

**Izocinkona alkaloidok
a heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezésben**

Ph.D. ÉRTEKEZÉS

Sutyinszki Mária

Témavezető:

Dr. Bartók Mihály

MTA-SZTE Organikus Katalízis Kutatócsoport

SZTE Szerves Kémia Tanszék

Szeged

2004

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS.....	1
2. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÁS.....	3
2.1 Történeti áttekintés	3
2.2 Cinkona alkaloidokkal módosított platinakatalizátorok	4
2.3 A katalizátor.....	4
2.4 A módosító.....	6
2.5 A reaktáns	12
2.6 Az oldószer	13
2.7 A cinkona alkaloidok és a piroszölősav-észterek konformációs viszonyai, kölsönhatásuk.....	14
2.8 A katalizátor-módosító-reaktáns kölsönhatás.....	19
3. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	24
3.1 Felhasznált anyagok	24
3.2 Az α - és a β -izocinkonin előállítása.....	24
3.3 Az enantioszelektív hidrogénezés	26
3.4 Vizsgálati módszerek, készülékek	26
4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKEELÉSÜK.....	29
4.1 Új módosítók az enantioszelektív hidrogénezési reakcióban.....	29
4.2 Ecetsavban végzett vizsgálatok	29
4.2.1 Az α - és β -ICN koncentrációjának hatása.....	29
4.2.2 A hőmérséklet hatása.....	34
4.2.3 A nyomás hatása.....	36
4.2.4 Deszorpciós vizsgálatok	37
4.2.5 HPLC, HPLC-MS és ESI-MS vizsgálatok eredményei	38
4.3 Toluolban végzett redukciós vizsgálatok.....	39
4.3.1 A reakciókörülmények hatása	39
4.3.2 HPLC és HPLC-MS mérések eredményei	45
4.3.3 Módosító elegyekkel végzett mérések eredményei	48

4.4	A toluol és AcOH oldószerek összehasonlítása	49
4.5	A Pt/Al ₂ O ₃ -izocinkona katalizátorrendszeren lejátszódó enantioszelektív hidrogénezési reakciók értelmezése	52
5.	ÖSSZEFOGLALÁS	57
6.	IRODALOMJEGYZÉK.....	59
	Summary (angol nyelvű összefoglaló)	63

1. Bevezetés

Az optikailag tiszta királis anyagok előállítása egyre inkább alapkövetelmény a gyógyszeripar, az agrokémiai ipar és az élelmiszeripar területén egyaránt. Az élő szervezettel kölcsönhatásba lépve a különböző enantiomerek eltérő élettani hatást válthatnak ki. Egy ártalmatlan példa erre a limonén molekula, melynek (*R*) enantiomerje citrom, míg (*S*) enantiomerje narancs illatú. A kloramfenikol enantiomerjei közül csak egynek van antibakteriális hatása, a többi molekula hatástalan az élő szervezetre. Azonban az 1960-as években elhíresült Contergan[®] nevű gyógyszer esetén a nem kívánt enantiomer magzatkárosodást okozott azoknál, akik a terhesség kezdeti szakaszában nyugtató hatása miatt szedték a készítményt. Több ezer fogyatékos csecsemő megszületése kellett ahhoz, hogy a tudomány felismerje az enantiomer párok közötti különbségek jelentőségét, és a gyógyszerek engedélyeztetésénél előírják a hatóanyagok enantiomertisztaságát.

Mindezek indokolják azt a nagy figyelmet, amelyet az enantiomertiszta anyagok szintézismódszerei kapnak. Kétféle lehetőség létezik: racém vegyület előállítása majd segédanyaggal történő rezolválása, vagy az aszimmetrikus szintézis. A rezolválás anyagtakarékosság szempontjából nem előnyös, mert a termék felének hasznosítása további feladatot jelent, sokszor azonban ipari méretekben is gazdaságosan alkalmazható eljárás. Az aszimmetrikus szintézis feltétele, hogy az eljárás során királis környezetet biztosítsunk valamilyen vegyülettel. Homogénfázisú aszimmetrikus katalízis során a királis ligandumokat tartalmazó fémkomplex ezt a feltételt biztosítja. Ipari szempontból azonban problémát jelenthet a komplexek stabilitása, elválasztása és ára.

Sokkal előnyösebb ebből a szempontból a heterogén katalitikus aszimmetrikus szintézis, amely magában hordozza a szilárd fázisú katalízis előnyeit, enantioszelektivitást pedig a rendszerhez adagolt királis molekulával vagy királis fémkomplexek felületen rögzítésével lehet elérni. Két olyan katalizátorrendszer ismeretes, amelyekkel 95%-nál nagyobb enantiomertisztaságot kaptak. Az egyik a borkősavval és NaBr-dal módosított Raney-Ni, amellyel β -ketoészterek és β -diketonok aszimmetrikus hidrogénezése hajtható végre, a másik a cinkona alkaloidokkal módosított

hordozós Pt, amelyet először α -ketoésztereknél, de ma már egyéb aktivált ketonoknál használnak nagy enantioszelektivitás elérésére.

A módszer hatékonysága az ee (enantiomer felesleg= $100 \cdot [R] - [S] / [R] + [S]$) értékek tekintetében csaknem összemérhető az enzimkatalízissel, de itt is fellép az adott módosító-katalizátor rendszer reaktáns specifikus jellege, amely csökkenti a sok szempontból előnyös rendszerek széles körben való elterjedését.

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémia Tanszékén működő Magyar Tudományos Akadémia Organikus Katalízis Kutatócsoport 1997 óta foglalkozik a piroszőlősav-etil-észter heterogén katalitikus hidrogénezési reakciójának vizsgálatával. Ez a molekula szolgál modellvegyületként a cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátor rendszer vizsgálatára. Az enantioszelektív heterogén katalitikus eljárások kifejlesztéséhez meghatározó jelentőségű az alapkutatás jellegű feladat: az adott közel 100%-os enantioszelektivitású reakciókban a királis irányítás eredetének értelmezése, a reakcióért felelős átmeneti komplexek szerkezetének felderítése és számos, a reakcióval kapcsolatos eddig megválaszolatlan kérdés megoldása.

Célul tűztük ki a katalizátorrendszer alaposabb megismerését, eddig nem vizsgált cinkona alkaloidok királis módosítóként történő felhasználása révén, majd az ismeretek bővülésével a jelenleg is vitatott mechanisztikus kép pontosítását.

2. Irodalmi összefoglalás

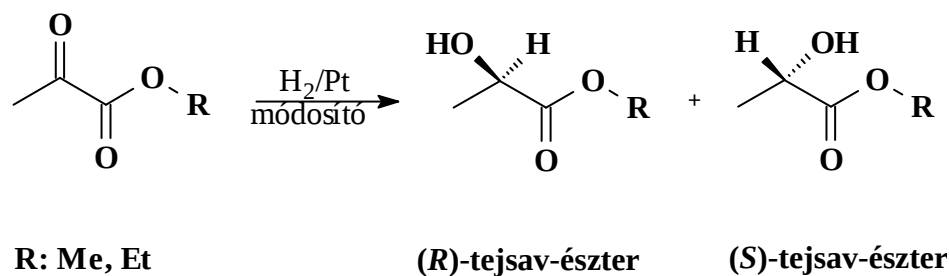
2.1 Történeti áttekintés

Az első enantioszelektív heterogén katalitikus reakciónál természetben előforduló királis anyagokat használták. 1922-ben Erlenmeyer [1] ZnO/fruktóz-katalizátor jelenlétében fahéjsav brómozását hajtotta végre és közel 50%-os optikai tisztaságot sikerült elérni. Királis anyag hordozóként való alkalmazásáról először Schwab számolt be [2,3] 1932-ben, aki racém 2-butanol dehidrogénezéséhez kvarcra felvitt Cu-, Ni-, Pd- és Pt-katalizátorokat használt, és alacsony konverziónál optikai forgatást tudott mérni (kb. 10% ee). Ez a jelenség arra utalt, hogy az egyik enantiomer átalakulása kedvezményezett. Magasabb enantiomertisztaságot (ee: 66%) értek el Akabori [4-6] és Isoda [7] által vezetett kutatócsoportok, akik benzilidén-oxazolint hidrogéneztek Pd/selyemszál-katalizátor jelenlétében.

1940-ben Nakamura [8] és később Izumi [9] királis savakat használtak Pt- és Ni-katalizátorok módosítására. Ezen kutatások vezettek az egyik leghatékonyabb katalizátorrendszer, a Ni/borkősav/NaBr rendszer felfedezéséhez, amely β -ketoészterek [10], metil-keetonok [11,12] és β -diketonok enantioszelektív hidrogénezésénél alkalmazható nagyon jó, 95% feletti enantiomer felesleggel. Ez az egyik legszélesebb körben vizsgált enantioszelektív heterogén katalitikus rendszer, megismeréséhez számos kutatócsoport hozzájárult. Optimalizálták a kísérleti körülményeket és javaslatokat tettek a reakció mechanizmusára, mely ismereteket nagy számú összefoglaló közlemény ismerteti [13-17]. Szintetikus poliaminok használatáról először Tsuboyama számolt be 1962-ben [18], az ebből kifejlesztett polipeptid katalizátorokat később kalkonok epoxidálási reakciójában alkalmazták 99%-os enantioszelektivitást is elérve. Cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátorokról először Orito és munkatársai számoltak be 1979-ben [19], amely rendszert különösen hatékonynak találták α -ketoészterek aszimmetrikus hidrogénezési reakciója esetén. Tekintettel arra, hogy munkánk során ez utóbbi rendszer vizsgálatát tűztük ki célul, részletesen csak ennek irodalma kerül bemutatásra.

2.2 Cinkona alkaloidokkal módosított platínakatalizátorok

Piroszölősav-metil-észter redukciója cinkona alkaloidokkal módosított Pt/C-katalizátoron, 70 bar H₂-nyomáson, szobahőmérsékleten 79-80% szelektivitással ment végbe [19,20] (2.1. ábra). Azóta több kutatócsoport vizsgálja a rendszert, modellreakcióként a piroszölősav-etil-észter hidrogénezését választva, hogy megmagyarázzák ilyen és hasonló katalizátorrendszerek működését [21-24].



2.1. ábra Piroszölősav-észterek redukciója

A bevezetőben már ismertetett egyik célkitűzésünk, a rendszer mechanizmusának pontosítása volt. Habár ezt a témát alaposan körbejárták az utóbbi években, nem született a reakció mechanizmusával kapcsolatos kiemelkedően új részleteket felmutató publikáció. Ebben a tekintetben a legfontosabb feladat a királis indukció eredetének tisztázása, azaz az enantioszelektivitásért felelős átmeneti komplex szerkezetének igazolása lenne. Az általunk végzett vizsgálatok eredményeinek bemutatásához elengedhetetlen, hogy röviden összefoglalva az eddigi eredményeket bemutassam.

2.3 A katalizátor

Az α -oxokarbonsav-észterek és származékaik enantioszelektív hidrogénezésére cinkona alkaloidok jelenlétében az Al₂O₃-on hordozott Pt-katalizátorok bizonyultak a leghatékonyabbnak. A két legjobb, kereskedelemben is kapható, standardnak is nevezhető katalizátor, az E4759, az Engelhard cégtől illetve a JMC 94, a Johnson Matthey cégtől. Mindkét katalizátorban a Pt diszperziója 0,2-0,3 közé esik, de az E4759 kevésbé pórusos és kisebb a pórusok mérete, míg a JMC94 nagyobb porozitású és pórusméretű [25]. Más hordozóanyagok is megfelelőek lehetnek, úgy mint a SiO₂, a

TiO₂, a CaCO₃, a C, a zeolitok [23]. Döntő szerepe van a szelektivitás szempontjából a fém diszpergáltságának. A diszperzitást széles határok között változtatva (4-50%) megállapították [26,27], hogy 3-4 nm részecskeátmérő alatt a szelektivitás jelentős mértékben lecsökken. Ennek oka még nem teljesen tisztázott, de valószínűleg kiterjedt fémfelületre van szükség a cinkona alkaloidok felületen való adszorpciójához. Természetesen nemcsak a Pt-részecskék mérete van hatással a katalizátor szelektivitására. A különböző eljárásokkal készített alumíniumoxid-hordozós Pt-katalizátorokat összehasonlítva megállapították, hogy arra hatással van a katalizátor morfológiája, az összetevők, amelyek a platina prekursorokkal kerülnek az anyagba és a redukáló ágens is [23]. Az aktivitást és a szelektivitást elsődlegesen befolyásolja a platinasó minősége, amellyel impregnálták a hordozót, majd a fémet kiredukálták a felületén. A morfológia erősen függ az előállítás módjától és a felhasználást megelőző esetleges előkezelési eljárástól [25].

Sok, a katalizátor aktivitását befolyásoló előkezelési módszer született [27]. Leghatékonyabbnak a Pt-katalizátor redukciós előkezelése, a katalizátor 300-400°C-on hidrogénatmoszférában tartása bizonyult [24]. Ez a magas hőmérsékletű előkezelés biztosítja a Pt redukciójának teljességét és a szennyeződések távozását a felületről. Az oldatban való redukció egy másik előkezelési eljárás, amely szintén kihat a katalizátor viselkedésére. A katalizátor levegővel való érintkezése egyes esetekben magasabb ee-t és nagyobb sebességi értékeket eredményezett [28]. Wells és kutatócsoportja vizsgálta több molekula (levegő, N₂O, acetilén) felületen való adszorpciójának hatását, és hasonló eredményeket kaptak [29,30]. Lehetőség a katalizátor hatékonyságának javítására az ultrahangos kezelés, melynek kidolgozására kutatócsoportunkban került sor. Többféle Pt-katalizátor esetén kipróbálták, és mind szelektivitás mind újrahasznosíthatóság szempontjából kedvező eredményeket kaptak [31,32].

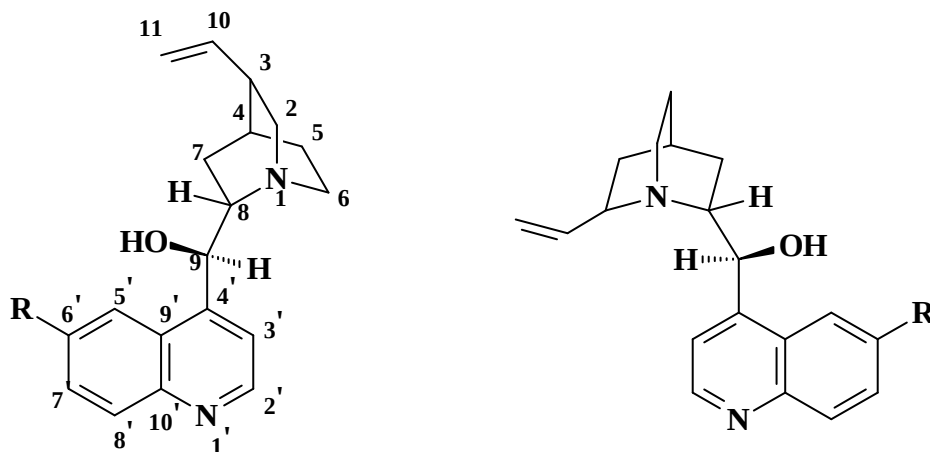
Viszonylag újszerű katalizátorok a kolloid katalizátorok, melyek érdekességére főként két magyarázat szolgálhat. Az egyik az, hogy a hordozó kiváltotta jelenségek eliminálódnak, a másik az, hogy a klasszikus hordozós katalizátorokkal összehasonlítva sokkal jobban kontrollálható a fémrészecskék morfológiája. Legtöbb esetben polivinil-pirrolidint (PVP) használtak stabilizátorként. CD-Pt-PVP katalizátoron piroszőlősav-

metil-észtert 98% enantiomerfelesleggel hidrogéneztek. Érdekes módon ennél a katalizátortípusnál a 2 nm-nél kisebb részecskeméretű minták adták a legjobb eredményeket [33] ellentétben a hordozós Pt-katalizátorokkal. A CD-Rh-PVP-kolloiddal 42% ee-t és a Pt-kolloidhoz hasonló sebességgyorsító hatást értek el piroszőlősav-etil-észter redukciójánál [34]. Ez a legjobb érték, amelyet egy nem platinakatalizátorral elértek eddig.

2.4 A módosító

A cinkona alkaloidok szerkezetileg három részre oszthatók (2.2. ábra):

- A kinolingyűrű, amely π -elektron rendszerével a platinafelületen való adszorpcióért felelős.
- Az aszimmetrikus környezet (C8 és C9 atomok konfigurációja), amely meghatározza a termék kiralitását.
- A nukleofil tulajdonságú kinuklidin N1 atom, amely közvetlen kölcsönhatásba lép a reaktánsal.



R	C8	C9		R	C8	C9	
H	(R)	(S)	Cinkonidin (CD)	H	(S)	(R)	Cinkonin (CN)
OMe	(R)	(S)	Kinin (Q)	OMe	(S)	(R)	Kinidin (QD)

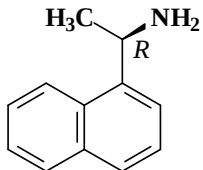
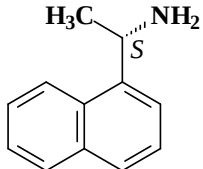
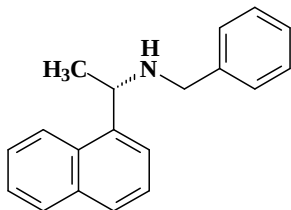
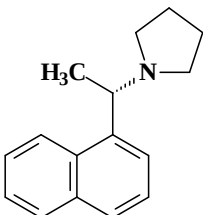
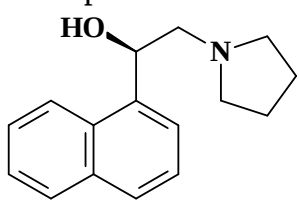
2.2. ábra A négy alapcinkona alkaloid

A négy alkaloid közül a cinkonidin (CD) és a kinin (Q) piroszőlősav-észterek hidrogénezése során mindig (R)-tejsav-észter felesleget eredményez, míg „pszeudo-

enantiomerjeik” a cinkonin (CN) és a kinidin (QN) alkalmazása (S)-tejsav-észter nagyobb mennyiségű képződéséhez vezet. A négy módosítóban összesen öt aszimmetriacentrum található (C3, C4, C8, C9 és a kinuklidin N), de közöttük eltérés csak a C8-as és C9-es centrumok abszolút konfigurációjában van. Ez azt jelenti, hogy a C8 és/vagy C9 szénatomok körül lévő szubsztituensek térbeni elhelyezkedése határozza meg a képződő termékben a kialakuló aszimmetriacentrum konfigurációját. Valamennyi módosító molekulának van reakciósebesség-növelő hatása, de a négy cinkona alkaloid és származékai között jelentős az eltérés.

A különböző kutatócsoportok komoly erőfeszítéseket tettek arra, hogy megismerjék a királis módosítók szerepét. Három különböző kutatási stratégiát alkalmaztak. Egyrészt természetes eredetű királis vegyületeket próbáltak ki empirikus módon, mérsékelt sikereket elérve. Kodeinnel, sztrichninnel és brucinnal mindössze 2-12% optikai tisztaságot értek el [35], dihidrovinpocetinnel pedig 30% ee-t [36], de még ez is jelentősen elmarad a cinkona alkaloidokkal elért legjobb értékek mögött (95% vagy annál magasabb ee értékek).

Másik kutatási irány az egyszerűbb királis amino-alkohol és amino-észter módosítók (2.3. ábra) kipróbálása. Ezen vizsgálatoknak a cinkona alkaloidok egyes elemeinek az enantioszelektív hidrogénezési reakció során betöltött szerepének megismerésében van jelentősége [37,38]. Megállapították, hogy valamennyi hatékony módosító tartalmaz az aszimmetrikus környezetet biztosító királis centrumhoz képest α vagy β helyzetben egy tercier vagy szekunder N-atomot [39]. Közvetett bizonyítékot kaptak arra nézve is, hogy a módosító molekula Pt-felületen való adszorpciójáért a kiterjedt aromás elektronrendszer a felelős, nem pedig a kinolin gyűrűben található nemkötő elektrópárt tartalmazó N, hiszen az előállított hatékony módosítók legtöbbször a kinolinvázat naftalinnal helyettesítették.

