

Aktivált ketonok cinkona alkaloidokkal módosított heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezése, folyamatos áramú rendszerben

Ph.D. értekezés

Cserényi Szabolcs

Témavezető: Dr. Bartók Mihály, Dr. Szöllősi György

MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

Szegedi Tudományegyetem

Kémia Doktori Iskola
Szeged
2011.

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék

Értekezésben használt rövidítések

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi összefoglalás	5
2.1. Történeti áttekintés	5
2.2. Az Orito-reakció	6
2.3. A katalizátor szerepe, előkezelése	7
2.4. A módosító szerepe	11
2.5. Szubsztrátok	14
2.6. Általános mechanisztikus és kinetikai megfontolások	18
2.6.1. A felület-módosító kapcsolat	18
2.6.2. A módosító-szubsztrát kapcsolat	20
2.6.3. A hidrogénezés kinetikája	21
2.6.4. A nem lineáris viselkedés	23
2.7. Folyamatos rendszerű enantioszelektív hidrogénezés	24
3. Kísérleti rész	26
3.1. A felhasznált anyagok	26
3.2. Hidrogénezés kivitelezése szakaszos, illetve folyamatos áramú készülékben	27
3.3. A termékek analízise	29
4. Eredmények és értékelésük	30
4.1. Az aktivált ketonok hidrogénezésének tanulmányozása folyamatos áramú állóágyas reaktoron	30

4.2. Különböző típusú α -oxokarbonsav-észterek hidrogénezései folyamatos áramban	32
4.3. A 2,2,2-trifluoro-acetofenon folyamatos áramban való hidrogénezései	51
4.4. Az aktivált ketonok maradvány enantioszelektivitás jelenségére vonatkozó vizsgálatai, folyamatos áramban	65
5. Összefoglalás	74
6. Irodalomjegyzék	77
7. Summary	85
8. Köszönetnyilvánítás	88

Értekezésben használt rövidítések

AcOH	ecetsav
AS (adsorption strength)	adszorpciós erősség
CD	cinkonidin
CN	cinkonin
EE, ee (enantiomer excess)	enantiomer felesleg
EBF	etil-benzoil-formát
ETPY	piroszőlősav-etilészter
H-CUBE	folyamatos áramú állóágyas hidrogénező készülék
KPL	dihidro-4,4-dimetil-2,3-furándion
LA (ligand acceleration)	ligandum gyorsítás
MBF	metil-benzoil-formát
NLP (nonlinear phenonmenon)	nemlineáris viselkedés
PA	metil-glioxil-1,1-dimetil-acetál
2-P	2-propanol
r	reakciósebesség
T	toluol
TFA	trifluoroecetsav
TFAP	2,2,2-trifluoro-acetofenon
TOF turn over frequency	
TON turn over number	
QD	kinidin
QN	kinin

1. Bevezetés

Az optikailag tiszta királis alapanyagok előállítása iránt egyre nagyobb a gyógyszeripar igénye. Ezen érdeklődést tovább fokozza az, hogy a gyógyszerhatóságok egyre inkább ragaszkodnak ahhoz, hogy az újabb gyógyszer formulákban és organikus gyógyszerekben egy enantiomer szerepeljen. Jelenleg a forgalmazott gyógykészítmények mintegy harmadában található egyetlen izomerforma.

Optikailag aktív gyógyszerekre, illat- és élelmiszeripari alapanyagokra, agrokémiában használatos finomvegyeszerekre szükségünk van, mivel az élő szervezet is királis molekulákból épül fel (pld.: DNS, RNS). Az enantiomer tiszta gyógyszer-molekulák, illat- és élelmiszer alapanyagok, agrokémiai kemikáliák így sokkal hatásosabbak lehetnek az élő szervezettel való kölcsönhatás tekintetében, mint megfelelő racém elegyünk. A racém elegyekben lévő ellentétes tükörképi izomerek, biológia rendszerekben teljesen eltérően viselkedhetnek, ilyen szempontból öt csoportot alkotnak: 1. Az enantiomerek kvalitatív és kvantitatív hatása megegyezik. E ritka példák egyike a Probon[®] készítmény hatóanyaga. 2. Az enantiomerek kvalitatív hatása megegyezik, de más a hatásereőségük, a szintetikus β -blokkolók egy része viselkedik ennek megfelelően. 3. Az összes izomer hatékonyan kötődik a megfelelő receptorhoz, eltérő bioaktivitást mutatva és egyik enantiomer sem káros. Erre egy ártalmatlan példa a limonén molekula, melynek *R*-enantiomerje citrom, míg *S*-enantiomerje narancs illatú. 4. A hatásos izomer kapcsolatba lép a megfelelő receptorral, a többi azonban a hatás szempontjából inaktív vegyület, mint felesleges ballasztanyag van jelen a hatékony mellett. A klóramfenikol lehetséges enantiomerjei közül csak egyik bír széles spektrumú antibakteriális hatással, a többi hatástalan. 5. Az izomerek bioaktivitást mutatnak, azonban egyik izomer disztomer, azaz nem kívánatos hatású enantiomer. Erre a sajnálatos tényre az 1960-as években hírhedtté vált Contergan[®] nevű gyógyszer hívta fel a figyelmet. Ez a gyógyszer hatékony nyugtatóként került forgalomba. A fogyasztók között voltak olyanok is, akik a terhesség kezdeti szakaszában kapták. Amikor kiderült, hogy hatására a fejlődési rendellenességgel született csecsemők száma jelentősen megnőtt, alapos vizsgálatnak vetették alá a készítményt.

Kiderült, hogy a *racém* formában forgalmazott hatóanyag, a thalidomid (*R*)-izomerje igen hatékony nyugtató, azonban az (*S*)-enantiomer erősen teratogén hatású. Napjainkban ezt a hatóanyagot Sinovir[®], Thalomid[®] és Talizer[®] néven hozzák forgalomba kombinált terápiás kezelés keretében, mint hatásos gyógyszer a vastagbél daganatos, plazmasejtes daganatos és leprás megbetegedések kezelésében, igen ígéretesnek tűnik [1][2].

Mindezek indokolják azt a nagyfokú figyelmet, amelyet az enantiomer tiszta anyagok szintézismódszerei kapnak. Két alapvető módszer létezik optikailag aktív vegyületek előállítására. Az első, *racém* vegyületek előállítása, majd segédanyaggal történő rezolválása. Ebben az esetben, azonban a rezolválás után az egyiket, a nem kívánatos enantiomert elveszítjük, azaz a hozam legjobb esetben is csak 50 %. Ennek ellenére a rezolválás bizonyos esetekben, ipari méretekben is gazdaságosan használható. A másik lehetőség az aszimmetrikus szintézisek és katalitikus eljárások alkalmazása. Míg aszimmetrikus szintézisek esetében, a királis reaktánst sztöchiometrikus mennyiségben kell alkalmazni, így a megnövekedett anyag költség nagyban korlátozhatja annak ipari alkalmazását, addig a királis katalízis során a királis környezetet maga a katalizátor biztosítja. Ennek köszönhetően ezen eljárás magában hordozza a katalízis általános szabályaiból már jól ismert előnyöket, úgymint jó szelektivitás, a szubsztrátokhoz képest kis katalizátor mennyiség, annak újrahasználhatósága stb. A témakör fontosságát jól mutatja, hogy 2001-ben kémiai Nobel-díjat kapott megosztva Sharpless, királis katalitikus oxidációs reakciók megvalósításáért, illetve Noyori és Knowles, királis katalitikus hidrogénezési reakciók területén végzett munkásságukért [3][4]. A homogén fázisú aszimmetrikus katalízis számos fent említett előnye mellett fontos megemlíteni azt, hogy a királis indukciót biztosító királis ligandum beépítésével létrehozott fémkomplex és így az általa katalizált reakció, aktivitás és stabilitás szempontjából sokszor nem megfelelő, illetve körülményes a katalizátor reakcióelegyből való eltávolítása. A heterogén katalizátorok ezzel szemben könnyen eltávolíthatók a reakcióelegyből, újra felhasználhatók és környezetbarátok. Ezzel a módszerrel prokirális anyagból kiindulva megfelelő királis módosító jelenlétében kapjuk meg a szükséges izomert. Ebben az esetben a probléma az, hogy általában kisebb enantioszelektivitást lehet elérni, mint a megfelelő homogén katalizátorral,

illetve hasonlóan a többi enantioszelektív módszerhez (enzimkatalizált, homogén) ez is szubsztrátspecifikus, vagyis az adott katalizátor-módosító rendszer csak meghatározott szerkezetű kiindulási anyagoknál használható [5].

Különböző elképzelések születtek arról, miként lehetne olyan szilárd enantioszelektív katalizátor rendszereket létrehozni, amelyek egyesítik a reakció megfelelő sztereokémiai irányítására és állandó királis aktivitására vonatkozó elvárásokat. Ezen kitételeknek eleget téve, gyakorlati szempontból csupán egyetlen katalitikus változtatás vezetett sikerhez: az adott fémfelületnek királis segédanyaggal való módosítása, mely segédanyag erős adszorpciója – így a katalizátornak időben való állandó aktivitása – biztosíthatja annak lehetséges szintézisekben való felhasználhatóságát. (Az immobilizált királis fémkomplexek hagyományosan a homogén katalízis témakörébe sorolandók, így itt nem kerülnek tárgyalásra.) Ezen rendszerek létjogosultságát bizonyítják, az utóbbi években a heterogén enantioszelektív katalízis témakörében megjelenő, növekvő számú tudományos publikációk. A cikkek nagy része hidrogénezéssel foglalkozik. Az irodalomban csak néhány, más jellegű enantioszelektív reakció lelhető fel. Karbén addíciók [6], izomerizációk [7], dehidratálások[8], epoxidálás, heterogenizált királis segédanyaggal végzett alkilálási reakciók [9]. A fáradozásoknak köszönhetően kidolgoztak nagy enantioszelektivitást elérő szintéziseket, így bizonyos reakcióknál, melyeknél módosított heterogén katalizátort alkalmaztak, elértek 95% feletti enantioszelektivitást. Ezek vagy már jól működő homogén rendszerek heterogenizálása, vagy az ismert heterogén rendszerek királis módosítása volt. Ezáltal a racém termékekre már működőképes eljárások királis változatának kifejlesztése vált lehetővé.

Királis fémfelület katalízisben való alkalmazása szempontjából jelenleg két fő irányvonal látszik kibontakozni. A kutatócsoportok nagyrészt új lehetséges szintetikus alkalmazások fejlesztését tűzte ki célul, melyek során kétségtelenül csekély érdeklődést tanúsítanak az egyes reakciók felületkémiai szempontból való viselkedésének tanulmányozása iránt. A kutatások kisebbik hányada foglalkozik az ide vonatkozó felületkémia azon alapvető aspektusainak vizsgálatával, melyek a felületen lezajló reakciók jobb megismerésére vonatkoznak. Ezáltal kísérelnek meg választ adni az enantioszelekcióval kapcsolatos alapvető kérdésekre: mit jelent pontosan a királis

környezet és annak természete és hogyan játszódik le az enantiodiszkrimináció a fém felületén.

Ezen főbb irányvonalak témakörében dolgozik 1997 óta a jelenlegi Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén is működő Sztereokémiai Kutatócsoport, melynek tagjaként feladatul kaptam, a cinkona alkaloidokkal módosított heterogén platina katalizátoron végbemenő, aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezésének tanulmányozását folyamatos áramú állóágyas reaktorról, amely nagyban hozzájárulhatna, a már alaposan feltérképezett analóg szakaszos rendszerek lehetséges ipari alkalmazásához. Továbbá munkánk során fontos célul tűztük ki a szakaszos rendszerekben már megismert és újonnan fellépő kinetikus jelenségek mélyebb interpretációját a jelenleg is vitatott mechanisztikus kép jobb megismerése, illetve pontosítása érdekében.

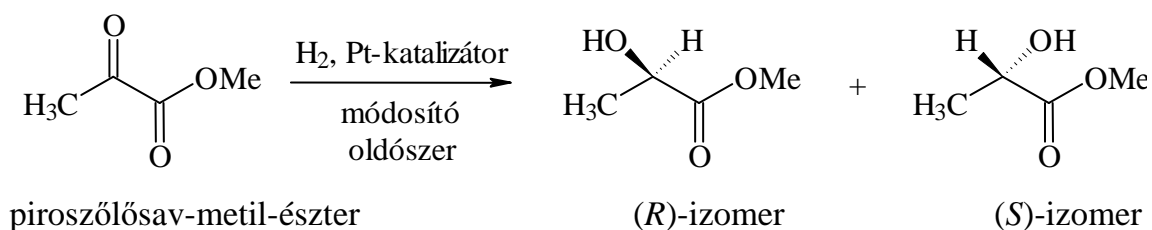
2. Irodalmi összefoglalás

2.1. Történeti áttekintés

Mint a bevezetőben már említettük, napjainkban egyre nagyobb az igény optikailag tiszta enantiomerek előállítására. Gazdasági, környezetvédelmi és kezelhetőségi, valamint ipari alkalmazhatóság szempontjából legcélszerűbb, heterogén katalizátorok alkalmazása. A hagyományos, hordozós fémkatalizátorok királis környezet hiányában, racém terméket eredményeznek. Az optikailag aktív anyagok előállítása történhet olyan katalizátorral, ahol maga a hordozó királis, illetve hagyományos fémkatalizátorokkal királis módosító segítségével. Napjainkban ez utóbbi módszer a kedvezményezett, így gyakorlati szempontból legjobban azok a módszerek terjedtek el, amelyeknél a hagyományos heterogén katalizátorok felületét módosították királis segédanyagok adszorpciójával. Ezen eljárás bevezetése 1939-ben Lipkin és Stewart nevéhez fűződik, akik cinkona alkaloiddal módosított hordozós platina-katalizátorokat alkalmaztak, fahéjsav származékok enantioszelektív hidrogénezési reakcióiban [10]. Nakamura 1941-ben királis borkősavval módosított platina katalizátorokat használt különböző oximok redukációjára, melyek így szolgáltatták a megfelelő királis aminokat [11]. 1963-ban Yzumi és munkatársai királis glutamin savval módosított Raney-Ni katalizátorral folytattak igen eredményes kísérleteket acetecet-észter hidrogénezése során [12]. 1979-ben e kutatások vezettek az egyik leghatékonyabbnak számító katalizátorrendszer (Raney-Ni/borkősav/NaBr) kidolgozásához, melyet β -ketoészterek, β -diketonok és metil-keetonok enantioszelektív hidrogénezéseinek alkalmaztak. Ezek voltak az első olyan sikeres kísérletek, melyek során nagy, reprodukálható enantioszelektivitást és állandó katalizátor aktivitást lehetett elérni [13]. Még ugyanabban az évben Orito és munkatársai írtak le másik, a módosított Raney-Ni katalizátorhoz hasonlóan, nagy hatékonysággal működő cinkona alkaloidokkal módosított platina katalizátort [14]. Különösen cinkonidin alkalmazása esetén értek el jól reprodukálható enantioszelektivitást (79-80 %) α -keto-észterek aszimmetrikus hidrogénezési reakciói esetén. Tekintettel arra, hogy munkánk során ez utóbbi rendszer vizsgálatát tűztük ki célul, ezért részletesen csak ennek irodalmát tekintjük át.

2.2 Az Orito-reakció

1979-ben Orito és munkatársai számoltak be arról, hogy cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátorokat sikeresen alkalmazták α -keto-észterek enantioszelektív hidrogénezési reakcióiban [14]. A metil-piruvát aszimmetrikus redukcióját Pt/C-katalizátoron, cinkonidin jelenlétében, 70 bar hidrogénnyomáson és szobahőmérsékleten 79-80 % enantioszelektivitással valósították meg (1. ábra). Azóta a világon több kutatócsoport foglalkozott részletesen ezen aszimmetrikus hidrogénezési reakcióval és annak széleskörű kiterjesztésével, mind reaktánsok, mind a reakciókörülmények tekintetében. Azóta ezzel kapcsolatosan az elmúlt években is megannyi összefoglaló jellegű publikáció jelent meg [15][16] [17][18][19][20].



1. ábra. A piroszőlősav-metilészter módosított Pt-katalizátorokon lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezési reakciója.

Meglepő lehet, hogy e nagyszámú közlemény által tükröződő jelentős érdeklődés ellenére még mindig vannak nyitott kérdések a témakörben, sőt a legjelentősebbek még ma is megválaszolásra várnak. Ennek oka az *in-situ* kialakult királis környezet bonyolultságában és rendkívüli érzékenységében keresendő. E rendszerek estében a másodrendű kötőerők finom összehangoltsága felelős a felület és módosító kapcsolat eredményeként kialakuló *királis zsebek* és a szubsztrát kölcsönhatása közben beálló nagyszámú, konszekutív dinamikus egyensúlyokért. A felület-módosító átmeneti komplex konformációs flexibilitása, illetve a szubsztrát konformációját meghatározó szterikus okok és a szubsztrát kémia felépítéséből származó elektronos hatások szabják meg e reakciók szűk keresztmetszetű gyakorlati hasznosíthatóságát.

A reakció tömb fázisában jelenlévő reaktánsok inaktív formában vannak jelen. A reakció során a telítetlen és telített termékek által a felület és a tömbfázis között létrejövő transzport folyamatok is jelentősen nehezítik a reakciórendszer megismerését. Tovább bonyolítja a képet a reakció során a módosító-felület, oldószer-felület, oldószer-szubsztrát, felület-szubsztrát kapcsolatok során fellépő mellékreakciók is. Ezen mellékreakciók a konverzió tekintetében általában számottevően nem jelentkeznek, ám a keletkező, illetve reaktánsokkal bevitt szennyezők az érzékeny katalizátor rendszert jelentősen befolyásolják, sokszor rosszul reprodukálható, nehezen megmagyarázható jelenségeket okozva. Ezen jelenségek miatt nehézkes a különböző mérési eredmények összehasonlítása is, mivel kismértékű változások a reakció kivitelezésében vagy a hidrogénezendő molekulában befolyásolják a mellékreakciókat is, így nehéz pontosan felderíteni a kapott effektusok eredetét.

Az alábbiakban leírt irodalmi áttekintés az Orito-reakció elméleti és gyakorlati hátterének feltérképezésére tett kísérletek eredményit foglalja össze áttekinthető formában, szorítkozva a bevezetőben már megemlített célkitűzéssel kapcsolatos alapösszefüggésekre.

2.3. A katalizátor szerepe, előkezelése

Az alapvető különbség a homogén és heterogén katalízis között, hogy a homogén katalízisnél központi fémionból és királis ligandumokból királis fémkomplexet hoznak létre és ezen komplexek koordinációs szférájában játszódik le a katalizált reakció. A heterogén katalízis esetében, a fém felületet helyezük királis környezetbe, ezáltal biztosítjuk a királis indukciót. Nyilvánvalóan a felület szerkezeti felépítésének igen erős befolyásoló hatása lehet a módosító, valamint a szubsztrát adszorpciójára, ezáltal kihatva azok közötti kapcsolatra és a majdani enantioszelekcióra. A legfontosabb katalizátor tulajdonság a nagy katalitikus aktivitás és enantioszelektivitás szempontjából, a fém helyes megválasztása és annak részecske méret eloszlása.

Ketonokat számos átmenetifém katalizátor segítségével hidrogénezhetünk a megfelelő alkohollá. Cinkona alkaloiddal módosított platina katalizátor alkalmazása α -keto-észterek, acetálok, és dionok hidrogénezésekor bizonyult a legmegfelelőbbnek. Palládium katalizátoron, a platina katalizátorokkal ellentétes irányú és annál kisebb mértékű az enantioszelektivitás. Deutérium segítségével kimutatták, hogy a szubsztrát estén a palládium az enol formát, míg a platina a keto formát hidrogénezi elsősorban [21], továbbá a cinkonidin adszorpciójáért felelős kinolin gyűrű telítése is bekövetkezhet [22][23]. Egyes esetekben a platina fémek csoportján belül, az irídium is alkalmas α -keto-észterek enantioszelektív hidrogénezésében [24][25]. Későbbi vizsgálatok szerint a kapott kis enantioszelektivitások oka valószínűleg a fokozott racém hidrogénezési sebességgel magyarázható [22]. A ródium α -keto-észterek hidrogénezése estében 30%-val kisebb enantioszelektivitás értéket adott, mint ugyanolyan körülmények között a platina [24]. Ez részben a cinkonidin kinuklidin részének hidrogenolízisével indokolható, amit a H/D csere vizsgálatok is igazolták [22]. A ruténium nem szolgáltatott enantioszelektivitást cinkonidin jelenlétében a piroszőlősav-metilészter hidrogénezésekor [22].

Jól ismert tény az, hogy léteznek hidrogénezésre alkalmas rendszerek, melyek felület morfológia szempontjából érzékenyek, illetve olyanok is, melyek ilyen megközelítésből érzéketlennek mondhatóak. Az 1-butén folyadék fázisban történő hidrogénezésekor használt katalizátor széles diszperzitás tartományában állandó aktivitást mutat [26]. Ezzel ellentétében a Pt-CD rendszer enantioszelektív hidrogénezések estében, a megfelelő mértékű enantiodiszkrimináció viszonylag nagyméretű katalizátor szemcsék használatával érhető el. Piroszőlősav-etilészter hidrogénezésének megfelelő részecskeméretű platina nagyobb, mint 2 nm [27], míg nagyobb méretű molekulák esetében, mint például a 1-fenil-1,2-propándion, az optimális platina részecskeméret 4 nm Pt/ Al₂O₃ és 3,8 nm Pt/SiO₂ estében [28].

Az optimális katalizátor keresése során egyéb katalizátor jellemzőket is megvizsgáltak. A fém diszperzitására - a felületen levő és az összes fématom arányára - vonatkozó kísérletek kimutatták, hogy annak növelése 0,2 fölé az enantioszelektivitás folyamatos csökkenését eredményezi [29]. Végző soron kijelenthető, hogy a relatíve nagy

szemcseméret és a kis diszperzitás esetén nagy enantioszelektivitás várható. Ennek a szerkezet érzékenységnek a pontos oka még nem tisztázott, de feltehetően a magasabb koordinációjú helyeken nagyobb valószínűséggel következik be a cinkonidin adszorpciója és a nagyobb szemcseméret kedvez a lokálisan kialakuló királis környezet elhelyezkedésének.

A jobb megismételhetőség megkövetelte "standard", egységes katalizátorok használatát, ezért két kereskedelmi forgalomban kapható 5% Pt/Al₂O₃ katalizátor használata terjedt el. Az E4759 jelű az Engelhard és a JMC 94 jelű a Johnson Matthey cégektől [30]. Míg mind a két katalizátor diszperzitása 0,2-0,3 közötti, addig szerkezetük jelentősen különbözik egymástól. Az E4759 katalizátornak kisméretű pórusai és pórustérfogata van, a JMC94 pórusai nagyméretűek és nagy térfogatúak. Továbbá az E4759 hordozója a γ alumínium-oxid jól definiálható, réteges szerkezettel bír, a JMC94 hordozója 5 R 94, γ és θ alumínium-oxid keveréke, szabálytalan alakú kristályokból áll, melyek között nagyobb hézagok helyezkednek el [31]. Mindezen különbségek ellenére, aktivált ketonok esetében mindkét katalizátort jó enantioszelektivitás és reakciósebesség jellemez.

