógyszerkémiai Intézet

Szegedi Tudományegyetem

2011

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

PhD program: Gyógyszerkémia, Gyógyszerkutatás
Programvezető: Dr. Fülöp Ferenc akadémikus
Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék
MTA Sztereokémiai Kutatócsoport
Témavezető: Dr. Szöllösi György, Dr. Fülöp Ferenc

Hermán Beáta

**α,β -Telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése
cinkonidinnel módosított palládium katalizátoron**

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Molnár Árpád az MTA doktora
Tagok: Dr. Dombi György kandidátus
Dr. Tóth Géza kandidátus

Bírálnői Bizottság:

Elnök: Dr. Máthé Imre az MTA doktora
Opponensek: Dr. Zsigmond Ágnes az MTA doktora
Dr. Tálás Emília PhD
Tagok: Dr. Tungler Antal kandidátus
Dr. Frank Éva PhD

A. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Optikailag tiszta vegyületek előállítása rendkívül fontos, mert az iparban, különösen a gyógyszeriparban a tiszta enantiomerek használata alapkövetelmény. Az utóbbi időben nagy jelentőséget kaptak az aszimmetrikus katalitikus szintézisek, ahol kis mennyiségű királis katalizátor segítségével lehet előállítani optikailag tiszta anyagokat. Sok szerves kémiában ismert reakció kivitelezhető enantioszelektív katalizátorok alkalmazásával. A katalitikus módszerek között a legelőnyösebb a prokirális vegyületek enantioszelektív hidrogénezése. Az eddig kidolgozott módszerek királis homogén fémkomplexeket alkalmaznak, azonban léteznek heterogén katalizátorok is, amelyek hasonló enantioszelektivitással (ee) adják a királis terméket. Ilyenek a β -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezésére használt borkősavval módosított Raney-Ni, az aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezésére alkalmas cinkona alkaloidokkal módosított platina, és a prokirális olefinek hidrogénezésére alkalmazott cinkona alkaloidokkal módosított palládium katalizátorok.

Optikailag tiszta karbonsavak és azok szubsztituált származékai fontos királis építőkövek, amelyeket biológiailag aktív vegyületek előállítására használnak. A királis karbonsavak előállítására legalkalmasabb módszer a megfelelő prokirális telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése. Gazdaságossági, illetve környezetvédelmi szempontokból kívánatos lenne az iparban már elterjedt királis komplex katalizátorok helyettesítése heterogén katalizátorokkal. Prokirális α,β -telítetlen karbonsavak közül az α -fenilfahéjsav és metoxi-szubsztituált származékainak enantioszelektív hidrogénezésében érték el az eddigi nagyobb ee-t heterogén katalitikus rendszerben cinkonidinnel (CD) módosított Pd katalizátor alkalmazásával.

Az optikailag tiszta fluorozott vegyületek nagy gyakorlati fontosságúak kémiai és gyógyszeripari szempontból. Királis heterogén katalizátorokat, mint a cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátort hatékonyan találták a trifluorketonok és még néhány α -fluorketon enantioszelektív hidrogénezésében. Viszont alifás α,β -telítetlen karbonsavakat csak alacsony optikai hozammal hidrogéneztek CD-nel módosított Pd katalizátor jelenlétében.

Munkánk egyik célja az volt, hogy vizsgáljuk a különböző pozíciókban metoxi-, fluor- és metil-csoporttal szubsztituált α -fenilfahéjsav származékok enantioszelektív hidrogénezését CD-nel módosított Pd katalizátoron, és tanulmányozzuk az egyes szubsztituensek és helyzetük hatását az ee-re és a reakció sebességére.

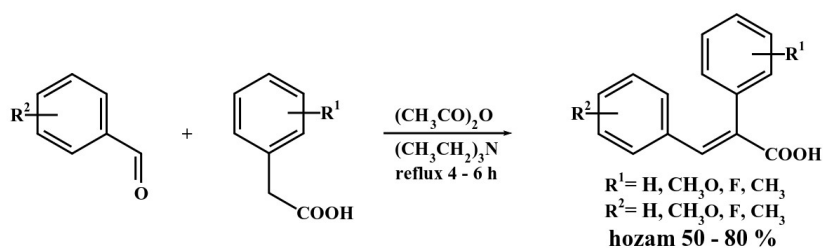
Heteroaromás gyűrű jelenléte a molekulában sokoldalú, optikailag tiszta építőelemekhez

vezethet, amelyeket biológiailag aktív vegyületek szintézisében használnak fel. Az α -fenilfahéjsav származékok reakciói során kapott kiváló ee értékek és az α -fenilfahéjsav heteroaromás analógjainak megnövekedett gyógyszeripari fontosságának ellenére heterogén katalizátoron ilyen típusú vegyületek hidrogénezését még nem vizsgálták. Célul tűztük ki, hogy a CD-Pd katalizátor rendszer hatáskörét kiterjesszük olyan 2-propénsav származékokra, amelyek heteroaromás 2-furil-, illetve 3-piridil-gyűrűt tartalmaznak.