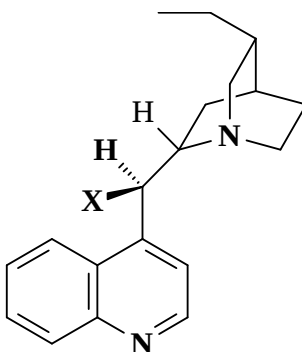
Módosító	Nyomás (bar)	Konverzió (%)	ee (%)
 (<i>R</i>)-1-(1-naftil)-etilamin	75 25	48 54	51 (<i>R</i>) 55 (<i>R</i>)
 (<i>S</i>)-1-(1-naftil)-etilamin	75 25	52 59	53 (<i>S</i>) 58 (<i>S</i>)
 (<i>S</i>)- <i>N</i> -benzil-1-(1-naftil)-etilamin	75 25	33 47	34 (<i>S</i>) 45 (<i>S</i>)
 (<i>S</i>)- <i>N</i> -[1-(1-naftil)-etil]-pirrolidin	75 25	19 53	19 (<i>S</i>) 45 (<i>S</i>)
 (<i>R</i>)- <i>N</i> -[2-(1-naftil)-2-hidroxietyl]-pirrolidin	1-10	48	75 (<i>R</i>)

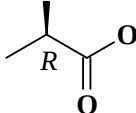
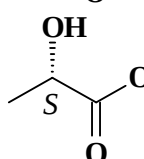
2.3. ábra A cinkona alkaloidokhoz hasonló, de egyszerűbb szerkezetű új módosító molekulák és a velük elért legjobb szelektivitási eredmények az EtPy hidrogénezésében

A jól működő cinkona alkaloidokon elvégzett módosításokkal is a reakció pontosabb megismerésére törekedtek [40]. Ez a harmadik kutatási irány. Változtatásokat

az alapmolekula három pontján hajtottak végre: C9-es szénatomon, a kinolinvázon és a kinuklidingyűrűn.

A C9-es szénatomon kétféle módosítás következményeit vizsgálták. A DHCD OH-csoportját viszonylag kis szubsztituensre cserélve nem változott a szelektivitás iránya, de az ee-érték nagysága igen. Az ilyen típusú módosítások közé tartozott az OH-csoport cseréje (2.4. ábra 1-4.), éteresítése (2.4. ábra 5.) és észteresítése (2.4. ábra 6-8.). Bürgi és munkatársai 9-deoxi-CD-nel 57% enantioszelektivitást értek el [40]. A vizsgált reakciókörülmények között valamennyi származék esetén ee csökkenést tapasztaltak kivéve a 9-O-Me-DHCD-t és a AcO-DHCD-t. További kiralitás savval történő észteresítés nem befolyásolta az enantioszelektivitást [40].

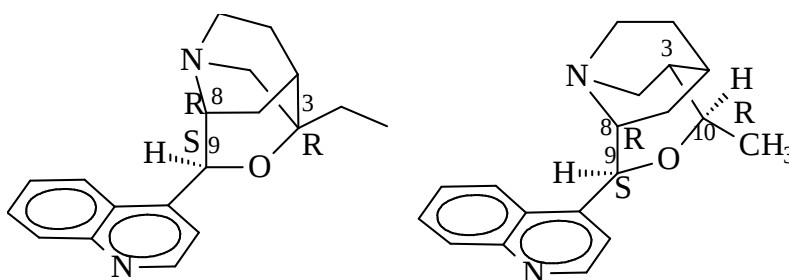


	Módosító	X	AcOH-ban (R)-EtLt	EtOH-ban (R)-EtLt
1.	9-deoxi-DHCD	H	57	
2.	9-Cl-9-deoxi-DHCD	Cl	44	37
3.	9-F-9-deoxi-DHCD	F	10	13
4.	9-NH ₂ -9-deoxi-DHCD	NH₂	8	4
5.	9-O-Me-DHCD	MeO	93	70
6.	9-O-Ac-DHCD	AcO	67	54
7.	9-O-(R)-Lac-DHCD		44	43
8.	9-O-(S)-Lac-DHCD		46	44

2.4. ábra. C9-es szénatomon végzett módosítások [44]

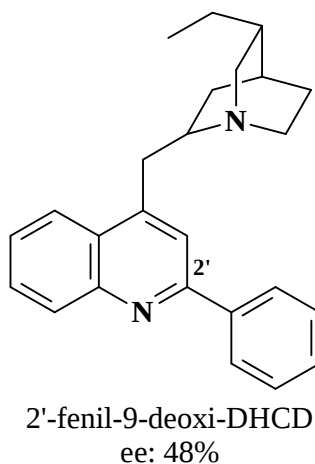
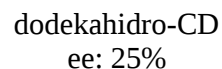
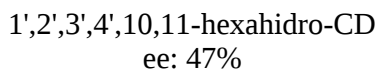
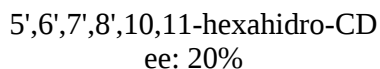
Néhány esetben, a feleslegben képződő enantiomer abszolút konfigurációja ugyan kismértékben, de eltért attól, amit a beépített cinkonarészek abszolút konfigurációja alapján vártak, különösen a QD származékok esetén. Ezeknél a módosítóknál az ee-érték nagysága, és a szelektivitás iránya is jelentős oldószerfüggést mutatott [44].

Bár a legtöbb, a mechanizmus megismerése érdekében végrehajtott átalakítást cinkonidinen hajtották végre, itt kell említést tenni a kutatócsoportunkban folyó vizsgálatokról. Cinkoninból kiindulva állítottak elő α - és β -izocinkonint (2.5. ábra), melyekben a C9-es hidroxilcsoport oxigénatomja és a kinuklidin gyűrűhöz kapcsolódó C10, illetve a kinuklidin gyűrű C3 atomja között alakítottak ki kötést. Az újonnan kialakított 7 illetve 6 tagú gyűrűk megléte merevvé teszi a molekulákat a kiindulási cinkoninhoz képest. E molekulákat módosítóként kutatócsoportunkban próbálták ki az Orito reakcióban, és viszonylag magas (70% és 41%) szelektivitási értékeket értek el [41,42].

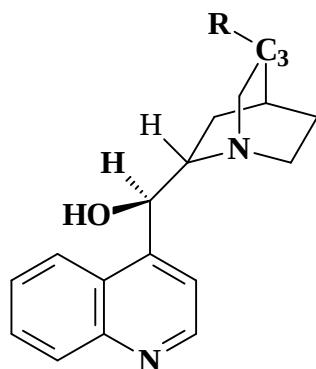


2.5. ábra β - és α -izocinkonin szerkezete

A kinolinvázon végzett változtatás keretein belül a részben, vagy teljesen hidrogénezett származékokat próbálták ki [44] módosítóként, ugyanis a redukciós reakciók körülményei között csaknem mindig képződnek ezek a cinkonaszármazékok. Szinte kivétel nélkül azt tapasztalták, hogy ez a változtatás ee csökkenést eredményez. A csökkenés kifejezettebb volt, amikor a homoaromás gyűrű hidrogéneződött, vagy amikor a kinolin már teljesen telítetté vált. Vorlop és munkatársai azt tapasztalták [43], hogy a kinolingyűrű hidrogéneződése a tesztreakció 70%-os konverziója után válik erőteljesebbé.



11



R	(R)-EtLt (%)
Br	60
Br	
OHC—	40
AcOCH ₂ —	72
HOCH ₂ —	60

2.7. ábra A kinuklidingyűrűn végzett módosítások

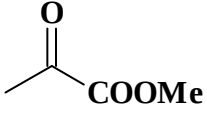
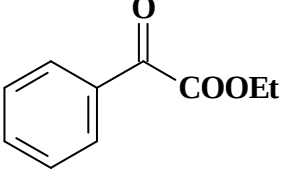
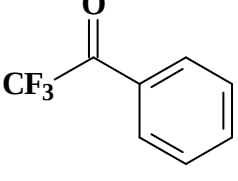
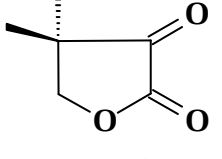
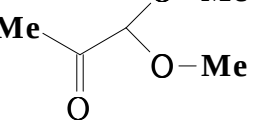
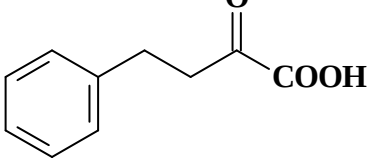
Összefoglalva, a cinkona alkaloidokkal és származékaikkal, valamint szerkezetileg hasonló molekulákkal elvégzett vizsgálatok alapján elmondható:

- (a) a C9-es szénatom szubsztituenseinek módosítása általában alacsonyabb ee-t eredményez, de a szelektivitás iránya nem változik,
- (b) a kinolinrész hidrogénezése csökkenti az enantioszelektivitást, azáltal, hogy az adszorpció erőssége csökken,
- (c) a kinuklidin nitrogén alkilezése az ee teljes megszűnését eredményezi,
- (d) a C3-as szénatomhoz kapcsolódó szubsztituens hatással van az enantioszelektivitás nagyságára.

2.5 A reaktáns

A heterogén fázisú aszimmetrikus hidrogénezés széleskörű alkalmazhatóságának egyik korlátja a katalizátorrendszer reaktáns specifikus jellege. Sok kutatócsoport foglalkozott olyan vegyületek, vegyületcsoportok vizsgálatával, amelyeknél szintén jó eredménnyel alkalmazhatóak a már ismert rendszerek. A Pt/Al₂O₃-cinkona alkaloid rendszer legjobb szelektivitással α -ketoésztereknél és α -ketosavaknál alkalmazható. Az előbbi vegyületcsoport tagja a modellvegyületként gyakran alkalmazott és igen széles körben vizsgált EtPy. Az irodalomban leírtak szerint jól hidrogénezhetők még: az α -ketolaktonok, a lineáris és ciklusos ketoamidok, az α,α,α -trifluormetil-ketonok, az α -

ketoacetálok, a 2,4-dioxokarbonsav-észterek valamint az α -diketonok [10,45]. Néhány, az irodalomban fellelhető példát a 2.8. ábra szemléltet.

Reaktáns	ee (%)	Katalizátor, módosító, oldószer, reakciókörülmények
	98	Pt-kolloid, CD, ecetsav 40 bar, 25°C
	98 [46]	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E4759), HCD, ecetsav/ toluol keverék 1 bar, 0°C
	92 [47]	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E4759), CD, toluol 10 bar, 0°C
	79 [48]	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E4759), HCD, toluol 70 bar, 13°C
	93 [49]	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E4759), CD, ecetsav, 1 bar, 20 °C
	85 [26]	Pt/Al ₂ O ₃ , 9-O-Me-DHCD, etanol/víz=9/1 100 bar, 20-30°C

2.8. ábra Jó enantioszelektivitással hidrogénezhető reaktánsok, mellettük az optimális körülmények

2.6 Az oldószer

Az aszimmetrikus hidrogézés közegként használt oldószerben mind a módosítónak, mind a reaktánsnak oldódnia kell, de csak kismértékben kell kölcsönhatásba lépnie a katalizátorral és a reakcióban részt vevő molekulákkal. A

reakció komponenseivel való kölcsönhatása jelentős befolyással van a reakció menetére. Sajnos kevés ismeret áll rendelkezésre ezzel kapcsolatban így nehéz megmagyarázni a különböző oldószerek hatását. Nagy számú vizsgálat után azt találták, hogy mind az ee, mind a reakciósebesség csökken az oldószer polaritásának növekedésével [50]. Jó enantioszelektivitási értékeket kaptak enyhén poláris oldószerekben. Érdekes módon a primer alkoholok is viszonylag jó eredményt adtak, annak ellenére, hogy reakcióba lépnek az EtPy-vel a megfelelő hemiketált adva [51]. Mindezek ellenére a legjobb ee értéket (95%) ecetsavban érték el (*R*)-EtLt előállításakor. A 2-oxo-glutársav vizes közegű enantioszelektív hidrogénezése során is sikerült igen magas optikai tisztasággal kapni az (*R*)-2-hidroxi-dikarbonsavat [52]. NMR vizsgálatok azt mutatták, hogy ecetsav jelenlétében a kinuklidin N protonált formában van jelen, ezzel elősegítve a módosító és a reaktáns közötti kölcsönhatás létrejöttét, ami döntő az enantioszelektivitás szempontjából.

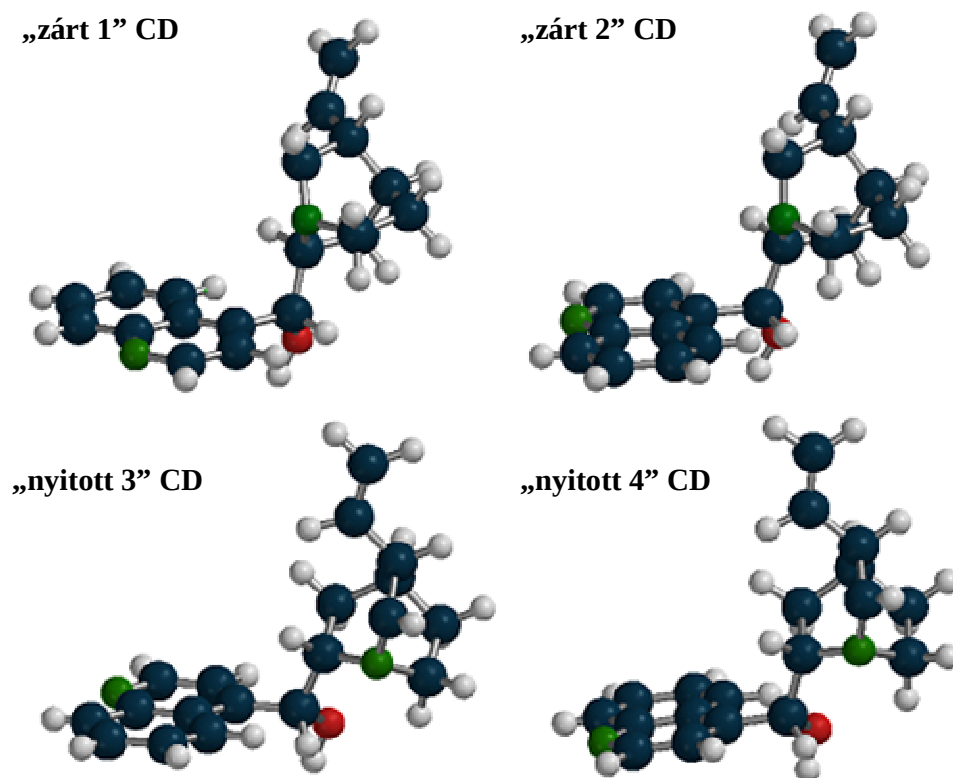
Kipróbálták a szuperkritikus CO₂-t és etánt is a reakció közegeként [53]. Szuperkritikus etán esetén a EtPy (*R*)-EtLt-á való átalakulása CD módosító jelenlétében nagyobb sebességgel játszódott le anélkül, hogy a szelektivitás csökkent volna. Másik nagy előnye ennek a rendszernek az, hogy a magas ee-érték nagy α -ketoészter/katalizátor arány mellett is megmaradt. A szuperkritikus CO₂ nem volt előnyös oldószere a reakciónak a katalizátor deaktiválódása miatt, amit valószínűleg a CO₂-ből a redukció körülményei között képződő katalizátormérgek okoznak.

2.7 A cinkona alkaloidok és a piroszölősav-észterek konformációs viszonyai, kölcsönhatásuk

A bevezetésben ismertetett célok közül a legfontosabb a reakció menetének pontos megismerése. Ahhoz, hogy teljes képet kapjunk a reakció során végbemenő átalakulásokról, fontos tudni, hogy a reaktánsok hogyan viselkednek az átalakulás körülményei között.

A cinkona alkaloidok konformációs viselkedése igen változatos. A legfontosabb szabadsági fokok a C3'-C4'-C9-C8 illetve a C4'-C9-C8-N1 atomok által meghatározott torziós szögek. Ezek alapján a leggyakrabban előforduló konformerek nyitott illetve zárt

állásúak lehetnek. Nyitott állásnál a két nitrogén egymástól távol helyezkedik el, míg zárt állásnál egymás felé mutatnak és viszonylag közel állnak. A négy, szobahőmérsékleten leggyakrabban előforduló cinkonidin konformer a 2.9. ábrán látható.



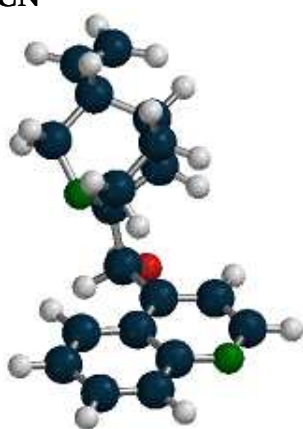
2.9. ábra A cinkonidin legstabilabb konformációi oldatban

NMR vizsgálatokkal megállapították, hogy az egyes konformerek gyakorisága különböző oldószerekben eltérő [54]. Erős összefüggést találtak a konformerek közötti megoszlás és az oldószer polaritása között, amelyet azonban jelentősen befolyásolhatnak bizonyos speciális kémiai kölcsönhatások (pl.: alkoholokban hidrogénhidak).

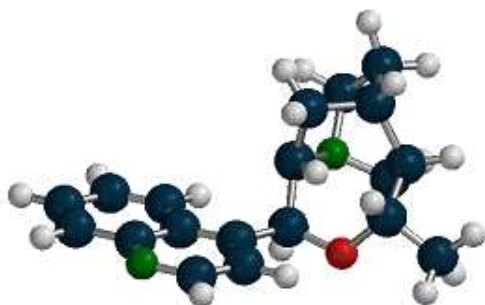
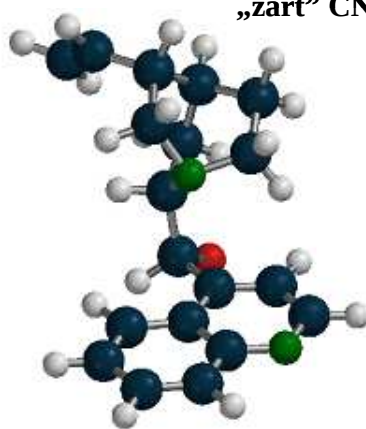
Különböző polaritású oldószerekben elvégzett NMR vizsgálatok, valamint azokkal jó egyezést mutató *ab initio* számítások alapján arra a következtetésre jutottak, hogy apoláris oldószerekben az úgynevezett „nyitott 3” konformer stabilitása a legnagyobb (aránya 60-70%). Nagyobb polaritású oldószerekben a „zárt 1” és a „zárt 2” stabilitása megnő a „nyitott 3”-as formáéhoz képest, aminek a fő oka az, hogy a zárt

konformációk nagyobb dipólus momentummal rendelkeznek. Arányuk poláris oldószerekben eléri az 50%-ot. Az egyes konformerek stabilitásában fellépő oldószerfüggés vizsgálatának jelentőségét az aktivált ketonokkal elvégzett hidrogénezési reakciók támasztják alá. A kapott szelektivitási értékek és a „nyitott 3” konformer stabilitása között összefüggést tapasztaltak. Azok az oldószerek bizonyultak a legjobb közegnek, amelyekben a módosító ezen formája volt a legnagyobb arányban jelen. Ez alátámasztja azt a feltevést, hogy ennek a konformernek van döntő szerepe az enantioszelektivitási effektus kiváltásában.

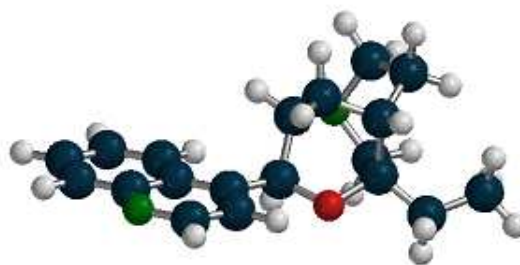
„nyitott” CN



„zárt” CN



α-ICN



β-ICN

2.10. ábra A cinkonin legstabilabb nyitott és zárt konformációja valamint az izocinkonin származékok „nyitott” konformációi

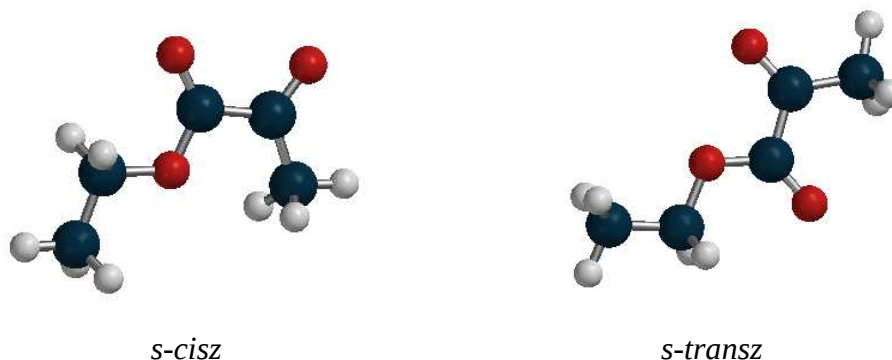
A cinkonin legstabilabb nyitott és zárt konformációját (2.10. ábra) számításokkal határozták meg [55]. A kutatócsoportunk által vizsgált izocinkonin származékok merev szerkezetűek, mivel az alap cinkonákkal szemben ezekben a molekulákban a C4'-C9

kötés körüli rotáció gátolt. Szerkezeti vizsgálatok után megállapították [56,57], hogy ezek a módosítók csak „nyitott 3” állásban létezhetnek (10. ábra).