Méret és morfológia szempontjából az enantioszelektív hidrogénezésekben használt platina, hordozós állapotában a leghatékonyabb. Igen sokféle hordozó használható: SiO₂, TiO₂, C, zeolitok és Al₂O₃ esetén értek el a jó eredményeket. A leghatékonyabb ezek közül a konvencionálisan használt Al₂O₃. Kolloid platínával végzett kísérletek rámutattak arra, hogy a hordozó a hidrogénezés során csupán indirekt szerepet tölt be [32], azonban egyes esetekben nagy befolyásoló tényező lehet a katalitikus aktivitás és enantioszelektivitás szempontjából. Ez az effektus erős, a fémfelület és a hordozó között létrejövő kapcsolatként azonosítható, melynek velejárója a H₂ kemoszorpciójának csökkenése [33]. Ennek oka a hordozó textúrájában keresendő [34] [35] [36]. Bizonyos esetek azonban arra a tényre figyelmeztetnek, hogy nem vonhatóak le egyértelmű következtetések a hordozó morfológiájából [24]. Ezt jól mutatja ezt a fent említett példa, a két legjobban bevált kereskedelmi katalizátor rendszer esetében. Az aktivált ketonok hidrogénezésénél bevált Pt/Al₂O₃ hordozója jelentős befolyással bírhat a cinkona alkaloid módosította reakciók esetében. A hordozón a gyakran használt ecetsavas közeg által aktivált alumínium-oxónium ionok [37] és a cinkona alkaloidok bázisos nitrogénje között kialakuló stabilis adduktok

felelősek lehetnek egy úgynevezett „elektrosztatikus gyorsításért”, mely fokozhatja a reakció sebességét, illetve jótékony hatása van az enantiszелеkcióra is [38].

A katalizátor előkezelésébe tartoznak mindazon eljárások, melyek úgy alakítják a felület morfológiáját, hogy elősegítsék a módosító és a szubsztrát adszorpcióját, így lehetővé téve azt, hogy kialakulhasson közöttük olyan kölcsönhatás, mely enantio diszkriminációt indukál. A katalizátor előkezeléséből adódó fémfelületi változás gyakran drasztikus befolyásoló hatással bír a reakció eredményessége szempontjából. Széles körben elterjedt a hordozós platinának magas hőmérsékletű gázfázisban, hidrogén áramú [39][40], illetve az oldatban megvalósított ultrahangos előkezelése [41]. Ezen előkezelések eredményeként jelentős szelektivitásbeli növekedés tapasztalható az egyes reakciókban, melyet a felületen a fűtési eljárás előtt jelen lévő platina-oxid teljes redukciója eredményez. A kialakult M^0 felületi helyeket tartják elfogadottan aktívnak az enantioszelekció szempontjából, azonban ez a tény még önmagában nem magyarázná ezen eljárás jótékonyosságát. Az enantioszelektivitást fokozó hatás betudható a felületen megkötött molekuláris oxigén *in-situ* vízzé való redukciójának és lemosásának, továbbá a platina felület olyasfajta átstrukturálódásának, mely morfológiai szempontból a módosító-szubsztrát addukt geometriai igényeit kielégíti [42]. Ezen felületi folyamatok során a felületi átlag platina részecskeméret megnő [43], a platina részecskék alakja és így a csúcsok, élek, lapok eloszlása megváltozik [42]. A fent említett redukzív fűtési eljárást követően szokás, már a reakcióedényben az oldószerrel együtt jelenlévő katalizátorral egy második, a leendő reakcióhőmérséleten és hidrogénnyomáson végzett előkezelést is beiktatni.

További kérdés lehet az, vajon a fém felület olyan más adszorbensek számára is szabaddá válhat-e, melyek befolyásoló hatása döntő lehet az enantioszelektív reakciók szempontjából. Az oldószerben és a hidrogénben mindig jelen lévő csekély mennyiségű oxigén, vagy a reaktánsokkal a reakciótérbe bevitt kismennyiségű szerves szennyező anyagok pozitív vagy negatív hatásúak-e az enantiomer feleslegre. Az oxigén enantioszelektivitás növelő hatása bizonyított [44]. Az oxigén felületen a cinkonidinnel egy időben történő megkötődése megakadályozza, hogy a cinkonidin nagy felületi borítottságot hozzon létre [45], ezáltal az egyes módosító molekulák zavartalanul - a kinolin gyűrű teljes lapjával való felfekvése által - kötődhetnek a

felületen. Sok publikáció foglalkozik a szubsztrátoknak, illetve a szubsztrát származékok a hatásaival. Különösen a szubsztrátokból keletkező esetleges dimerek, oligomerek egyéb kondenzátumok viselkedhetnek erős katalizátorméregként, továbbá halogén tartalmú reaktánsok hidrogenolíziséből származó hidrogén halogenidek is bírnak negatív felületstrukturáló hatással.

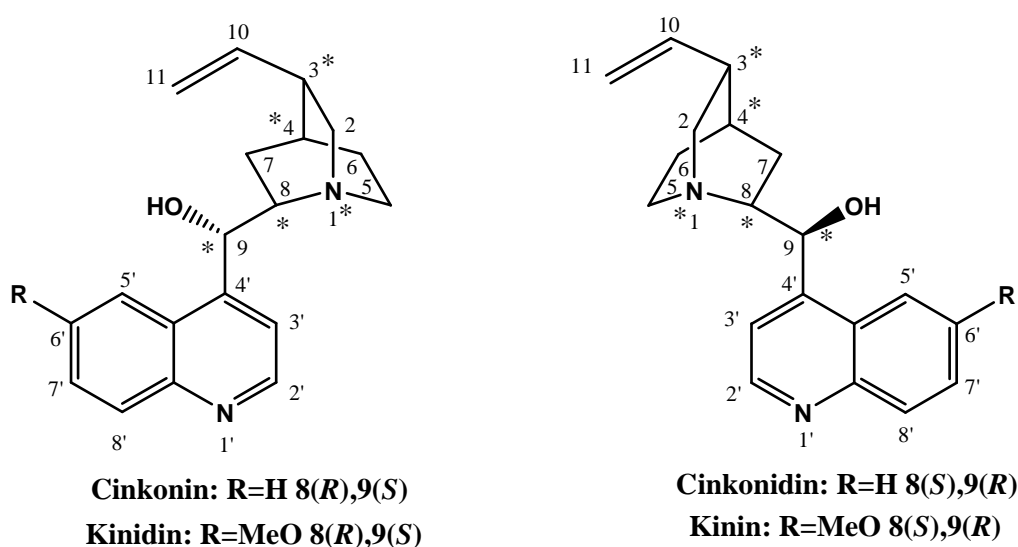
Összességében elmondható, hogy ezen enantioszelektív reakciók tanulmányozására azok felület érzékenységből kifolyólag jól definiált felületekre van szükség. Rendkívül bonyolult megtalálni az összefüggéseket az enantioszelektivitás és a felület morfológia között. A fém felület strukturális változatossága szintén összetetté teszi a problémát és annak megoldását, csak úgy, mint a mindig jelenlévő szennyezők okozta felületi változások és mellékreakciók.

2.4. A módosító szerepe

Az Orito csoport által a hetvenes évek végén felfedezett cinkona alkaloidokkal módosított, heterogén platina katalizátoron végrehajtott aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezése nagy érdeklődést váltott ki a módosítók iránt [46]. A módosító biztosítja a reakció szempontjából azt a királis információt, mely befolyásolja a termék izomer összetételét, nagy hatással van a reakció kinetikájára és mindezek mellett felülettisztító hatással is bír. Az Orito-reakció körülményei közt rendkívül sok ígéretesnek tűnő vegyületet próbáltak módosítóként használni. Különböző alkaloidok és azok származékait [48], különböző királis aminokat [48][49], aminoalkoholokat, aminofenolokat [50], alkoholokat és diolokat [51], aminosavakat [52], hidroxisavakat és egyéb szerves vegyületeket. Annak ellenére, hogy számos próbálkozás született új, hatásos módosító család megtalálására, mégis az eredeti Orito-reakcióban alkalmazott cinkona alkaloidok bizonyulnak a leghatásosabbnak.

Cinkona alkaloidok minden olyan szubsztrát esetén hatékonyan módosítóként használhatóak, ahol a keto funkcióhoz képest α -helyzetben elektronszívó csoport található [53][19][54]. Jelenleg a heterogén enantioszelektív katalízis területén belül ez a legjobban tanulmányozott és megértett reakciórendszer, a piroszőlősav-észterek

hidrogénezése, melyeket egyszerűen tesztreakcióként használhatunk. Annak ellenére, hogy számos kutatócsoport nagy erőfeszítéseket tesz újabb katalitikus rendszerek feltárására, mégis a legtöbbet használt katalizátor a cinkona alkaloidokkal módosított hordozós platina, ahol legfőképpen a négy alap cinkona alkaloidot illetve azok C9-OMe származékát használják. A cinkona alkaloidok természetben megtalálható királis aminoalkoholok. Ezen vegyületcsalád rubán alapváza bír mindazokkal a szerkezeti feltételekkel, melyek alkalmassá teszik azt sikeres módosítóként való felhasználásra. Napjainkban továbbra is kiterjedt vizsgálatok folynak a reakció mechanizmusának feltérképezésére, a módosító pontos szerepének meghatározására, illetve új, hatékony módosítók tervezésére. Az enantioszelektivitás és a módosító szerkezete közötti összefüggések meghatározása [55] segíthet azoknak a régióknak a feltérképezésében, melyekkel egy hatékony módosítónak rendelkeznie kell, illetve elősegítik a reakció mechanizmusának jobb megismerését is. Platina katalizátor hatásos, királis módosításához a módosítónak kiterjedt π -elektron rendszerre van szüksége, hogy erős kapcsolatot alakítson ki a fém felületével amire alkalmas a cinkona alkaloidok kinolin gyűrűje [56]. Ezt a kinolin gyűrű telítésére vonatkozó kísérletek támasztják alá, ugyanis a félhidrogénezett kinolin gyűrűjű módosítóval végzett hidrogénezési reakció jóval szerényebb enantioszelektivitást, a teljesen telített kinolin gyűrűjű módosító általi hidrogénezések pedig az enantio differenciálódás megszűnéséhez vezetnek.



2. ábra. Az alap cinkona alkaloidok szerkezete.

Ennek oka a módosítónak a platina felülettel való részlegesen, vagy teljesen megszűnő kontaktusában, a felülettől való eltávolodásában keresendő.

Egy bázisos nitrogén atom szükséges a szubsztráttal való kölcsönhatás kialakításához, a cinkona alkaloidok kinuklidin nitrogén atomja erre különösen alkalmas. A nitrogén terciér rendűsége és a kinuklidin gyűrűrendszeréből fakadó kifeszítettsége, nagy nukleofilitást és a szubsztrát szempontjából könnyű támadhatóságot biztosít. A szubsztrát nitrogéneken keresztül történő koordinációját a N-acilezett származék képzése bizonyítja, ebben az esetben ugyanis racém terméket kapunk.

Az aszimmetrikus régiót, ezáltal a majdani termék királis információját a cinkona-alkaloidokban öt aszimmetria centrum biztosítja (C3, C4, C8, C9 szénatomok, valamint a kinuklidin N atomja). Az alap cinkona alkaloidok esetén különbség csak a C8 és C9 szénatomok konfigurációjában figyelhető meg, a cinkonidin és a kinin C8(S)-C9(R), a cinkonin és a kinidin pedig C8(R)-C9(S) konfigurációjú. A C8 és C9 atomok abszolút konfigurációja, illetve ezen atomok körüli közvetlen kémiai környezet befolyásolja a szubsztrát általi támadás irányát, így a termék majdani térszerkezetét. A cinkona alkaloid ezen térrésze és a kinuklidin-N által létrehozott *királis zseb* sztereokémiai rigiditása felelős a használható szubsztrát specifikusságáért, de emellett nagyfokú enantio diszkriminálódást is biztosít. A C9 hidroxilcsoport eltávolítása, illetve konfigurációjának megváltoztatása a szelektivitás csökkenéséhez vezet, de annak irányát nem befolyásolja. Míg e csoport metil éter származékai sok esetben előnyös módon hatnak, más esetekben, például egyes hidroxiketonok [57], illetve dionok [58] esetén a szelektivitás megszűnése figyelhető meg. Nagyobb kiterjedésű éterszármazékok esetében a szelektivitás jelentősen csökken, esetenként megfordul [59][60][61]. Az alap cinkona alkaloidok intramolekuláris éter származékainál a molekula térszerkezetbeli változása a módosító lehetséges konformereinek a számát csökkenti, így a létrejött molekuláris rigiditás a fémfelületen való adszorpciós módot is jelentősen befolyásolja, ezáltal inverziót tapasztalhatunk. Az enantioszelektivitás irányát az oldószer polaritásának változtatásával kontrollálni lehet [62].

A módosító hatékonysága nagyban függ annak egyensúlyi koncentrációjától, a fém felületen jelen lévő mennyiségétől, illetve a módosító/szubsztrát moláris arányától. Már rendkívül kis mennyiségű cinkona alkaloid (4ppm) jelenléte is nagy aktivitásbeli

változást okoz a módosíthatlan katalizátorhoz képest [63]. Ez a gyakorlati szempontból előnyös tulajdonság, az erős adszorpció [64][65] és a platinának renyhe, az aromás rendszer telítésére vonatkozó reakciókészsége [66] teszi alkalmassá, a Pt-cinkona alkaloid katalizátor rendszert folyamatos rendszerben való alkalmazásra [63][67].

2.3. Szubsztrátok

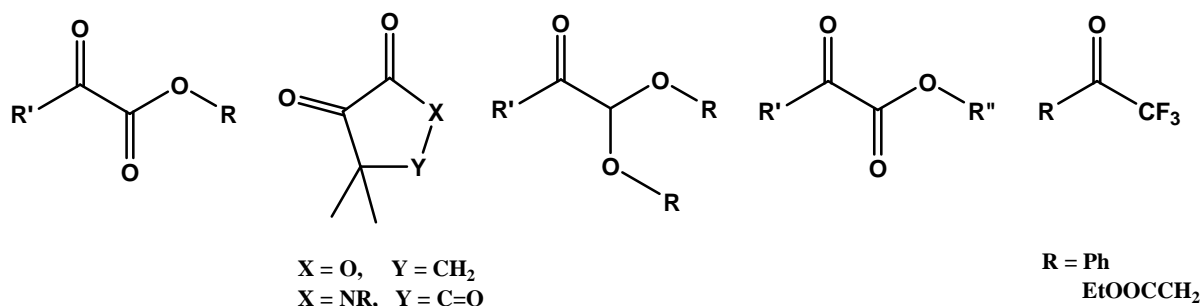
Olyan katalitikus szerves kémiai feladatoknál, ahol speciális átalakításokra van szükség, a legfontosabb információ a szintézis módja és eltervezése szempontjából a lehetséges szubsztrátok széleskörű feltérképezése. Ezen okból kifolyólag fontos meghatározni azt, hogy mely szubsztrát típusok milyen szintetikus kitételekkel alakíthatók át jó enantioszelektivitással és a reakciók milyen optimalizált feltételeket igényelnek. A reaktáns speciális szerkezete iránti követelmény általánosnak mondható a módosított heterogén katalízis területén. Ennek oka, a módosító optimális reaktáns szerkezet igénye, amit a reaktáns és a módosító különleges kölcsönhatása indokol. Általánosan elfogadott nézet az, hogy a szubsztrátnak mind elektronos, mind pedig sztérikus elvárásoknak eleget kell tennie, hogy átalakítható legyen módosított heterogén katalízis útján.

A platina-cinkona alkaloid rendszer általánosan nagy hatékonysággal alkalmazható α -keto-észterek hidrogénezésében. Átalakítva azokat a megfelelő alkoholokká nagyobb, mint 96-98%-os ee-vel. Az Orito-reakció a 1970-es évek végi bejelentése után még sokáig csak az ETPY volt a reakció mechanisztikus megismeréséhez használatos modell vegyület. Csupán csak az 1990-es évek elején jelentek meg új szubsztrátok alkalmazhatóságával kapcsolatos tanulmányok. A közlemények bemutatják, hogy az α -keto-észterek széles körben használhatók, továbbá új szubsztrát családok rendszeresítését is szorgalmazzák [68][69] [70].

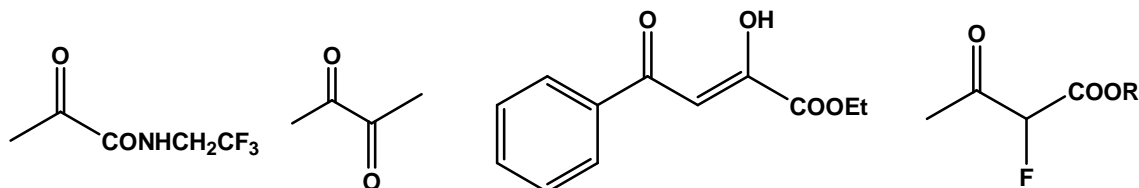
A reakció mechanisztikus profilja szempontjából mindaddig nincs nagy befolyásoló hatása a szubsztrátoknak, míg azok relatíve kisméretűek. Az elektronos és sztérikus hatások azonban felerősödnek, amint a szubsztrát prokirális vagy a cinkona alkaloid

közvetlen királis régiója jelentős méretnövekedést szenved [71][72]. A módosító méretének növekedése a fém felületen való adszorcióját módosítja, az aktív felület nagyobb hányadának elfoglalása révén. Így a keton adszorciója akadályozottá válik, továbbá a szubsztrátnak a módosítóhoz való többpontos kötődésének lehetőségét tovább rontja a kinuklidin nitrogénjének pozicionális megváltozása [73]. Ezen változások mértékének fokozása az enantioszelekció rohamos csökkenéséhez vezet. A szubsztrát sztérikus és a kémiai összetételéből származó elektronikus hatás változása a prokirális centrum közvetlen közelében kétféleképpen történhet. A keto oldal felőli bővítés mértékének fokozása szignifikánsan csökkenő enantioszelektivitást okoz, emellett a bővítvényeken elhelyezkedő funkciós csoportok is igen drasztikusan befolyásolják a körülményeket. Amennyiben elektronküldő (MeO) csoportot alkalmazunk, az enantioszelektivitás mértéke növekszik, elektronszívó csoport (CF₃) bevétele esetén azonban az enantioszelektivitás értékének csökkenését tapasztalhatjuk. A szubsztrát méretének bővítése és elektronos hatás változtatásának további lehetősége az, amikor a karbonil funkció észter csoport felőli oldalát gyarapítjuk, illetve az észter mellett egyéb sav származékokat képzünk. Az észter csoport szénláncát növelve nem változik számottevően a enantioszelektivitás, a szénláncban lévő szén rendűségét növelve az enantioszelektivitás csökkenése detektálható. A tesztek során jó néhány savszármazékot kipróbáltak, különféle fluor tartalmú savamidokat [74], laktonokat és laktámokat [75]. Ezeknél, sokszor nagyon különböző stratégiákkal igen magas szelektivitások érhetőek el. Az alábbi ábra bemutatja a leggyakrabban használt szubsztrátokat.

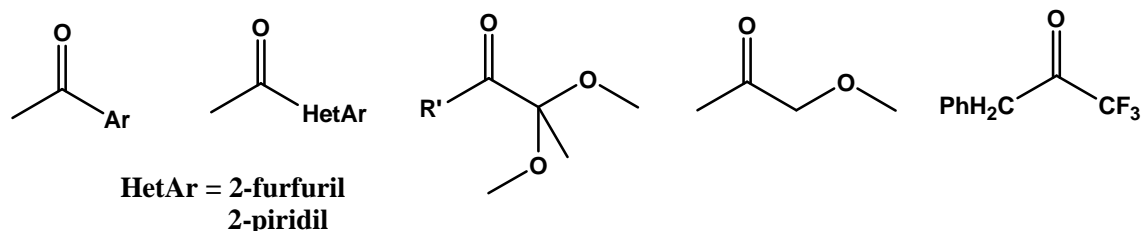
ee>90%



nagy ee



kis és közepes ee



3. ábra. Az Orito-reakció körülményei között használatos aktivált ketonok.

Az α -keto-észterek mellett még sok más típusú vegyület is helyet kap az Orito-reakció lehetséges szubsztrájai között. A KPL α -keto-lakton különleges rigid szerkezete miatt külön tárgyalandó. Merev gyűrűrendszere ellenére hasonlóan jól bevált, mint a megfelelő alifás α -keto-észterek, CD jelenlétében 91%-os tisztaságú (*R*)-konfigurációjú terméket kapunk [76], ennek ellenére más módosítók alkalmazása esetén ez a hasonlóság feloldódni látszik, jóval szerényebb az enantioszelekció mértéke. Egyes α -ketosavak hordozós platinán CD(9)-metil-amid módosító jelenlétében csaknem 92% ee-t adnak. Ezen vegyület család használata elméleti szempontból fontos sarokköve lett a reakció mechanisztikus feltárásának, ugyanis segítette megérteni a sav-bázis típusú szubsztrát-módosító kölcsönhatást [77]. Az α -keto-amidok redukciója nem a legvonzóbb módszer királis alkoholok előállítására az alacsony ee miatt [78], de a ciklusos imido-ke-tonok, úgymint a pirrolidin-2,3,5-trion,

91%-nál nagyobb enantiomer tisztaságú terméket produkál. Az α -diketonok nagy enantioszelektivitású hidrogéneződésének oka egy kombinált enantioszelektív mechanizmusra eredeztethető vissza. Ez a mechanizmus a kinetikus rezolválás. Ebben a komplex reakciósorban, egy közepes ee-t elérő első lépést követi egy nagyobb, 90%-os enantioszelektivitást meghaladó átalakulás, ebben a második lépésben a hidroxiketon adja a megfelelő diolt. A szelektivitás növekedésének magyarázata a következő: az első reakciólépés után képződő hidroxiketonok közül a második lépésben, csak az egyik alakul át számottevően, így produkálva nagy enantio- és diasztereoselektivitást. Mivel az α -hidroxiacetálok és α -hidroxieterek értékes építőelemek, ezért elkezdtek tanulmányozni a megfelelő ketonok hidrogénezését. Nagy meglepetésre az α -ketoacetálok csakúgy, mint az α -ketoéterek 90% feletti enantioszelektivitást mutatnak. Második esetben a dinamikus kinetikus rezolválás is megvalósítható. A reakció sémája ekkor annyiban különbözik a kinetikus rezolváláshoz képest, hogy a már egy királis centrumot tartalmazó királis kiindulási anyag, a reakcióhoz adott bázis katalizáló hatására egymásba alakul. Eközben a prokirális centrumból nagy szelektivitással képződik a termék, így szolgáltatva jó diasztereo- és enantioszelektivitással a megfelelő α -hidroxietert [79]. Az α -fluoroketonok különösen a α -trifluorometil csoporttal rendelkezők az α -ketoésztereknél tapasztalható aktivált hatással rendelkeznek [80][81]. A trifluoroacetoacetát megfelelő körülmények között nagyobb, mint 93%-os ee-t ad. Egyes fluor tartalmú β -diketonok esetén a cinkonidin hidroxil funkciójának levédése olykor előnyös, olykor pedig hátrányos az enantioszelektió mértékének szempontjából. Ezen effektus értelmezése még további kísérleteket igényel, azonban azt már tudni lehet, hogy e reakciók esetén a kulcslépés az, hogy a trifluorometil csoport közvetlenül irányítja a keto funkció kapcsolatát a módosítóval [82].