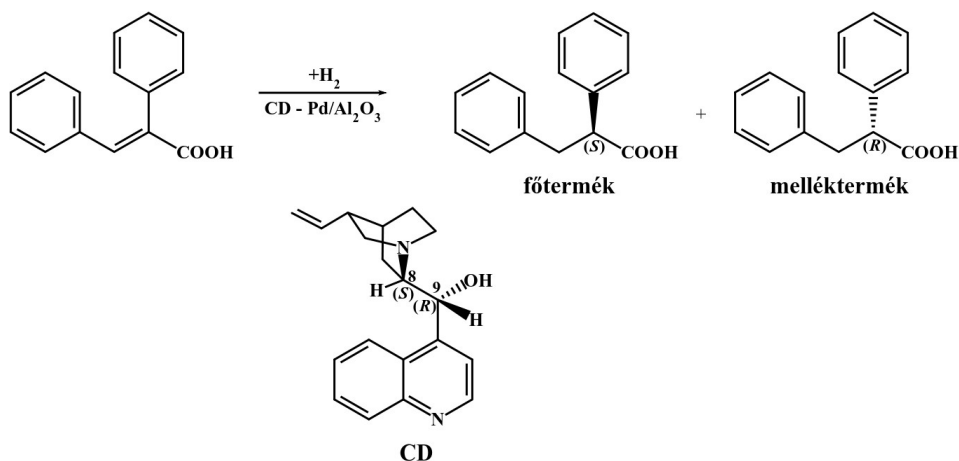
A fenti reakciók gyakorlati alkalmazásának szempontjából rendkívül fontos lehet ezek folyamatos rendszerben való kivitelezése. Ketoészterek hidrogénezésében már történtek vizsgálatok folyamatos rendszerben az Orito-reakció körülményei között. Munkánk során vizsgáltuk α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezését H-Cube nagynyomású folyamatos hidrogénező rendszerben azzal a céllal, hogy összehasonlítsuk az eredményeket a már szakaszos rendszerben ismertekkel.

B. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A 2,3-difenil-propénsav származékokat Perkin kondenzációval állítottuk elő Fieser módszer szerint, felhasználva a megfelelő aromás aldehid és fenilecetsav származékokat. (1. ábra). Katalizátorként Pd/Al₂O₃ katalizátort használtunk, melyet felhasználás előtt előkezeltünk. A reakciókat *N,N*-dimetilformamid / 2,5 térf.% desztillált víz oldószerkeletben végeztük el. A hidrogénezési reakciókat (2. ábra) hagyományos üveg, légköri nyomáson és szobahőmérsékleten alkalmazható hidrogénező berendezésben végeztük el. A reakciók során módosítóként CD-t használtunk, és adalékanyagként benzilamint (BA) alkalmaztunk az ee növelése érdekében. A racém reakciók 1-4 óra, míg a módosított katalizátoron lejátszódó reakciók 6-8 óra reakcióidőt igényeltek. Egyes reakcióknál hűtést is alkalmaztunk.



1. ábra



2. ábra

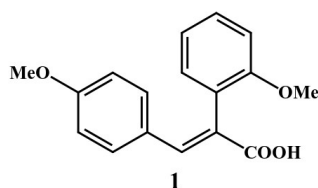
A kapott termék analízisét gázkromatográffal végeztük el, az ee-t a kromatogramok alapján a következő képlettel számoltuk ki: $ee \% = 100 \times \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]}$, ahol $[S]$ és $[R]$ a hidrogénezett termékek, S és R abszolút konfigurációjú enantiomereinek a koncentrációi.

A folyamatos működésű reakciókat H-Cube nagynyomású, folyamatos áramlású rendszerben végeztük el. A kiindulási savat, a módosítót (CD) és az akirális adalékanyagot (BA) feloldottuk a kívánt oldószerben (toluol vagy metanol) és az oldatot egy HPLC pumpa segítségével adagoltuk be a rendszerbe. A kívánt nyomást és hőmérsékletet a készüléken állítottuk be. A termékanalízist szintén gázkromatográfiás módszerrel végeztük és az ee kiszámítására a fent említett képletet alkalmaztuk.

C. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

I. Metoxi-szubsztituált α -fenilfahéjsav származékok enantioszelektív hidrogénezése

Munkánk során tanulmányoztuk a metoxi-csoport hatását a reakció kezdeti sebességére és az ee-re mono- és diszubsztituált 2,3-difenilpropénsav származékok hidrogénezése során CD-nel módosított hordozós Pd katalizátoron. Az eredmények nem magyarázhatóak kizárólag a szubsztituens elektronikus hatásával, amint azt korábban feltételezték. A szubsztituens pozíciójától függően a domináns tényező a szubsztituens szterikus hatása is lehet. Ezt jelzi a 2-metoxi-csoport ellentétes hatása; az α -fenil gyűrűn elhelyezkedő szubsztituens növeli, ellenben a β -fenil gyűrűn lévő csökkenti a kezdeti sebességet és az ee-t.

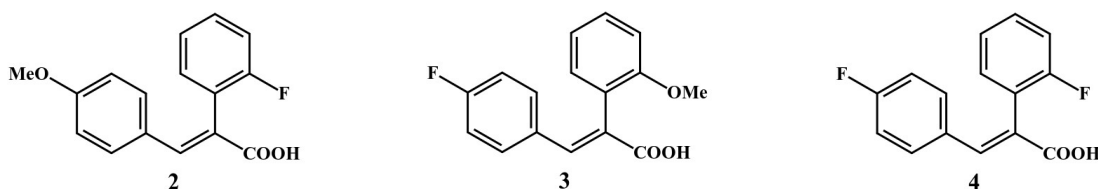


3. ábra

Ezt az *orto*-helyzetű csoport térgátló hatásának tulajdonítottuk, ami gátolja az enantioszelektivitásért felelős hatékony CD-sav felületi intermedier kialakulását. A legnagyobb ee-t az (*E*)-2-(2-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)propénsav (**1**) (3. ábra) hidrogénezése során kaptuk, 92%-t, köszönhetően az α - és β -gyűrűn található szubsztituensek additív, kedvező szterikus és elektronikus hatásának.

II. Metoxi-, fluor- és metil-csoporttal szubsztituált α -fenilfahéjsav származékok enantioszelektív hidrogénezése

Hasonló körülmények között vizsgáltuk a fluor- és metil-szubsztituált (*E*)-2,3-difenilpropénsav származékokat. Vizsgálataink kiterjedtek a mono-fluor és di-fluor, illetve a vegyesen diszubsztituált α -fenil-fahéjsav származékokra is. Az eredmények azt mutatják, hogy a fluor néhány pozícióban hatékony vagy még hatékonyabb, mint a metoxi-csoport, növelve a termékek optikai tisztaságát. A legmagasabb ee értékeket (93-96%) azoknál a származékoknál értük el, ahol a β -fenil gyűrűn *para*-helyzetben és az α -gyűrűn *orto*-helyzetben van a két szubsztituens (**2**, **3** és **4**) (4. ábra). A β -fenil gyűrűn lévő szubsztituens elektronikus hatásának következtében befolyásolja az adszorpció erősségét a Pd felületén. Az elektronküldő szubsztituens csökkentette a szubsztrát savasságát és növelte a kölcsönhatás erősségét a módosítóval. A szubsztituens ebben a helyzetben szintén az ee növekedéséhez vezet, hiszen a sav adszorpciójának csökkentése által növeli a sebességet a módosított helyeken. A két hatás ellentétes irányú a metoxi- és fluor-csoport esetében.

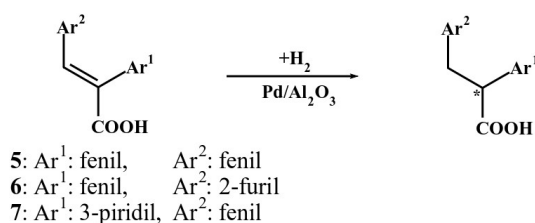


4. ábra

Az α -*orto*-szubsztituens jótékony hatása nincs kapcsolatban annak elektronikus hatásával és a sztérikus hatása is csak kis mértékű. A megnövekedett ee annak köszönhető, hogy a metoxi-, illetve a fluor csoport további kölcsönhatásba lép a módosítóval a felületen. Ezt igazolják a metilcsoporttal szubsztitált származékok hidrogénezése során kapott eredmények.