Másik, a reakció menetére ható tényező a módosító molekula adszorpciója a katalizátor felületén. Mint a módosítókkal foglalkozó fejezetben már szó volt róla, gyakorlatilag tényként fogadható el, hogy kis felületi borítottság esetén a módosító a platinafelülettel párhuzamosan adszorbeálódik az aromás π -elektronrendszeren keresztül. Ezt támasztják még alá H/D kicserélődési kísérletek [58], és a 2'-fenil-9-deoxi-10,11-dihidrocinkonidinnel és a 9-deoxi-10,11-dihidrocinkonidinnel végzett összehasonlító mérések [40].

Az aszimmetrikus hidrogénezések során a módosító molekula mellett a reaktánsok konformációs és adszorpciós viselkedése is befolyásolja az enantioszelektivitást, ezért az átalakítandó molekula ilyen tulajdonságaival is részletesebben kell foglalkozni.

Konformációs viselkedést vizsgálva megállapították, hogy az EtPy *s-cisz*- és az *s-transz*-konformációban (2.11. ábra) egyaránt előfordulnak [57].



2.11. ábra Az EtPy konformerjei

Oldatban a két konformer könnyen átalakulhat egymásba az O=C-C=O kötés körüli elfordulással, mivel a két állás közötti energiakülönbség igen kicsi. Szobahőmérsékleten mindkét konformer jelen van, de apoláris oldószerekben az *s-transz*-EtPy jelenléte domináns. Poláris oldószerekben azonban az *s-cisz*-EtPy és az *s-transz*-EtPy mennyisége összemérhető. Az *s-cisz*-EtPy stabilitása az oldószer polaritásával növekszik, mert magasabb dipólus-momentummal rendelkezik, mint az *s-transz*-forma. A konformerek

aránya és az oldószer dielektromos állandója közötti kapcsolatot Baiker és kutatócsoportja szám adatokkal is igazolta [59] (2.1. táblázat).

2.1. táblázat A konformerek aránya és az oldószer dielektromos állandója közötti kapcsolat

Dielektromos állandó	ΔE (kcal/mol) [$\Delta E = E(s\text{-}cisz) - E(s\text{-}transz)$]	% <i>s-transz</i>
1,0	1,62	93,9
2,2	1,03	85,0
8,9	0,42	66,9
37,5	0,22	59,0

A reaktáns adszorpciója szerepet játszik a módosítóval kialakított átmeneti komplex létrejöttében. Az adszorpció kétféle módon történhet. Az egyik lehetőség, ha a karbonilcsoportok oxigénjeinek nemkötő elektronpárjai lépnek kölcsönhatásba a Pt-felülettel. Ekkor a molekula a katalizátorra merőlegesen, vagy szöget bezárva helyezkedik el. A másik lehetőség, ha a π -kötések részvételével alakul ki a kapcsolat, és a reaktáns a Pt-felülettel párhuzamosan áll. A felületen való elhelyezkedést többféle nagyműszeres technikával próbálták tanulmányozni. Az EtPy Pt(111) felületen való adszorpciójáról XPS és UPS vizsgálatok szolgáltatottak újabb ismereteket [60]. Teljesen telített, kemisorbeált réteg esetén, a nemkötő elektronpáron keresztüli adszorpció a jellemző. *In situ* XANES spektroszkópiai vizsgálatokat is végrehajtottak, ezzel a módszerrel hidrogén hiányában és jelenlétében egyaránt közvetlen adatokat kaptak az adszorbeált reaktáns orientációjáról [61]. Megállapították, hogy a EtPy különböző módon adszorbeált formája van jelen a hidrogén és a reaktáns nyomásától függően. Hidrogén hiányában a kemisorbeált molekula a felülethez viszonyítva 72°-os szöget zár be, az oxigén nemkötő elektronjaival a felület felé mutatva. Hidrogén jelenlétében a felülettel bezárt szög nagysága 58°-ra csökken. Ez a változás adódhat a kétféle módon adszorbeálódott reaktánsok mennyiségének megváltozásából, vagy a nemkötő elektronpáron át való adszorbeálódás geometriájának megváltozásából. Végül meg kell említeni, hogy a modellvegyület adszorpcióját a molekula geometriája (*cisz* vagy *transz* állás) is befolyásolja.

Ezek az eredmények közel sem tekinthetők teljesnek és átfogónak, mert még sok paraméter (felületi telítettség, hőmérséklet, egyéb, már adszorbeált részecskék jelenléte) figyelembevétele lenne ehhez szükséges. A hidrogénezési reakció megismerésének következő lépése a reakció során, a reaktánsok között kialakuló kölcsönhatások áttekintése.

2.8 A katalizátor-módosító-reaktáns kölcsönhatás

Ahogy már a bevezetőben is említettem, az EtPy aszimmetrikus hidrogénezése egyike az igen nagy enantioszelektivitással lejáró heterogén katalitikus hidrogénezéseknek. Az Orito-féle rendszer felismerése óta széles körű vizsgálatok folytak, és folynak jelenleg is a reakció mechanizmusának feltérképezésére, pontosítására. A felállítandó mechanizmusnak a következő kísérleti eredményeket kellene értelmezni [62]:

- (a) az elért nagy szelektivitás mellett a katalizátorrendszer jelenlétében végrehajtott reakciók sebessége jelentősen (akár 20-100-szorosra) megnőtt [63] a módosító hiányában végrehajtott reakciókéhez képest ;
- (b) a kinuklidin nitrogén alkilezése a szelektivitás teljes megszűnését eredményezi, míg a C9-es szénatomhoz kapcsolódó oxigén atom csak másodlagos szerepet játszik a reaktánsal kialakuló kölcsönhatásban;
- (c) a C8-as és C9-es szénatomok kiralitásának megváltozásával a feleslegben képződő enantiomer kiralitása is megváltozik [19,64], és az oldószerek igen erőteljes befolyásoló hatással bírnak az ilyen típusú reakciókra [19,27].

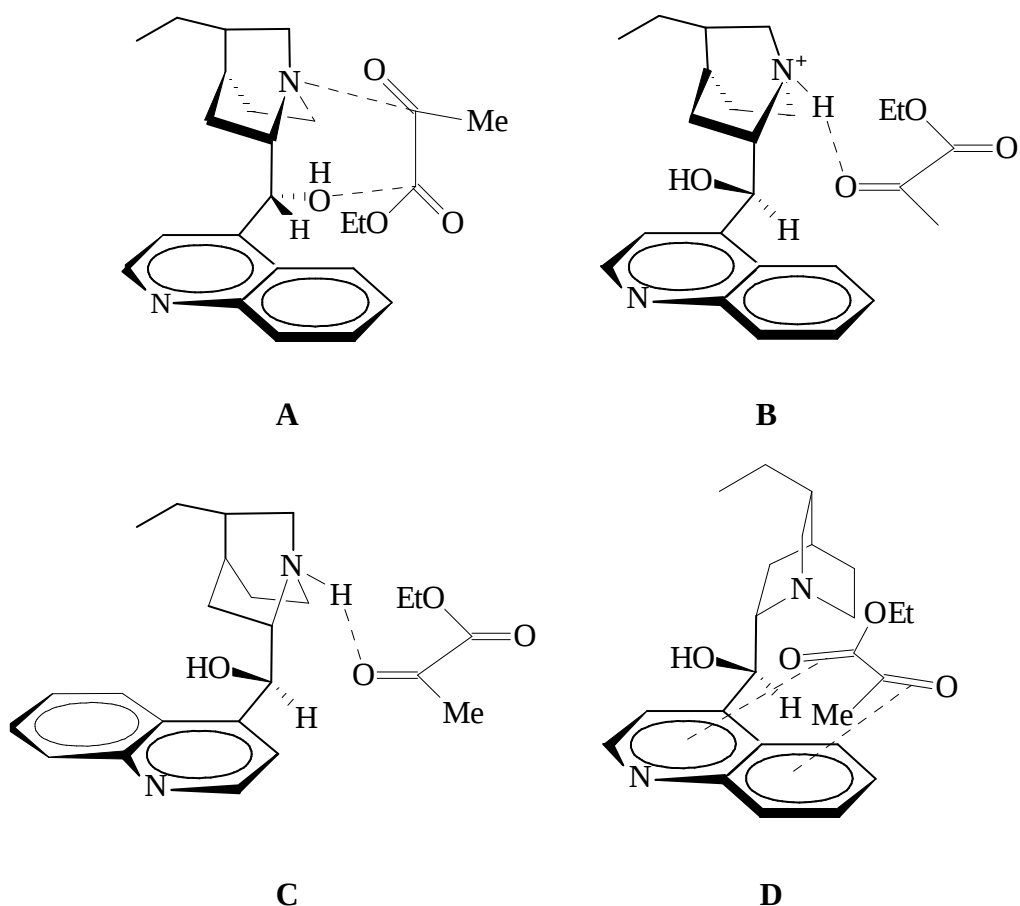
A legtöbb kutató egyetért abban, hogy a nagymértékű reakciósebesség növekedés és az enantioszelekció szoros kapcsolatban álló jelenségek, a kiváltó tényező közös, valamint abban, hogy a módosító molekula és a reaktáns között nagyon speciális kölcsönhatásoknak kell fellépnie ahhoz, hogy ilyen nagymértékű legyen a szelektivitás. Az első magyarázatok alapjául kinetikai mérések szolgáltak. Ezek a modellek két egyensúlyban lévő, párhuzamosan lejáró reakciót javasoltak, ahol az egyik lassú, racém termék képződésével járó reakció, a másik pedig gyors enantioszelektív reakció [65].

Molekuláris szempontokat figyelembe véve az első elképzelést Wells és kutatócsoportja közölte 1990-ben [66,67]. Javaslatuk szerint az enantioszelekció abból adódik, hogy a cinkona alkaloidok, a kinolin gyűrűn keresztül rendezetten adszorbeálódnak a platina felületen oly módon, hogy a szabadon maradt helyekre a piroszőlősav-metil-észter csak egyféleképpen adszorbeálódhat és hidrogéneződve csak *R*- vagy *S*-EtLt-ot ad, attól függően, hogy a módosításhoz mely alkaloidot alkalmazták. Ez az úgynevezett templátmodell, amely a *módosított katalizátor* típusú modellek közé sorolható. Későbbiekben, amikor felismerték a kinuklidin nitrogén jelentőségét [17], a modellt továbbfejlesztették oly módon, hogy a kiindulási molekula adszorpciója során a karbonilcsoport a kinuklidin nitrogén közelébe kerül és hidrogénhíd kötést kialakítva stabilizálja a félig hidrogénezett köztiterméket [68].

A templátmodellel ellentétben a további javasolt mechanizmusokban a királis indukció bekövetkeztét döntően a módosító és a szubsztrát között kialakuló 1:1 komplex létrejöttével magyarázták.

Augustine és munkatársai szerint [69, 28] a cinkonidin kétféleképpen adszorbeálódhat a Pt-felületen. A kinolingyűrű π -elektronrendszerén keresztül, a felülettel párhuzamosan, Pt csúcsatomok közelében, ezzel biztosítva az aktív katalizátorhely számára a királis környezetet amely (*S*)-EtLt képződését eredményezné, vagy a kinolingyűrű nitrogénjén keresztül, amikor a módosító a felületre merőlegesen helyezkedik el. Véleményük szerint ez a második adszorpciós mód teszi csak lehetővé a kiralitás átadását az adatomon elhelyezkedő reaktáns számára, ily módon képződhet az (*R*)-EtLt felesleg. Feltételezésük szerint az adszorbeálódott módosító kinuklidin nitrogén atomján levő nemkötő elektronpár és a szubsztrátum elektronhiányos karbonil szénatomja között, valamint a C9-es hidroxilcsoport oxigénje és az észter-csoport karbonil szene között hidrogénhidas kötés alakul ki (2.12. ábra **A**). Az így létrejövő átmeneti komplexben egy hatos gyűrű stabilizálja a piroszőlősav-metil-észtert a szelektivitás eléréséhez szükséges geometriában. Egy hidrogén felvétele után hasonló szerkezet alakul ki, de ebben az esetben a kinuklidin nitrogén és a karbonilcsoportból újonnan kialakult hidroxilcsoport között jön létre hidrogénhíd-kötés.

Az Augustine-modell tehát azonos súlyúnak tekinti a kinuklidin nitrogén és a C9-es hidroxilcsoport által kialakított kölcsönhatásokat, ami ellentmond a kísérleti eredménynek, mely szerint a 9-deoxi-CD-nel is 57%-os szelektivitást értek el [25].



2.12. ábra A DHCD-EtPy átmeneti komplexek szerkezete (**A** és **B** szerkezeteknél a DHCD „nyitott 3”, **C** esetén „nyitott 4” míg **D** modellben „zárt” konformációban szerepel)

A legtöbb kísérleti eredményt magyarázó modellt Baiker és munkatársai tették közzé. Az általuk ismertetett elmélet szerint a cinkonidin a platinafelülettel párhuzamosan adszorbeálódik „nyitott3” konformációban az aromás kinolin gyűrű π -elektronrendszerén keresztül és a reaktáns a katalizátor felőli oldalról hidrogéneződik. Ez az adszorpciós mód lehetővé teszi a kinulidin nitrogén kölcsönhatását a szubsztrát α -karbonil csoportjával. A nitrogén nemkötő elektronpárja révén mint nukleofil, illetve

protonálódása után mint elektrofil centrum vehet részt a gyenge másodrendű kötés kialakításában. Kvantumkémiai, *ab initio* és szemiempirikus technikákat alkalmazva [70,71,72] számításokat végeztek a módosító és a reaktáns molekula között kialakuló átmeneti komplex szerkezetének és stabilitásának jellemzésére. A számítások, a kísérleti eredményekkel összhangban azt mutatták, hogy a módosítóban található C8-C9 sztereokémiai centrumok kiralitásának megváltozása a feleslegben képződő termék kiralitásának megváltozásához vezet, valamint azt, hogy az átmeneti komplexben a szubsztrát a módosítóhoz egy N-H-O kötésen keresztül kapcsolódik (2.12. ábra **B**). Protikus oldószerekben a protonált kinuklidin nitrogén és az α -karbonilcsoport oxigénje között jön létre a kötés. Aprotikus oldószer alkalmazása esetén (pl. toluol) szintén ilyen szerkezetű az átmeneti komplex, de ekkor a félig hidrogénezett piroszölősav-észter vesz részt a komplex kialakításában.

Az (*R*)-laktát képződéséhez vezető átmeneti komplexben a kiindulási vegyület mindkét karbonil csoportja a felülettel párhuzamosan helyezkedik el biztosítva az optimális adszorpció lehetőségét. Ez az adszorpciós mód az (*S*)-laktátot eredményező komplexben sztérikusan gátolt [55].

Blaser és kutatócsoportja szintén a felületen kialakuló átmeneti komplex elméletét fogadta el, de az előbbiekkal ellentétben szerintük ebben az enantioszelektivitásért felelős egységben a DHCD úgynevezett „syn open” konformációban szerepel („nyitott 4” a 2.9. ábrán). Ennél a konformációnál a kinolinváz benzolgyűrűje a C9-es szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoport felől helyezkedik el (2.12. ábra **C**).

Egy, az eddigiektől jelentősen eltérő javaslat a Margitfalvi és munkatársai által kidolgozott modell [73,74], amely *módosított szubsztrát* jelenlétét tételezi fel. Ez a modell az úgynevezett „shielding effect”-en, az árnyékoló hatáson alapul (2.12. ábra **D**). E szerint a EtPy oldatban képez komplexet a zárt konformációban jelen lévő módosítóval, ezzel leárnyékolva a reakcióba lépő észter egyik oldalát, és ez az aktivált komplex a szabadon maradt oldal felől hidrogéneződik.

Nincs azonban olyan közvetlen kísérleti eredmény, amely bizonyítaná, hogy a királis hidrogénezés során a katalizátor felületén kialakuló 1:1 átmeneti komplexben a cinkona alkaloid nyitott vagy zárt konformációban létezik, mivel ezt az intermediert még

nem sikerült izolálni. Indirekt kísérleti vizsgálatok és számítások arra utalnak, hogy legvalószínűbb az „nyitott 3” konformáció. A kutatócsoportunkban kipróbált izocinkonák ezt a feltételezést támasztották alá [41].

3. Kísérleti rész

3.1 Felhasznált anyagok

A hidrogénezésekhez az irodalmi adatok alapján leggyakrabban használt Engelhard 4759 jelű Al_2O_3 -hordozós platinakatalizátort (E4759) használtuk redukciós előkezelés után, maximum három napig. Reduktív előkezelés a következőképpen zajlott [75]: a katalizátort állóágyas reaktorban, héliumáramban 673 K-re melegítettük, majd 30 ml/perc sebességgel áramló hidrogénben 100 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk, hidrogénáramban lehűtöttük, végül 30 percig héliummal öblítettük.

Az oldószerek (ecetsav, toluol) Fluka (Busch, Svájc) termékek voltak, tisztaságuk minimum 99,5%.

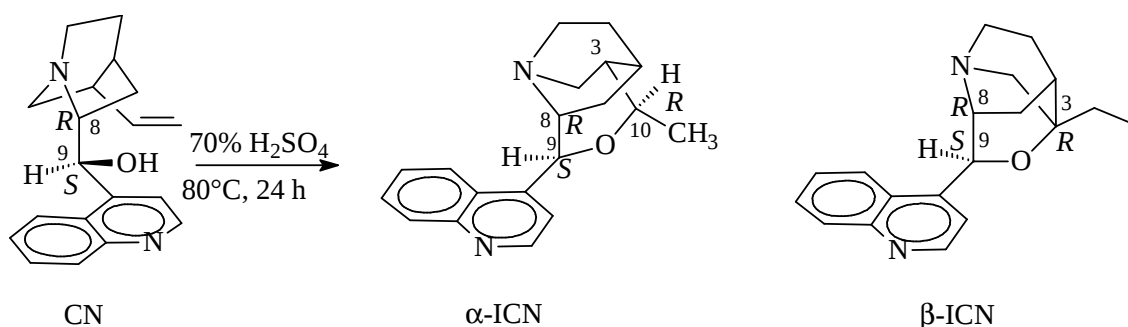
A cinkonidin, cinkonin, kinin és kinidin módosítók Fluka gyártmányok voltak, melyeket további tisztítás nélkül használtunk fel (minimális tisztaságuk minimum 98%). Az α -izocinkonin és a β -izocinkonin előállítására cinkoninból kiindulva laborunkban került sor [76]. A reaktánsként felhasznált EtPy szintén Fluka gyártmány, reakcióba vitele előtt desztillációval tisztítottuk (tisztaság 99,5%).

3.2 Az α - és a β -izocinkonin előállítása

A két vegyület régóta ismert az irodalomban [77], bár szerkezetüket illetően nem volt egységes álláspont. A szerkezet pontos meghatározásának céljából 1966-tól végeztek IR és NMR méréseket [78,79], de pontos szerkezetüket és konformációjukat csak az utóbbi években állapították meg [80,81].

Előállításukra különböző módszereket írtak le. Kísérleteink során úgy találtuk, hogy a β -izocinkonin előállítására leírt módszer [76] kis változtatással alkalmas mindkét izomer szintézisére (3.1. ábra). Elkészítettük 5 g (17 mmol) cinkonint (Fluka 27370) oldottunk 30 ml 70%-os kénsavban, majd az oldatot 70-80 °C-on kevertük 24 órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet lehűtöttük, ammónium-hidroxiddal kilúgosítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, majd vízmentes etanolban oldottuk. Az oldhatatlan szervesetlen sót eltávolítottuk, a szűrletet újra bepároltuk és az eljárást megismételtük. A kapott nyers reakciótermék a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint a két izocinkonin mellett

el nem reagált cinkonint és több, kisebb mennyiségben jelenlévő és nem azonosított vegyületet tartalmazott.