Annak ellenére, hogy a potenciális prekursorok száma évről évre növekszik, cinkona alkaloiddal módosított platinán a gyakorlatban is használható szubsztrátok relatíve csekély mennyiségűek.

2.6. Általános mechanisztikus és kinetikai megfontolások

Mielőtt bemutatnánk az Orito-reakció mechanisztikus képének leírását, érdemes definiálni, mi is az a mechanisztikus modell. Ez egy olyan reakció séma, amely képes feltérképezni a lehetséges molekuláris viszonyokat, melyet közvetlen megfigyelések vagy közvetett kísérleti bizonyítékok alapján feltételezhetünk [83]. A mechanisztikus modellek alapját a katalízis kísérleti eredményei, a molekuláris modellezés és a fizikai-kémiai mérőmódszerek által meghatározott katalizátor-módosító-szubsztrát rendszer kölcsönhatásai képezik. Az adszorpció módjának, mind a reaktáns, mind a módosító intermolekuláris kapcsolatokor kialakult konformációs viszonyainak meghatározására vonatkozó alapismeretek megszerzése, fontos az enantioszelekció mechanisztikus megértésének szempontjából. Az *in-situ* spektroszkópiai eljárások alkalmazása lehetővé teszi a szilárd-folyadék fázishatáron lejátszódó folyamatok tanulmányozását, ezáltal az enantio diszkriminációt tartalmazó kulcslépések jellemzését.

Az ATR-IR RAIRS, EXAFS mérésekkel vizsgálni tudják a CD adszorpcióját platinán [84]. Az elméleti számolások és molekulamodellezések útján meg tudják határozni, azt a legkisebb energiájú módosító-szubsztrát komplexet, amely feltételezhetően legjobban hasonlíthat a megfelelő átmeneti komplexhez [85].

2.6.1. A felület-módosító kapcsolat

A heterogén enantioszelektív katalízis során a királis információt a felületen lévő módosító hordozza, így befolyásolja a felületi reakciók sztereokémiai eredményét. Fontos leszögezni, hogy a módosító nem csupán egyetlen módon tud megkötődni a felületen, továbbá a fémfelület is különféle geometriai kitételekkel rendelkezik a módosító-szubsztrát kapcsolat szempontjából. Számítások alapján idealizált Pt(111) felületen a lehetséges különböző CD-Pt komplexek száma 38 [86]. Tovább bonyolítja a képet, ha figyelembe vesszük a felület inhomogenitását, illetve más vegyületek lehetséges adszorpcióját. Oldatszerkezeti és felületvizsgálati módszerek alapján

bizonyítható, hogy a cinkona alkaloidoknak oldatfázisban több konformere is létezik aszerint, hogy a kinolin váz a kinuklidin N atomjához közelebb, vagy távolabb helyezkedik el. Ez alapján léteznek nyitott és zárt állású sztereoizomerek, melyek még egyéb szerkezeti különbözőségeknek köszönhetően ezen osztályozáson belül is differenciálhatóak. Ezeket számozás útján lehet besorolni. Összesen 5 féle szerkezetet nyitott (1), (2), (3) és zárt (1), (2) írnak le. Mindmáig vitatott, mely izomer fajták vannak a felületen, sőt egyes felületvizsgálati módszerek egy, az oldatban nem létező, a felület-módosító kapcsolatkor létrejövő sztereoizomer létezését valószínűsítik. A cinkona alkaloidok adszorpciója kinetikai szempontból sem egységes. NEXAFS, ATR-IR és RAIRS vizsgálatok alapján kimutatható kis alkaloid koncentrációknál, CD és CN esetén a kinolin gyűrű esetén párhuzamos, míg a kinin és kinidin esetén a 6'-OMe csoport miatt, közel párhuzamos a kapcsolódás a platina felülettel. Relatív nagyobb koncentrációk esetén a borítottsági viszonyok megváltoznak, a borítottság növekedésével az adszorpciós viszonyok is megváltoznak. A kinolin váz a felülettől eltávolodik és csupán csak nitrogénjének nemkötő elektronpárján keresztül koordinálódik, mintegy megbillentve a molekulát. Az angol terminológiával élve a molekula „tilt-adszorpciót” szenved. Ezen megváltozott adszorpció általában negatív hatású a reakció szempontjából. A felülettel való kapcsolódást tovább bonyolíthatja a kinuklidin C3 atomján lévő vinil-csoport akadályozó hatása. Ennek főleg CN és QD módosítók esetén lehet szerepe.

Látható hogy mennyire bonyolult meghatározni az enantioszelektivitás eredetét a módosított felületen. Mégis különböző elméleti számítások és *ex-situ* módszereknek köszönhetően sikerült néhány alapösszefüggést megállapítani. A kutatók többsége egyetért abban, hogy a fém felületen a módosító és a szubsztrát között kialakult közvetlen kapcsolat felelős az enantio diszkriminációért.

Más megfontolások odavezettek, hogy egyesek szupramolekuláris kiralitást feltételeznek, ez az ún. templát modell, ami a módosító molekulák egyidejű rendezett adszorpcióját jelenti, mely egységes királis felületet biztosít a szubsztrátnak. Később LEED és XPS mérések bebizonyították, hogy az 1:1 típusú módosító:szubsztrát kölcsönhatás képes megmagyarázni olyan fontos katalitikus jelenségeket, mint a ligandum gyorsítás (LA) [87].

Újabb kutatások az adszorpció indukált fém egykristályok átstrukturálódására vonatkozó elméleteket részesítik előnyben. Az adszorpció során az alkalmazott kolloid [88], valamint a hordozós fém [89] is alak és méretbeli változást szenved. A fém felületnek királis adszorpció útján történő enantiospecifikus átformálása részt vesz annak fizikai és elektronikus profiljának megváltozásában.

A polikristályos fémkatalizátor elmélete szerint, a fém felület egyenlő számú jobb és balkezes aktív helyből áll, így makroszkopikusan ezen felület akirális, a módosító szelektív adszorpciója az, mely a későbbi diszkriminációt biztosítja [90]. Egyes szelektív mérgezésekre irányuló kísérletek alátámaszthatják ezen elméletet, azonban nem adnak magyarázatot olyan alapvető összefüggésekre, mint például a királis amino-alkoholok már bizonyított nagyfokú mobilitása.

2.6.2 A módosító-szubsztrát kapcsolat

A felületi cinkona alkaloid-szubsztrát aktivált komplex leírásával igen sok közlemény foglalkozik az irodalomban. Milyen módon megy végbe a keto funkció fém felületen létrejövő rehibridizációja, hogyan veszi el planaritását a molekula miközben a megfelelő királis alkohol képződik belőle? Sok ilyen és ehhez hasonló kérdés merül fel az aktivált ketonok hidrogénezésével kapcsolatban. Jelenleg nem létezik olyan letisztult kép, mellyel teljes mértékben leírható a szubsztrát geometriai környezete és annak időbeli megváltozása a hidrogénezés közben. Ezen modellek alapjait kísérletileg kapott eredmények és számítások képezik. A legtöbb modell két kölcsönhatást definiál, az amin típusú módosító és a keto funkciót tartalmazó szubsztrátok között. N-H...O [91][92] elektrofil, vagy N...C nukleofil [93][94][95] típusú kapcsolat a szubsztrát és kinuklidin nitrogén között. Az elektrofil modellek első kulcs lépése a kinuklidin protonálódása, melyet protikus közegben maga az oldószer, aprotikus közegben a platina által oldott hidrogén okoz. Ez a protonált forma sok mechanisztikus megközelítésben a kinuklidin nitrogén-szubsztrát keto funkció közötti kapcsolatot felelős, így egyfelől stabilizálja az aktivált komplexet, másrészt a félhidrogénezett szubsztrát is ettől a hidrogéntől származtatható.

A szubsztrát második kötődése még kevésbé világos. A megfelelő királitású alkohol kialakulásához szükséges, hogy a prekursor, jelen esetben a keto funkció a támadó hidrogén fogadásának szempontjából megfelelő prokirális profillal rendelkezzen. Ennek a szubsztrát irányított, többpontos kötődése tesz eleget azért, hogy a C(8) és C(9) szénatomok által meghatározott királis környezet kapcsolatba lép a keto csoport közvetlen közelében lévő funkcióval, amely annak elektronsűrűségét befolyásolja. Cinkona alkaloid rigid királis környezete által a hidrogénezendő molekula erősen leegyszerűsített módon olyan kifeszítettséget szenved, melyet definiálhatunk a szubsztrát *re* illetve *si* oldal szerint történő adszorpciójaként. Egyes tanulmányok azonban a kinuklidin nitrogén általi kapcsolat mellett, a szubsztrátnak a kinolin gyűrűvel történő aktivált komplexbeli stabilizálódását preferálják. Továbbá sok elmélet figyelembe veszi a felület-szubsztrát között létrejövő másodrendű kötőerőket is.

2.6.3. A hidrogénezés kinetikája

Ismert, hogy a reakció sebessége és enantioszelektivitása függ a módosító, a szubsztrát és a hidrogén koncentrációjától. A Pt-cinkona alkaloid- α -keto-észter rendszer hidrogén felvétele, kinetikáját tekintve a Langmuir-Hinselwood mechanizmus szerint játszódik le [96]. Ennek következtében a katalitikus ciklus alapjában véve a keton és a hidrogén gyors adszorpciójával kezdődik, ezt követi a lassabb, feltehetően sebesség meghatározó lépés a félhidrogénezett forma, majd a teljesen addicionált termék kialakulása. A reakció az alkohol gyors deszorpciójával fejeződik be. Tudván azt, hogy a módosító nem foglalhat el minden, a hidrogénezés szempontjából aktív helyet, a reakciónak a termék szempontjából háromféle kimenetele lehet. A módosítatlan felület racém terméket produkál, míg a másik két ciklus enantioszelektíven szolgáltatja a terméket. Kijelenthető, hogy az enantiomer felesleg nagyban függ a módosított és módosítatlan felületi helyek arányától, illetve a kétféle hidrogénezés egymáshoz viszonyított sebességétől. A sebességi viszonyok különbözősége vélhetően függhet

attól, hogy míg a módosítatlan reakciónál az első hidrogén adszorpciója a sebesség meghatározó, addig módosító jelenlétében a második hidrogén felvétele lesz a döntő.

Fontos megjegyezni, hogy maga a cinkona alkaloid már igen kis mennyiségben is jelentős gyorsító hatással bír. A cinkona alkaloid nem csak az enantioselectivitásért felelős, hanem a reakciósebességet is meghatározza. Általában ez azt jelenti, hogy a nagy enantioselectivitás nagy reakciósebességgel hozható összefüggésbe. A maximális szelektivitás és sebesség inkább kis módosító koncentrációnál valósítható meg. Ez alapján valószínűsíthető, hogy egyféle módosított felület hozza létre, azaz adott reakció körülmények és reaktánsok egyetlen módosító konformert preferálnak, így az enantio differenciálódásért, csak a felületen létrejövő módosító-szubsztrát komplex a felelős.

A királsan módosított fém felület a módosítatlanhoz képest nagyobb aktivitású. A módosító gyorsító hatását, ahogyan azt már a homogén katalízisnél az angolszász terminológia is megfogalmazza „ligand acceleration”, azaz ligandum gyorsításként definiálhatjuk (LA). A cinkona alkaloidok gyorsító hatása igen meglepő, hiszen jól ismert az, hogy a felületi adszorpcióért felelős kinolin, önmagában igen erős katalizátor méreg. A jelenség magyarázatát megnehezíti a reakció során bekövetkező számos mellékreakció, mely ugyancsak hozzájárul a makroszkopikusan tapasztalt reakciósebességhez. Általános jelenség az, hogy a reakció kezdeti szakaszaiban nem olyan intenzív a reakció mint később. Ennek magyarázata lehet a szubsztrát gyors adszorpciója és aktivált funkciójából eredeztethető reakciókészsége, mely folyamánként a képződött nem kívánatos termékek a katalizátor gyors deaktiválódását okozzák. A cinkona alkaloid kinolin gyűrűje, mint fent említettük erősebb kapcsolódásra képes, ezáltal leszorítja a deaktiválódást okozó szennyeződések, újonnan képződött kondenzátumokat, mintegy letisztítja a felületet. A reakciósebesség további csökkenése megáll. A reakciósebesség ez utáni fokozása, pedig betudható a már fenn említett, racém hidrogénezési ciklushoz képesti eltérő kinetikának, mely a sebesség meghatározó lépésbeli különbözőségeen alapszik. Módosító jelenlétében a különböző szubsztrátok igen eltérő reakciósebességgel hidrogénezhetők. Ezt az eltérést nagyban meghatározza a kinuklidin nitrogén atomja és a karbonil csoport közötti kapcsolat. A félhidrogénezett proforma stabilitását,

alapvetően a szén és az oxigén közötti kettős kötésben résztvevő elektronok diszpergálódása és a N-H-karbonil csoport kötéstávolságai határozzák meg [97]. Elméleti számítások rámutatnak arra, hogy a reakciósebesség logaritmusai egyenesen arányosak a karbonil-funkció reakció közbeni HOMO-LUMO átmenetének mértékével, így az megadja milyen mértékű a karbonil funkció stabilizálódása a pro(*R*) és a pro(*S*) átmeneti módosító-szubsztrát diasztereomer komplexekben.

2.4.4. A nem lineáris viselkedés

Az Orito-reakció kinetikai leírásánál elengedhetetlen e rendszerek nem lineáris viselkedésének megfogalmazása, jellemzése. A nem lineáris hatás elnevezést, mint azt sok más heterogén aszimmetrikus jelenség esetében, a homogén aszimmetrikus katalízis művelői írták le elsőként. Ez az effektus a királis ligandumok vagy segédanyagok közötti asszociációs kapcsolatot jelenti [98]. A heterogén enantioszelektív katalízisre kiterjesztve ezt a megfogalmazást, ez a módosító keverékek reakciósebességre és enantioszelektivitás irányára gyakorolt, nem lineáris viselkedését interpretálja [99]. Ez azt jelenti, hogy két ellentétes enantiomer alkoholt produkáló módosító egyszerre van jelen az oldatban, úgy hogy azok együttes mennyisége mindig ugyanannyi, azonban azok moláris aránya folyamatosan változik. Ezáltal várható, hogy azok egymáshoz viszonyított arányának lineáris változtatása, a szelektivitás lineáris megváltozását idézi elő. A valóságban azonban az enantioszelektív irányának megváltozása nem lineáris viselkedést mutat.

Technikailag az elegyek nem lineáris viselkedése háromféle módon tanulmányozható. A klasszikus alkalmazást statikus módszernek is nevezik. Ekkor a szakaszos reaktor alkalmazásával, adott összetételű módosító keveréket alkalmazunk és az egymástól független adott összetételre vonatkozó mérések eredményeit végül számba vesszük [100]. A második lehetőség, hogy a reakciót egyetlen módosító jelenlétében indítjuk szakaszos rendszerben, majd egy rövid periódus után az ellentétes irányt kiváltó módosító ekvimoláris mennyiségét adagoljuk be a reakcióterbe, ezután gyakori mintavétellel követhetjük a enantioszelektivitás változását [101].

A harmadik megközelítés szerint a reakciót folyamatos áramú rendszerben tanulmányozzuk úgy, hogy az egyik módosító adagolása után átváltunk a másik módosítót tartalmazó oldatra [102]. Az utóbbi két kísérlet alkalmas módosítók felületen való dinamikus versengésének tanulmányozására, a módosítók adszorpciós erősségeinek meghatározására. A jelenség nemcsak kinetikai, hanem mechanisztikus szempontból is igen fontos, hiszen rávilágít a módosítók felülettel való kapcsolódásainak különbözőségeire, továbbá arra, hogy bár a felület-módosító kölcsönhatás erőssége fontos előfeltétel, sokszor nincs korrelációban az enantioszelektivitás mértékével.

2.5. Folyamatos rendszerű enantioszelektív hidrogénezés

A szerves kémiai szintézisek módszerek az elmúlt évtizedek alatt látványos fejlődésen estek át, mind a katalízis, az aszimmetrikus szintézisek és a kombinatorikus kémia területein. A szintetikus kémiai fejlődésben bekövetkezett jelentős változások, sajnos gyakran indokolatlanul alulértékelték és nem kerülnek nyilvánosságra, mert ezek a változások sokszor nem mutatnak túl a laboratórium ajtaján, bent maradnak a lombikok belsejében. Az a környezet, melyben a szintéziseket végrehajtják nem változtak, még mindig jellemzően a szakaszos standard üvegeszközöket használják, melyek sokszor az alkímia korát idézik. A gyógyszerkémiai kutatások igényeit kielégítő kombinatorikus kémia kialakulása az utóbbi 15 évben megtanította a kémikusokat új eszközök, ezzel új laboratóriumi környezet megismerésére. Napjainkban mind a kombinatorikus, mind a párhuzamos szintézisek széles körben elterjedt eszközei a szerves kémiának. Bár a gyógyszerkutatásoknál a reakciók eredményes megvalósítása még mindig szakaszos rendszer útján történik, mivel a folyamatos rendszerű alkalmazás még sokszor erősen behatárolt, azonban nem szabad megfeledkezni ezen eljárások költséghatékonyságáról, ami ebben a szektorban megalapozza annak elterjedését. Ezt a tényt könnyű belátni, ha figyelembe vesszük a folyamatos rendszer nyújtotta előnyöket, mint például a könnyű automatizálhatóság és reprodukálhatóság, biztonság, megbízhatóság és kontrollálható reakció paraméterek. A

folyamatos rendszerek további előnye lehet az eddigi, szakaszos eljárásoknál használatos reagensek immobilizálása vagy katalizátorok használata állóágyas reaktorban, mely elősegíti a reagensek recirkulálás útján való teljes átalakulását. Továbbá fontos tény az is, hogy maga a reakcióelegy és a katalizátor elválasztása egyszerre történik, míg a megfelelő szakaszos reaktor esetében ez két lépésből áll. Folyamatos rendszerben a reakció feldolgozása sokszor csak az oldószer bepárlására korlátozódik.

Folyamatos üzemeltetésű eljárást sokáig csak gáz fázisú reakciók esetén alkalmaztak, azonban ezeket később sikeresen kiterjesztették folyadék fázisú átalakulásokra is. Mára ezen eljárások kidolgozása külön tudományággá nőtte ki magát, az utóbbi időben sorra jelennek meg a témával kapcsolatos monográfiák, összefoglaló tanulmányok, továbbá e témakör saját, angol nyelvű szaklappal is rendelkezik (Continuous Flow). A katalízis területén nem túl régen jelent meg ez a technológiai újítás. Heterogén katalitikus szintézisek ipari méretekben való végrehajthatóságát nagyban megkönnyítik folyamatos áramú állóágyas reaktoron történő megvalósításuk. Királishan módosított heterogén katalizátorral végrehajtott, folyamatos áramú reakciókat először 1991-ben hajtottak végre Wells és munkatársai [103]. Azóta számos, az Orito-reakcióban használatos szubsztrát, szakaszos úton történő hidrogénezését ültették át folyamatos készülékű alkalmazásra. Többek között megoldották a piroszólósav-etilészter,[103] a oxo-fenil-ecetsav-metil- és -etilészter [104], a dihidro-4,4-dimetil-2,3-furándion,[105] a 4-metoxi-6-metil-2-piron [106], izopropil-4,4,4-trifluoroacetoacetát [107], 1-fenil-1,2-propándion [108] átalakítását, melyek enantioszelektivitás szempontjából összemérhetők a megfelelő szakaszos alkalmazás esetén detektálhatókkal.

Az Orito-reakció folyamatos áramú vizsgálatai hozzásegíthetnek a mechanisztikus és kinetikai kép további pontosításához, mivel hatékonyan tanulmányozhatók bizonyos kontrollált mérgezési reakciók, illetve nem lineáris viselkedésre vonatkozó mérések. Ezek azért is fontos metodikai-technikai újítások, mert a folyamatos áramú készüléket igen könnyű kombinálni, olyan nagyműszeres analitikai eljárásokkal, melynek köszönhetően *in-situ* tanulmányozhatóvá válik a fém felület, s ezáltal az azon lejátszódó folyamatok is.

3. Kísérleti rész

3.1. A felhasznált anyagok

A cinkona alkaloidok (CD, CN, QN, QD) Sigma-Aldrich és Fluka eredetűek, ezek tisztasága nagyobb, mint 92-98%. Az adott cinkona alkaloid mellett annak 10,11-dihidro származéka, illetve a többi alap cinkona származék szerepelhet szennyezőként.

Az oldatok elkészítésekor használatos oldószerek a toluol (T), ecetsav (AcOH), metanol, 2-propanol (2-P), Sigma-Aldrich és Fluka gyártmányúak, mindegyik HPLC minőségű, kevesebb, mint 1% vizet tartalmaznak.

A hidrogénezésekben használatos szubsztrátok piroszőlősav-etilészter (ETPY), dihidro-4,4-dimetil-2,3-furándion (KPL), metil-benzoil-formát (MBF), metil-glioxil-1,1-dimetil-acetál (PA), 2,2,2-trifluoro-acetofenon (TFAP), szintén a Sigma-Aldrich és Fluka cégektől kerültek beszerzésre, ezek maximális tisztasága 97%-98%. Az kereskedelmi forgalomban kapható ETPY-t (343-345 K/25 Hgmm), MBF-et (391-393 K/5 Hgmm), PA-t (325-327 K/25Hgmm) és TFAP-t (319-321 K/25Hgmm) vákuum desztilláció útján tisztítottuk Vigreux-feltét alkalmazásával, a tisztaságát törésmutató és GC-MS mérésekkel ellenőriztük. A vásárolt KPL-t először Dean-Stark apparátus segítségével toluolos oldatként víztelenítettük, majd a kapott nyers KPL-t benzolból átkristályosítottuk, tisztaságát olvadáspont és GC-MS analízissel igazoltuk.

A mérések során használatos katalizátor az Engelhard cég által kerül forgalomba, Engelhard 5% Pt/Al₂O₃ (E4759) néven. A katalizátor előkezelését egy szinterrel ellátott üvegreaktorban végeztük, melyen keresztül az előkezelésnél használatos gázok folyamatos áramlása biztosított, továbbá a megfelelő hőmérsékletprogram alkalmazása érdekében a reaktor aktuális hőmérséklete termoelem segítségével szabályozható. Az előkezelés első fázisában a katalizátort nagy tisztaságú, 10 ml/perc áramlási sebességű héliummal öblítettük úgy, hogy a katalizátort tartalmazó üvegreaktort egy programozhatóan fűthető kályha segítségével harminc perc alatt 300 K-ről 673 K-re melegítettük. 673 K fok elérésekor egy billenő csap segítségével héliumról nagy tisztaságú, ugyancsak 10 ml/perc áramlási sebességű hidrogénre változtattuk az öblítő gázt. A hidrogén gázzal történő öblítés 673 K-en száz percre tart, ezután a hőmérsékletprogram kikapcsolódik, a katalizátor hűlni kezd. A szobahőmérséklet

elérése után újra héliummal öblítünk mintegy harminc percen keresztül. A katalizátort ezen előkezelése után levegőn tartottuk az előkezeléstől számítva legfeljebb három napig. A három napnál régebbi katalizátort már nem kezeltük elő újra. A kapott katalizátor 5 m/m % platinát tartalmaz, melynek előkezelés utáni diszperziója 25 % és az átlagos Pt szemcseméret pedig 4,4 nm.