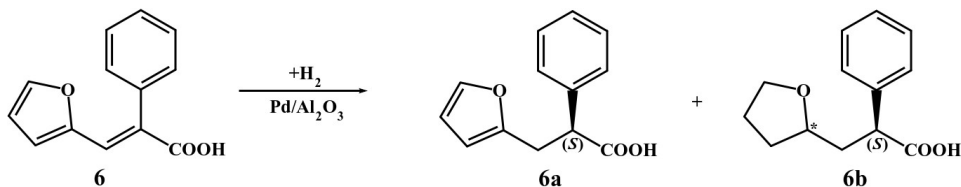
III. Heteroaromás gyűrűt tartalmazó α -fenilfahéjsav származékok enantioszelektív hidrogénezése

Munkánk következő részében két, heteroaromás gyűrűt tartalmazó 2,3-diaril-propénsav származékot (**5**, **6** és **7**) vizsgáltunk a fent leírt körülmények között (5. ábra).



5. ábra

A 2-furil szubsztituált vegyület szelektíven hidrogéneződött 2-fenil-3-(2-furil)propionsavvá módosító jelenlétében 73% enantioszelektivitással, ellenben módosító nélkül a furil rész egyidejűleg hidrogéneződött az olefin kötéssel (6. ábra). A 3-piridil szubsztituens α -helyzetben tartalmazó sav hidrogénezése alacsonyabb ee értéket eredményezett, mint a fenil szubsztituens hasonló pozícióban. BA hozzáadás hatására az ee növekedett, viszont csökkent a reakciót hőmérséklet csökkentésének hatására, ellentétben az eddig tanulmányozott savakkal. A kapott eredmények azt mutatják, hogy valószínűleg a heteroaromás gyűrűk befolyásolják az adszorpció erősségét és módját ezeknél a savaknál, illetve hatással vannak az adszorbeált módosító-sav kölcsönhatás erősségére is.

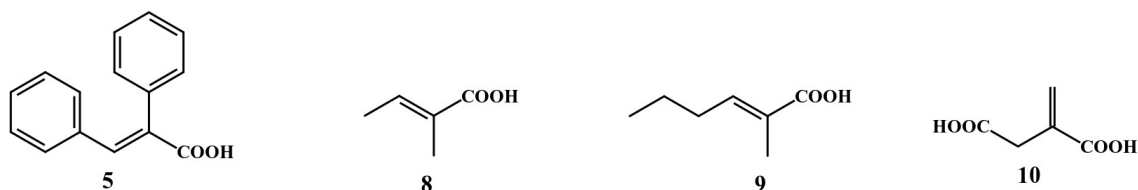


6. ábra

IV. Telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése folyamatos működésű rendszerben

Négy α,β -telítetlen karbonsav, (*E*)-2,3-difenil-propénsav (**5**), (*E*)-2-metil-2-buténsav (**8**), (*E*)-2-metil-2-hexénsav (**9**) és itakonsav (**10**) (7. ábra) enantioszelektív hidrogénezését vizsgáltuk CD-nel módosított Pd/Al₂O₃ katalizátoron H-Cube folyamatos működésű álló ágyas reaktorú hidrogénező készülékben.

Az alifás kiindulási vegyületek reakciója alacsonyabb ee-t eredményezett, mint szakaszos rendszerben hasonló körülmények között. α -fenilfahéjsav esetében az elért optikai tisztaság 70% körüli, ami meghaladja a hasonló körülmények között szakaszos rendszerben kapott értéket. A BA ee-növelő hatása a folyamatos rendszerben is megfigyelhető. Az eredmények alapján megállapítottuk, hogy a sav kölcsönhatása a módosítóval a folyadék fázisban történik meg, és a keletkező komplex adszorbeálódik a Pd katalizátor felületén. Így viszonylag nagy módosító mennyiség (5 mol%) szükséges a jó ee eléréséhez α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezésében folyamatos rendszerben.