3.1. ábra Az α - és β -izocinkonin előállításának reakciósémája

A tiszta izocinkoninok kinyerését többszöri oszlopkromatográfiás elválasztással valósítottuk meg (Fluka 60741 Silicagel 60 oszlop, az eluens összetétele: toluol/etil-acetát/dietil-amin=7/2/1). A kinyert izocinkoninok jellemző fizikai adatait a 3.1. táblázat foglalja össze. A kapott termékek 100%-os tisztaságát HPLC és ESI-MS mérésekkel igazoltuk. A ^1H -NMR és ^{13}C -NMR (Bruker DRX 500, CDCl_3 , 500 és 125,8 MHz) spektrumok eltolódási értékei jó egyezést mutattak az irodalmi adatokkal.

3.1. táblázat Az α -ICN β -ICN előállításának néhány jellemző adata

	α -ICN		β -ICN	
	mért	irodalmi	mért	irodalmi
Olvadáspont ($^\circ\text{C}$)	125-127	130 [82]	128-129	127 [83]
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	+63	+51,8 [82]	-60	-60,7 [83]
96% etanol, c = 1				
R_f				
Szilikagél lap, eluens: toluol/etil-acetát/dietil-amin=7/2/1	0,56		0,5	
Kitermelés (%)	15		8,6	

3.3 Az enantioszelektív hidrogénezés

A hidrogénezéseket sztatikus reaktorban légköri nyomáson, illetve nyomás alatt, teflonbetétes rozsdamentes acél autoklávban végeztük. A katalizátort (25 mg vagy 50 mg) és az oldószert (2 vagy 4 ml) tartalmazó reakcióedényt a légköri nyomáson végzett méréseknél 15 percen keresztül áramló hidrogénnel oxigénmentesítettük, a nyomás alatt végzett vizsgálatok esetén pedig az autoklávot négyszer hidrogénnel átöblítettük, majd feltöltöttük a reakciónak megfelelő nyomásra. A katalitikus rendszer aktiválása keverés (1200 rpm) mellett 30 percen keresztül történt hidrogén jelenlétében. Ezután számított mennyiségű módosítót adtunk a rendszerhez, amit néhány perces kevertetés után a szubsztrátum követett (0,12 ml atmoszférus és 0,5 ml atmoszférus nyomás feletti mérések esetén), majd meghatározott ideig folytattuk a rendszer keverését. Atmoszférus nyomáson a standard körülmények a következők: 25 mg E4759, 2 ml oldószer, 1 bar H₂-nyomás, 1200 rpm keverési sebesség, 0,1 ml EtPy.

Módosító elegyekkel végzett méréseket a fentiekhez hasonló körülmények között végeztük, azzal a különbséggel, hogy az első módosító elegyhez második módosítót adva tovább folyt a hidrogénezés. A kivitel menete: a 0,05 mmol/l koncentrációban lévő módosítóval a hidrogénezés 10-20% konverzió eléréséig folyt, majd a keverés leállítását egy perces ülepítés és mintavétel követte. Ezután adtuk a reakcióelegyhez a második módosítót, folytatva a hidrogénezést és a mintavételeket.

A termékek azonosítása HP 5890 GC-HP 5970 MS tömegspektrométerrel 50 m hosszú HP-1 kapilláris kolonnával történt. A hidrogénezés utáni kvantitatív analízis – a konverzió és az enantiomer felesleg ($ee = ([R]-[S])/([R]+[S])*100$, ahol [R] az (R)-enantiomer, míg [S] az (S)-enantiomer koncentrációja) meghatározása, és a termékek elválasztása királis gázkromatográfiával történt (HP 5890 GC-FID) - 30 m hosszú Cyclodex-B (J&W Scientific, Folsom, CA) kapilláris kolonna alkalmazásával. A reprodukálhatóság a mérési pontosságon belül ($\pm 2\%$) jó volt.

3.4 Vizsgálati módszerek, készülékek

Deszorpciós vizsgálatok: Enantioszelektív hidrogénezés után centrifugálással eltávolítottuk a katalizátort. Az oldatban lévő hidrogénezett cinkona alkaloidok arányát

ESI-MS mérésekkel határoztuk meg. A katalizátort különböző oldószerekkel mostuk állandó (1200 rpm) keverési sebességet alkalmazva majd ismételt centrifugálást végeztünk, a kapott oldatokból az alkaloidokat a szokásos módon izoláltuk és összetételüket meghatároztuk. Végül a katalizátort 0,0266 bar-on (20 Hgmm) 2 órán keresztül 473K hőmérsékleten tartottuk, a távozó terméket folyékony nitrogén hőmérsékletén visszanyertük és összetételét meghatároztuk.

HPLC, HPLC-MS mérések: A HPLC/ESI-MS méréseket Finnigan TSQ 7000 tandem tömegspektrométeren végezték el (Finnigan Ltd., San Jose, Kanada). Egy Applied Biosystems ABI 140C befecskendező pumpát használtak, a HPLC-s elválasztás 30 perc alatt játszódtott le lineáris gradienst alkalmazva 5-95% között változott a B (0,04% TFA 80%-os acetonitrilben) oldószer mennyisége az A (0,05% TFA vízben) oldószerben. A vizsgálatok alatt az áramlási sebesség 150 µl/perc volt. A befecskezett minták mennyisége pedig 10 µl volt. Az elválasztásnál Hypersil oszlopot alkalmaztak (PEP 300C18 5 µm, hossza 150 mm, i.d. 2,1 mm).

HPLC-ESI-ioncsapdás MS mérések: A méréseket AGILENT 1100 LC-MSD TRAP SL ioncsapdás tömegspektrométerrel végezték, amely készülék ESI ionforrással is felszerelt. A folyadékkromatográfiás elválasztások kivitelezésére Zorbax Eclipse XDB-C18 oszlopot használtak (4,6 mm i.d. x 250 mm) 313 K hőmérsékleten lépcsőzetesen változtatva az eluens összetételét: A mozgó fázis: 5 mmol/l vizes ammónium-formiát, B mozgó fázis: 0,1% hangyasav metanolban oldva, a lefutási program: 0 perc, 75% A/25% B; 13 perc, 20% A/80% B; 15 perc 0% A/100% B; 18 perc 0%, A/100% B; 20 perc, 75% A/25% B. UV detektálásra 301 nm-en került sor.

Az ESI-MSD csapdát pozitív ion és automata MS-MS módban a következő paraméterek jellemezték: ESI kapillárisfeszültség = 3,5 kV, kapilláris kilépési feszültség = 136 V, szárító gázáram (N_2) = 9 l/perc, szárító gáz hőmérséklete 623 K, porlasztó gáz = 40 psi; Ioncsapda: pásztázási tartomány = 80-350 m/z fragmentációs idő = 40 ms.

NMR mérések: 1H -NMR spektrumokat Bruker DRX-500-as készülékkel vették fel 500 MHz frekvencián $CDCl_3$ oldatban, belső standardként $(CH_3)_4Si$ -t alkalmazva.

UV mérések: Az UV-látható tartományú spektrumokat transzmissziós módban UVIKON 930 spektrométerrel készítettük el, 1 cm vastagságú kvarcküvetét alkalmazva.

Az elkészített spektrumokon relatív abszorbanációk szerepelnek. Mindig tiszta tetrahidrofuran volt a viszonyítási alap. A spektrumok felvételéhez szükséges mintákat a fentiekben már leírt módon előkezelt E4759 katalizátort alkalmazva készítettük el. A módosító molekulák hidrogénezése után a mintákat szűrtük (0,45µm PTFE membránon keresztül (Cole Parmer)).

4. Eredmények és értékelésük

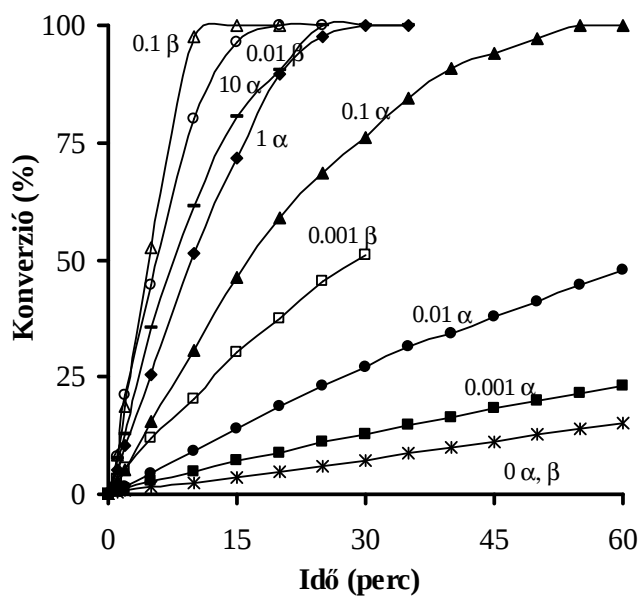
4.1 Új módosítók az enantioszelektív hidrogénezési reakcióban

A kísérleti részben leírtak szerint előállított α -ICN és β -ICN módosítóként való kipróbálására modellvegyületként az EtPy enantioszelektív hidrogénezését választottuk. Célunk az volt, hogy megállapítsuk, hogy a cinkoninból előállított, éteres kötés kialakításával létrehozott merev rendszerek hogyan hatnak az enantioszelektivitásra és a kapott eredményeket összehasonlítsuk a cinkoninnal kapott eredményekkel. α -ICN-nel és β -ICN-nel toluolban végzett első hidrogénezési vizsgálatok során (amikor is a kiindulási módosítók csupán 95-97%-os tisztaságúak voltak) alacsony enantiomer feleslegben (10-20 %) S-EtLt képződött [42, 84], AcOH-ban azonban 40-80 % ee-t lehetett elérni [84]. Ezen kísérleti adatok alapján, azaz a merev szerkezetű „nyitott 3” konformációjú módosítókkal végzett kutatási eredmények alapján lehetett feltételezni és kísérletileg igazolni, hogy a királis indukcióért a cinkona alkaloidok „nyitott 3” konformációja a felelős. Azért, hogy ne lehessen vitatni ezt a konklúziót, 100 %-os tisztaságú α - és β -ICN-t kellett előállítani, és a vizsgálatokat ezekkel a módosítókkal megismételni. Vizsgálatokat végeztünk változtatva a módosító koncentrációját, a reakció hőmérsékletét, a hidrogén nyomását. A reakciók közegül ecetsavat és toluolt alkalmaztunk. Tapasztalataink és az irodalomban találtak szerint az oldószer milyensége igen jelentős hatással van a kísérleti eredményekre, ezért a két különböző közegben kapott adatok tárgyalására külön fejezetekben kerül sor.

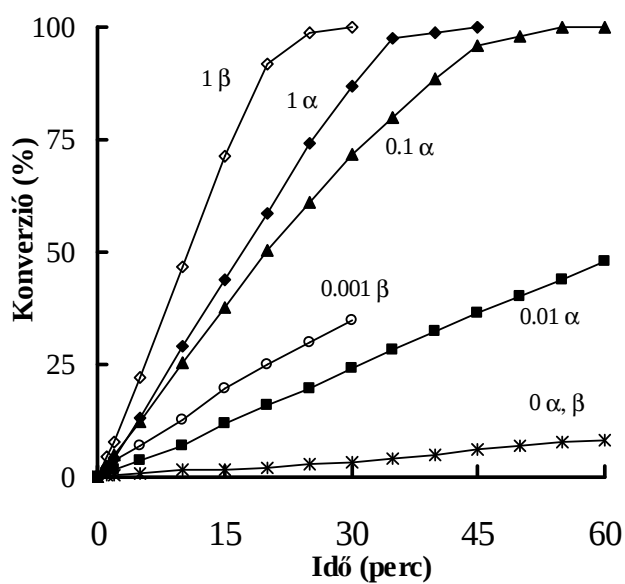
4.2 Ecetsavban végzett vizsgálatok

4.2.1 Az α - és β -ICN koncentrációjának hatása

A kísérleti részben leírtak szerint került sor a nagytisztaságú α - és β -izocinkonin kipróbálására EtPy enantioszelektív hidrogénezési reakciójában. Az eredményeket a 4.1.– 4.3. ábrák foglalják össze.

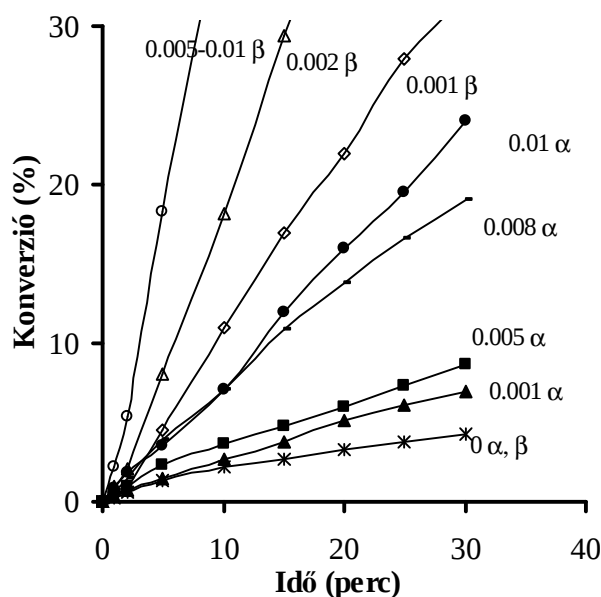


4.1. ábra Az α -ICN (α) és β -ICN (β) koncentrációjának (a görbék melletti számok: mmol/l) hatása az EtPy enantioszelektív hidrogénezésének sebességére 293 K-en (standard körülmények)



4.2. ábra Az α -ICN (α) és β -ICN (β) koncentrációjának (a görbék melletti számok:mmol/l) hatása az EtPy enantioszelektív hidrogénezésének sebességére 273 K-en (standard körülmények)

Méréseket végeztünk 293 és 273 K-en széles határok között változtatva a módosító koncentrációját (4.1. és 4.2. ábra), illetve 273 K-en egy igen szűk, 0,001-0,01 mmol/l-es koncentrációtartományon (4.3. ábra). Az elsődleges cél az volt, hogy meghatározzuk a minimális módosító koncentrációt, amely a maximális enantioszelektivitás eléréséhez szükséges enyhe körülmények között (alacsony hőmérséklet, 1 bar H₂ nyomás). Ezeket a kísérleti adatokat összehasonlítva a DHCD-nel kapott eredményekkel néhány következtetés levonására nyílt lehetőség.



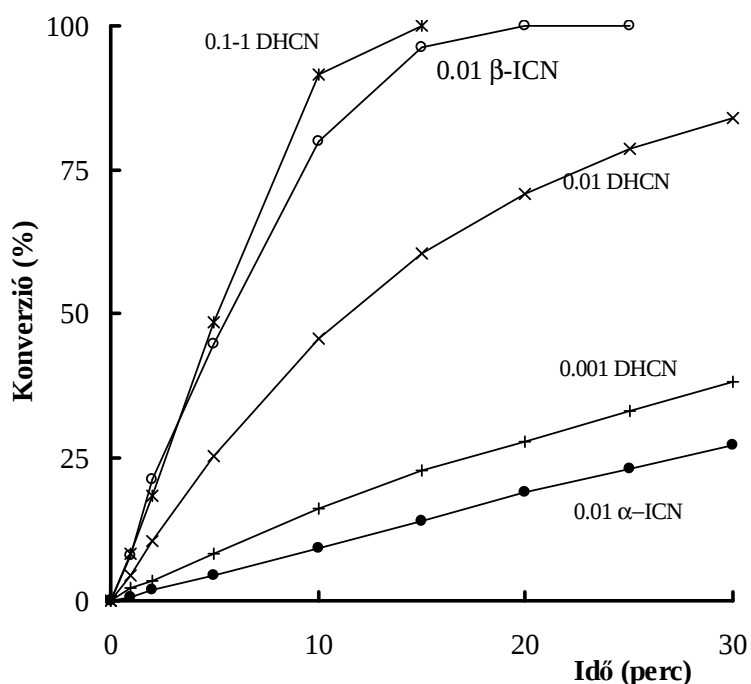
4.3. ábra Az EtPy enantioszelektív hidrogénezése a módosító alacsony (0,001-0,01 mmol/l) koncentrációjának jelenlétében, 297 K-en, (standard körülmények), ábrarészlet 30%-os konverzióig

Az általunk használt molekulákban a C8-as és C9-es kiralitáscentrumok - amelyek a királis környezetet biztosítva meghatározzák az enantioszelektivitás irányát - abszolút konfigurációja ellentétes a DHCD megfelelő centrumainak konfigurációjával, így a várakozásnak megfelelően az α- és β-ICN jelenlétében (S)-EtLt képződik feleslegben. Korábbi vizsgálatokkal egyezésben [85, 86] a redukció gyorsabban végbement a módosított katalizátoron, mint módosító nélkül. Az ecetsavban ilyen módon lejátszódó hidrogénezések magyarázatára két, az irodalmi részben (18. oldal) tárgyalt elképzelés is

született [65], míg egy másik elgondolás az elektrosztatikus hatások figyelembe vételét is javasolja [87].

A hidrogénezés sebessége α -ICN jelenlétében alacsonyabb, mint DHCD alkalmazásakor. Ezt a jelenséget CN esetén a C10-es szénatomhoz kapcsolódó metil csoport C8-C9-es kötés körüli rotációt gátló hatásával lehetett magyarázni, mert a kinuklidin gyűrű elfordulása közben ez a csoport közel kerülhet a katalizátor felületéhez. Ezen hatás következtében valószínűleg kismértékben gátolt az enantioszelektivitásért felelős átmeneti komplex kialakulása.

Számottevő különbséget tapasztaltunk a két királis módosító (α - és β -ICN) az EtPy hidrogénezési reakciójára gyakorolt hatásában, mind a reakciósebesség, mind az enantioszelektivitás nagyságának tekintetében. β -ICN jelenlétében a hidrogénezés gyorsabban játszódott le, és már 0,001 mmol/l-es koncentrációnál magas ee értéket értünk el. A reakciósebességben mutatkozó nagy különbség miatt szükségessé vált, hogy azonos kísérleti körülmények között megvizsgáljuk a DHCN hatását is (4.4. ábra). A reakció sebessége a következő sorban csökkent β -ICN>DHCN> α -ICN.



4.4. ábra A DHCN koncentrációjának hatása EtPy hidrogénezése során
(297 K, standard körülmények)

A DHCN-nel tapasztaltakkal szemben az izocinkona módosítók esetén a reakciósebesség a koncentráció növekedésével folyamatosan nőtt. A maximális ee-érték 82% α -ICN-t alkalmazva 0,1 mmol/l koncentrációnál, β -ICN esetén a 62% ee-t már 0,01 mmol/l-es töménységnél elértük (4.1. táblázat). Ezek az értékek nem érik el a DHCN-nel, optimalizált körülmények között kapható 90-92%-os ee-értéket. Szokatlan, hogy β -ICN esetén a koncentráció emelkedése ellentétes hatással van a reakciósebességre és az ee-értékre: az előbbi növekszik míg az utóbbi csökken a módosító koncentrációjának emelésével.