A folyamatos áramú álló ágyas hidrogénező készülék (H-Cube, Thales Nanotechnológia Zrt.) katalizátortartó patronjába 100 mg 5 %-os Pt/Al₂O₃ tölthető. Az aktuális szubsztrát esetén alkalmazandó katalizátor mennyiség sokszor nem tölti ki teljes mértékben a patron térfogatát, így ebben az esetben a már kimért mennyiségű katalizátor felé rétegeztünk annyi - az alkalmazott katalizátorral önkényesen egyező sűrűségűnek vett - Al₂O₃-ot, mely mennyisége kiegészíti az adott katalizátor tömegét 100 mg-ra. Ez az Al₂O₃ a Merck 101097 aluminium-oxide 90 néven kerül forgalomba. Nem királis segédanyagként, egyes szubsztrátok hidrogénezésekor trifluoro-ecetsavat (TFA) alkalmaztunk, melyet ugyancsak a Sygma-Aldrich-től vásároltunk.

A H-CUBE hidrogén generátor edényébe Millipore vizet töltöttünk, melynek tisztaságát annak elektromos ellenállása alapján igazoltuk.

3.2. A hidrogénezés kivitelezése folyamatos áramú készülékben

A folyamatos áramú hidrogénezéseket a H-CUBE folyamatos áramú állóágyas hidrogénező készülék segítségével végeztük (4. ábra). A katalizátor patronba bemértük a megfelelő mennyiségű, E4759 Pt/Al₂O₃-ot. Abban az esetben, amikor a katalizátor mennyisége nem tölti ki a patron térfogatát, a fent leírtaknak megfelelően töltöttük meg. Ebben az esetben a patronat úgy helyeztük a készülékbe, hogy a módosítót és a szubsztrátot tartalmazó oldószerkelet haladási iránya felől essék a patron azon része, mely a katalizátort tartalmazta. A katalizátort ugyanabban az oldószerben kezeltük elő, melyben a hidrogénezést végrehajtottuk. Az előkezelés 30 percet vesz igénybe 1 ml / perc áramlási sebességű oldószerrel az adott mérésre vonatkozó hidrogénnyomáson és hőmérsékleten. Az előkezelés után a tiszta oldószerrel az adott koncentrációjú szubsztrátot és adott fajta módosítót tartalmazó oldószerkeletre váltottunk, majd egységnyi általában negyven percnyi hidrogénezés

után az adott szubsztrátot és az ellentétes királis terméket produkáló módosító oldatát vezettük át a katalizátor ágyon. Mindeközben mintákat vettünk a készülékben található mintavevő rész segítségével. A reakció végeztével a mintákat analizáltuk, a katalizátort eltávolítottuk és a készüléket az esetleges szennyezések eltávolítása érdekében oldószerrel mostuk. Az oldószer áramoltatását egy HPLC pumpa (Knauer Well Chrom HPLC-pump K-120) alkalmazásával értük el. A HPLC pumpából a hidrogénező készülékbe áramló folyadékba - még a katalizátor tér előtt egy szeleppel elválasztott puffer edényből, egy a készülékbe beépített buborékszámológó által szabályozott módon - hidrogén áramlik a megfelelő mennyiségű oldott formában. A folyadék időben állandó nyomását, így közvetve a hidrogénnyomást egy belső nyomásszabályzó biztosítja. Míg a szoba-, illetve az emelt hőmérsékletű mérések a készülékbe épített termosztát segítségével hajthatóak végre, addig a 283 K-en végbemenő hidrogénezések hőmérsékletét egy külső hűtő egység biztosítja.



4. ábra. H-CUBE folyamatos áramú hidrogénező készülék.

3.3. A termékek analízise

A termékek kvantitatív analízisét tömegspektroszkópiás módszerrel (HP 6890N GC-HP 5973 MSD 60m hosszú HP-1MS kapilláris kolonna) végeztük el. Konfigurációjuk meghatározásához optikai forgatásukat vetettük össze az irodalmi értékekkel, vagy enantiomertiszta gyári anyagokkal hasonlítottuk őket össze. A konverzió és az ún. enantiomer felesleg ($ee = 100 \times |[R]-[S]| / ([R]+[S])$, ahol [R] az (*R*)-enantiomer, [S] pedig az (*S*)-enantiomer egyensúlyi koncentrációja) meghatározása, valamint a termékek elválasztása királis gázkromatográfiával (HP 6890N GC-FID, 30 m hosszú Cyclodex-B kolonna, J&W Scientific, Folsom, CA) történt.

Molekula	Kolonna	He Áramlási sebesség (psi)	Hőmérséklet (K)	Retenció idő (perc)	
				<i>R</i>	<i>S</i>
ETPY	Cyclodex-B	21,65	343	6,6	7,3
KPL	Cyclodex-B	21,65	398	11,2	10,6
MBF	Cyclodex-B	25	383	29,9	30,9
PA	Cyclodex-B	21,65	338	8,6	9,1
TFAP	Cyclodex-B	22	345-388	25,9	25

1. táblázat. A gázkromatográfiás termékanalízis körülményei HP-6890N GC esetén lángionizációs detektálással.

Az ETPY, a KPL, az MBF a PA és azok hidrogénezett termékei izoterm körülmények között elválaszthatók. A TFAP és annak két hidrogénezett enantiomerjei 345 K-en öt percig, ezután 5 K/perc fűtési sebességgel 388 K-ig, majd 388 K-en tizennyolc percig fűtési programmal alkalmazásával kromatografálhatóak.

A kísérletek során a cinkona alkaloidok átalakulásait ESI-MS mérések útján követtük (AGILENT 1100 LC-MSD TRAP SL ioncsapdás MS) pozitív ion és MS-MS módban.

4. Eredmények és értékelésük

4.1. Aktivált ketonok hidrogénezésének tanulmányozása, folyamatos áramú állóágyas reaktoron

A heterogén katalitikus szintézisek kivitelezése folyamatos áramú állóágyas reaktor rendszereken kiemelkedően nagy jelentőséggel bírhat az ipari alkalmazás tekintetében. Ez főként érvényes a szelektív, különösen az enantioszelektív szerves reakciókra [109], ezért fontosnak tartottuk azon aktivált ketonok ilyesfajta tanulmányozását, melyeket eddig sikerrel használtak az Orito-reakcióban. Ezen reakció első sikeres folyamatos áramú hidrogénezését 1991-ben írták le [103], mint ismeretes, azóta számos publikációt közöltek a témában. Az ide vonatkozó irodalom nagyobb része újabb alkalmas szubsztrátok folyamatos áramú rendszeresítéséről számol be, azonban kevesebben foglalkoznak olyan fontos kérdések megválaszolásával, melyek a reakció mechanisztikus képének pontosítására, az enantioszelekció eredetére, a reakció kinetikai profiljára vonatkoznak. Ezen kérdések megválaszolására megfelelőnek bizonyult az egyedi reakciók nem lineáris viselkedésének (NLP) folyamatos áramú hidrogénezés közbeni tanulmányozása, mely ezidáig nem csupán a szerves katalízis, hanem a kémia egyéb ide vonatkozó területeit is sikerrel szolgálta.

Az Orito-reakció nemlineáris viselkedésével nem túl régen foglalkoznak az egyes kutatócsoportok [110], azonban az utóbbi évek munkásságainak eredménye olykor heves vitákat váltott ki ezen a téren. Sok, látszólag egymásnak ellentmondó tényre bukkantak az erre vonatkozó mérések során. Mindenesetre sok tanulmány leszögezi azt, hogy bár a cinkona alkaloidok felülettel való kapcsolata alapvető kritérium, azonban azok adszorpciós erőssége nincs feltétlenül összefüggésben az enantioszelektivitás mértékével. Az egyik sokat vitatott kérdés az NLP tanulmányozása során, a cinkona alkaloidok adszorpciós erősségeinek sorrendje, a sorrend meghatározásának módja, illetve annak kihatása az enantioszelektivitás mértékére és a reakció sebességére. Míg az eddigi mérési eredmények alapján konvencionálisan a $CD > CN > QN > QD$ adszorpciós sorrendet szokás felállítani, addig a RAIRS mérések alapján egy másik, ettől különböző sorrend adódik: $QN; QD > CD >$

CN [111]. Könnyű belátni, hogy a RAIRS mérések alkalmazott körülményei mennyire eltérnek az Orito-reakció paramétereitől, így ez lehet a különbözőség magyarázata. Mindenesetre felmerül a kérdés, hogy hogyan lehet szerkezetileg hasonló molekuláknál ilyen mértékű sorrendbeli eltérés. Ezen kérdés megválaszolására kinetikai mérések alapján meghatározták az egyes cinkona alkaloidok adszorpciós egyensúlyi állandóit. Meglepődve tapasztalták a $CN > QD > CD > QN$ sorrendet, melyet a molekulák szolvatációs viszonyaiból adódó különbözőségeinek tulajdonítják [112].

Az Orito-reakció nemlineáris viselkedésének tanulmányozása a relatív adszorpciós erőhatások meghatározása mellett alkalmas lehet a reakció közben bekövetkezett kinetikai profil megváltozásának interpretálására is, mely közvetve a mechanisztikus kép pontosítását teszi lehetővé. Régóta ismeretes a cinkona alkaloidok reakciósebességre gyakorolt jótékony hatása. Ezen gyorsítóhatás alapvetően a királis hidrogénezési ciklusnak, a racém hidrogénezési ciklushoz viszonyított sebességnövekedését jelenti a bevezetőben már leírt módon. Az ezzel kapcsolatos mélyebbre ható kutatások rámutattak arra, hogy nem meglepő módon, e jelenség eredete is jóval komplexebb, mint azt előzetesen gondolták. Hamar rájöttek, hogy a királis indukció és a reakciósebesség eredete nincs egyértelmű összefüggésben [113]. A makroszkopikus reakciósebességet nagyban meghatározza az alkalmazott felület reakció közbeni folyamatos deaktiválódása. A deaktiválódás mechanizmusának további tanulmányozása rávilágított arra, hogy az enantio diszkriminációért a módosító-szubsztrát kapcsolat a felelős. A ligandum gyorsító hatásért pedig a cinkona alkaloid azon képessége felelős, mely a lehetséges, nem kívánatos mellékreakciók visszaszorításából fakad [114]. A további vizsgálatok finomították ezt a képet, ugyanis a királis módosítót tették felelőssé a kialakuló királis indukcióért, és a gyorsítóhatást a rendszer belső karaktereként azonosították [115]. Azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni azt, hogy a cinkona alkaloidok ún. felülettisztító-sebességfokozó hatása összefügghet azok felületi mobilitásával, így közvetve összefügghet azok felületi adszorpciós erősségeivel.

Folyamatos áramú állóágyas reaktoron végrehajtott Orito-reakció alkalmas lehet a cinkona alkaloidok adszorpciós erősségi sorrendjének megállapítására, továbbá a cinkona alkaloidok sebességfokozó hatásának, a reakció belső tulajdonságaként való

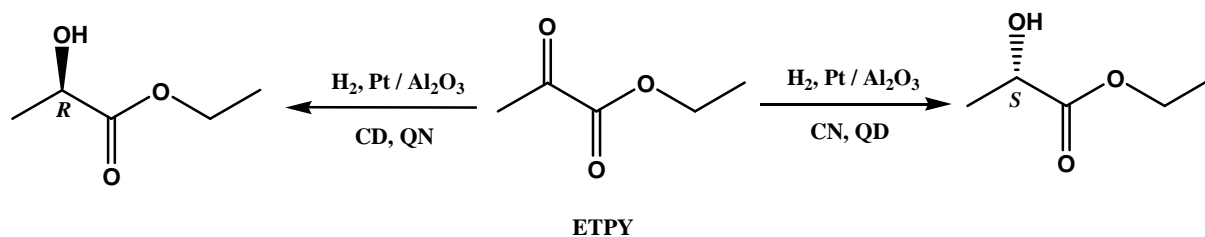
azonosítására. A NLP folyamatos áramú tanulmányozása igen szemléletesen reprezentálja a cinkona alkaloidok váltásakor bekövetkező, enantioszelektivitás- és reakciósebességbeli különbözőségeket az egyes szubsztrátok jelenétében.

4.2. Különböző típusú α -oxokarbonsav-észterek folyamatos áramú hidrogénezései [116][117][118]

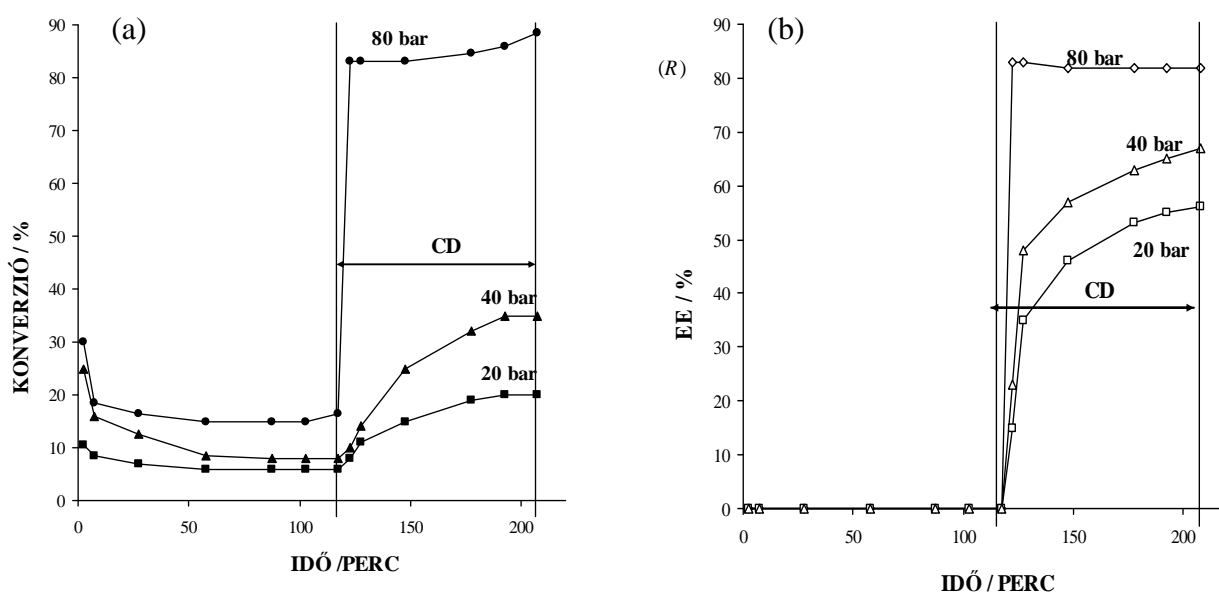
Az Orito-reakcióban használatos aktivált ketonokat mellékreakciókra való hajlandóságuk alapján két csoportra oszthatjuk. Az első csoportba tartoznak azok a ketonok, melyek karbonil funkciójukhoz képest α -helyzetben mobilis protonnal rendelkeznek. Lehetőséget adván az enolizációnak mely számos, ketonokra oly jellemző reakció indítólépése lehet, mint például a sav vagy bázis hatására bekövetkező aldol dimerizációs, aldol kondenzációs reakcióknak. Ezek eredményeként létrejövő különböző oligomerek és egyéb kondenzátumok a katalizátor gyors deaktiválódását okozzák [119][120]. Ilyen szubsztrátok a sokszor tanulmányozott ETPY, valamint a PA. Bizonyos szubsztrátok kémiai felépítésükből adódóan nem tartalmaznak ilyen α -helyzetű hidrogént, így a reakció közben jelentkező mellékreakciók szempontjából definiálható stabilitásuk nagyobb mértékű. Ilyen szubsztrátok az MBF a KPL és a TFAP. Ennek megfelelően ezeket a méréseket a lehetséges hatások detektálása érdekében, a már megfelelően savas karakterű közegben T:AcOH 9:1-ben végeztük el. Nagyobb AcOH aránnyal is próbálkoztunk ez azonban a folyamatos készülék szerkezeti anyagainak a megrongálódásához vezetett.

Az ETPY az Orito-reakció körülményei között a legtöbbit tanulmányozott szubsztrát, ennek megfelelően számos, korábban napvilágot látott mechanisztikus, illetve kinetikai megfontolás az ETPY példáján keresztül lett bevezetve. Nem meglepő, hogy ezen szubsztrát hidrogénezése közben fellépő mellékreakciók ugyancsak jól feltérképezettek, így a reakciósebességet befolyásoló tényezők szinte mindegyike ismeretes. Az ide vonatkozó irodalomban sokszor ellentmondások szerepelnek a reakció sebességének eredeztetésével kapcsolatban, így fontosnak találtuk ezen szubsztrát folyamatos áramú behatóbb tanulmányozását. A fent említett

hidrogénezések kapcsán felmerült a reakciósebesség összetett mivoltára vonatkozó kísérleti eredmények bizonytalansága, melyet az ETPY megfelelő hidrogénezései által próbáltunk pontosítani. Ezen mérések esetén főképp a racém hidrogénezéshez képest bekövetkező változásokat követjük kitüntetett figyelemmel, melyet az első királis módosítás okoz. Fontosnak tartottuk bizonyos ellenőrző mérések elvégzését, így elsőként a nyomásfüggést tanulmányoztuk. A kapott konverzió és enantioszelektivitások időbeli függését az alábbi 6. a., b. ábrák mutatják be. Jól látható az, hogy egyre nagyobb hidrogén nyomáson, növekvő konverzió és enantioszelektivitás detektálható.



5. ábra. A piroszólósv-etilészter (ETPY) hidrogénezése.

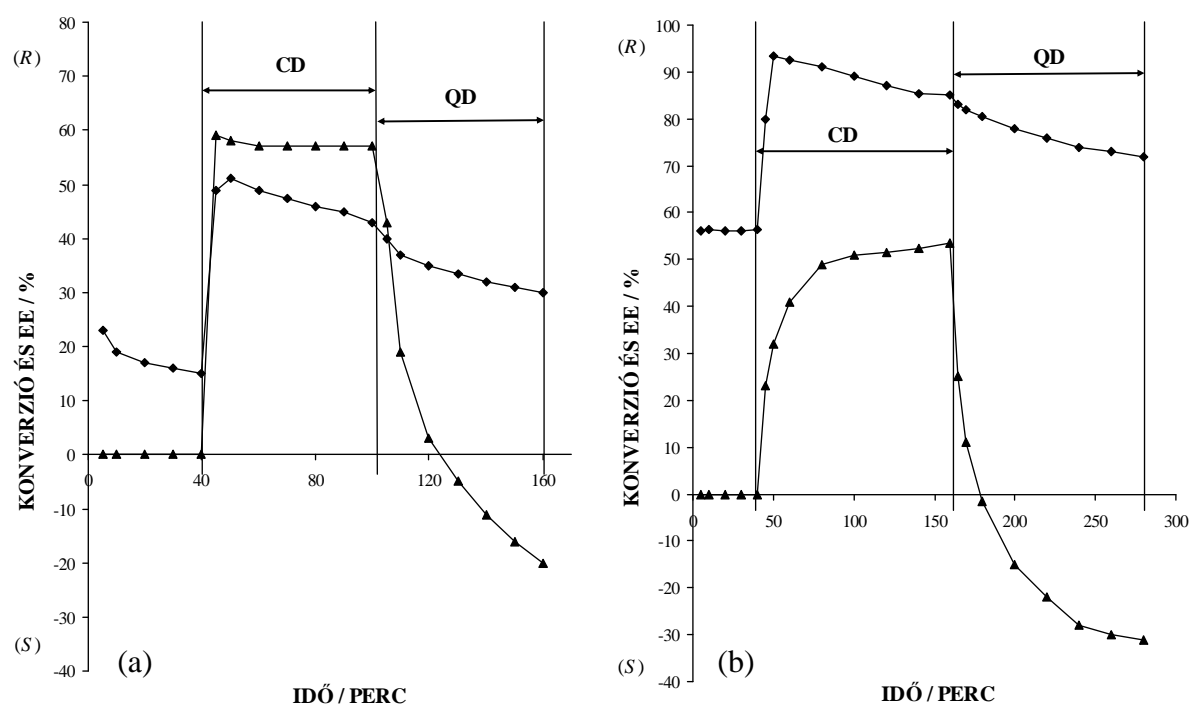


6. ábra. Az ETPY hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** A konverzió (teli szimbólumok) és **b.** enantiomer felesleg (üres szimbólumok) időbeli változásának nyomásfüggése, CD jelenlétében.

80 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

Ezt követően a katalizátor mennyiségét úgy változtattuk, hogy az egyik mérést 30 mg a másikat, pedig 80 mg katalizátoron hajtottuk végre a 7. a., b. ábrák szerint. Elsőként az

ETPY és a CD keverékét adagoltuk a nyíllal megjelölt helynek megfelelő időpontig, ezután ETPY és QD keverékét tartalmazó oldat áramlott folyamatosan. Itt jobbra a konverzió változása a szembeötlő, a katalizátor mennyiségének csökkenése a konverzió csökkenését okozza, az enantioszelektivitás mértéke változatlan. Ez a konverzió változás betudható az aldol típusú reakciók termékeként az ETPY-ből képződő különböző oligo- és polimereknek, valamint a szubsztrátból származó esetleges bomlástermékeknek, melyek a katalizátor felületaktivitásának csökkenését okozhatják.

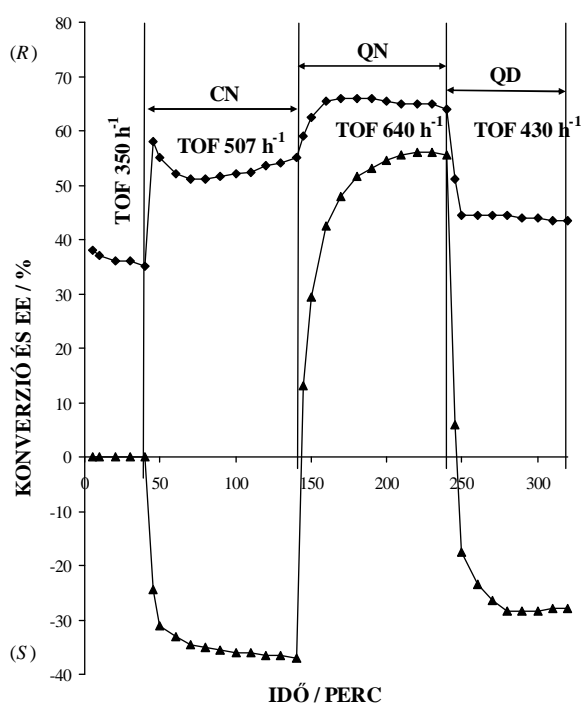


7. ábra. Az ETPY hidrogénezése H-CUBE-ban. A konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változásának katalizátor mennyiségétől való függése, CD jelenlétében.

a. 30 mg E4759 katalizátor, **b.** 80 mg E4759 katalizátor. A módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

A 8. ábra bemutatja a racém-CN-QN-QD mérési sorozatot 40 bar hidrogén nyomáson, 40 mg katalizátor alkalmazásával. Ebben az esetben jól látszódik, hogy mind a racém és királis, mind az egyes módosítók váltásakor bekövetkezett konverzióváltozások jól definiáltak. A vártan megfelelően, a hidrogénezésben a Pt-QN gyorsabb, mint a Pt-

QD módosított felület. A megfelelő TOF értékeket megvizsgálva láthatjuk, hogy a racém tartományhoz képest közel 45 %-kal emelkedett a hidrogénezés sebessége CN alkalmazásával, az ezt követő QN adagolása tovább fokozza a reakciósebességet, a racém sebességhez képest mintegy 82 %-os a növekedés. QD adagolása a reakciósebesség csökkenéséhez vezet, azonban még ez az érték is 22 %-kal nagyobb, mint a kezdeti racém sebesség TOF-ban kifejezett értéke. Véleményük szerint, az első TOF növekedésében a cinkona alkaloid felülettisztító hatása és az ún. ligandum gyorsítás (LA) ami a cinkona alkaloid-szubsztrát komplex racém hidrogénezéshez képest jelentkező fokozottabb reaktivitása játszik szerepet. A többi módosító váltásakor bekövetkező konverzióváltozás csak az utóbbi jelenségnek tulajdonítható.