7. ábra

E. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Beáta Hermán**, György Szöllősi, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók
Enantioselective hydrogenation of α,β -unsaturated carboxylic acids in fixed-bed reactor
Applied Catalysis A: General **2007**, 331, 39. IF = 3.166
- II. György Szöllősi, **Beáta Hermán**, Károly Felföldi, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók
Effect of the substituent position on the enantioselective hydrogenation of methoxy-substituted 2,3-diphenylpropenoic acids over palladium catalyst
Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **2008**, 290, 54. IF = 2.814
- III. György Szöllősi, **Beáta Hermán**, Károly Felföldi, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók
Up to 96 % enantioselectivities in the hydrogenation of fluorine substituted (*E*)-2,3-diphenylpropenoic acids over cinchonidine-modified palladium catalyst
Advanced Synthesis & Catalysis **2008**, 350, 2804. IF = 5.619
- IV. **Beáta Hermán**, György Szöllősi, Károly Felföldi, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók
Enantioselective hydrogenation of propenoic acids bearing heteroatomic substituent over cinchonidine modified Pd/alumina
Catalysis Communications **2009**, 10, 1107. IF = 2.791

A megjelent közlemények összesített impakt faktora: 14.39

F. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

- V. György Szöllősi, **Beáta Hermán**, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók
Continuous enantioselective hydrogenation of activated ketones on a Pt-CD chiral catalyst: use of H-Cube reactor system
Reaction Kinetics and Catalysis Letters **2006**, 88, 391. IF = 0.514
- VI. György Szöllősi, **Beáta Hermán**, Erika Szabados, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók
On the scope of the cinchonidine-modified Pd catalyst in enantioselective hydrogenation; adsorption mode of (*E*)-2,3-diphenylpropenoic acids evidenced by chlorine substituted derivatives
Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **2010**, 333, 28. IF = 3.135
- VII. György Szöllősi, **Beáta Hermán**, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók
Cinchona methyl ethers as modifiers in the enantioselective hydrogenation of (*E*)-2,3-diphenylpropenoic acids over Pd catalyst
Journal of Catalysis **2010**, 276, 259. IF = 5.288

G. AZ ÉRTEKEZÉSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

VIII. **Hermán Beáta**, Szöllősi György

Enantioszelektív hidrogénezések királisan módosított heterogén katalizátorokon folyamatos rendszerben

XXIX. Kémiai Előadói Napok

Szeged, 2006. október 30-31. Abstr.: 60. o.

IX. **Hermán Beáta**, Szöllősi György, Felföldi Károly, Fülöp Ferenc, Bartók Mihály

Szubsztituált α,β -diaril akrilsav származékok enantioszelektív hidrogénezése

Magyar Kémikusok Egyesülete, Centenárium Vegyészkonferencia

Sopron, 2007. május 29 – június 1. Abstr.: SZ-P-22

X. György Szöllősi, Kornél Szőri, **Beáta Hermán**, Szabolcs Cserényi, Károly Felföldi, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók

Scope of the cinchona alkaloids-modified palladium catalysts in enantioselective hydrogenation of unsaturated carboxylic acids

EuropaCat VIII

Turku (Finnország) 2007. augusztus 26-31. Abstr.: 5-13.

XI. **Hermán Beáta**, Szöllősi György

Metoxi-szubsztituált α -fenilfahéjsav származékok enantioszelektív hidrogénezése királisan módosított heterogén katalizátorokon

XXX. Kémiai Előadói Napok

Szeged, 2007. október 29-31. Abstr.: 73. o.

XII. **Hermán Beáta**, Szöllősi György, Felföldi Károly, Fülöp Ferenc, Bartók Mihály

Metoxi- és fluor-szubsztituált α -fenilfahéjsav származékok enantioszelektív hidrogénezése királisan módosított heterogén katalizátoron

Magyar Kémikusok Egyesülete, Vegyészkonferencia

Hajdúszoboszló, 2008. június 19-21. Abstr.: P-29

XIII. György Szöllősi, **Beáta Hermán**, Károly Felföldi, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók

Heterogeneous enantioselective hydrogenations of heteroatomic analogs of (*E*)- α -phenylcinnamic acid

Tenth International Symposium on Heterogeneous Catalysis

Varna (Bulgária) 2008. augusztus 23-27. Abstr.: P-35

XIV. **Hermán Beáta**, Szöllősi György

Metoxi- és fluor-szubsztituált α -fenilfahéjsav származékok enantioszelektív hidrogénezése

XXXI. Kémiai Előadói Napok

Szeged, 2008. október 27-29. Abstr.: 85. o.

XV. György Szöllősi, **Beáta Hermán**, Ferenc Fülöp, Mihály Bartók

Effect of modifier structure on the enantioselective hydrogenation of substituted (*E*)-2,3-diphenylpropenoic acids over palladium catalyst

EuropaCat IX Catalysis for a Sustainable World

Salamanca (Spanyolország) 2009. augusztus 31. - szeptember 4. Abstr.: P2-73