4.1. táblázat A módosító-koncentráció és a reakcióhőmérséklet változtatásának szelektivitásra gyakorolt hatása az EtPy enantioszelektív hidrogénezése során

Hőmérséklet (K)	273	293	273	293	273	293	273	293	303	333
Módosító konc. (mmol/l)	0,001	0,001	0,01	0,01	0,1	0,1	1	1	1	1
ee (%) α -ICN	38	15	68	64	82	74	79	73	73	10
ee (%) β -ICN	55	44	52	62	20	50	21	52	56	54

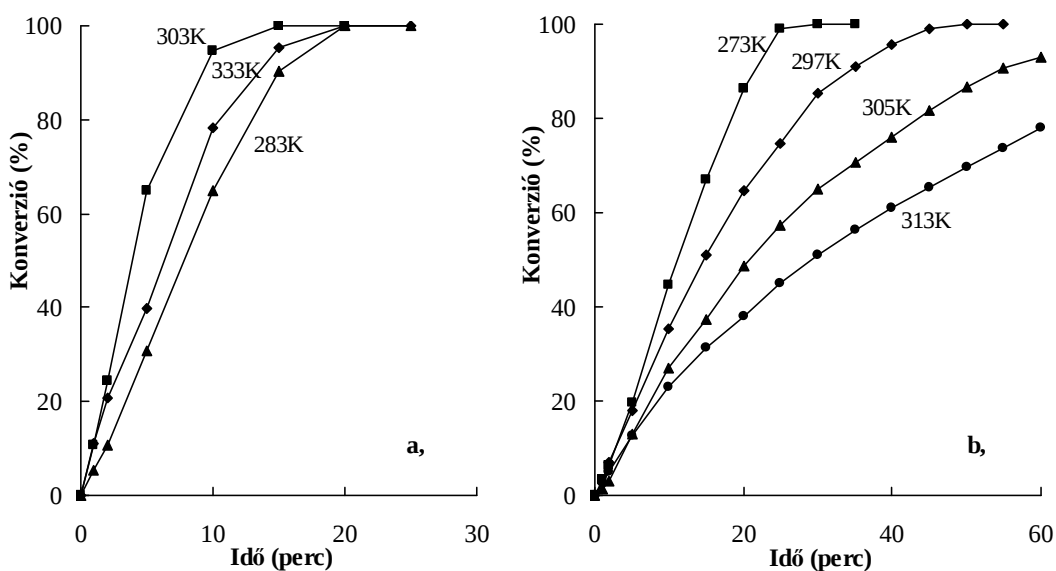
Korábban már megállapították, hogy a ketonok hidrogénezési sebessége emelkedik bázisok jelenlétében [88,89]. Ennek fényében potenciometriás titrálással meghatároztuk az α - és β -ICN bázicitását: α -ICN-re, $pK_1 = 8,23 \pm 0,02$, $pK_2 = 2,96 \pm 0,04$; és β -ICN-re, $pK_1 = 7,88 \pm 0,02$, $pK_2 = 2,72 \pm 0,04$ értékeket kaptunk. Ezek az adatok mutatják, hogy a két tercier bázis közül a β -ICN erősebb bázis, amely növeli ugyan a hidrogénezés sebességét, de kevésbé hatékony a királis indukcióban.

DHCD esetén a reakciósebesség koncentrációfüggését leíró görbének maximuma van. Két magyarázat született erre az eddigiek során. Blaser és munkatársai tanulmányaik alapján a jelenséget az úgynevezett „three site” modellel magyarázták [90], míg LeBlond és kutatócsoportja [91] a jelenséget arra vezették vissza, hogy ecetsavban, magasabb DHCD koncentrációnál megváltozik az optimális adszorpciós geometria. Az utóbbi feltevést igazolták infravörös spektroszkópiával [92,93]. A

szükséges kísérleti bizonyítékok hiányában az α - és β -ICN esetén a maximum elmaradásának okát csak feltételezhetjük (merev konformáció, a királis felületi helyek kialakítása a DHCD-től eltérő módon játszódik le, lehetséges az izocinkonákban hidrogén hatására lejátszódó gyűrűfelnylás). Megállapítható azonban, hogy a maximális ee eléréséhez szükséges módosító koncentráció az α -ICN esetén magasabb mint DHCD és β -ICN alkalmazásakor.

4.2.2 A hőmérséklet hatása

A hőmérséklet EtPy enantioszelektív hidrogénezésekor betöltött szerepének vizsgálatára először [33] erőteljes körülmények között került sor (magas H_2 -nyomás és DHCD koncentráció). Az enyhe kísérleti körülmények között (1 bar H_2 -nyomás, 0,001-1 mmol/l DHCD koncentráció, 263-293 K hőmérséklet) ecetsavban végzett mérések eredményeit kutatócsoportunk a közelmúltban publikálta [87]. Az adott kísérleti körülmények között az α - és β -ICN kipróbálására eddig nem került sor. A kapott kísérleti eredményeket a 4.5.a-b ábrák és a 4.1. táblázat foglalja össze.



4.5. ábra A hőmérséklet hatása az EtPy hidrogénezésére **a:** 1 mmol/l α -ICN; **b:** 0,01 mmol/l β -ICN jelenlétében (standard körülmények)

Ahogy a hőmérséklet csökkent, az ee érték emelkedett, 273K-en elérte a 86%-ot (0,1 mmol/l α -ICN, 1 bar H₂-nyomás, 100% konverzió 30 perc alatt). Úgy tűnik, hogy a hőmérséklet csökkenéséből adódó oldott hidrogénkoncentráció-növekedés kedvezőbben hat a királis mint a racém hidrogénezésre. β -ICN jelenlétében egy szokatlan jelenséget tapasztaltunk: a reakciósebesség csökkent a hőmérséklet növekedésével, míg az ee növekedett, épp fordítva, mint az α -ICN esetén. A 4.1. táblázatban összefoglalt kísérleti eredményekből látszik, hogy a β -ICN jelenlétében az ee növekszik a hőmérséklet emelkedésével minden koncentrációnál (0,001, 0,1, 1 mmol/l) kivéve 0,001 mmol/l-nél, ellentétben az α -ICN-nel, melynek jelenlétében az ee csökken. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az izocinkonin származékok átalakulnak a hidrogénezési reakció alatt. Valószínűleg a két módosító különböző módon, és eltérő mechanizmussal vesz részt az enantioszelektivitásért felelős királis centrumok kialakításában.

A legfontosabb megállapítás azonban az, hogy 263 K-en 0,001 mmol/l α - és β -ICN koncentráció mellett (4.2. táblázat) az (S)-EtLt felesleg eléri a 44-53%-ot: ez fontos, mert 263 K-en az éteres C-O kötés hidrogenolízise gyakorlatilag kizárható.

4.2. táblázat A hőmérséklet hatása az EtPy hidrogénezésekor elérhető optikai tisztaságra (25 mg E4759; 0,001 mmol/l módosító; oldószer: 1 ml AcOH és 1 ml toluol keveréke; 1 bar H₂, 0,1 ml EtPy az izocinkonák és 0,5 ml EtPy a DHCD esetén)

Módosító	Hőmérséklet (K)	Idő (perc)	Konverzió (%)	ee (%)
DHCD	293	150	40	30
α -ICN	293	60	20	15
β -ICN	293	30	48	44
DHCD	273	150	35	70
α -ICN	273	30	5	38
β -ICN	273	30	35	55
DHCD	263	150	32	83
α -ICN	263	30	6	53
β -ICN	263	30	27	44

Összehasonlítva a DHCD és az izocinkonák alkalmazásakor kapott kísérleti eredményeket (4.2. táblázat) 0,001 mmol/l koncentrációnál jól kitűnik az eltérés. A

magasabb ee-értékek esetleg a DHCD magasabb stabilitásával magyarázhatók az adott kísérleti körülmények között.

4.2.3 A nyomás hatása

Az EtPy hidrogénezésében elérhető ee-értékek CD és DHCD jelenlétében rendszerint növekedtek a hidrogén nyomásának növekedésével, mivel nőtt az oldott hidrogén koncentráció míg végül az oldat hidrogénre nézve telítetté vált [33,94]. α - és β -ICN alkalmazása esetén nem tapasztaltunk hasonló kísérleti eredményeket. Néhány jellemző adatot a 4.3. táblázat mutat be.

4.3. táblázat A hidrogén nyomásának hatása az EtPy enantioszelektív hidrogénezésére α -ICN-nal módosított katalizátor jelenlétében (50 mg E4759, 4 ml AcOH 297 K-en, 4 ml AcOH/toluol(3/1) 273 K-en, 1200 rpm, 0,24 ml EtPy)

H ₂ nyomás (bar)	Hőmérséklet (K)	Módosító (mmol/l)	ee (%)
1	273	0,01	72
1	297	0,01	64
25	273	0,01	89
25	297	0,01	78
1	273	0,1	86
1	297	0,1	74
25	273	0,1	94
25	297	0,1	88

25 bar hidrogénnyomáson végrehajtott mérések során (1 bar nyomásra optimalizált körülmények között) meglepő módon az ee-értékek meghaladták a 90%-ot. Amikor a hidrogén nyomását tovább emeltük adott körülmények között az ee csökkent, aminek a legvalószínűbb magyarázata az, hogy az α -ICN kinolin váza részben vagy teljesen hidrogéneződött. Az előbbiekkal szemben β -ICN esetén a hidrogénnyomás emelkedésének nem volt szignifikáns következménye.

4.2.4 Deszorpciós vizsgálatok

A deszorpciós vizsgálatok célja az volt, hogy viszonylag egyszerű eljárással, azonosítsuk a katalizátor felületén α -ICN-ből képződő hidrogénezett cinkonákat. Az egyik legfőképpen keresett molekula a DHCN volt. A kísérleti részben leírt eljárással kapott eredményeket a 4.4. táblázat foglalja össze.

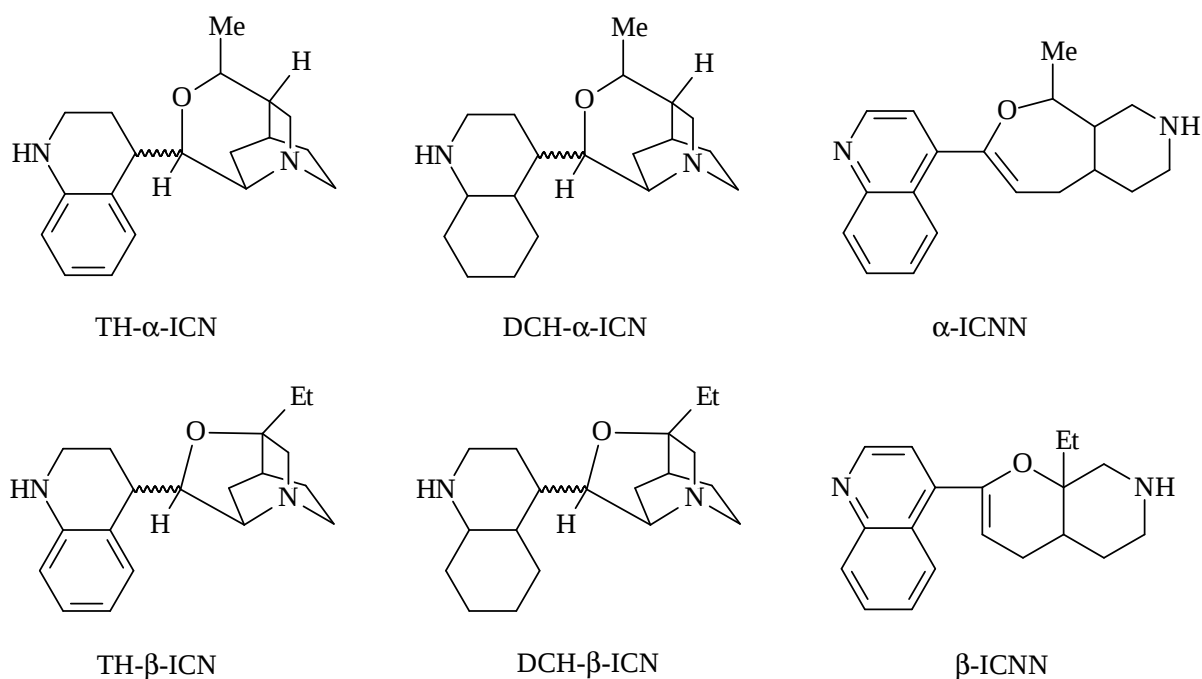
4.4. táblázat α -ICN-nal módosított katalizátoron végrehajtott EtPy hidrogénezést követő deszorpciós vizsgálatok ESI-MS-sel kapott eredményei (100 mg E4759, 1 mg α -ICN, 273 K, 25 bar H_2 , 0,4 ml EtPy, 4ml AcOH: toluol (1:1), 60 perc reakcióidő)

Eljárás	<i>m/z</i> értékek (relatív csúcsintenzitások %)			
	295	297	299	305
A	1	0	10	100
B	3	0	5	100
C	13	0	16	100
D	0	0	0	0

A: EtPy hidrogénezése utáni oldat; B: a katalizátor mosására használt AcOH:T (1:1) első két részlete egyesítve; C: koncentrált ammónium-hidroxidos mosás egyesített oldószere;

D: A, B, C eljárást követő a katalizátorról 20 Hgmm, 473 K-en távozó anyagok.

A 4.4. táblázatban összefoglalt eredmények igazolják, hogy a vizsgálat körülményei között DHCN ($[M+H]^+=297$) nem képződött. A deszorbeálódott cinkona alkaloidok a következők: α -ICN, TH- α -ICN és DCH- α -ICN melyek molekulaionjai $[M+H]^+=295$, 299 és 305, a rövidítésekhez tartozó szerkezeti képleteket a 4.6. ábra mutatja be.



4.6. ábra α - és β -ICN-ből kialakult izomerizálódott és hidrogénezett molekulák

4.2.5 HPLC, HPLC-MS és ESI-MS vizsgálatok eredményei

HPLC mérésekkel megállapítottuk, hogy szobahőmérsékleten és annál alacsonyabb hőmérsékleteken, amelyeken az EtPy hidrogénezést végrehajtottuk sem az α -ICN sem a β -ICN nem alakul át α - és β -ICNN molekulává. A legalacsonyabb hőmérséklet, ahol ez az izomerizációs átalakulás mérhető sebességgel végbemegy 343 K. Ezen körülmények között az α -ICN és a β -ICN átalakulásának konverziója 30 perc alatt 3 illetve 5 % (120 perc után a konverziós értékek 17 és 36 %).

HPLC-MS vizsgálatokra csak néhány hidrogénezési reakció után került sor, mert a cinkona alkaloid izomerek és diasztereomerek nagy száma jelentősen nehezítette a kromatográfiás elválasztást. Az azonban megállapítható, hogy Pt-katalizátoron AcOH jelenlétében az α -ICN és a β -ICN hidrogénezése során kapott termékelegekben a 299, 305 m/z értékhez kétféle iont lehet kapcsolni a diasztereomereken kívül az MS mérések segítségével. Az adott izomerek izolálása és szerkezetük NMR-mérésekkel való igazolása nem volt megvalósítható az egyes vegyületek kis mennyisége miatt. Ezért a 4.6. ábrán látható vegyületek azonosítását az ESI-MS-MS spektrumokban meglévő

jellemző fragmentationok segítségével végeztük el. Az EtPy hidrogénezés körülményei között, tehát szobahőmérsékleten, ecetsavban, Pt/Al₂O₃ és hidrogén jelenlétében mindkét izocinkona alkaloid jellemző átalakulásokon megy keresztül, amint azt a 4.5. táblázatban feltüntetett ESI-MS adatok is mutatják.

4.5. táblázat Pt katalizátoron AcOH jelenlétében az α -ICN és a β -ICN hidrogénezése során kapott cinkona alkaloidok relatív értékei (50 mg E4759, 293 K, 2 mg módosító, 5 ml AcOH)

Módosító	Hidrogénezés ideje (perc)	[M+H] ⁺ molekulaionok <i>m/z</i> értékei (relatív csúcsintenzitások %)				
		295	297	299	305	307
α -ICN	30	3	a	63	100	0
α -ICN	60	0	0	30	100	0
α -ICN	120	0	0	a	100	0
β -ICN	30	37	a	100	6	0
β -ICN	60	0	0	100	18	0
β -ICN	120	0	0	18	100	0

a: zajszintű jelek

Fontos megjegyezni, hogy [DHCN+H]⁺ (*m/z* = 297) és [DDHCN+H]⁺ (*m/z* = 307) képződését nem tapasztaltuk, ami azt mutatja, hogy adott enyhe reakciókörülmények között a gyűrűs éter hidrogenolízise nem történik meg, mondhatni ez a szerkezeti elem stabil, és a 4.1. táblázatban szereplő 80 és 60% feletti értékeket az α -ICN és a β -ICN módosítóknak tulajdoníthatók.

Mivel az α -ICN és a β -ICN molekulákban a C8 és C9 szénatomok közötti kötés körül nincs szabad rotáció, ezek a cinkonák a felületen merev konformációval helyezkednek el.

4.3 Toluolban végzett redukciós vizsgálatok

4.3.1 A reakciókörülmények hatása

A piroszölősav-etil-észter dihidrocinkonidinnel toluolban 1 bar hidrogénnyomáson végzett enantioszelektív hidrogénezése során a módosító koncentrációja jelentős hatással

van a reakció sebességére és az enantioszelektivitásra [95]. A megállapítás igaz magasabb 20-100 bar nyomások esetén is [90,96].

A 4.6. és 4.7. táblázatokban összefoglalt kísérleti adatok szerint azonban tendenciózus változást nem lehetett megfigyelni α -ICN és β -ICN esetén, főként azért, mert a kísérleti adatok reprodukálhatósága nem volt megfelelő.

4.6. táblázat α -ICN-nal módosított Pt/Al₂O₃-on végrehajtott EtPy enantioszelektív hidrogénezési reakcióinak kísérleti adatai (standard körülmények)

Sorszám	Módosító (mmol/l)	Oldószer	Hőmérs. (K)	Idő (perc)	Konverzió (%)	Sebesség mmol/perc/g katalizátor	ee (S %)
1.	0,01	toluol	293	45	100	1,5	6
2.	0,1	toluol	273	60	100	0,7	22
3.	0,1	toluol	293	35	100	1,9	14
4.	1	toluol	263	60	51	0,3	20
5.	1	toluol	273	50	87	0,6	18
6.	1	toluol	273	60	85	0,6	14
6.	1	toluol	283	50	100	1,0	20
7.	1	toluol	293	35	100	1,3	20
8.	1	toluol	303	25	100	2,7	19
9.	1	toluol	333	15	100	3,5	27
10.	10	toluol	273	60	72	0,6	20
11.	1	kloroform	293	60	4	0,1	16
12.	1	THF	293	60	52	0,3	17
13.	1	EtOAc	293	60	95	1,5	20
14.	1	t-butanol	293	60	10	1,3	20
15.	0	toluol	273	60	70	0,7	0
16.	0	toluol	293	50	100	1,3	0
17.	0	toluol	297	50	100	1,7	0
18.	0	AcOH	293	60	15	0,1	0
19.	0	AcOH	303	60	35	0,2	0

A vizsgálatok során arra következtetésre lehetett jutni, hogy az azonos kísérleti körülmények beállítása – minden igyekezet ellenére - nem volt megoldható, legnagyobb valószínűség szerint a frissen aktivált katalizátor felületi állapotának eltérései miatt.

A szokásos körülmények között 100 %-os tisztaságú α -ICN jelenlétében, toluolban végrehajtott enantioszelektív hidrogénezési kísérletek nem eredményeztek a korábbi vizsgálatoktól eltérő szelektivitási értékeket. A módosító koncentrációját széles határok

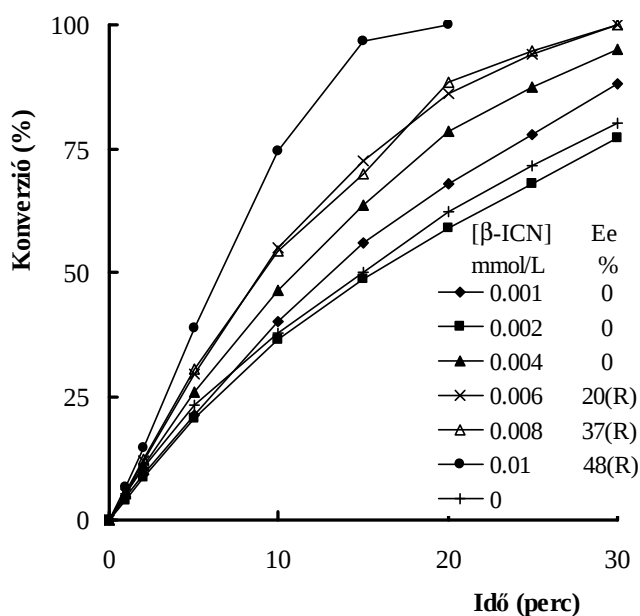
között változtatva sem sikerült 30 %-os (S)-EtLt felesleget elérni. Sok más oldószert is kipróbáltunk, de valamennyi közegben csak mérsékelt szelektivitási értéket sikerült elérnünk.