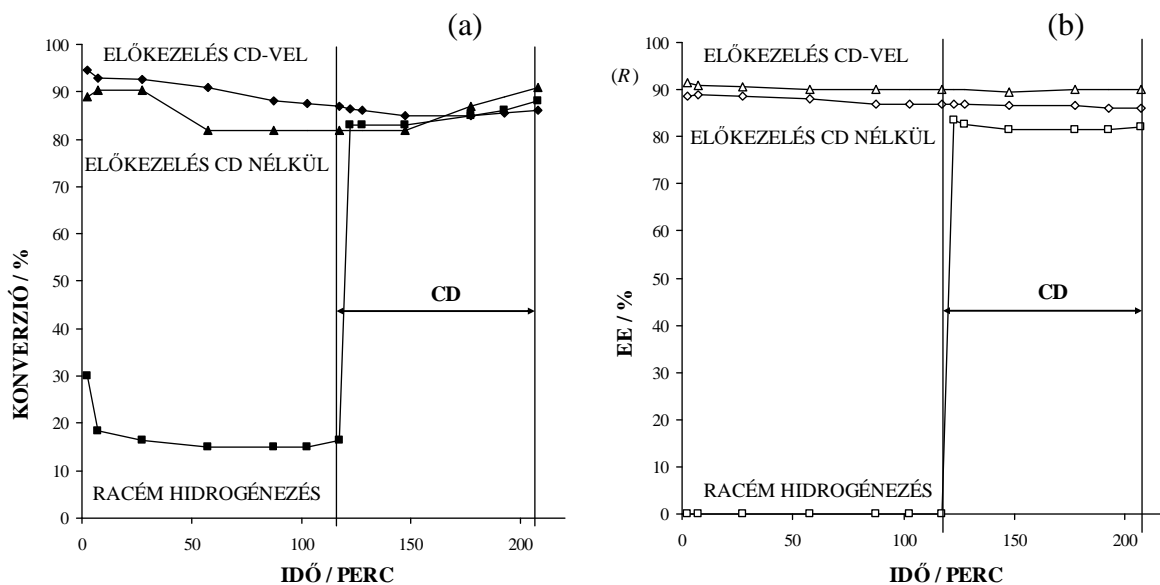


8. ábra. Az ETPY hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-CN-QN-QD módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

40 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

A legfontosabb mondanivaló az ilyen típusú mérések esetén az, hogy maga a sebesség fokozódás a rendszer belső sajátossága, így nem tulajdonítható csak a cinkona alkaloidok felülettisztító hatásának, melyet mind a négy alap cinkona alkaloidnál általában egységesnek tekinthetünk, hanem hozzáadódnak az egyes módosító fajták

egyedi gyorsító hatásai, mely jelenségért a cinkona alkaloid-szubsztrát komplex stabilitása felelős. Ezt a két különböző eredetű gyorsító hatást próbáltuk szemléletessé tenni, a mérésekhez minden esetben frissen desztillált szubsztrátot használtunk, kiküszöbölve, a kiindulási anyagokkal a rendszerbe bevitt szennyezőket. Ezen kísérletek eredményét mutatják be a 9. a., b. ábrák. Háromféle mérési módszert követtünk. Az első a megszokott racém-CD mérés. A második esetben a katalizátort, az oldószeres előkezelést követően, a módosító és a szubsztrát elegye egyszerre érte el. A harmadik lépésben, a katalizátor oldószeres előkezelését, cinkonidint (a későbbi CD-ETPY oldatnak megfelelő koncentrációjú) tartalmazó oldat segítségével másodízben is előkezeltek. Ez a platina felületnek cinkonidinnel való telítése biztosít minket arról, hogy a módosítón kívül semmilyen más aktív komponens nincs jelen, a cinkonidin mintegy előtisztítja a felületet.



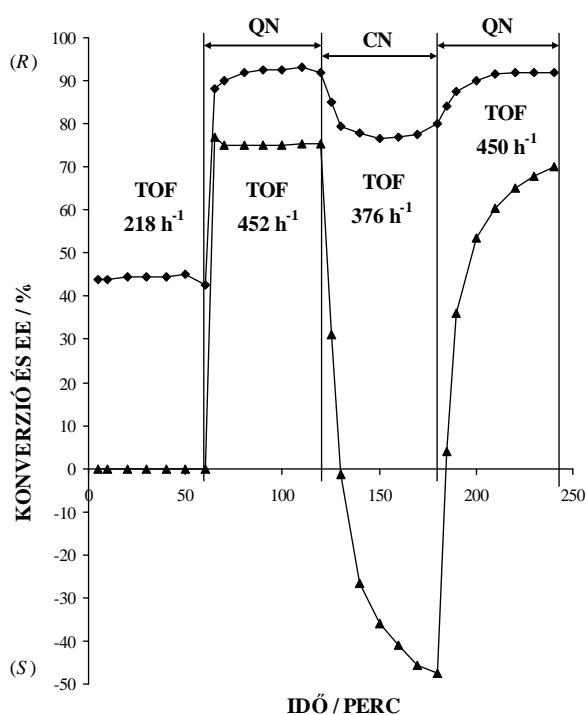
9. ábra. Az ETPY hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-CD módosítók váltásakor bekövetkező **a.** konverzió és **b.** enantiomer felesleg időbeli változásának, előkezelés általi függése.

80 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

Frissen desztillált ETPY segítségével 90 % körüli ee-t tudtunk elérni. A katalizátor CD oldattal történő előkezelése csekély mértékű enantioszelektivitás növekedést okozott. Az enantioszelektivitás a racém szakaszt követően némiképp csökken, ez betudható a racém hidrogénezés időtartama alatt képződött produktumoknak, melyek a felület

morfológiáját folyamatosan változtathatják. A királis szakaszok konverzió változásai között nem láthatunk számottevő különbséget, ez egyrészt azt jelenti, hogy a frissen desztillált szubsztrát valóban nem tartalmaz olyan egyéb komponenseket, melyek az aktivitást negatívan befolyásolnák, de ami még fontosabb, hogy a kapott racém szakaszhoz képest bekövetkező konverzióváltozás nem más, mint maga a ligandum gyorsításból származó sebesség növekedés. Ezúton kézzelfoghatóvá vált a cinkona alkaloid okozta mechanisztikus eredetű gyorsítási faktor, melyet a rendszer belső karaktereként azonosíthatunk.

A 10. ábra elkészítéséhez szükséges hidrogénezést ugyancsak frissen desztillált szubsztráttal végeztük el. A mérést a racém-QN-CN-QN sorozatot reprezentálja.



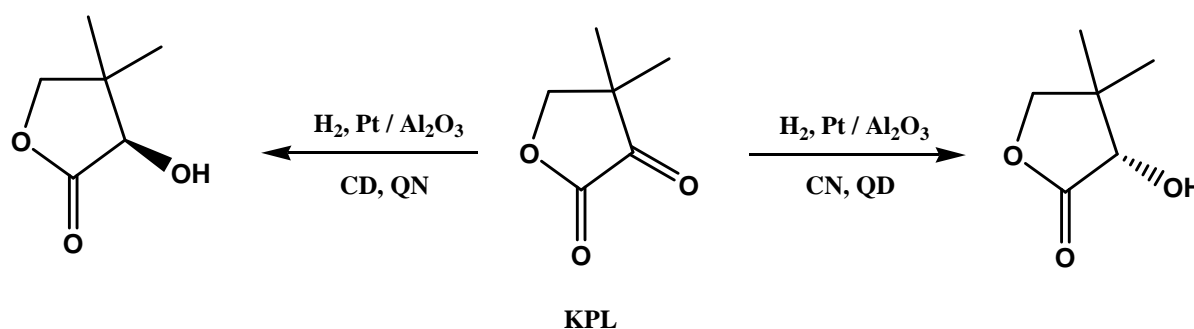
10. ábra. A frissen desztillált ETPY hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-QN-CN-QN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

40 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

Ezen kísérlet körülményei megegyeznek a 8. ábrán szereplő hidrogénezés paramétereivel. A kapott konverzió és enantioszelektivitás görbék alakja megegyezik a 8. ábrán láthatókkal. Egyetlen számottevő különbség az, hogy a racém

hidrogénezéshez képest bekövetkező TOF változások abszolút értékei nagyobbak, mint azt, a közvetlenül nem a mérés előtt újratisztított szubsztrát hidrogénezésének esetében láthattuk. Ezen megállapítások alapján kijelenthető, hogy ez a mérés megfelelően demonstrálja az egyes cinkona alkaloidok molekuláris szintű kinetikus sajátosságait, továbbá abszolút módon szemlélteti a módosítók adszorpciós erősségeinek különbözőségeit és a megfelelő cinkona alkaloid-szubsztrát komplexek egymáshoz képesti stabilitási viszonyait. A cinkona alkaloidok reakciósebesség befolyásoló hatásának, valamint adszorpciós erősségi viszonyok meghatározásakor a lehetőségekhez képest ezen megfontolásoknak megfelelően optimalizáltuk a hidrogénezések paramétereit.

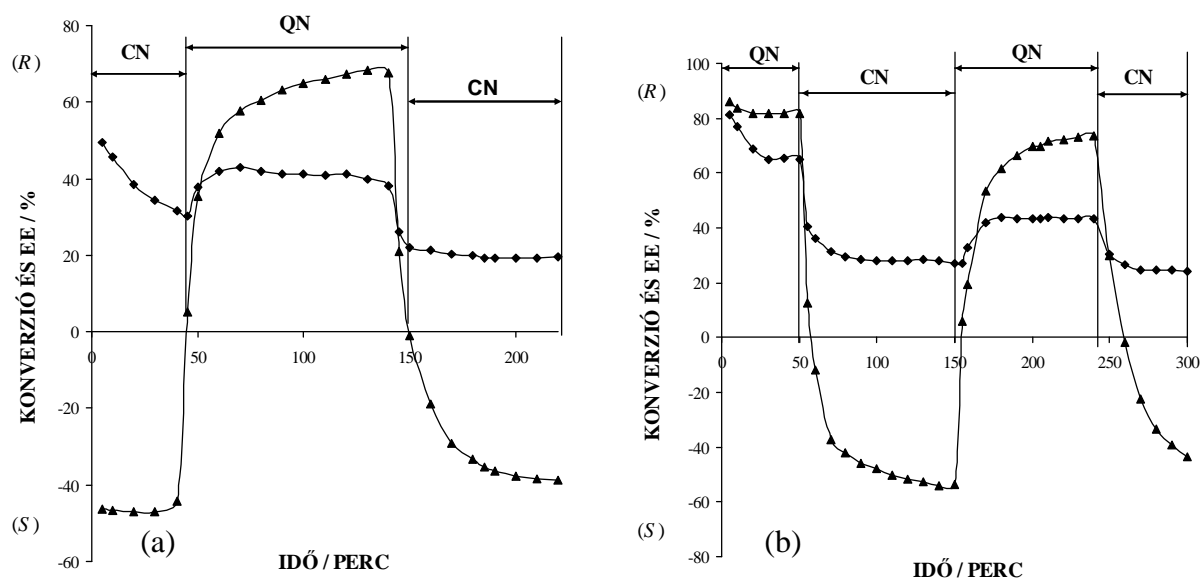
A következő méréseket ETPY és KPL szubsztrátokkal végeztük el.



11. ábra. A dihidro-4,4-dimetil-2,3-furándion (KPL) hidrogénezése.

Módosítóként a CN-QN párost alkalmaztuk T:AcOH 9:1-ben, ETPY esetében az enantioszelektivitás irányának változása közel azonos mértékű a két módosító egymáshoz képesti koncentráció változásával, nem úgy a KLP estében. Ezen eredményeket reprezentálják a 12. a., b. ábrák. Az 12. a. ábra bemutatja ETPY hidrogénezése során az enantioszelektivitásban és a konverzióban bekövetkező időbeli változásokat. A kapott konverziók változása által meghatározott görbék időbeli változása azonosnak mondható, így kijelenthető, hogy ebben az esetben mindkét cinkona alkaloid közel hasonló sebességfokozó hatással bírhat. Ugyancsak hasonló a helyzet az enantiomerfelesleg változásának tekintetében. Ezek alapján a cinkona alkaloidok adszorpciós erősségei hasonlóknak mutatkoztak. A 12. b. ábra az előbbi eljárás fordítottját mutatja be, ETPY a szubsztrát, azonban a QN kezdi a mérési sorozatot. Az ábra szerint nincs jelentős különbség az alkalmazott módosítók között

sem a konverzióknak, sem pedig az enantioszelekció mértékének befolyásolása szempontjából.

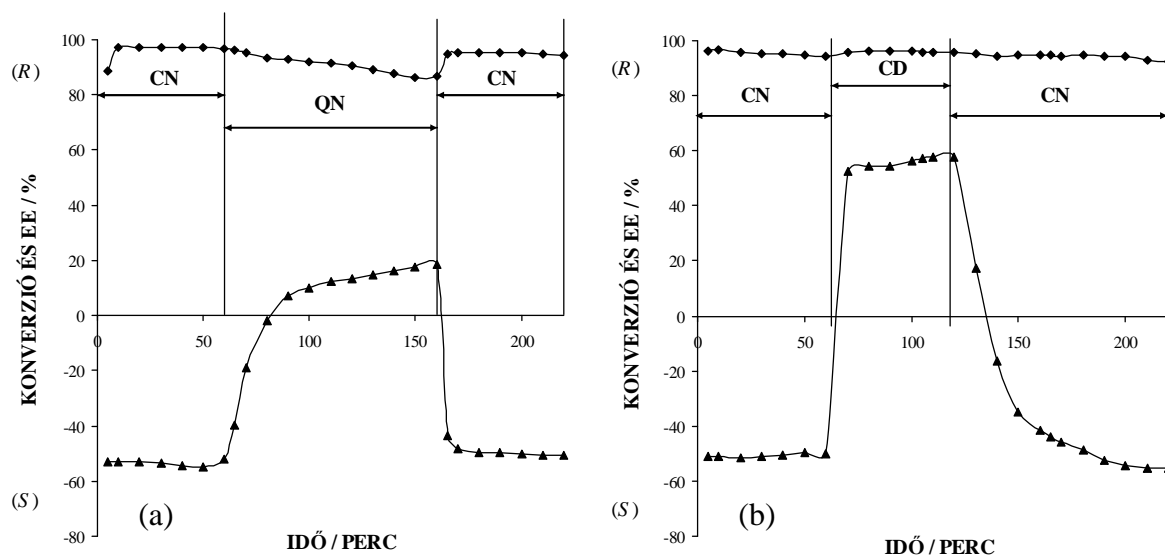


12. ábra. Az ETPY hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** Racém-CN-QN-CN és **b.** racém-QN-CN-QN-CN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

20 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

A teljesség kedvéért a CD-CN pár hatását is vizsgáltuk ETPY szubsztrát esetében. A körülmények megegyeztek az eddigiekkel, az első oldat ETPY-CD keveréket tartalmaz, ezt követi az ETPY-CN, végül a sorozatot újabb ETPY-CD elegy fejezi be. Ebből egyértelműen kitűnik, hogy a CD sokkal hatásosabb deszorbeáló, mint a CN.

A 13. a., b. ábrák a KPL-nek cinkona alkaloidokkal módosított enantioszelektív hidrogénezésének nemlineáris viselkedését mutatják be, CN-QN és CN-CD módosító párok jelenétében.



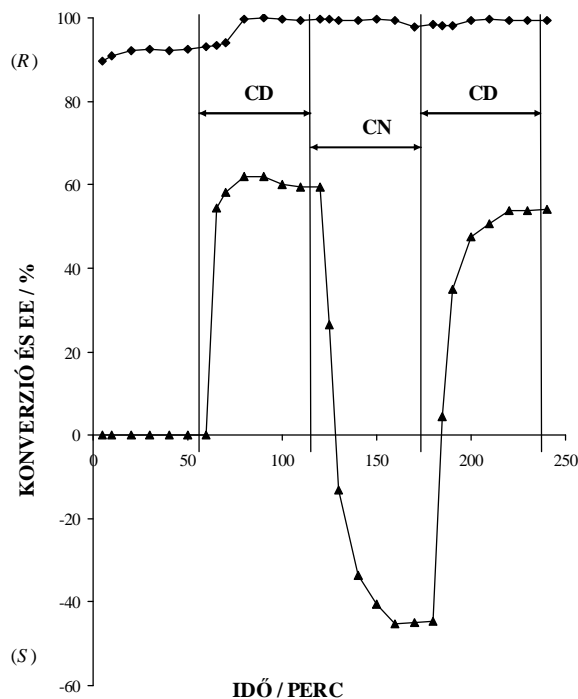
13. ábra. Az KPL hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** Racém-CN-QN-CN és **b.** racém-CN-CD-CN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

20 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

A KPL-CN-QN rendszer esetén már jobban láthatók a különbségek, mint a megfelelő ETPY-CN-QN rendszerénél. A konverzió különbségek $CN > QN$ és az adszorpciós erősségek különbözősége is a $CN > QN$ sorrendet követi. A QN lassú deszorbeáló hatása jól látszik a QN beadagolása utáni enantiomerfelesleg időbeli változásán, a görbe jóval enyhébb felfutású, ellentétben azzal mikor a CN-t adagoltunk a QN után, itt az enantioszelektivitás meredek esését tapasztaltuk.

A KPL-CN-CD rendszer produkálta enantioszelektivitás és konverzió időbeli változása egyértelműen mutatja a CD dominanciáját a felületi aktivitás szempontjából. Ezt a következtetést támasztja alá a CD adagolását követő meredek enantiomerfelesleg növekedés, majd az ezután következő CN renyhe deszorbeáló hatásáról árulkodó enantioszelektivitás-idő görbe lefutása. A KPL hidrogénezése többek között azért is érdekes, mert ezen szubsztrát átalakulási sebessége a legnagyobb, így kíméletes körülményeket alkalmazva, már közepes enantioszelektivitás elérését és közel 100 %-os konverziót eredményezett. A KPL hidrogénezésének további NLP vizsgálatát a 14. és a 15. a., b., c. ábrák tartalmazzák. A racém-CD-CN-CD mérés esetén megfigyelhető a CD nagyobb adszorpciós erősségéből és nagyobb sebességfokozó hatásából

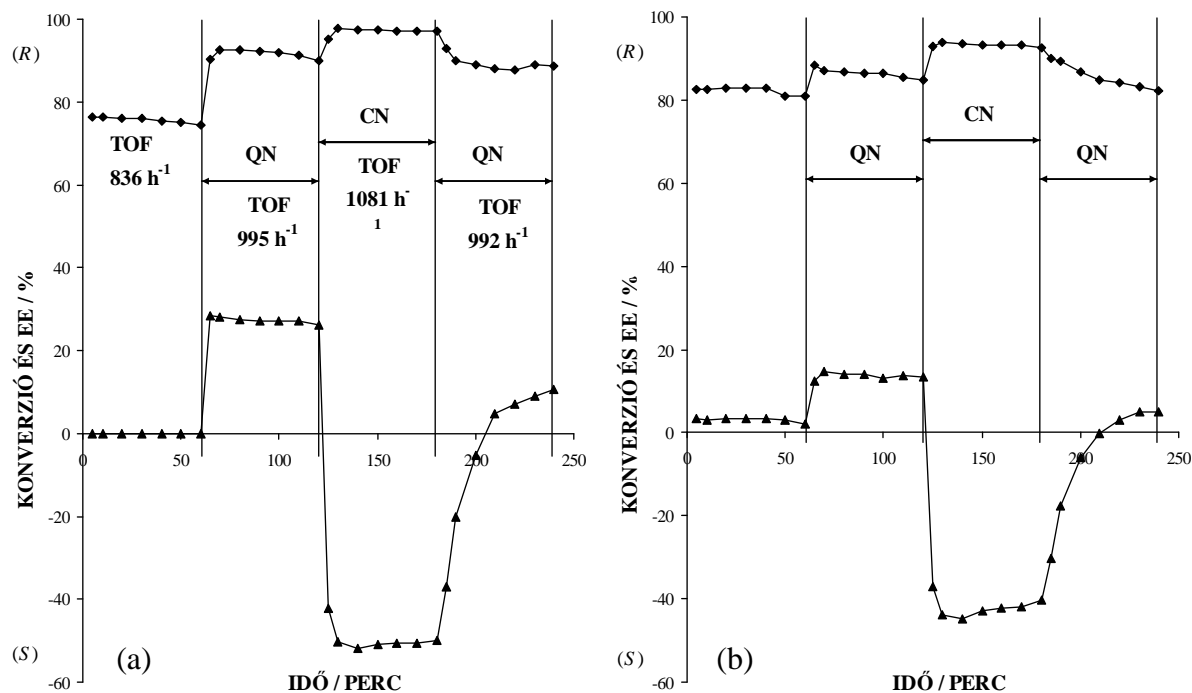
kifolyólag a racém hidrogénezési ciklushoz képest a legnagyobb változást okozta, melyet a második módosítóként adagolt CN nem volt képes felülmúlni.



14. ábra. Az KPL hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-CD-CN-CD módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

20 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

A fontosabb kísérleti eredményeket inkább a racém-QN-CN-QN, valamint a racém-CN-QN-CN sorozatok hordozzák magukban. Elsőként racém-QN-CN-QN sorozatot mértük meg, majd 1 órás MeOH-s mosást követően ugyanazon katalizátoron ismételtük meg a mérési sorozatot (15a. és b. ábrák). Az első mérés jól demonstrálta a CN fölényét a QN-nel szemben, mind a reakciósebesség, mind pedig az enantioszelekció mértékének időbeli változásában. Katalizátor újbóli felhasználásakor a racém periódusában tapasztalhattunk némi maradék enantioszelektivitást, mely a mosási szakasz rövidségére utalhat, azonban ez nem, vagy csak igen csekély mértékben van hatással a konverzió változások további alakulására.