4.7. táblázat β -ICN-nal módosított Pt/ Al_2O_3 végrehajtott EtPy enantioszelektív hidrogénezési reakcióinak kísérleti adatai

Sorszám	Oldószer	Módosító (mmol/l)	Hőmérs. (K)	Idő (perc)	Konverzió (%)	Sebesség mmol/perc/g katal.	ee (R %)
1.	toluol	0,001	293	30	77	1,5	0
2.	toluol	0,002	293	30	88	1,5	0
3.	toluol	0,004	293	30	95	1,9	0
4.	toluol	0,006	293	30	100	2,2	20
5.	toluol	0,01	263	35	100	1,4	45
6.	toluol	0,01	273	20	100	2,8	38
7.	toluol	0,01	293	20	100	2,8	48
8.	toluol	0,01	293	25	100	3,0	40
9.	toluol	0,1	297	15	100	3,1	50
10.	toluol	0,1	297	15	100	3,3	44
11.	toluol	1	283	20	100	2,7	34
12.	toluol	1	297	20	100	3,0	42
13.	toluol	1	303	10	100	4,5	39
14.	toluol	1	333	10	100	6,5	35
15.	hexán	0,1	297	10	100	5,5	39
16.	THF	0,1	297	30	100	2,3	50
17.	EtOAc	0,1	297	25	100	3,4	34
18.	t-butanol	0,1	297	20	100	2,5	40
19.	etanol	0,1	297	40	100	1,6	32

Viszonylag jól reprodukálhatóak voltak a 4.7. ábrán látható kísérleti adatok, amelyekből a β -ICN-nel végrehajtott hidrogénezési reakciók sebességére vonatkozóan lehetett némi tendenciát megállapítani. Egy szűk β -ICN koncentráció tartományon belül a koncentráció növekedésével nagyrészt a reakció sebessége is nőtt. Ez utóbbi vizsgálatok célja volt megállapítani a maximális ee eléréséhez szükséges minimális módosító-koncentrációt, hasonlóan az AcOH-as stratégiához. Az ecetsavas közegű mérésekhez képest toluolban valamivel magasabb módosító-koncentráció (0,008 mmol/l) volt szükséges a maximális enantioszelektivitás eléréséhez. Az EtPy β -ICN-nal módosított Pt-katalizátoron végbemenő hidrogénezése váratlan kísérleti eredményeket

mutatott. Ugyanis az (S)-EtLt helyett az (R)-EtLt képződött nagyobb mennyiségben, azaz az enantioszelektivitás iránya megváltozott. Azt is megállapíthattuk, hogy nem csak toluolban, hanem más az ecetsavnál kevésbé poláris oldószerekben is fellép a királis indukció irányának megváltozása. (R)-EtLt képződött feleslegben tetrahidrofurán, etil-acetát, terc-butanol, hexán és etanol oldószerekben is.



4.7. ábra EtPy enantioszelektív hidrogénezése β -ICN-nal módosított katalizátoron toluolban: β -ICN koncentrációjának hatása a konverzióra és az enantioszelektivitásra (293 K, standard reakciókörülmények).

Az első két táblázat kísérleti adataiból levonható főbb következtetések:

- (a) α -ICN esetén (S)-EtLt, míg β -ICN módosítót alkalmazva (R)-EtLt képződött nagyobb mennyiségben; az elért maximális ee α -ICN-nél csupán 27 %, β -ICN-nél 50 %;
- (b) α -ICN esetén nem növekedett meg a reakció sebessége a racem hidrogénezés sebességéhez viszonyítva, ami szokatlan jelenség a cinkona alkaloidokkal módosított platinán történő hidrogénezéseknél;
- (c) β -ICN esetén kiemelendő, hogy a módosított reakció szignifikánsan gyorsabb a racem reakcióhoz képest és az is, hogy 0.01-1 mmol/l β -ICN koncentrációtartományban alig változik a reakció sebessége;

(d) a hidrogénezési reakció hőmérsékletének csökkentése a reakció sebességét valamelyest csökkentette, miközben az ee-re különösebb hatást nem gyakorolt (kivétel: α -ICN esetén a maximális ee 333 K-en volt mérve).

Tekintettel arra, hogy az α -ICN módosító nem volt különösebb hatással sem a hidrogénezési reakció sebességére sem az ee-re, más reakciókörülmények (H_2 -nyomás, hőmérséklet) szerepét is meg kellett vizsgálni. Ezeket a mérési adatokat foglalja össze a 4.8. táblázat.

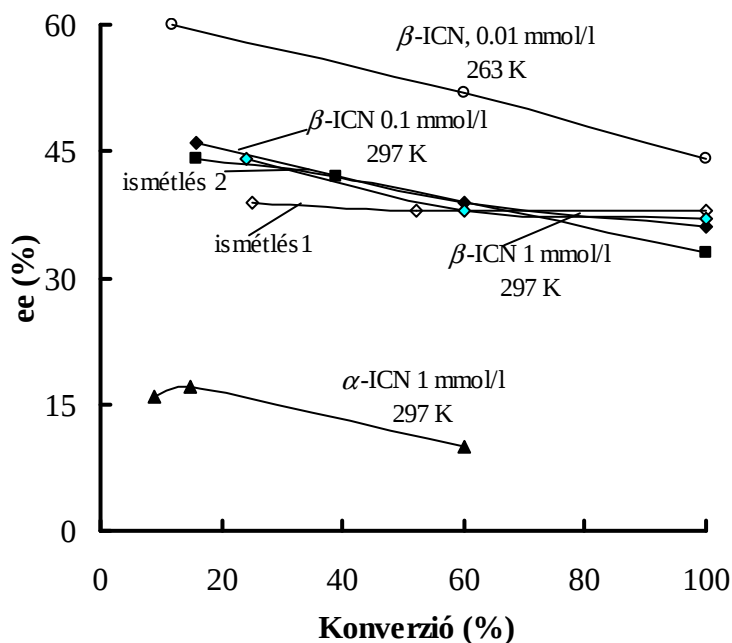
4.8. táblázat A H_2 -nyomás hatása izocinkonákkal módosított Pt/ Al_2O_3 -on, toluolban az EtPy enantioszelektív hidrogénezésre

Sorszám	Módosító (mmol/l)	Hőmérs. (K)	H_2 (bar)	Idő (perc)	ee (%)
1.	α -ICN (1)	273	10	30	30 <i>S</i>
2.	α -ICN (1)	273	20	30	34 <i>S</i>
3.	α -ICN (1)	273	50	30	20 <i>S</i>
4.	α -ICN (1)	338	20	20	16 <i>S</i>
5.	α -ICN (1)	338	40	20	10 <i>S</i>
6.	α -ICN (1)	338	80	20	7 <i>S</i>
7.	β -ICN (0.1)	273	20	30	38 <i>R</i>
8.	β -ICN (0.1)	273	50	30	34 <i>R</i>

A 4.8. táblázat adatai szerint α -ICN módosító alkalmazása esetén 20 bar hidrogénnyomáson 34 % ee volt elérhető 273 K-en. Magas hőmérséklettől és nagyobb nyomástól elvileg várható volt, hogy az α -ICN hidrogenolízise révén DHCN képződik, és emiatt megnövekedhet az ee. Ez nem következett be, ami megnyugtató lehet, mert így feltételezhető, hogy az enantioszelekcióért az eredeti szerkezet a felelős. A β -ICN módosító esetén a hidrogén nyomása nem volt hatással az ee-re. A 4.8. ábra szerint sem az α -, sem a β -ICN esetén nem volt megfigyelhető jelentős indukciós periódus a vizsgált konverziótartományban, eltérően a DHCD módosítótól [97-99]. A korábbi tapasztalatokkal összhangban a konverzió növekedésével az ee némileg csökkent, ez esetben is valószínűleg a módosító kinolinvázának hidrogéneződése miatt [42,84], amit a CD és DHCD esetén már kísérletileg is igazoltak [43,100,101].

A β -ICN módosító hatására tapasztalt inverzió miatt néhány kísérletet elvégeztünk a katalizátor újrahasznosíthatóságát illetően is. Az első felhasználást követően két

további mérés során (standard körülmények, 297 K, $[\beta\text{-ICN}] = 0,1 \text{ mmol/l}$) meglepő volt, hogy sem a katalizátor aktivitása, sem az ee nem csökkent jelentősen. Igaz azonban, hogy a 100 %-os konverzió már 15 perc alatt elérhető volt mindhárom esetben (4.8. ábra), és az újrafelhasználáskor az előző reakcióelegy eltávolítása után újabb módosítót adtunk a hidrogénezendő elegyhez.



4.8. ábra Az EtPy enantioszelektív hidrogénezése toluolban: a különböző reakciókörülmények és az elért konverziók hatása az ee-re

Ez a tapasztalat nincs teljesen összhangban a CD módosítóval végzett vizsgálatok eredményeivel. Az ilyen jellegű kísérletek esetén a legfontosabb tanulság az volt, hogy a katalizátor eredményes újrahasznosítása csak akkor valósítható meg, ha a hidrogénezés 70%-os konverziónál megállítjuk és/vagy újabb adag friss módosító kerül a rendszerbe, vagy az eredeti mennyiség kellőképpen nagy volt [43,101]. Ez esetben azonban 90% körüli ee értékeket lehetett elérni, míg $\beta\text{-ICN}$ használatakor csupán 36-40% az ee.

A fenti vizsgálatok eredményeit összegezve megállapítható, hogy az izocinkona-Pt- Al_2O_3 -toluol királis katalitikus rendszer, a fentiekben felsorolt kísérleti adatok alapján, jelentősen különbözik az eddigiekben részletesen vizsgált DHCD-t tartalmazó katalitikus rendszertől. A kísérleti adatok közül természetesen külön kiemelendő az

enantioszelektivitás inverziója, amely új jelenség, további vizsgálatokat tesz szükségessé.

4.3.2 HPLC és HPLC-MS mérések eredményei

A körülmények optimalizálása jó elválasztást biztosított az α -ICN és β -ICN hidrogénezése során kis koncentrációban képződő cinkona származékok azonosításához és mennyiségének meghatározásához (4.9. táblázat). Az eddigi kísérleti eredmények az alábbi megállapításokat tették lehetővé.

4.9. táblázat α -ICN és β -ICN hidrogénezése Pt/Al₂O₃ katalizátoron toluolban EtPy jelenlétében (^a) és hiányában (standard körülmények, 5 ml toluol, [módosító]=1 mmol/l, idő 30 perc, **A** és **B** a 4.9. ábrán látható)

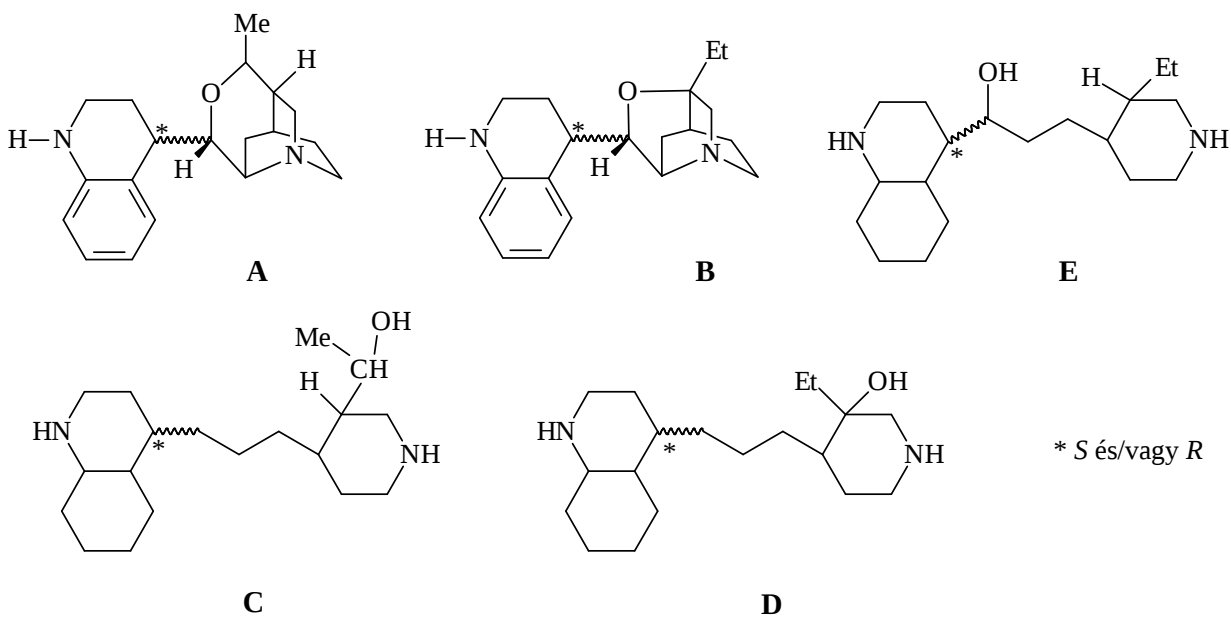
Szubsztrátum (M) <i>m/z</i> értékek [M+H] ⁺		M = α -ICN		M = β -ICN	
		295	299	295	299
		[M + H] ⁺	[A+H] ⁺	[M + H] ⁺	[B+H] ⁺
Hőmérs. (K)	H ₂ (bar)	A cinkona származékok összetétele(%)			
263	1	91	9	98	2
298	1	79	21	97	3
298 ^a	1	10	90	93	7
323	40	4	96	94	6
Retenció idő (perc)		7.3	9.6	8.3	10.5

Szokatlanul alacsony hőmérsékleten (273 K-en) az α - illetve a β -ICN 17 %-a illetve 12 %-a meghidrogéneződik. Az α -ICN vizsgált körülmények közötti stabilitása jelentősen kisebb a β -ICN-hoz képest. Különösen feltűnő az α -ICN igen enyhe kísérleti körülmények közötti (1 bar, 298 K) gyors hidrogéneződése EtPy jelenlétében, hiszen 30 perc alatt az α -ICN szinte teljesen átalakult.

Ami a termékelemek összetételét illeti, az *m/z* = 295 ionok ESI-MS-MS- és NMR-mérések alapján bizonyítottan α -ICN ill. β -ICN protonált formái, azaz a vizsgált körülmények között ezek a királis módosítók nem izomerizálódnak más vegyületté. A 4.9. táblázatban szereplő hidrogénezett izocinkonák szerkezetéről a 4.9. ábrán vázolt szerkezetek tételezhetők fel az ESI-MS-MS-vizsgálatok alapján. A viszonylag nagyobb

szelektivitással α -ICN-ből képződő 299 vegyületet egy külön ebből a célból végzett kísérletben sikerült izolálni és szerkezetét NMR vizsgálattal azonosítani. A vegyület tetrahydro- α -ICN-nek (**A**) bizonyult (4.9. ábra).

β -ICN-t toluolban 333 K-en hidrogénezve 80% $m/z = 299$ (4.8. táblázat) és 20% β -ICN elegyet sikerült előállítani. ^1H NMR szerint a hidrogénezett vegyület tetrahydro- β -ICN-nek (**B**) bizonyult. E szerint az **A** és **B** a piridin gyűrű hidrogénezése útján képződik (a kis anyagmennyiség miatt nem volt meghatározható az **A** és **B** C4' szénatomjának konfigurációja).

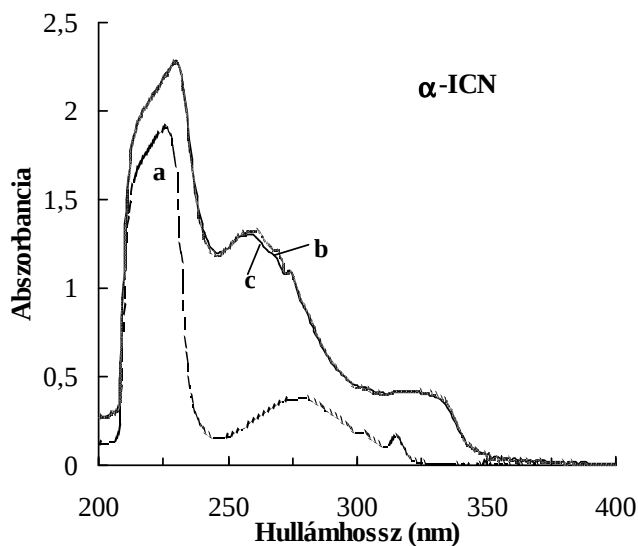


4.9. ábra α -ICN és β -ICN hidrogénezése során kialakuló cinkona alkaloid származékok

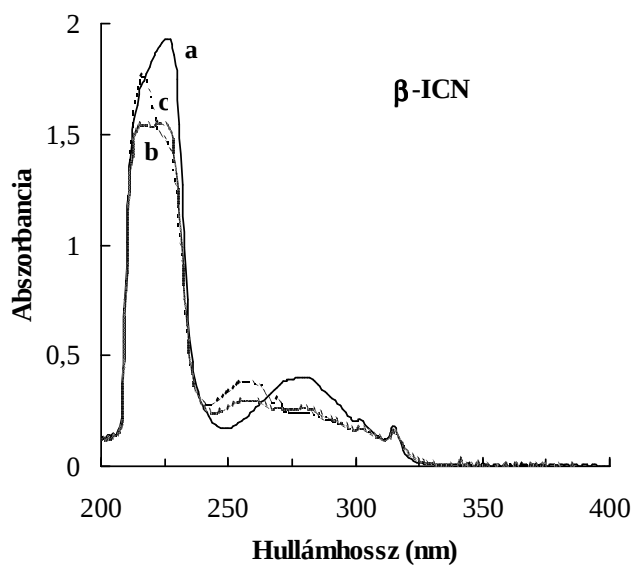
Az **A** és **B** királis módosítók jelenlétében végrehajtva az EtPy hidrogénezést (standard körülmények, 0.01 mmol/l **A** or **B**, toluol) **A** esetén 45 perc alatt 85% volt a konverzió, és az ee: 0%; **B** esetén 25 perc alatt 100% volt a konverzió és (*R*)-EtLt képződött feleslegben (ee 20%). Leglényegesebb az a megállapítás, hogy a váratlan konfigurációjú vegyület ((*R*)-EtLt) képződéséért maga a β -ICN a felelős, nem pedig a belőle képződő valamely vegyület. Nem lehetnek ugyanis a β -ICN esetén a most még nem azonosított, kis mennyiségben keletkező **B** és **D** vagy **E** vegyületek a királis

indukció okozói, hiszen az már kísérleti igazolást nyert, hogy a hidrogénezett cinkonák esetén csökken az ee [44].

A fenti következtetések helyességét igazolják az α -ICN és a β -ICN hidrogéneződési termékéről felvett UV-spektrumok is (4.10. **a** és **b** ábrák).



a

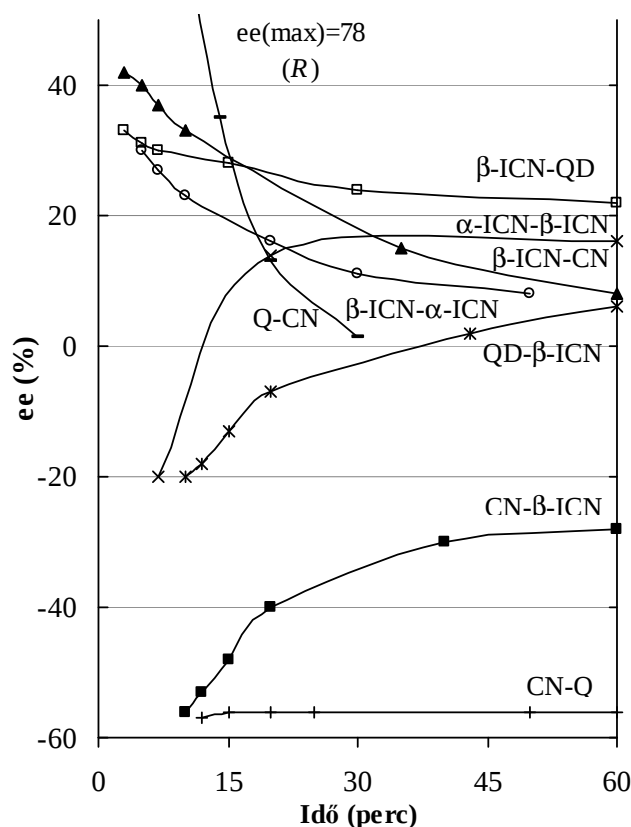


b

4.10. ábra a: α -ICN és hidrogénezett származékainak, **b:** β -ICN és hidrogénezett származékainak UV-VIS spektruma (köörülmények: 10 mg előkezelt E4759, 5 ml THF, 0,07 mmol/l α -ICN, 1 bar H_2 , 293 K, 1200 rpm) a: a kiindulási oldat spektruma, b/c: 5 perc/10 perc hidrogénezés utáni spektrumok

A két ábrán jól látható, hogy az α -ICN spektruma a hidrogénezés során sokkal nagyobb változáson esik át, mint a β -ICN spektruma, ami összhangban van a HPLC-MS mérésekkel. Azaz az α -ICN-nak a hidrogénezés körülményei közötti stabilitása jelentősen kisebb a β -ICN-nál. Az UV spektrum abszorpciós hullámsávjának változásából az α - és β -ICN hidrogéneződésének helyére is lehet következtetni. Ugyanis az 1,2,3,4-tetrahidrokinolin kromoforjára jellemző 250-260 nm alatti abszorpciós hullámsáv a hidrogénezés előrehaladásával nő.

4.3.3 Módosító elegyekkel végzett mérések eredményei



4.11. ábra Az EtPy enantioszelektív hidrogénezése toluolban: módosítóelegyek alkalmazásának hatása az ee-re (standard körülmények, 273 K, [módosító]= 0,05 mmol/l)

Már említésre került, hogy Baiker és munkatársai lényeges eredményeket értek el a királis módosítók elegyeinek az Orito-reakcióban történő vizsgálatával [102-105].

E vizsgálatok egyik legfontosabb következtetése az, hogy a módosítók adszorpciós készségét, egymáshoz viszonyított adszorpciós erősségét meg lehet becsülni, és ezáltal hasznosítható információkat szolgáltatni a reakció mechanizmusának megismeréséhez. Az α -ICN és a β -ICN az előzőekben már ismertetett, egymástól lényegesen eltérő viselkedését célszerű volt ilyen módon is tanulmányozni az EtPy toluolban történő enantioszelektív hidrogénezésében. Az e téren végzett vizsgálatok néhány eredményét a 4.11. ábra foglalja össze, amelyből következtetések vonhatók le főként a β -ICN adszorpciós készségére. Valószínűsíthető, hogy a β -ICN adszorpciós erőssége nagyobb, mint QD-é és a Q-é, valamint nagyon hasonló a CN-éhez, ami a β -ICN kinolin vázának közelítőleg párhuzamos jellegű adszorpcióra utal a Pt-felületen, míg irodalmi ismeretek szerint a Q, és a QD esetén a kinolinváz a Pt felülettől kismértékben elhajlik. A nem teljesen párhuzamosan adszorbeálódó részecskék enantioszelekcióban való részvételét, azaz a királis indukciót meghatározó intermediér képződését gátolta az erősebben adszorbeálódó β -ICN. Ugyanis:

- (a) β -ICN a QD-t könnyebben szorítja le a felületről, mint a QD a β -ICN-t;
- (b) a β -ICN a CN adszorpciójára nagyobb hatással van a Q-hez képest (ld. CN- β és CN-Q görbéket);
- (c) CN könnyebben szorítja le a felületről a Q-t, mint a β -ICN-t (ld. Q-CN és β -CN).

α -ICN-nek a fentiekhez hasonló vizsgálatát nem találtuk fontosnak, mivel a 4.3.1.-ben leírt kísérleti adatok szerint az α -ICN az Orito-reakcióban kis ee-t mutatott. Az azonban látható a 4.11. ábrán (ld. α - β módosító elegyekkel végzett vizsgálat), hogy a β -ICN adszorpciós erőssége jelentősen nagyobb az α -ICN-énál.

4.4 A toluol és AcOH oldószerek összehasonlítása

Az α -ICN és β -ICN itt leírt vizsgálati eredményei lehetővé teszik az összehasonlítást a hasonló körülmények között AcOH-ban és toluolban kapott kísérleti adatok között (4.10. táblázat). A 4.10. táblázat egyúttal lehetővé teszi az összehasonlítást a hasonló körülményeknél DHCD alkalmazásával kapott kísérleti adatokkal is. A 4.10.

táblázat legvárhatóbb adata természetesen az enantioszelektivitás inverziója β -ICN hatására a különböző polaritású oldószerekben, amelyet az előzőekben már ismertettem.

Az enantioszelektivitási értékek AcOH esetén magasabbak, mint toluol esetén, egyezésben a korábbi közleményekkel [44,86,95,106], azzal a különbséggel, hogy ott nem mutattak rá kellő határozottsággal a két oldószerben történő hidrogénezési mechanizmusok közötti jelentős különbségre, ami a királis módosítók oldékonyságával és solvatációjával is szoros kapcsolatban van [107].

4.10. táblázat EtPy toluolban és AcOH-ban α -ICN, β -ICN és DHCD jelenlétében Pt/Al₂O₃ katalizátoron elvégzett enantioszelektív hidrogénezésének kísérleti adatai

Sorszám	Módosító (mmol/l)	Oldószer	Hőmér. (K)	Sebesség mmol/perc/g katalizátor	ee (%)
1.	0.01 α -ICN	toluol	293	1,1	10 S
2.	0.01 α -ICN	AcOH	297	0,3	66 S
3.	0.01 β -ICN	toluol	293	3,1	40 R
4.	0.01 β -ICN	AcOH	297	3,3	62 S
5.	0.01 DHCD	toluol	297	3,4	64 R
6.	0.01 DHCD	AcOH	297	3,3	91 R
7.	0.1 α -ICN	toluol	297	1,9	22 S
8.	0.1 α -ICN	AcOH	297	1,1	66 S
9.	0.1 β -ICN	toluol	297	3,1	48 R
10.	0.1 β -ICN	AcOH	293	3,8	49 S
11.	0.1 DHCD	toluol	297	5,8	78 R
12.	0.1 DHCD	AcOH	297	5,1	92 R
13.	1 α -ICN	toluol	303	2,6	18 S
14.	1 α -ICN	AcOH	293	1,9	76 S
15.	1 β -ICN	toluol	297	3,0	42 R
16.	1 β -ICN	AcOH	297	2,2	50 S
17.	1 DHCD	toluol	297	4,3	77 R
18.	1 DHCD	AcOH	297	3,8	92 R

Módosító (mmol/l)	Reakciósebesség (mmol/perc/g katal.)					
	α -ICN		β -ICN		DHCD	
	toluol	AcOH	toluol	AcOH	toluol	AcOH
0,01	1,1	0,3	3,1	3,3	3,4	3,3
0,1	1,9	1,1	3,1	3,8	5,8	5,1
1	2,6	1,9	3,0	2,2	4,3	3,8

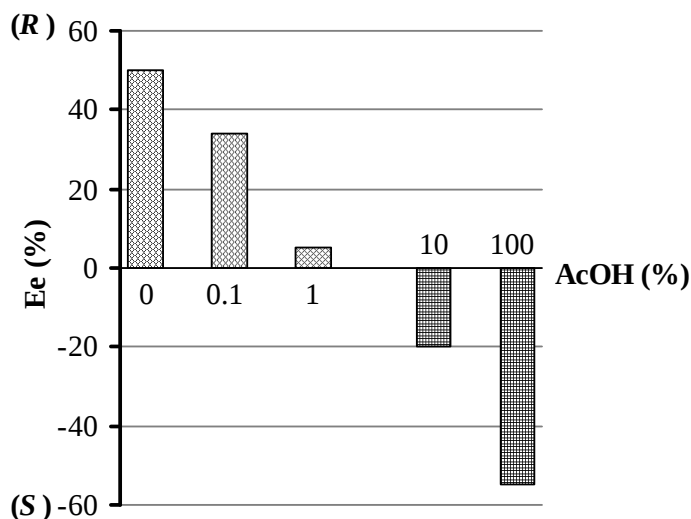
A polárisabb DHCD oldékonysága toluolban jelentősen kisebb a kevésbé poláris α - és β -ICN oldékonyságánál. A 4.10. táblázat adatai alapján jelentős eltérés látható a DHCD koncentrációjának az ee-re gyakorolt hatására vonatkozóan: a maximális ee-hez szükséges minimális DHCD koncentráció egy nagyságrenddel magasabb toluol esetén az AcOH-nál alkalmazott koncentrációhoz képest, amire először Blaser és kutatócsoportja mutatott rá [90], ami ugyancsak más mechanizmusra utal [95,108]. α - és β -ICN esetén nem volt megfigyelhető ilyen tendencia. Ez a jelenség többféleképpen magyarázható. Blaser és munkatársai a kettős módosítás feltevését alkalmazták a DHCD-E4759-toluol rendszerrel nyert kísérleti eredmények értelmezésére [90]. Szerintünk a magasabb szelektivitás eléréséhez szükséges magasabb koncentráció egy a Pt-felületen való adszorpcióért, a rendszerben jelen lévő komponensek közötti versengés eredménye (EtPy, módosító, toluol, hidrogén). Toluolban a DHCD adszorbeálódik a hordozón is, míg ecetsavban a protonált DHCD hordozóra kerülése gátolt. Figyelembe kell venni, hogy a DHCD hidrogéneződésének iránya is oldószerfüggő. AcOH-ban a kinolinváz benzolgyűrűje is hidrogéneződik, míg toluolban szelektív a kinolinváz piridinggyűrűjének a hidrogéneződése.

Ami a reakciósebességeket illeti a 4.10. táblázat az alábbiakra hívja fel a figyelmet. Toluolban gyorsabban megy végbe a hidrogéneződés, mint AcOH-ban α -ICN és DHCD esetén. β -ICN-nél a tendencia nem ilyen egyértelmű (nevezetesen csak 1 mmol/l koncentrációnál gyorsabb a reakció toluolban). DHCD módosító esetén a reakciósebesség a módosító-koncentráció függvényében egy maximumgörbe mentén változik mindkét oldószerben [86,90,91,95]. Ahogy az a 4.2.1. pontban már leírásra került, az ecetsavban végzett mérések során kapott maximum magyarázatára két elmélet jelent meg az irodalomban [90, 91]. Blaser és munkatársai kinetikai mérések alapján értelmezték a jelenséget [90], míg LeBlond és kutatócsoportja [91] arra a következtetésre jutottak, hogy ecetsavban, magasabb DHCD koncentrációnál megváltozik az optimális adszorpciós geometria, amit infravörös spektroszkópiával is igazoltak[93].

α -ICN módosító esetén a reakciósebesség folyamatosan nő a koncentrációval mindkét oldószerben, miközben β -ICN alkalmazásakor nincs ilyen egyértelmű változás.

Az azonban kiemelendő, hogy toluolban β -ICN esetén a reakciósebesség függetlennek tűnik a módosító koncentrációjától a vizsgált koncentrációintervallumban.

Az EtPy β -ICN-nal módosított E4759-katalizátoron végzett hidrogéneződésénél fellépő inverzió indokoltá tette, hogy az ee változását megvizsgáljuk az AcOH-toluol elegyekben (4.12. ábra).



4.12. ábra Az EtPy hidrogénezése β -ICN-nal módosított Pt-katalizátor jelenlétében, toluol és AcOH oldószerek elegyében (standard körülmények, $[\beta\text{-ICN}]=0,1\text{ mmol/l}$)

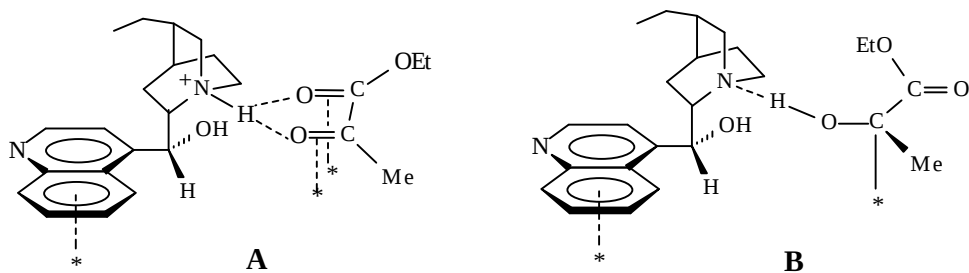
Az ábrából látható, hogy lineáris összefüggés van az oldószereleg összetétele és a királis indukció iránya között, ami egyértelműen mechanizmusváltozásra, az enantioszelekcióért felelős intermedier szerkezetének változására utal.

4.5 A Pt/Al₂O₃-izocinkona katalizátorrendszeren lejátszódó enantioszelektív hidrogénezési reakciók értelmezése

Az Orito-reakció mechanizmusának a négy alapcinkona alkaloidokkal (CD, CN, Q, QD) végzett vizsgálatok szerinti következtetései (ld. összefoglalva [86]) az izocinkona alkaloidokkal toluolban folytatott kísérleti tapasztalatok alapján kiegészítésre szorulnak.

Úgy tűnik, az enantioszelekcióért és ennek irányáért bizonyos esetekben nemcsak a C8 és C9 atomok konfigurációja lehet a felelős, hanem más tényezők szerepe is meghatározó. Erre utal, hogy a Pt/Al₂O₃- β-ICN - toluol katalizátorrendszeren az EtPy hidrogénezése során nem a várt (S)-EtLt képződik, hanem az enantioszelektivitás irányának megváltozása következtében (R)-EtLt keletkezik. Azaz a C8(R) és a C9(S) konfigurációjú β-ICN úgy viselkedik, mint a C8(S) és a C9(R) konfigurációval rendelkező CD. Mivel a HPLC-MS-MS és NMR vizsgálatok alapján bizonyítást nyert, hogy az enantioszelekció irányáért nem a β-ICN-ből kis mennyiségben képződő hidrogénezett termékek a felelősek, a királis indukciót valóban a β-ICN okozza, esetleg más, eddig ismeretlen tényezők közreműködésével.

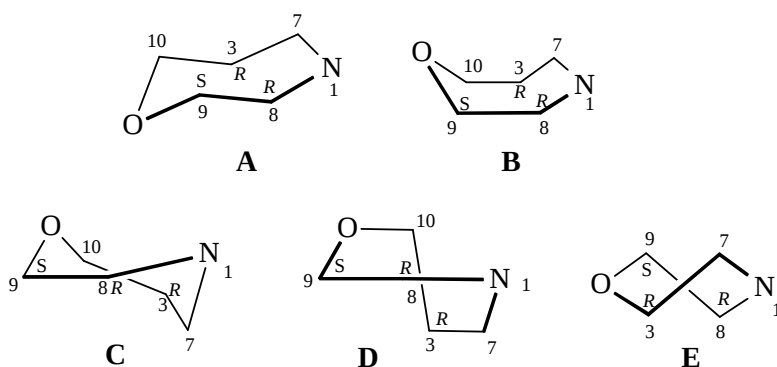
Kísérleti adataink szerint és az α-ICN és a β-ICN igazolt szerkezetének, ezen belül konformációiknak ismeretében [56,57] (2.10. ábra), és a széles körben ma már elfogadott adszorpciós modell alapján az enantioszelekció irányáért felelős átmeneti termék szerkezetének is másnak kell lennie, mint amelyet a szakirodalom a közelmúltig elfogadott. A fentiekén kívül az eddigiektől eltérő intermediér szerkezetre utal az is, hogy AcOH-ban és toluolban kapott mérési adatok teljesen más képet mutattak α- és β-ICN esetén, mint hasonló kísérleti körülmények között CD és CN esetén. Utóbbiaknál AcOH-ban az átmeneti termék a protonált cinkona alkaloid, mint elektrofil ágens és az EtPy oxocsoportjának nukleofil oxigén atomja közötti kölcsönhatás útján képződik (4.13. ábra **A**). Toluolban hasonló szerkezetű intermediert tételeztek fel az EtPy félhidrogénezett formájával (4.13. ábra **B**). Kutatócsoportunkban már többször születtek olyan megállapítások, amelyek arra utaltak, hogy a reakciómechanizmusnak a két oldószerben ennél jobban kell különböznie egymástól [95,108,109]. Ma már ezt bizonyítottak látjuk, hiszen AcOH-ban az α- és β-ICN azonos, azaz (S)-EtLt képződését eredményezi, míg toluolban az α- és β-ICN teljesen eltérően viselkednek.



4.13. ábra Javasolt szerkezetek DHCD („nyitott 3” konformációban) és EtPy között kialakuló adszorbeálódott átmeneti komplexekre **A**: AcOH-ban és **B**:toluolban

A fentiekben ismertetett kísérleti adatok igazolják a módosító molekulák (α - és β -ICN) konformációjának és adszorpciójának meghatározó szerepét a királis indukció irányításában. Az α - és β -ICN konformációkat tekintve Thiel és munkatársai [56] valamint Braje és kutatócsoportja [57] által közölt eredményekre támaszkodtunk. Noha mindkét módosító a C8 és C9 atomok közötti rotációgátlás következtében merev szerkezetű, úgynevezett „nyitott 3” konformációjú, a két módosító között igen lényeges különbségek is vannak.

Ami az α -ICN és β -ICN konformációját illeti, a β -ICN nagyobb szimmetriával rendelkező merevebb szerkezetű, mint az α -ICN amelyben bizonyos mértékű konformációs mozgás lehetséges a 7-tagú gyűrűs szerkezet következtében.



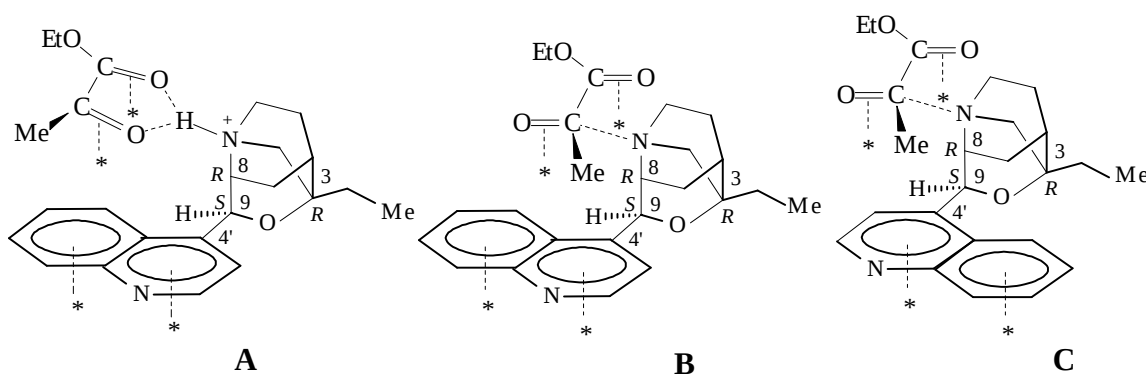
4.14. ábra Oxazacikloalkánok konformációi

A két heteroatom a β -ICN-ben hattagú, morfolin szerkezetű gyűrűben van (4.14. „twist-chair” E), míg az α -ICN-ban a két heteroatom héttagú gyűrűben helyezkedik el (4.14. ábra). Ez utóbbi lehetővé teszi, hogy az α -ICN két konformer formájában

stabilizálódjon. Az egyik konformerben az oxazacikloheptán váz **A** vagy **C** (valószínűleg a „twist-chair” **C**), míg a másik konformerben **B** vagy **D** (valószínűleg a „twist-boat” **D**) konformációjú.

Ezek a szerkezeti különbségek a két módosító adszorpcióját jelentősen befolyásolják. Ez jól látható a módosítóelegyekkel végzett vizsgálatokból (4.11. ábra), amelyek alapján a β -ICN kinolinvázának párhuzamos adszorpciója valósul meg a felületen, míg az α -ICN -a Q-hez és a QD-hez hasonlóan - a paralleltól némileg eltérő úgynevezett „elhajló” adszorpciója történik. Az elhajló adszorpció esetén megnő a kinuklidinváz nukleofil N-atomjának a távolsága a felülettől, amely nem kedvez a királis indukcióért felelős felületi átmeneti komplex képződésének, aminek következménye az α -ICN piridin gyűrűjének a β -ICN-nél gyorsabb hidrogéneződése, összhangban a kísérleti adatokkal (4.8. táblázat).

Mindezek előrebocsátásával az (S)-EtLt képződése AcOH-ban az **A** átmeneti komplex-szel (4.15. ábra), míg a Pt-alumina- β -ICN-toluol katalizátorrendszeren az (R)-EtLt képződése a 4.15. ábrán vázolt **B** vagy **C** felületi intermedier képződésével értelmezhető. Tehát az enantioszelektiviás inverziója a β -ICN kinuklidinváza nukleofil N-atomja és az EtPy oxocsoportjának elektrofil C-atomja közötti kölcsönhatás következménye. A **B** felületi komplexben a β -ICN „nyitott 3” konformációban, míg a **C** felületi komplexben „nyitott 4” konformációban vesz részt.



4.15. ábra Az általunk javasolt β -ICN és EtPy között kialakuló adszorbeálódott, átmeneti komplexek szerkezeti képlete **A**: AcOH-ban, **B,C**: toluolban

Az ilyen típusú kölcsönhatás az aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezésének értelmezése során esetenként felvetődött [28,74,109], hiszen a szerves vegyületek körében ez értelemszerű, nem talált azonban fogadókésztségre az enantioszelektív heterogén katalízis területén.

A közelmúltban kvantumkémiai számításokkal valószínűsítették [110], majd DFT számításokkal igazolták [111] a $N \rightarrow C=O$ kölcsönhatáson alapuló mechanizmus létjogosultságát (noha némi kétely felmerülhet az ilyen típusú igazolásokkal szemben, hiszen ilyen számításokkal igazolták az ezzel ellentétes mechanizmust is).