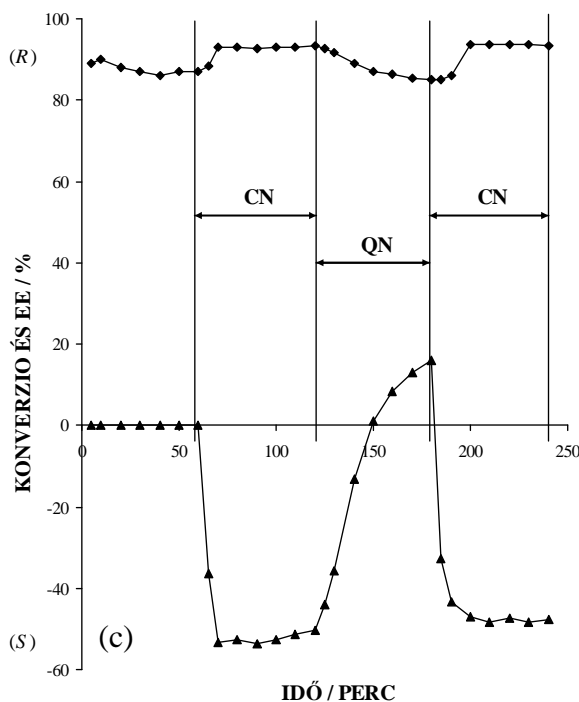


15. ábra. Az KPL hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-QN-QN-QN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása, **a.** friss, **b.** egyszer használt katalizátoron.

50 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH-9:1.

A harmadik mérést a katalizátor két órás MeOH-s mosása előzte meg, majd ugyanazon katalizátort harmadjára használva mértük meg a racém-CN-QN-CN sorozatot, melyet a 15. c. ábra mutatja be. A racém szakasz zéró enantioszelektivitás mivolta elárulja, hogy a mosás megfelelően hatékony, továbbá a sokadik felhasználás ellenére is szembetűnő, a katalizátor aktivitásának időbeli állandósága. Ezen szokatlan jelenség magyarázata lehet a KPL nagyfokú, hidrogénezésben mutatott reaktivitása. A KPL hidrogéneződési sebessége vélhetően többszöröse, mint minden más lehetséges mellékreakció sebessége, ennek oka maga a cinkona alkaliod-KPL átmeneti komplex nagy stabilitásában keresendő. Az első hidrogénezési sorozatból számított TOF adatok árulkodnak arról, hogy a racém szakaszt követő első királis módosítás okozta reakciósebesség változás nagyobb, mint a későbbi szakaszokon az ellentétes konfigurációjú alkoholt produkáló módosítók váltakozásakor jelentkező reakciósebesség változás. Ez komplex gyorsítóhatásként értelmezendő, mely a cinkona

alkaloid felülettisztító hatása és a cinkona alkaloid-szubsztrát komplex racém hidrogénezéshez képest bekövetkező nagyobb reaktivitásának összegződéseként jelenik meg. A konverzió változások alapján felállítható sorrend a következő: $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN}$. Az adszorpciós erősségekre vonatkozó sorrend, pedig az $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN}$ sorozat szerint alakult.



15. ábra. Az KPL hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-QN-QN-QN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása, **c.** kétszer használt katalizátoron.

50 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1

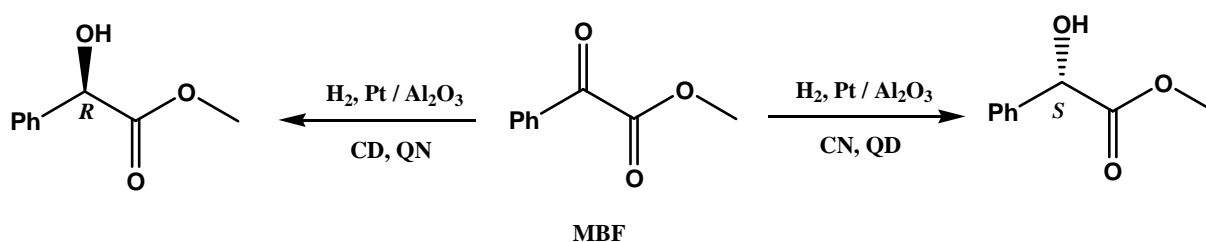
Ezen mérések eredményei felhívják a figyelmet e rendszerek mechanisztikus-kinetikus tárgyalásának bonyolultságára. A kapott eredmények az ETPY esetén a konverzió változás $k_{CD} > k_{QN} > k_{CN}$, az enantioszelektivitás változások alapján $AS_{CD} > AS_{CN} < AS_{QN}$ illetve, KPL-nél $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN}$ és $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN}$ relációk szerint alakultak. Ez azt jelenti, hogy az aktivált ketonok Pt fémen való hidrogénezésekor, az NLP mérések által meghatározott AS értékek csupán relatívak. Pusztán a cinkona alkaloidok adszorpciós képességeinek különbözőségei nem magyarázzák a kapott kísérleti eredményeket. Ez többek között azt is jelenti, hogy a cinkona alkaloidok között nem állapítható meg konstans erősségi sorrend, mely egyértelműen

prognosztizálhatná azok hatékonyságát az egyes szubsztrátokkal szemben. Ezen felül megállapítást nyer az a kijelentés is, miszerint a hidrogénezés közbeni *in-situ* kísérleti viszonyok határozzák meg a makroszkopikusan észlelt sebesség és enantio diszkriminációra vonatkozó jelenségeket, melyet eddig sokszor tévesen, csak a cinkona alkaloidok közötti különbségekkel interpretáltak. Ez részben fedí a valóságot, azonban nem szabad megfejtkeznünk a felületi adszorpciós-deszorpciós egyensúlyokról, a különböző oldószerek okozta solvatációból adódó jelenségekről és végül, de nem utolsó sorban adott cinkona alkaloid-adott szubsztrát átmenti komplex kis flexibilitásából adódó konformációs stabilitási viszonyairól sem.

Mint azt láttuk, az aktivált ketonok cinkona alkaloidok jelenlétében történő heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezéseinek NLP-re vonatkozó mérései, nem csupán az aktuális konverzió és enantioszelektivitások időbeli változásának regisztrálására alkalmasak, hanem hidrogénezések közbeni felület, cinkona alkaloid, szubsztrát, oldószer és a hidrogén között beálló adszorpciós-deszorpciós folyamatok, egyéb dinamikus egyensúlyok tanulmányozására is megfelelő lehet.

Továbbiakban más, az Orito-reakcióban használatos szubsztrátok NLP vizsgálatáról számolunk be, melyeket nem, vagy csak igen kis mértékben vizsgáltak folyamatos áramú rendszerekben. A MBF és a PA folyamatos áramban való vizsgálatát egységes módszer alapján végeztük el. A mérések első szakaszát minden esetben egy módosítatlan, azaz racém hidrogénezés képezte, mely azt jelenti, hogy módosítót nem tartalmazó szubsztrát oldat érintkezik elsőként a katalizátorral. Ezt követte egy királis hidrogénezés, melyet a szubsztrát és a módosító közös oldatának katalizátoron történő átáramoltatásaként értünk el. Ezután természetesen az ellentétes enantiomer alkohol kialakulását preferáló cinkona alkaloidot és szubsztrát elegyet adagoltuk, majd befejezésképpen újra az első cinkona alkaloid szubsztrát keverékére váltottunk.

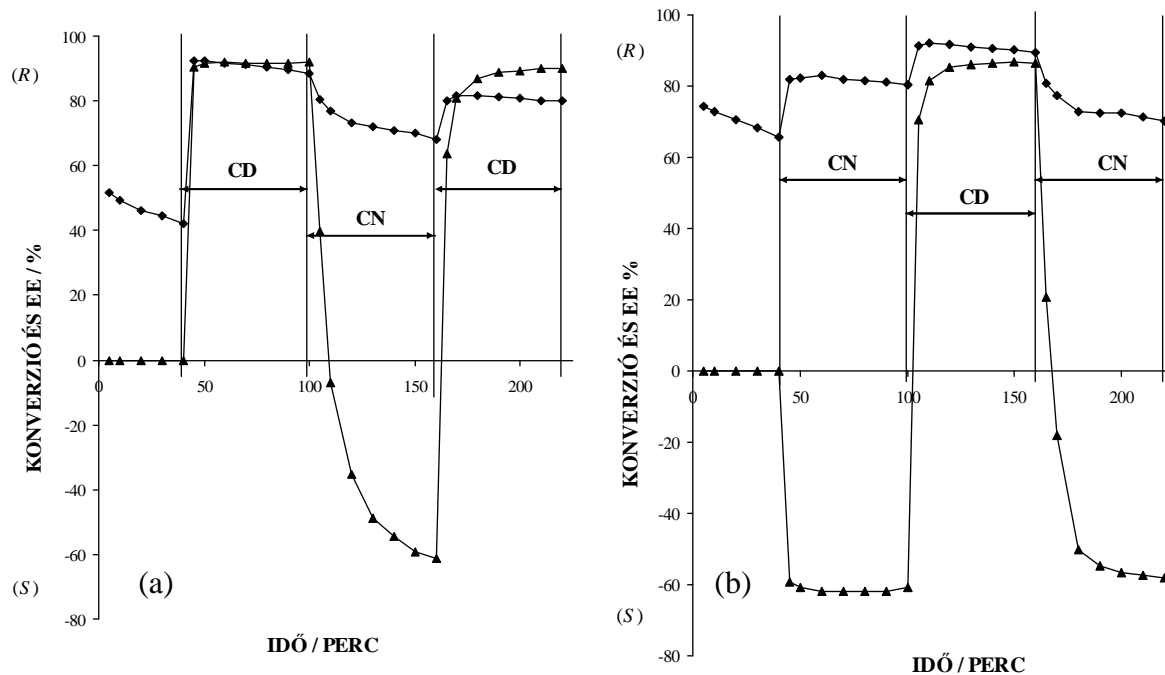
Az MBF enantioszelektív hidrogénezését mutatja be következő reakció séma.



16. ábra. Az oxo-fenil-ecetsav-metilészter (MBF) hidrogénezése.

A megfelelő NLP-re vonatkozó görbéket a 17. a., b. és 18. a., b. ábrák reprezentálják. A reakciót a MBF-re optimalizált körülmények között végeztük el. Mint ismeretes, a cinkona alkaloidok reakciósebességre gyakorolt hatása legjobban a reakció tranziens szakaszában tanulmányozható. Általában problémát jelent az, ha közel 100 %-os konverzió környékén vizsgáljuk ezt a hatást. Itt fontos megjegyezni, hogy e kritériumnak megfelelően a hidrogénezés körülményeinek helyes megválasztásával lehet befolyásolni a jó detektálhatóságot. Jelen esetben ezt a hidrogén nyomás és a katalizátor mennyiség optimalizálásával oldottuk meg.

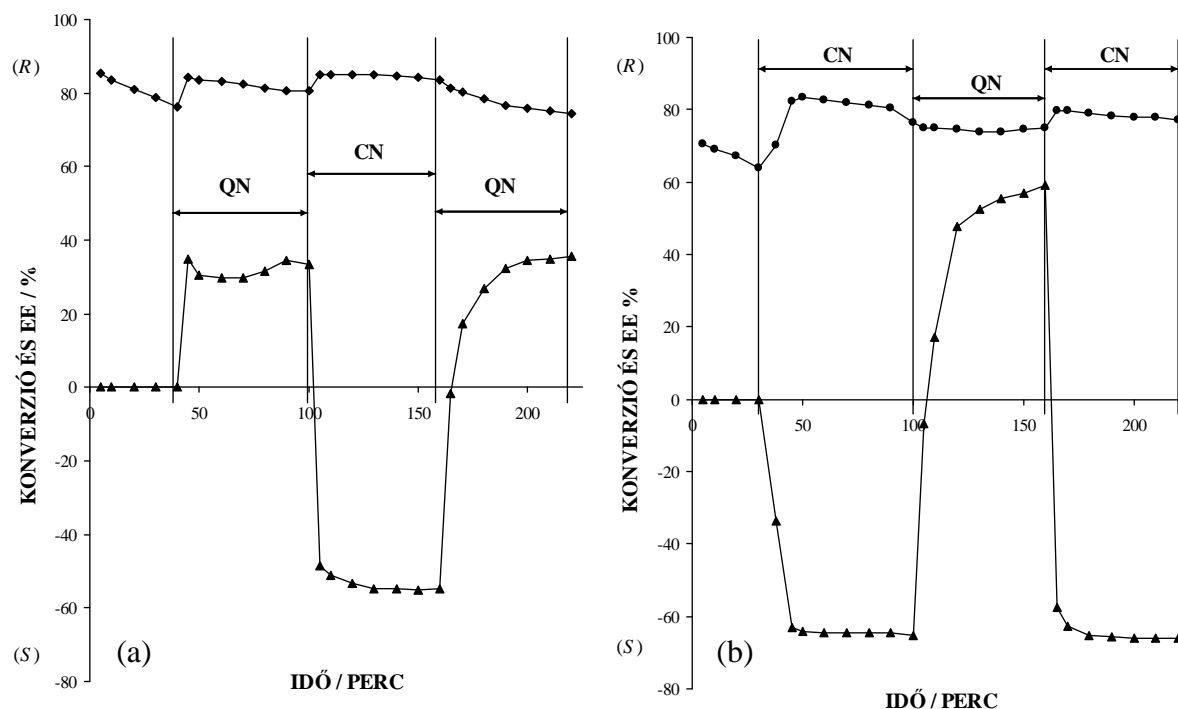
A reakció kezdeti konverziója nagyban függ a katalizátor felületének aktuális állapotától. Korábbiakban azt találták, hogy a magas hőmérsékleten redukív úton előkezelt katalizátor aktivitása sokáig állandó [121][122]. Mi estünkben a frissen előkezelt katalizátoron végrehajtott reakció 20 %-kal nagyobb kezdeti konverzióról indult, mint a másik reakciónál ahol az előkezeléstől számítva három napos katalizátort alkalmaztunk, azonban a további hidrogénezés értékeit megvizsgálva láthatjuk, hogy a királis tartományban az előbbi különbség elhanyagolódik a két katalizátor között. Míg a friss katalizátor használatakor tapasztalható sebességváltozásért a cinkona alkaloidoknak a racém hidrogénezéshez képest eltérő mechanisztikus úton történő gyorsítása a felelős, addig a három napos platina katalizátor alkalmazásakor mérhető kezdeti konverzió változás, a cinkona alkaloidok ún. felülettisztító hatása és az előbb említett alternatív, királis úton történő hidrogénezési sebességfokozódás összegeként definiálható. A konverzió alapján felállítható sorrend a $k_{CD} > k_{CN} > k_{racém}$, illetve relatív adszorpciós erősség szempontjából $AS_{CD} > AS_{CN}$ relációval írható le.



17. ábra. Az MBF hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** Racém-CD-CN-CD, (3 napos katalizátor) és **b.** racém-CN-CD-CN (frissen előkezelt katalizátor) módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

50 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,44 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

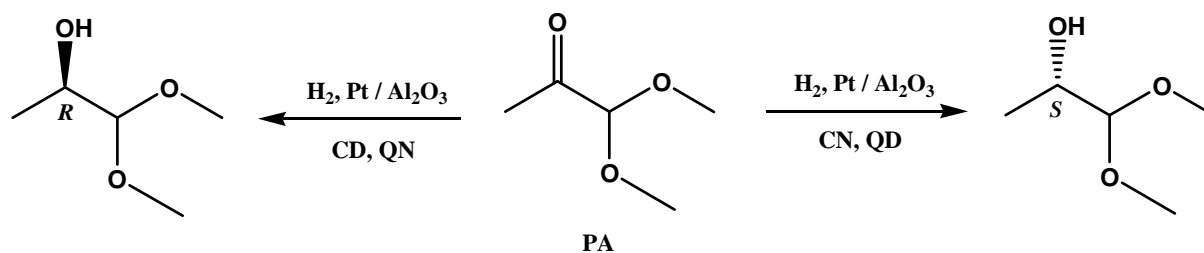
Hasonló következtetéseket vonhatunk le a racém-QN-CN-QN és racém-CN-QN-CN sorozatok megmérése után is, mint az a 18. a., b. ábráról leolvasható. Kombinálva ezt az előző mérés sorozatból levonható konklúzióval, felállíthatjuk a MBF hidrogénezésekor érvényes cinkona alkaloid adszorpciós erősségi sort, ami a konverzió változás befolyásoló hatásra érvényes: $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN}$.



18. ábra. Az MBF hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** Racém-QN-CN-QN (frissen előkezelt katalizátor) és **b.** racém-CN-QN-CN (1 napos katalizátor) módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

50 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,44 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

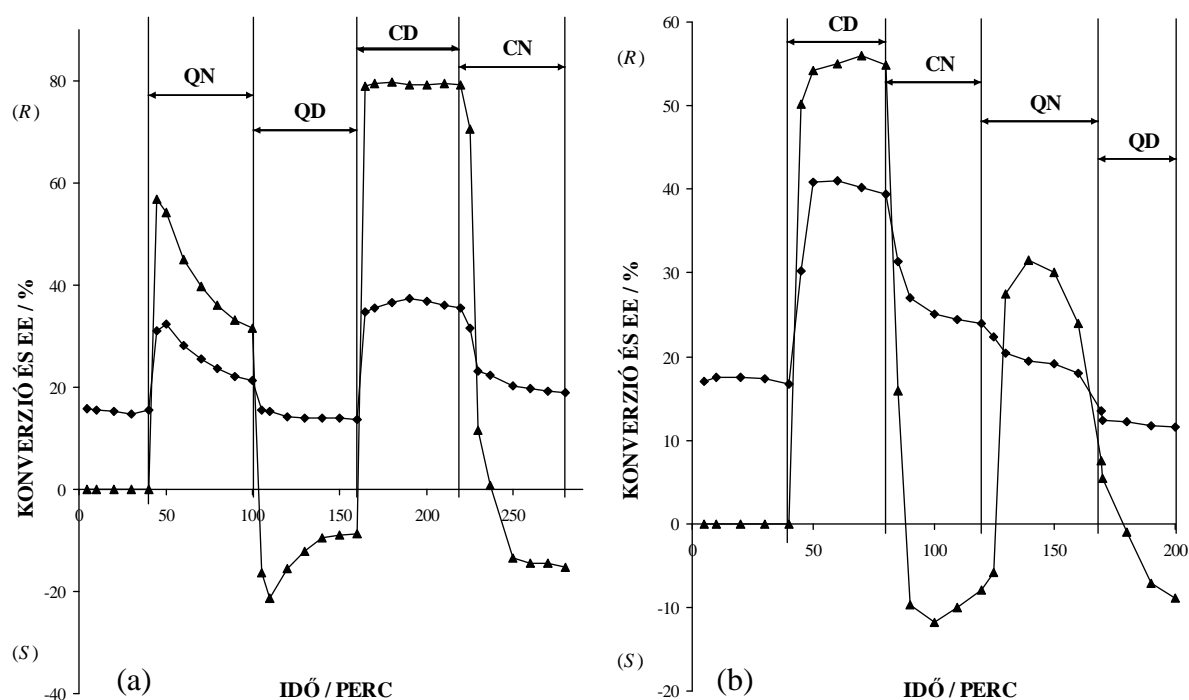
A PA hidrogénezése speciálisnak bizonyult az Orito-reakció körülményei között.



19. ábra. A metil-glioxil-1,1-dimetil-acetál (PA) hidrogénezése.

Ezen szubsztrát esetében az eddigi szakaszos módú hidrogénezések alapján kiderült, hogy a nagy enantioszelektivitás kicsiny reakciósebességgel párosul [123][121][124][125]. Ecetsavas közegű mérések esetén elértek nagyobb, mint 90 %-os ee-t [125][126], azonban e kísérletek toluolos közegű ismétlése jóval szerényebb, 50-60 %-os enantioszelektivitás értéket produkál. Nem volt meglepő, hogy a mi esetünkben használatos T:AcOH 9:1-es közeg a szelektivitást szempontjából jótékony

hatású, azonban még mindig ott van a lassú hidrogéneződés problémája, mely a folyamatos rendszerű alkalmazás egy igen sarkalatos pontja. Ráadásul a sebesség meghatározó lépést a termék lassú deszorpciója jelenti nem pedig maga a hidrogénezési ciklus. E probléma orvoslására lehetőség a katalizátor mennyiségének, valamint a módosító koncentrációjának növelése, továbbá a mérés hőmérsékletének emelése. A fent említett problémákat hangsúlyozzák ki az alábbi 20. a., b. ábrák. A 20. a. jelzésű ábra alapján, a racém hidrogénezési szakaszt követő királis szakaszon az enantioszelektivitás és konverzió határozott csökkenése tapasztalható, melynek okát a már említett termék alkohol rossz deszorpciójában találtuk.



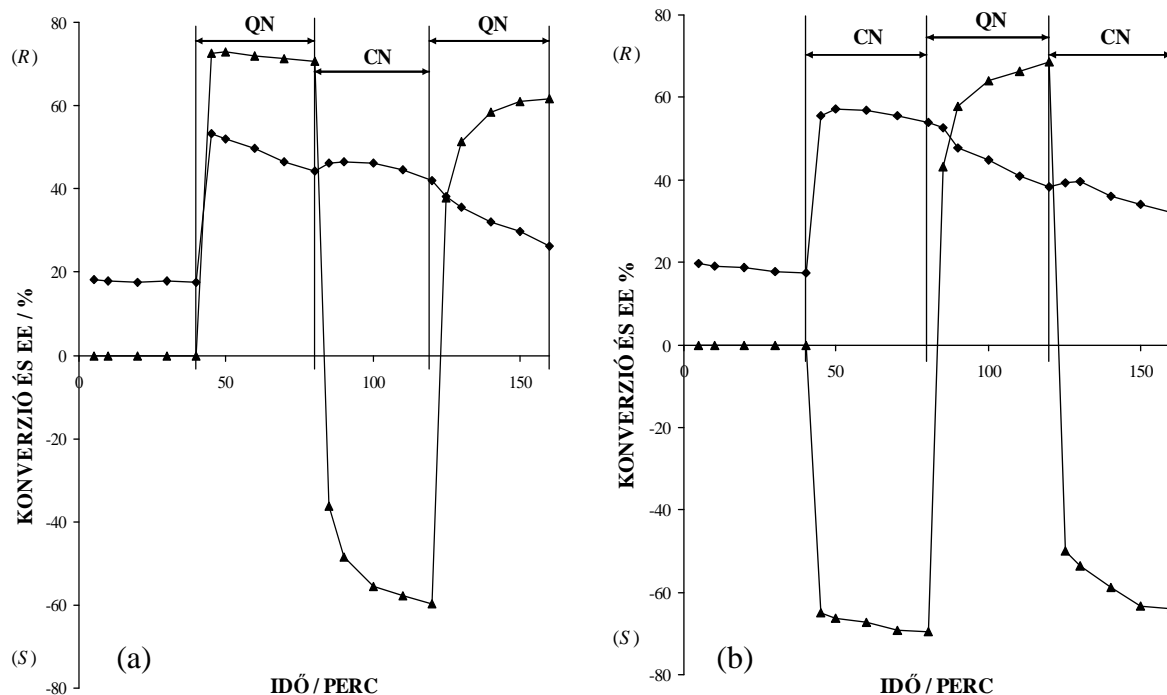
20. ábra. A PA hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** Racém-QN-QD-CD-CN 100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH-9:1 és **b.** Racém-CD-CN-QN-QD módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 0,044mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

Azon királis szakasz, mely a QD és QN módosítókat szerepelteti nem elég hatékony, hogy a katalizátornak a termék általi gyors deaktiválódását megakadályozza. A termék hatékonyabban kötődik a felülethez, mint a QD vagy a QN, azonban a CD beadagolása

után gyorsan, kiugróan nagy konverziót érünk el, ez a teljes mérési sorozatot tekintve igencsak szembetűnő. A termék molekula renyhe deszorpcióját némiképp csökkenti az alkalmazott hőmérséklet növelése (283 K-ről 293 K-re), ez azonban nem elegendő ahhoz, hogy az ee csökkenése megálljon és a reakció végére a sebesség a racém hidrogénezésnél detektálható konverzió érték alá ne süllyedjen. Ennek oka lehet a hosszú reakcióidő illetve a megemelt hőmérséklet miatt képződött melléktermékek jelenléte.

Ezen ismeretek fényében PA hidrogénezés reakciósebesség változását, a továbbiakban a CN-QN módosító kombináció segítségével vizsgáltuk, azonban a CD felület tisztító hatását nem hagyhatjuk figyelmen kívül, így azt a reakció paramétereinek megfelelő optimalizálásával kiválthatjuk (a módosító koncentrációját 0,044 mM-ról 2 mM-ra növeltük). Ennek köszönhetően a katalizátor időbeli aktivitása közel állandónak mondható, azon a két mérési sorozaton belül, melyeket a 21. a,b ábrák mutatnak be. A két ábra a racém-QN-CN-QN és racém-CN-QN-CN mérési sorozatokat mutatja be. Észrevehető, hogy a királis szakaszok módosítókénti konverzió változása, közel sem olyan szembetűnő, mint a megfelelő MBF, vagy KPL esetében, illetve a CN aktivitása alig nagyobb, mint a QN-é. A konverzió változások alapján felállítható sorrend a $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN} > k_{QD}$, az adszorpciós erők, pedig a $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN} > AS_{QD}$ sorrend szerint alakulnak. Ez megegyezik a MBF és a KPL-nál megfigyelt tapasztalatokkal, azonban az egyes értékek közötti különbségek igen eltérőek.



21. ábra. A PA hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** Racém-QN-CN-QN és **b.** racém-CN-QN-QC módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 2mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

Ezen hidrogénezések eredményeként elmondható, hogy az ETPY, az MBF, a KPL és a PA folyamatos áramú hidrogénezését, a megfelelő optimalizálások segítségével megoldottuk. Ezen szubsztrátok NLP vizsgálatainak köszönhetően, megállapíthatjuk az alap cinkona alkaloidok egyes szubsztrátokra vonatkozó sebességfokozó hatását, illetve relatív adszorpciós erősségüket.

A részletes NLP vizsgálatok eredményeként megfogalmazhatjuk, hogy a cinkona alkaloid általánosan felelős a katalizátor deaktiválódását előidéző transzport folyamatok olyan mértékű változtatásáért, mely a reakciósebesség szempontjából pozitív hatású. Ez azt jelenti, hogy az aktív felületi helyeken történő nemkívánatos vegyületek adszorpcióját megszünteti azáltal, hogy saját maga kötődik meg a felületen lehetőleg leszorítva minden egyéb komponenst. A tisztító hatás mellett a módosító molekula és a felület profilja oly módon változik meg, hogy képes lesz a szubsztrát speciális befogadására, mely hozzásegíti azt a hidrogénnek, egy bizonyos irányból történő támadásához, így eredményezve a megfelelő konfigurációjú termék molekulát.

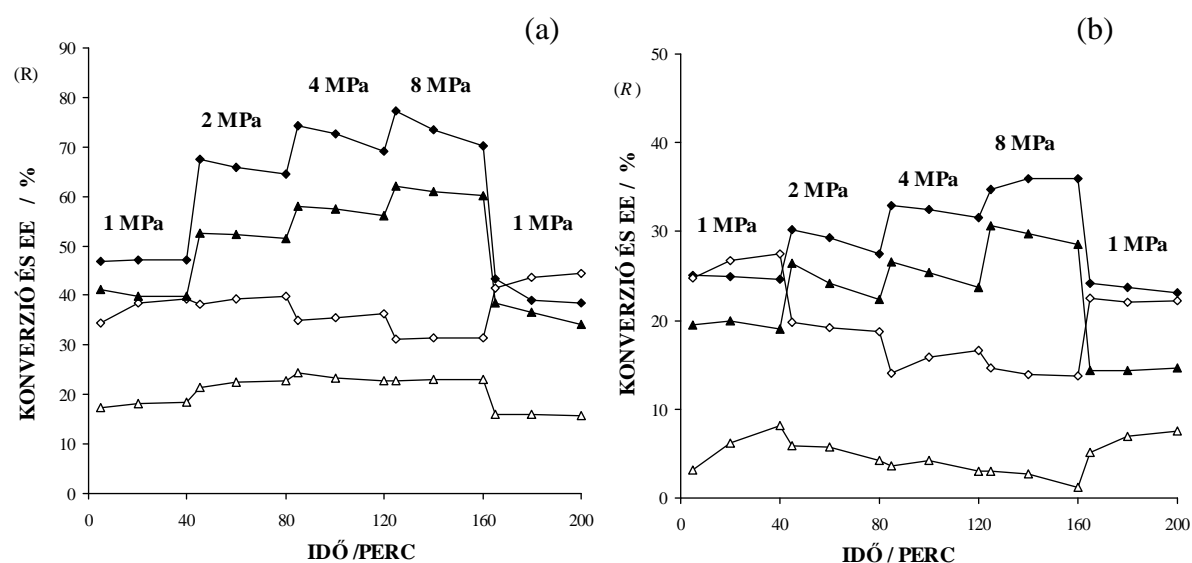
Ezt a sebesség növelő mechanisztikai jelenséget ligandum gyorsításként értelmezhetjük, melyet a reakció belső sajátosságaként aposztrofálhatunk. Ezen tények tükrében könnyű belátni, hogy a reakció, eredő, makroszkopikus sebessége a cinkona alkaloid összetett gyorsító hatásából ered, továbbá a reakciósebesség és az enantio diszkrimináció eredete közös töről fakad, azok egymástól el nem különíthetők. E kísérletek rávilágítottak az Orito-reakció azon sarkalatos paramétereire, melyek helyes megválasztásával felszínre kerülhettek bizonyos jelenségek, melyek léte a reakció pontosabb megismerését teszik lehetővé. Ezek segíthetnek felderíteni olyan folyamatokat, melyek a felületi adszorpciós-deszorpciós egyensúlyokra vonatkoznak, rávilágítanak a hidrogénezés közbeni folyamatos felület morfológiai változásokra, vagy az aktivált komplex fajta időbeli változására.

4.3. A 2,2,2-trifluoro-acetofenon folyamatos áramú hidrogénezései [127][128]

A folyamatos rendszerű hidrogénezések előnyét már a bevezetőben is részletesen taglaltuk, megjegyezve azt a tényt, hogy mennyire fontos a már szakaszos rendszerben kipróbált szubsztrátok folyamatos áramú eljárásokban történő rendszeresítése. Elsőként teszteljük a TFAP-t, mint az első, fluort tartalmazó szubsztrátot folyamatos áramú hidrogénezésben az Orito-reakció körülményei között. A szakaszos rendszerű mérések eredményei szerint nagy enantioszelektivitást erősen savas körülmények között lehet elérni, ennek az eddig használt T:AcOH 9:1 oldószer savassága, azonban nem tesz eleget, ezért a reakcióelegyhez 0,1 V/V %-nyi TFA szupersavat adtam.

A tájékoztató méréseket minden esetre T:AcOH 9:1-ben végeztük el, mivel az eddig használatos szubsztrátokat is ilyen közegben vizsgáltuk. A hidrogén parciális nyomását növelve, a konverziók és az enantioszelektivitás változását a 22. a. és b. ábrák mutatják be. A kísérletileg kapott adatok alapján elmondható, hogy a hidrogén nyomás növekedésével a konverzió párhuzamosan növekszik, nem úgy, mint a megfelelő enantioszelektivitás értékek. CD, QN és QD módosítók jelenlétében az enantioszelektivitások csökkenése detektálható, a CN hatására láthatunk némi fokozódást. Az alkalmazott katalizátor aktivitása elhanyagolhatóan kis mértékben

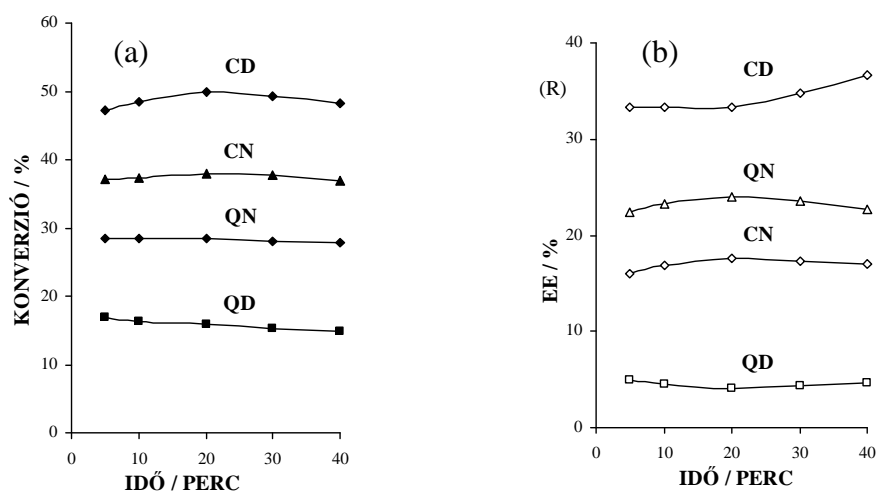
csökken az igen hosszúnak számító kétszáz perces hidrogénezés folyamán. A konverziók alapján felállítható módosítókra vonatkozó konverziót befolyásoló sorrend a következő: $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN} > k_{QD}$, az enantioszelektivitás értékek alapján pedig, a $CD > QN > CN > QD$ sorozat. Figyelemreméltó az, hogy egy olyan váratlan inverziót detektálhattunk, melynek köszönhetően a négy cinkona alkaloid hatására, mind a négy esetben a termék alkohol azonos, (*R*)-konfigurációjú. Ez azt jelenti, hogy a Pt-CN és a Pt-QD módosított felületek hatására, az eddigi tapasztalatoknak ellentmondva, a TFAP ellentétes irányú királis indukciót szenved.



22. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. CD, CN, QN, QD módosítók jelenlétében. **a.** TFAP-CD (rombusz) és TFAP-CN (háromszög) rendszer konverzió (üres szimbólum) és enantiomer felesleg (teli szimbólum) időbeli változása a hidrogén nyomástól függően, **b.** TFAP-QN (rombusz) és TFAP-QD (háromszög) rendszer konverzió (üres szimbólum) és enantiomer felesleg (teli szimbólum) változása a hidrogénnyomástól függően.

100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 10 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH-9:1.

A további optimalizálásokat is T:AcOH 9:1-ben végeztük, így határozván meg a 23. a., b. ábrák konverzió és enantioszelektivitás értékeit. Megjegyzendő, hogy minden egyes méréshez, frissen előkezelt katalizátort használtunk. A kapott értékek alapján ugyanazon módosító sorrendeket lehet felállítani, melyeket már a tájékoztató mérések is leírtak, továbbá ami a fontosabb az optimalizált körülmények is mind a négy módosító esetében az (*R*)-alkohol izomert produkálták.

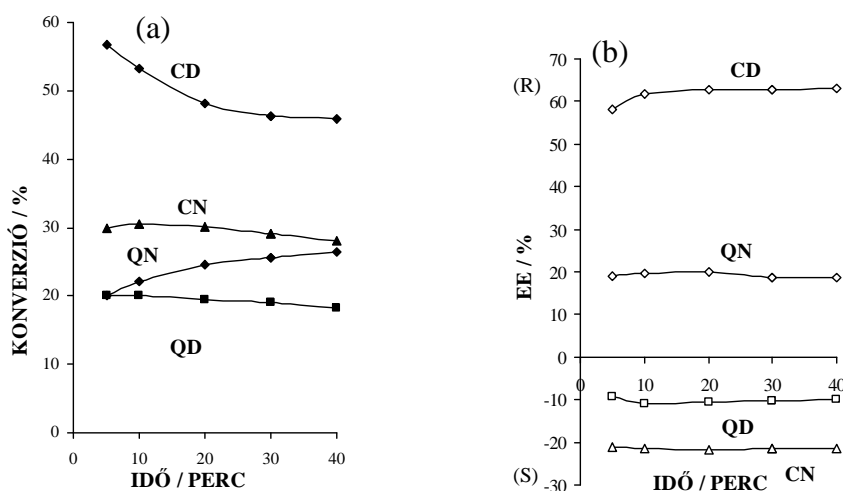


23. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. CD, CN, QN, QD módosítók jelenlétében bekövetkező **a.** konverzió (teli szimbólumok) és **b.** enantiomer felesleg (üres szimbólumok) időbeli változása.

100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 10 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1.

A TFAP hatékony hidrogénezését 0,1 V/V %-nyi TFA hozzáadásával értük el, ezt többek között alátámasztották a szakaszos rendszerben kapható ee értékek is. TFA jelenlétében 85 %-os enantiomer felesleget érhetünk el. További érv a TFA használata mellett, hogy a H-CUBE készülék szerkezetileg még nem sérül meg ilyen mennyiségű szupersav hatására, és végül, de nem utolsó sorban ez a T:AcOH 9:1 esetén tapasztalt inverziós jelenség jobb megismerését is segítheti. A TFA alkalmazásakor szembesülhetünk annak enantioszelektivitás fokozó hatásával, melyet sajnálatosan reakciósebesség csökkenés kísér, így a T:AcOH 9:1-es közegnél alkalmazott optimalizálások itt nem vezetnek sikeres kísérletekhez. Ennek megfelelően a hőmérsékletet (293 K-re) növelve, a hidrogén nyomását megnégyszerezve (4 MPa) kapunk hasonló, a másik típusú közeg esetén regisztrált eredményeket. A hidrogénezések eredményeként meghatározott reakciósebesség és enantioszelektivitás viszonyokat a 24. a., b. ábrák közlik. A konverzió által megállapítható módosító sorrend $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN} > k_{QD}$, az enantioszelektivitás értékek abszolút értéke általi sorrend pedig, $CD > CN > QN > QD$.

TFA jelenlétében a TFAP hidrogéneződése az Orito-reakció szabályainak megfelelően játszódik le, ennek megfelelően kevésbé savas karakterű közegben jelentkező inverziós hatás megszűnik, a Pt-CN és Pt-QD módosított felületek jelenlétében az (*S*)-hidrogénezett termék jelenik meg feleslegben.

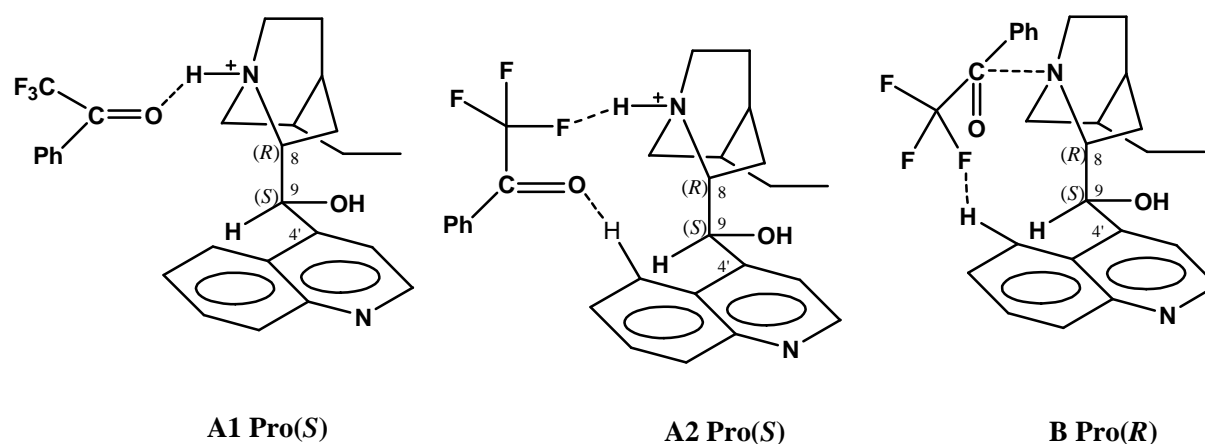


24. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. CD, CN, QN, QD módosítók jelenlétében bekövetkező **a.** konverzió (teli szimbólumok) és **b.** enantiomer felesleg (üres szimbólumok) időbeli változása.

100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1+0,1 V/V% TFA.

Az enantioszelektivitás irányának a közeg minőségétől való függése igen csak elgondolkodtató. Feltételezhetjük azt, hogy a reakció mechanisztikus képeinek megváltozása lehet a magyarázat e szokatlan jelenségekre. Véleményünk szerint, elsősorban már az irodalomban jegyzett, ún. nukleofil komplex jelenléte tehető felelőssé e szokatlan inverziós jelenségért [129][130]. A javasolt nukleofil komplex létjogosultságát alátámasztják bizonyos NMR vizsgálatok is, melyek az Orito-reakció aktivált komplexét összetartó másodrendű kötőerőkre vonatkoznak. Ezen modell alapján a cinkona alkaloid-szubsztrát többpontos kötődését feltételezik, továbbá a mérések ezen típusú átmeneti komplexnek már az oldat fázisban történő kialakulását preferálják [131][132], ellentétben az elektrofil komplexével, mely csak a platina felületen létezik. Ebben az esetben a reakció közben a kétféle aktivált komplex aránya szabhatja meg az enantiomer termékek egymáshoz képest mérhető mennyiségét.

atomja felé. Természetesen ez nem azt jelenti, hogy gyengén savs közegben az elektrofil komplex kialakulására nincsen lehetőség, ebben az esetben a platinán oldott hidrogén felelős a kinuklidin nitrogénjének protonálásáért.



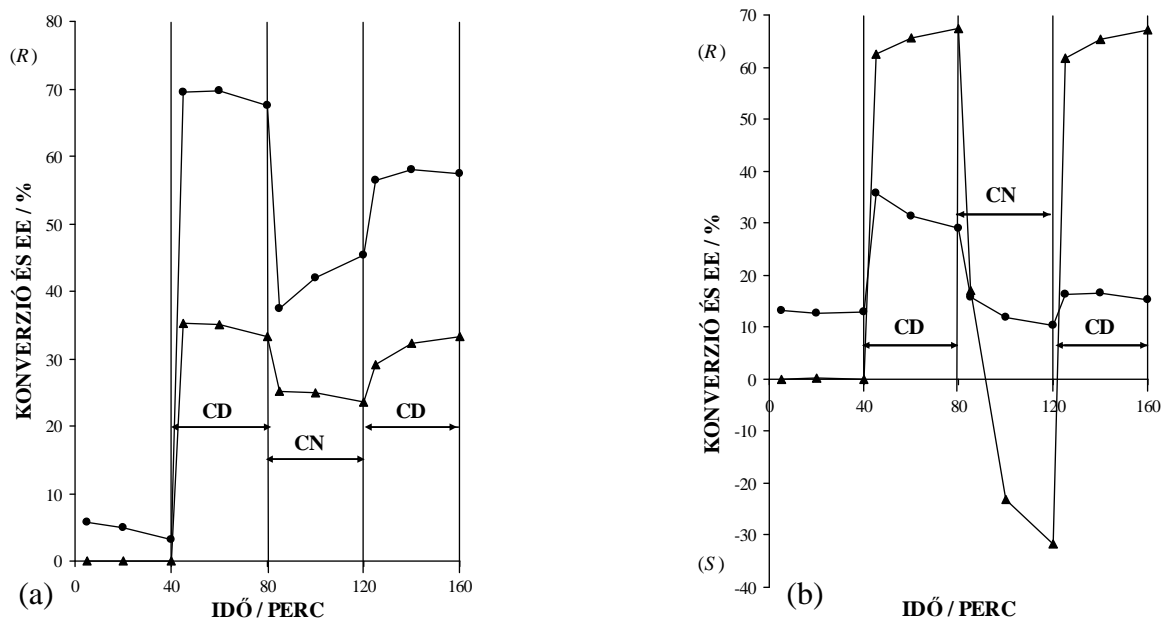
26. ábra. A cinkona alkaloid-TFAP átmeneti komplex elektrofil (A1 *pro* (S), A2 *pro* (S)), valamint nukleofil (B) *pro* (R) változata.

A feltételezett mechanisztikus képbeli változás pontosabb megismerése mindenképpen további méréseket igényel. A megfelelő NLP mérések eredményei a jelenség mélyebb megértését biztosíthatják. Mérési sorozatokon belül minden esetben racém hidrogénezési szakasz előzi meg a királis módosítók megfelelő sorrendben történő váltakozását.

A konverzió és enantioselectivitás időbeli változását elsőként racém-CD-CN-CD és ennek fordított sorrendjén vizsgáltuk, ahogy azt az 27. a., b. és 28. a., b., c. ábrák mutatják. A 27. a., mérések szerint könnyű a konverzió változásának detektálása, mivel a racém hidrogénezés igen szerény, a maximális sebesség 8-13 %-a, majd az ezt követő CD hirtelen 70 %-ra emeli konverziót. A CN adagolást követő, újbóli CD-es szakasznál feltűnik némi sebesség csökkenés az első ugyanazon módosított szakaszhoz képest.