A β -ICN hatására fellépő inverzió értelmezéséhez (mintegy másik verzióként) nem zárható ki ma még a korábbiakban éppen a toluolban történő hidrogénezéseknél már felvetett [95,108], és a szakirodalomban található kísérleti adatokkal indokolt fémorganikus típusú felületi komplex szerepe sem. Talán újabb kísérleti bizonyítékot jelenthet az ilyen jellegű felületi képződmény igazolásához az α - és a β -ICN királis módosítók hatása közötti, fentiekben részletesen taglalt, jelentős különbség. Ugyanis egyrészt a β -ICN reakcióját a felületi Pt-atomokkal éppen a gyengébb C-O kötés teszi lehetővé (α -ICN esetén 924 kJ/mol, β -ICN esetén 870 kJ/mol). Másrészt a kevésbé reprodukálható mérések β -ICN esetén nagymértékű szerkezetérzékenységre utalnak, ami további vizsgálatokat indokol.

Megjegyzendő, hogy a szakirodalom a közelmúltban beszámolt az enantioszelektiviás irányának megváltozásáról [106,112,113]. Részletesen nem indokolták ugyan az okát, a most megjelent munkában [113] azonban értékes megfontolásokat vetettek fel. Ilyenek a módosítók „gyengébb adszorpciója”, valamint a módosító C9 csoportjának milyensége, amely megváltoztathatja a szubsztrátum adszorpcióját. Az α - és β -ICN-nel végzett kísérletek adatai így nem értelmezhetők, hiszen mások a módosítók és a kísérleti körülmények. Az α -ICN igazolt „gyengébb adszorpciója” (4.11. ábra) a kinolinváz gyorsabb hidrogéneződését eredményezte, s a C9-atomon nem volt újabb csoport, amely megváltoztatta volna az EtPy adszorpcióját.

5. Összefoglalás

1. Egy reakcióban előállítottuk az α -izocinkonin (α -ICN) és a β -izocinkonin (β -ICN) elegyét, amelyből többszöri oszlopkromatográfiával 100%-os tisztasággal kaptuk a két alkaloidot és felhasználtuk a Pt/Al₂O₃-katalizátor módosítására a piroszölősav-etil-észter folyadékfázisú enantioszlektív hidrogénezésében.

2. Az előállított új királis katalizátor-rendszerekkel vizsgálatokat végeztünk, változtatva a módosítók koncentrációját, az oldószereket, a reakció hőmérsékletét, a hidrogén nyomását. A felsorolt kísérleti paraméterek jelentős hatással voltak a reakció sebességére és az enantioszelektivitásra.

3. Azonos körülmények között ecetsavban a reakció sebessége a következő sorban csökkent β -ICN > DHCN > α -ICN. Enyhe kísérleti körülmények között (273 K, 1 bar hidrogén nyomás) α -ICN és β -ICN esetén is az elméletileg feltételezhető (S)-EtLt képződött, α -ICN-nél 82%-os ee-vel, míg β -ICN az elért legmagasabb ee 62%.

4. Toluolban az α -ICN esetén is (S)-EtLt képződött 27% ee-vel míg a β -ICN módosítót alkalmazva váratlanul az enantioszelektivitás megfordulásával (R)-EtLt képződött, az elért maximális ee 50 %. Az inverzió a reakciómechanizmus oldószertől függő megváltozására utal.

5. Az EtPy β -ICN-nal módosított E4759-katalizátoron végzett hidrogéneződésénél fellépő inverzió indokoltá tette, hogy az ee változását megvizsgáljuk AcOH-toluol elegyekben is. A mérések alapján megállapítható, hogy lineáris összefüggés van az oldószerelegy összetétele és a királis indukció iránya között, ami egyértelműen mechanizmus-változásra, az enantioszelekcióért felelős intermedier szerkezetének oldószerfüggő változására utal. Javaslatot tettünk az átmeneti komplex szerkezetére.

6. ESI-MS és ESI-MS/MS mérések alapján a hidrogénezés enyhe kísérleti körülményei között (1bar H₂ nyomás, 273 K alatt) oldatfázisban nincsenek jelen kimutatható mennyiségben DHCN illetve továbbhidrogéneződött származékai, azaz nem játszódott le az éteres gyűrű hidrogenolízise. Indokoltan tételezhető fel, hogy a királis indukcióért az α -ICN és a β -ICN a felelősek. HPLC-MS-MS valamint NMR mérések a

fentieket megerősítették, tekintettel arra, hogy a vizsgált körülmények között ezek a királis módosítók nem izomerizálódnak más vegyületté.

7. Módosító elegyekkel végzett mérések eredményei alapján valószínűsíthető, hogy a β -ICN adszorpciós erőssége nagyobb, mint α -ICN-é, ami a β -ICN kinolin gyűrűjének eltérő adszorpciójára utal.

8. Kísérleti adataink szerint és az α -ICN és a β -ICN igazolt szerkezetének, ezen belül konformációiknak ismeretében és a széles körben ma már elfogadott adszorpciós modell alapján az enantioszelekció irányáért felelős átmeneti termék szerkezetének ecetsavban illetve toluolban másnak kell lennie, mint amelyet a szakirodalom a közelmúltig elfogadott.

6. Irodalomjegyzék

- 1 E. Erlenmeyer, H. Erlenmeyer, *Biochem. Zeitschr.* **233** (1922) 52.
- 2 G. M. Schwab, L. Rudolph, *Naturwiss* **20** (1932) 263.
- 3 G. M. Schwab, F. Rost, L. Rudolph, *Kolloid-Zeitschrift* **68** (1934) 157.
- 4 S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fuji, *Nature* **178** (1956) 323.
- 5 S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fuji, S. Sakurai, *Nippon Kagaku Zasshi* **77** (1956) 134.
- 6 S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fuji, *Nippon Kagaku Zasshi* **78** (1957) 886.
- 7 T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *Rikagaku Kenkyusho Hokoku* **34** (1958) 134.
- 8 Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **16** (1941) 367.
- 9 Y. Izumi, *Adv. Cat.* **32** (1983) 215.
- 10 A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. inoue, S. Abe, T. Osawa, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **67** (1994) 2473.
- 11 T. Harada, T. Osawa, *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Eds.: G. Jannes, V. Dubois), Plenum Press, New York (1995) p. 83.
- 12 T. Osawa, A. Tai, Y. Imachi, S. Takasaki, *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Eds.: G. Jannes, V. Dubois), Plenum Press, New York (1995) p. 75.
- 13 Y. Izumi, *Adv. Cat.* **32** (1983) 215.
- 14 A. Tai, T. Harada, *Tailored Metal Catalysis* (Ed.: Y. Iwasawa), D. Reidel, Dordrecht (1986) p. 265.
- 15 E. I. Klabunovskii, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1984**, 505.
- 16 W. M. H. Sachtler, *Catalysis in Organic Reaction* (Ed.: L. Augustine), *Chem. Ind.* **22** (1985) 186.
- 17 G. Webb, P. B. Wells, *Catal. Today* **12** (1992) 319.
- 18 S. Tsuboyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **35** (1962) 1004.
- 19 Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 1118 (Chem. Abstr. **91** (1979) 192483h).
- 20 Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **36** (1963) 21.
- 21 H.-U. Blaser, M. Müller, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **59** (1991) 73.
- 22 H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2** (1991) 843.
- 23 G. Webb, P. B. Wells, *catal. Today* **12** (1992) 319.
- 24 A. Baiker, in Proceedings of the DGMK Conference Selective Hydrogenations and Dehydrogenations, Kassel, (1993) p. 119.
- 25 H.-U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, A. Baiker, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **67** (1991) 147.
- 26 J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H.-U. Blaser, H. P. Jalett, *J. Mol. Catal.* **57** (1989) 245.
- 27 J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H. U. Blaser, *J. Mol. Catal.* **61** (1990) 207.
- 28 R. L. Augustine, S. K. Tanielyan, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **118** (1997) 79.
- 29 P. B. Wells, K. E. Simons, J. A. Slioszenko, S. P. Griffiths, D. F. Ewing, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **146** (1999) 159.
- 30 S. P. Griffiths, P. Johnston, P. B. Wells, *Appl. Catal. A: General* **191** (2000) 193.

- 31 B. Török, K. Felföldi, G. Szakonyi, M. Bartók, *Ultrasonics Sonochemistry* **4** (1997) 301.
- 32 B. Török, K. Felföldi, G. Szakonyi, K. Balázsik, M. Bartók, *Catal. Lett.* **52** (1998) 81.
- 33 H.-U. Blaser, H. P. Jalett, M. Müller, M. Studer, *Catal. Today* **37** (1997) 441.
- 34 Y. Huang, J. Chen, H. Chen, R. Li, Y. Li, L. Min, X. Li, *J. Mol. Catal. A:Chemical* **170** (2001) 143.
- 35 S. P. Grifits, P. Johnston, W. A. H. Vermeer, P. B. Wells, *Chem. Commun.* **1994**, 2431.
- 36 A. Tungler, T. Máthé, K. Fodor, R. A. Sheldon, P. Gallezot, *J. Mol. Catal. A:Chemical* **108** (1996) 145.
- 37 T. Heinz, G. Wang, A. Pflatz, B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Biker, *Chem. Commun.* **1995**, 1421.
- 38 B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, T. Heinz, A. Pflatz, *J. Catal.* **160** (1996) 261.
- 39 M. Schürch, T. Heinz, R. Aeschimann, T. Mallat, A. Pflatz, A. Baiker, *J. Catal.* **173** (1998) 187.
- 40 T. Bürgi, Z. Zhou, N. Künzle, T. Mallat, A. Pflatz, A. Baiker, *J. Catal.* **183** (1999) 405.
- 41 M. Bartók, K. Felföldi, B. Török, T. Bartók, *Chem. Commun.* **1998**, 2605.
- 42 Gy. Szöllösi, K. Felföldi, T. Bartók, M. Bartók, *React. Kinet. Catal. Lett.* **71** (2000) 99.
- 43 V. Morawsky, U. Prüse, L. Witte, K.-D. Vorlop, *Catal. Commun.* **1** (2000) 15.
- 44 H. U. Blaser, H. P. Jalett, W. Lottenbach, M. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 12675.
- 45 H. U. Blaser, H. P. Jalett, J. Wiehl, *J. Mol. Catal.* **68** (1991) 215.
- 46 M. Sutyinszki, K. Szőri, K. Felföldi, M. Bartók, *Catal. Commun.* **3** (2002) 125.
- 47 M. von Arx, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 1430.
- 48 M. Schruch, O. Schwalm, T. Mallat, J. Weber, A. Baiker, *J. Catal.* **109** (1997) 275.
- 49 B. Török, K. Felföldi, K. Balázsik, M. Bartók, *Chem. Commun.* **1999**, 1725.
- 50 J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H.-U. Blaser, H. P. Jalett, *J. Mol. Catal.* **57** (1989) 245.
- 51 B. Minder, T. Mallat, P. Skrabal, A. Baiker, *Catal Lett.* **29** (1994) 115.
- 52 K. Felföldi, K. Szőri, M. Bartók, *Applied Catal. A: General* **251** (2003) 457.
- 53 B. Minder, T. Mallat, K. H. Pickel, K. Steiner, A. Baiker, *Catal Lett.* **34** (1995) 1.
- 54 T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 12920.
- 55 A. Baiker, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **115** (1997) 473.
- 56 J. Thiel, P. Fiedorow, *J. Mol. Struct.* **405** (1997) 219.
- 57 W. Braje, J. Fruckenhohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **54** (1998) 3495.
- 58 G. Bond, P. B. Wells, *J. Catal.* **150** (1994) 329.
- 59 D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **2000**, 221.
- 60 T. Bürgi, F. Atamny, R. Schlögl, A. Baiker, *J. Phys. Chem. B* **104** (2000) 5953.

- 61 T. Bürgi, F. Atamny, A. Knop-Gericke, M. Havecker, T. Schedel-Niedring, R. Schlögl, A. Baiker, *Catal. Lett.* **66** (2000) 109.
- 62 A. Baiker, T. Mallat, B. Minder, O. Schwalm, K. E. Simons, J. Weber, *Chiral reactions in Heterogeneous Catalysis* (Ed.: G. Jannes, V. Dubois) Plenum Press, New York (1995) p. 95.
- 63 H.-U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, J. F. Reber, J. T. Werhrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **41** (1988) 153.
- 64 J. L. Margitfalvi, P. Marti, A. Baiker, L. Botz, O. Sticher, *Catal. Lett.* **6** (1990) 281.
- 65 M. Garland, H.-U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7048.
- 66 I. M. Sutherland, A. Ibbotson, R. B. Moyes, P. B. Wells, *J. Catal.* **125** (1990) 77.
- 67 G. Bond, P. A. Meheux, A. Ibbotson, , P. B. Wells, *Catal. Today* **10** (1991) 371.
- 68 K. E. Simons, P. A. Meheux, S. P. Griffiths, I. M. Sutherland, P. Johnston, P. B. Wells, A. F. Carley, M. K. Rajumon, M. W. Roberts, A. Ibbotson, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **113** (1994) 465.
- 69 R. Augustine, S. K. Tanielyan, L. K. Doyle, *Tetrahedron: Asymmetry* **4** (1993) 285.
- 70 O. Schwalm, B. Minder, J. Weber, A. Baiker, *Catal. Lett.* **23** (1994) 268.
- 71 O. Schwalm, B. Minder, J. Weber, A. Baiker, *I. J. Quant. Chem.* **52** (1994) 1191.
- 72 O. Schwalm, B. Minder, J. Weber, A. Baiker, *J. Mol. Struct.* **330** (1995) 353.
- 73 J. L. Margitfalvi, *J. Catal.* **156** (1995) 175.
- 74 J. L. Margitfalvi, M. Hegedüs, E. Tfirst, *Tetrahedron: Asymmetry* **7** (1996) 571.
- 75 H. U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, J. F. Reber, J. T. Wehrli (Ed. : M. Guisnet), *Heterogeneous Catalisys and Fine Chemicals*, Elsevier, Amsterdam (1998) 153.
- 76 A. Konopnicki, J. Suszko, R. Ludwicakowna, *Roczniki Chem.* **9** (1929) 640.
- 77 P. Rabe, B. Böttcker, *Chem. Ber.* **50** (1917) 127.
- 78 Z. Dega-Szafran, *Bull. Acad. Pol. Sci.* **14** (1966) 523.
- 79 J. Suszko, Z. Dega-Szafran, *Bull. Acad. Pol. Sci.* **13** (1965) 663.
- 80 J. Thiel, P. Fiedorov, *J. Mol. Struct.* **405** (1997) 219.
- 81 W. Braje, J. Fruckenhohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron.* **54** (1998) 3495.
- 82 H. Pracejus, *J. Pract. Chem.* **319** (1977) 219.
- 83 J. Thiel, A. Katrusiak, P. Fiedorow, *J. Mol. Struct.* **561** (2001) 131.
- 84 M. Bartók, B. Török, K. Balázsik, T. Bartók, *Catal. Lett.* **73** (2000) 127.
- 85 A. Baiker, H.-U. Blaser, *Handbook of Heterogeneous Catalysis* (Ed. G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp) Vol. 5, VCH, Weinheim (1997) p. 2422.
- 86 M. Studer, H.-U. Blaser, C. Exner, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 45.
- 87 M. Bartók, K. Balázsik, Gy. Szöllösi, T. Bartók, *J. Catal.* **205** (2002) 168.
- 88 M. Friefelder, *Practical Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications* Wiley-Interscience, New York (1971).
- 89 P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York (1979).
- 90 H.-U. Blaser, M. Garland, H.-P. Jalett, *J. Catal.* **144** (1993) 569.
- 91 C. LeBlond, J. Wang, J. Liu, A.T. Andrews, Y.-K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 4920.
- 92 J. Kubota, F. Zaera, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 11115.

- 93 D. Ferri, T. Bürgi, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 12074.
- 94 Y. Sun, R. N. Landau, J. Wang, C. LeBlonde, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 1348.
- 95 M. Bartók, K. Balázsik, T. Bartók, Z. Kele, *Catal. Lett.* **87** (2003) 235.
- 96 H.-U. Blaser, D. Imhof, M. Studer, *Stud. Surf. Sci.* **108** (1997) 175.
- 97 X. Li, R. P. K. Wells, P. B. Wells, G. J. Hutchings, *J. Catal.* **221** (2004) 653.
- 98 M. Bartók, K. Balázsik, T. Bartók, *Catal. Lett.* **73** (2001) 127.
- 99 U. K. Singh, R. N. Landau, Y. Sun, C. LeBlond, D. G. Blackmond, S. K. Tanielyan, R. L. Augustine, *J. Catal.* **154** (1995) 91.
- 100 U. Böhmer, F. Franke, K. Morgenschweis, T. Bieber, W. Reschetilowski, *Catal. Today* **60** (2000) 167.
- 101 C. LeBlond, J. Wang, J. Liu, A. T. Andrews, Y.-K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 4920.
- 102 Z. Ma, J. Kubota, F. Zaera, *J. Catal.* **219** (2003) 404.
- 103 W.-R. Huck, T. Bürgi, T. Mallát, A. Baiker, *J. Catal.* **216** (2003) 276.
- 104 W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 255.
- 105 S. Diezi, A. Szabó, T. Mallát, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* **14** (2003) 2573.
- 106 C. Exner, A. Pflatz, M. Studer, H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 1253.
- 107 A. Gamez, J. Köhler, J. Bradley, *Catal. Lett.* **55** (1998) 73.
- 108 M. Bartók, K. Balázsik, F. Notheisz, *React. Kinet. Catal. Lett.* **77** (2002) 363.
- 109 M. Bartók, M. Sutyinszki, K. Felföldi, Gy. Szöllősi, *Chem. Commun.* **2002**, 1130.
- 110 J. W. M. Carneiro, C. S. B. Oliveira, F. B. Passos, D. A. G. Aranda, P. R. N. Souza, O. A. C. Antunes, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **170** (2001) 235.
- 111 G. Vayner, K. N. Houk, Y.-K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 199.
- 112 R. Hess, S. Diezi, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* **15** (2004) 251.
- 113 R. Hess, A. Vargas, T. Mallat, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Catal.* **222** (2004) 117.

Summary

We aimed to gain deeper insight into this catalyst system through using new cinchona alkaloids as chiral modifiers. In the light of new experimental results we hoped to collect significant novel information concerning the mechanism of the reaction.

Results and discussion:

1. We have synthesized in one step the mixture of α -isocinchonine (α -ICN) and β -isocinchonine (β -ICN) and the two alkaloids were separated by repeated column chromatography. The molecules thus prepared were used to modify the Pt/Al₂O₃ (E4759) catalyst in the liquid phase, in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate (EtPy).
2. The effects of the modifier concentration, the temperature, and the hydrogen pressure have been examined in the presence of these novel catalysts. It has been found that experimental conditions strongly affected the reaction rates as well as the optical yields. Both reaction rates and enantioselectivities (enantiomeric excess – ee) significantly depended on the solvent (acetic acid or toluene) used.
3. In acetic acid the reaction rate decreased in the order of β -ICN > 11,12-dihydrocinchonine (DHCN) > α -ICN. Under mild experimental conditions (273 K, 1 bar H₂ pressure) the expected (*S*)-ethyl lactate ((*S*)-EtLt) formed in excess in the presence of both modifiers. The ee values were 82% and 62 % with α -ICN and β -ICN, respectively.
4. In toluene with α -ICN as modifier (*S*)-EtLt was formed in excess, with 27% as the highest ee. In the presence of β -ICN, however, the direction of optical rotation has unexpectedly changed and (*R*)-EtLt has been formed with 50% ee. The inversion strongly suggests that the reaction mechanism has changed in this solvent.

5. ESI-MS and ESI-MS/MS measurements revealed that under the mild experimental conditions (273 K, 1 bar H₂ pressure) there were no DHCN or its hydrogenated derivatives in solution in detectable amounts. Thus, it may be safely stated that the α -ICN and β -ICN are responsible for the chiral induction. This conclusion was further supported by HPLC-MS-MS and NMR observations.
6. Measurements with modifier mixtures indicate that β -ICN adsorbs more strongly than α -ICN, meaning that the adsorption through the quinoline ring is different.
7. The observed inversion of optical rotation in the hydrogenation of EtPy over the β -ICN modified E4759 catalyst prompted us to investigate the changes in ee in acetic acid-toluene mixtures too. A linear relationship was found between the direction of chiral induction and the composition of the solvent mixture, indicating changes in the mechanism.
8. Knowing the structures and, moreover, the conformers of the two modifiers and using the widely accepted adsorption model, we are confident that the structures of the intermediates responsible for the direction of enantioselection are not the same in acetic acid and toluene. Furthermore, these interactions are different from those envisaged until now.