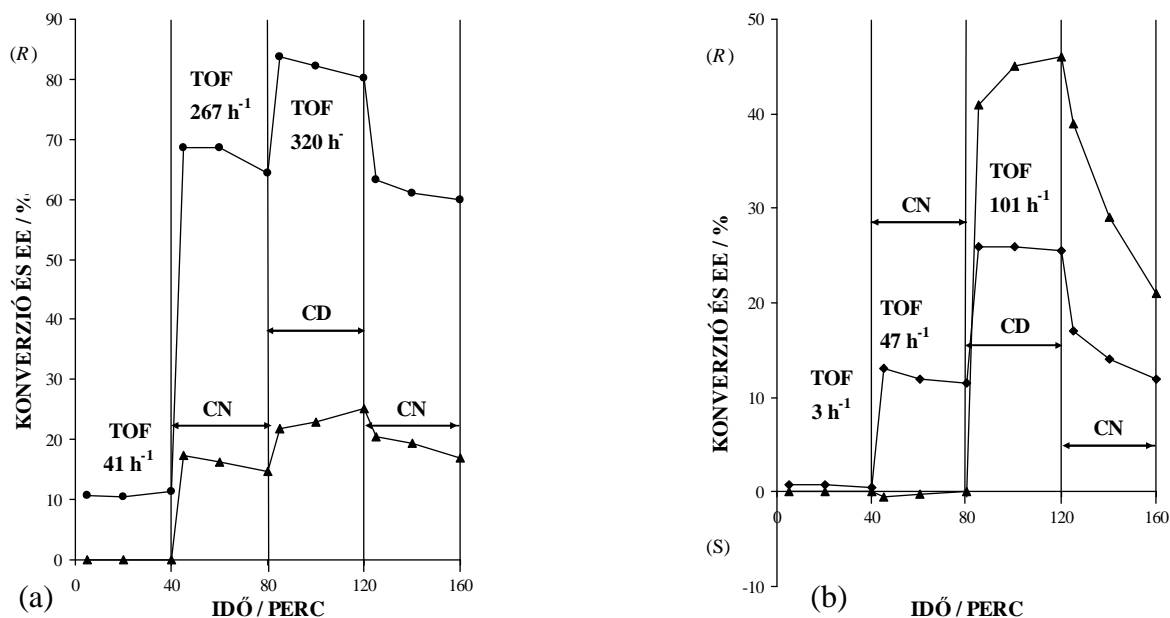
Hasonló változásokat észlelhetünk a módosítók fordított sorrendben történő adagolása esetén. A 28. b. ábrán lévő NLP mérést megnövelt mennyiségű AcOH-val végeztük, pontosabban T:AcOH 1:1 közegben. A TFA-t tartalmazó közeg méréseinek optimalizálásánál ki kellett küszöbölnünk a megnövekedett savas karakter miatti

konverzió csökkenést (28. c. ábra). A megnövelt mennyiségű AcOH alkalmazása esetén is hasonló jelenséget találtunk. Mindemellett az enantioszelektivitás változás ellenkező viselkedését láttuk. TFA-t tartalmazó oldat esetén az ee a racém szakaszhoz képest +66 % CD jelenlétében és körülbelül -30 % CN -nál, aztán a CD újra +68 % ér el. Érdekes módon a T:AcOH 9:1-es közeg esetén ezek a változások jóval szerényebbek a +15 és +30%-os tartományon belül vannak. Azonban ha ezt a T:AcOH 1:1 alkalmazásánál ellenőriztük, szembetűnő, hogy a CD estében az ee növekedése eléri a közel +50 %-ot, de ami még ennél is meglepőbb, az a CN racém viselkedése. Véleményük szerint ez az a pont, ahol a megnövekedett savasság hatására bekövetkezik a reakció mechanizmusának változása, az elektrofil és nukleofil átmeneti komplex mennyisége ebben az esetben közel ekvimoláris lehet, mely hatására az CN általi enantioszelektivitás értékének csökkenése, majd racém mivolta előre vetíti annak TFA-t tartalmazó oldószerben való viselkedését, az inverzió megszűnését. A mérések eredményeiből számított TOF értékek világosan mutatják a racém hidrogénezést követő első módosított szakaszoknál bekövetkezett sebesség változásokat. Ebben az esetben is, mint az eddigi szubsztrátoknál, a kezdeti nagymértékű sebesség fokozódásért a cinkona alkaloid komplex gyorsító hatása a felelős, mely a cinkona alkaloid fémfelület tisztító hatásának és a racém hidrogénezési ciklushoz képest egy gyorsabb, királis úton történő hidrogénezési sebességből tevődik össze. A királis szakaszon ugyanazon módosítóra jutó TOF változásban csak az utóbbi tényező játszik szerepet. Ennek megfelelően az adszorpciós sorrend természetesen a $AS_{CD} > AS_{CN}$.

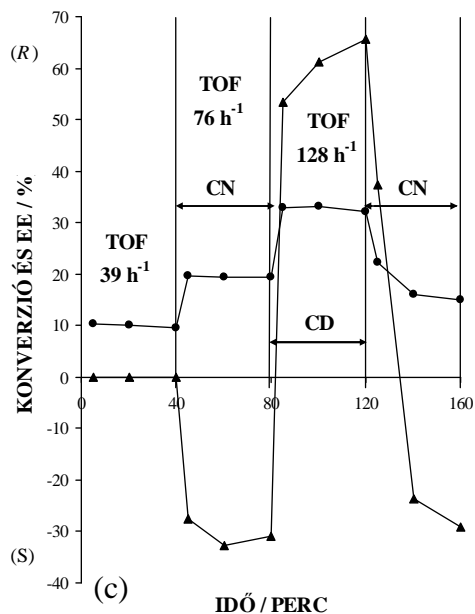


27. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** Racém-CD-CN-CD és **b.** racém-CD-CN-CD módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM. **a.** hidrogén nyomás 10 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1 és **b.** hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1+0,1 V/V% TFA.



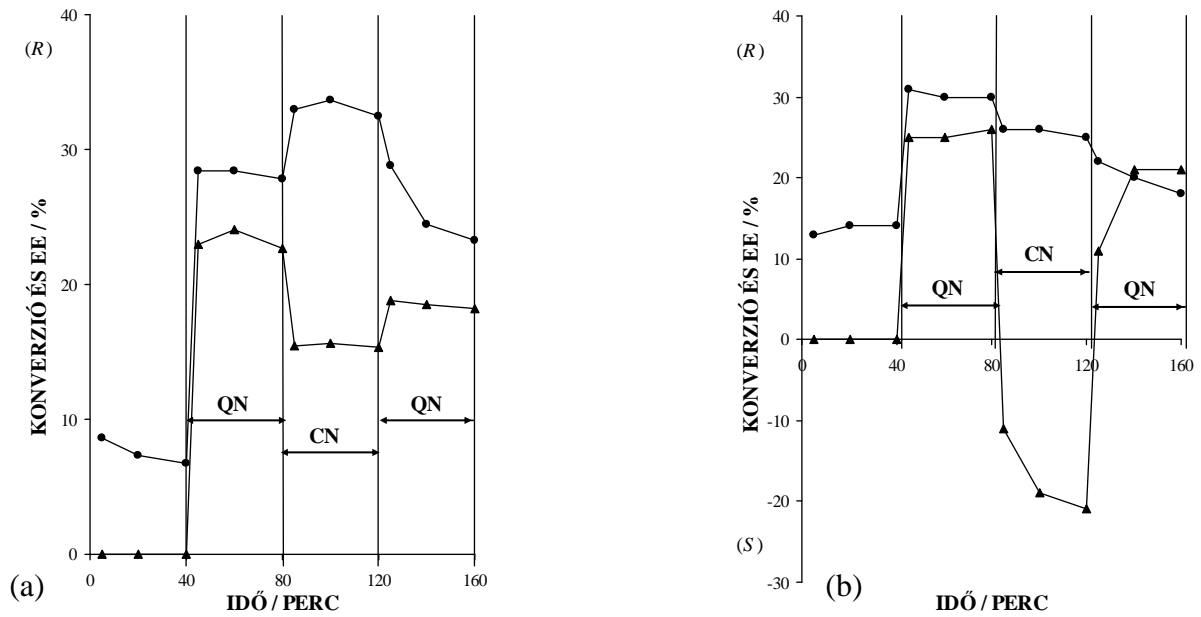
28. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-CN-CD-CN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása. 100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM. **a.** hidrogén nyomás 10 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1 és **b.** a közeg T:AcOH 1:1.



28. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-CN-CD-CN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

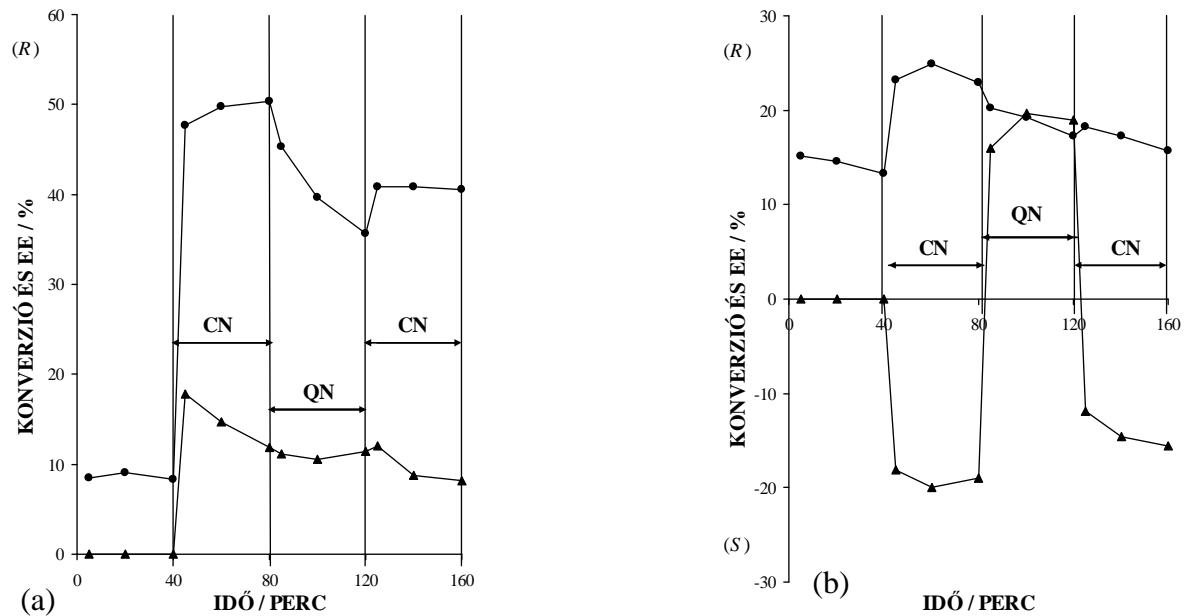
100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM. c. hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1+0,1 V/V% TFA.

A további mérési sorozatokat a racém-QN-CN-QN, racém-CN-QN-CN, racém-QD-CD-QD, racém-CD-QD-CD, racém-QN-CN-QN és racém-CN-QN-CN sorrend szerint hajtottuk végre, TFA jelenlétében és anélkül is. A CN-QN párosra vonatkozó kísérleti adatok is felhívják a figyelmet a reakciómechanizmusnak oldószertől való függésére. Úgy tűnik, hogy a két különféle közegben lévő egyazon katalizátor különbözőképpen viselkedik. A 29. a., b. ábra alapján elmondható, hogy a Pt-CN módosított felület kevésbé savas körülmények között aktívabb, mint a Pt-QN, azonban TFA jelenlétében a sebességi viszonyok ezzel ellentétesen alakulnak. A QN intenzívebb hatást vált ki, mint a CN, mégis a 30. a., b. ábrán vázolt konverzió görbék meggyőznek arról, hogy a CN könnyebben leszorítja a felületről a QN-t, mintha az fordítva történne. Az előbbi ábrák által vázolt különbözőség oka, esetleges felület deaktiválódás lehet, melyet a görbék alakja is bizonyít.



29. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-QN-CN-QN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

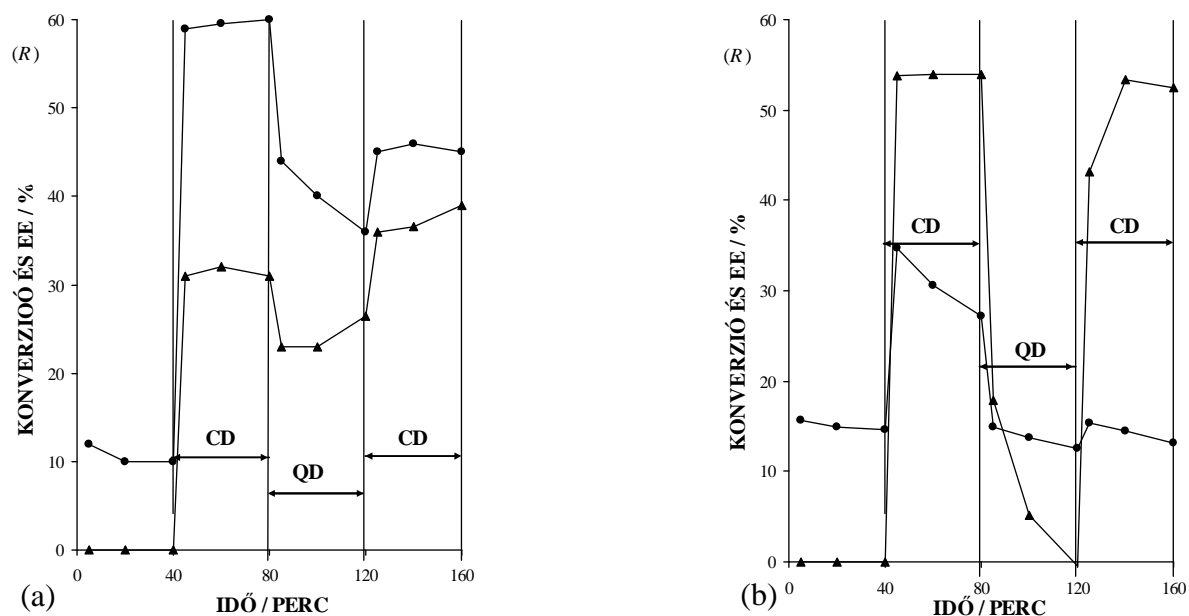
100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM. **a.** hidrogén nyomás 10 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1 és **b.** hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1+0,1 V/V% TFA.



30. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-CN-QN-CN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

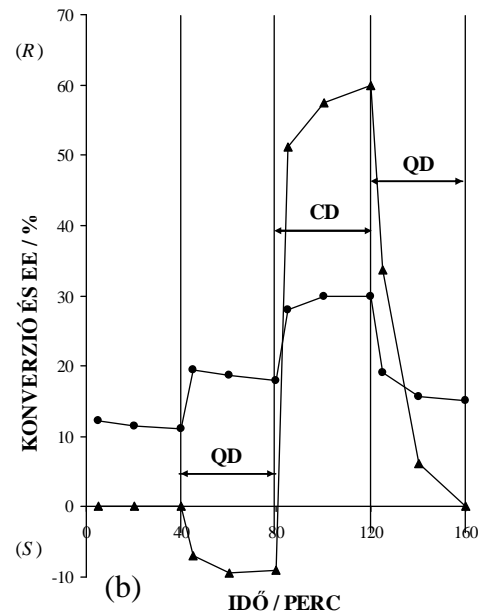
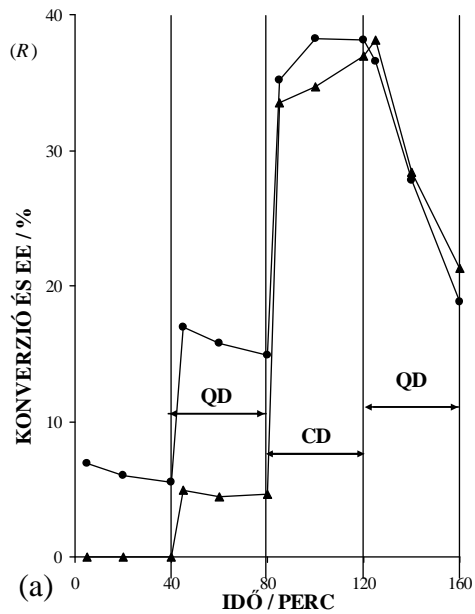
100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM. **a.** hidrogén nyomás 10 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1 és **b.** hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1+0,1 V/V% TFA.

Jóval világosabban illusztrálják az adszorpciós folyamatok közötti különbségeket a CD-QD pár esetén alkalmazott mérések (31. a., b. és 32. a., b. ábrák). A teljesség kedvéért felvázoljuk a két, adszorpciós erősségek szempontjából leggyengébbnek mutató alap cinkonák közötti viszonyokat is: QN-QD páros, 33. a., b. ábra.



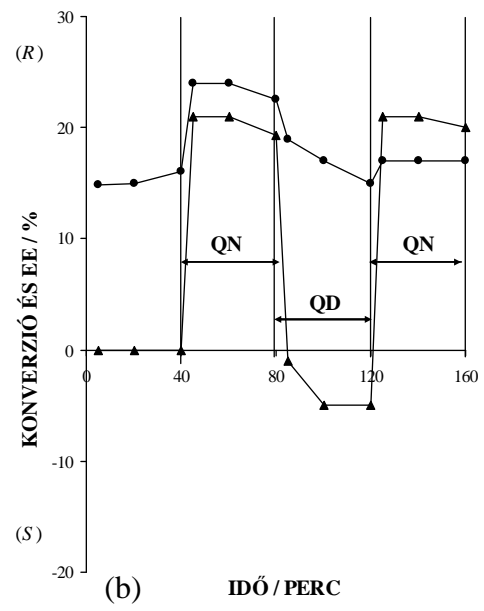
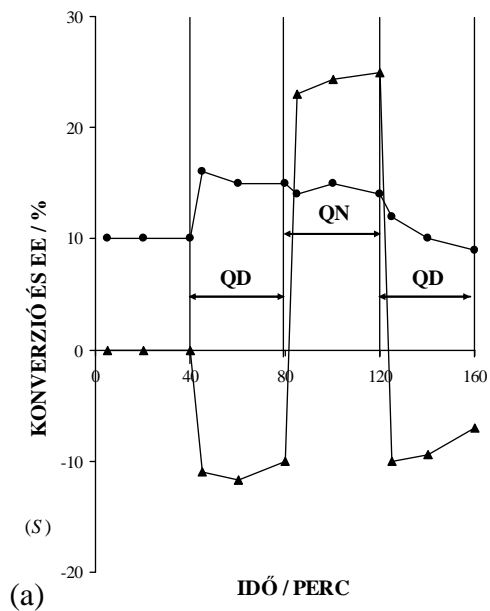
31. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-CD-QD-CD módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM. **a.** hidrogén nyomás 10 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1 és **b.** hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1+0,1 V/V% TFA.



32. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. Racém-QD-CD-QD módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM. **a.** hidrogén nyomás 10 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1 és **b.** hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1+0,1 V/V% TFA.



33. ábra. A TFAP hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** Racém-QD-QN-QD és **b.** Racém-QN-QD-QN módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

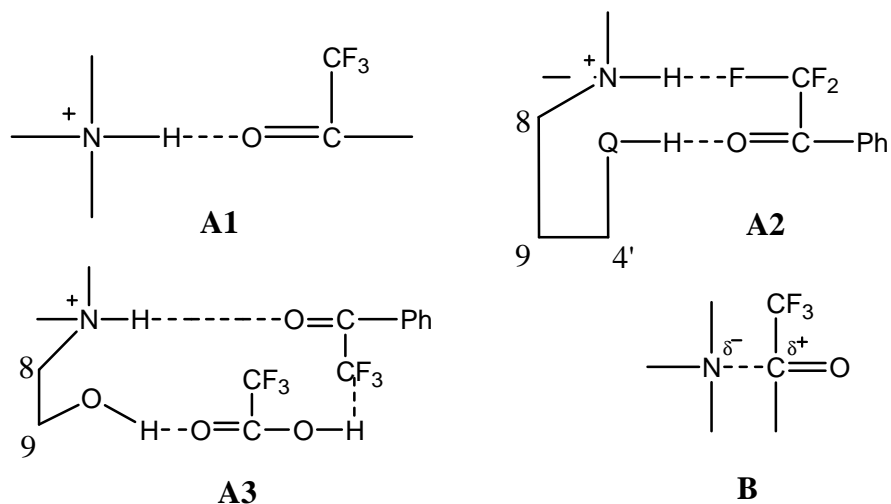
100 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 1 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, hidrogén nyomás 40 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, mérés 293 K-en történik, a közeg T:AcOH 9:1+0,1 V/V% TFA.

A cinkona alkaloidok TFAP szubsztrátra vonatkozó, adszorpciós erősségek közötti különbségek alapján felállítható a $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN} > AS_{QD}$ sorozat, mely a legtöbb eddig használt szubsztrát esetén is hasonlóan alakult.

A TFAP Orito-reakció körülményei között végrehajtott hidrogénezése sokszor előre különös dolgokat produkál, gondolhatunk itt a nem várt inverziós hatásra. Míg az eddig használatos - fluort nem tartalmazó - szubsztrátok esetében általánosan elfogadott nézet az, hogy az enantio diszkrimináció és az eredő reakciósebesség egy része közös tőről fakad, melyért az 1:1 arányú módosító szubsztrát aktivált komplex felületi jelenléte a felelős, addig az α -trifluorometil csoporttal rendelkező ketonok esetében már nem ilyen egyértelmű a helyzet. Az aktivált komplex felületi összetételére és annak szerkezetére vonatkozó ajánlások ennél összetettebb problémát vázolnak fel, különösen, ha figyelembe vesszük olyan segédanyagok jelenlétét, mint például a TFA. A TFAP hidrogénezési sorozatai egyértelműen igazolják a reakciósebesség belső karakterisztikáját. Véleményünk szerint a konverziók, ilyesfajta dinamikus változásának fő oka az *in-situ* kialakuló átmeneti komplexek szerkezeti összetételétől és annak az összetételtől függő felületi adszorpciójától származtatható. A TFA jelenlétében és anélkül lejátszódó két lehetséges reakcióút sémáját leírhatjuk, a segédanyag közreműködésével kialakuló elektrofil és az azt mellőző nukleofil átmeneti komplexek segítségével. Ezen reakció sorok alapján a következőket mondhatjuk el a 34. ábrán látható módon. A TFA jelenlétében az első lépés a kinuklidin nitrogénjének az erős sav általi gyors protonálódása, amely lépés biztosítja a pro(S) **A1** forma kialakulását. Az (S)-alkohol képződését preferáló további lehetséges komplex fajtákat, a fent említett kétpontos kötődést feltételező **A2** és/vagy a ciklusos szerkezetű módosító-TFAP-TFA **A3**-as jelzésű modellek mutatják be. Bár a közeget jelentő, a módosítóhoz képest, mintegy huszonötszörös feleslegben jelenlévő AcOH is képes lehet a kinuklidin nitrogénjének protonálására, ugyanolyan mértékben, mint az egy ekvivalens TFA, mégis az enantiomer felesleg mértéke, valamint a regisztrált sebességi viszonyok is nagyban eltérnek a TFA jelenlétében észleltekhöz képest. Ennek oka, a már régóta ismeretes gyenge savak jelenlétében aminoknak ketonokra történő nukleofil addíciójában keresendő.

Ebben az esetben a sav- az α -trifluorometil csoport negatív induktív effektusának köszönhetően - fokozott elektrofil hajlamú karbonil funkció polaritását még tovább növeli, ezáltal a kinuklidin nitrogénje felé történő nukleofil támadás lesz a legvalószínűbb, mely a **B**, mint lehetséges komplex formát preferálja.

Ezen nukleofil komplex létjogosultságát NMR spektroszkópiás mérések és elméleti számolások is alátámasztották [131][132].



34. ábra. A cinkona alkaloid-TFAP átmeneti komplex lehetséges szerkezetei.

4.3. Az aktivált ketonok maradvány enantioszelektivitás jelenségére vonatkozó folyamatos áramú vizsgálatai [133]

Mint láttuk, az inverzió jelensége igen fontos lehet a mechanisztikus kép megismerésében, kibővítésében esetenként pontosításában, ezért a továbbiakban egy más eredetű inverziós jelenséget vizsgáltunk meg. Az inverzió ide vonatkozó irodalmának tanulmányozása során, felfigyeltünk egy különös jelenségre [134]. A közlemény az EBF viselkedését írta le az Orito-reakció körülményei között. A szubsztrátot CD jelenlétében Pt/Al₂O₃ felett hidrogénezve 273 K-en folyamatos áramú rendszerben végezték, úgy hogy a királis szakaszt egy 273 K-en történő oldószeres mosás követi. A mérés egy racém hidrogénezéssel folytatódik, mely már a mosási szakasz által letisztított felületen megy végbe. Ezután a racém szakaszt egy, az elsővel megegyező királis hidrogénezés követi. Ezt egy újabb 273 K mosás követi, ezután egy további emelt hőmérsékletű pontosan 323 K-es tisztító mosás előzi meg az újabb racém szakaszt. A mérési adatok mindaddig nem adnak okot az izgalomra, míg meg nem tekintjük a befejező racém szakasz eredményeit. Ebben az esetben zérus enantiomer felesleg helyett, királis indukciót tapasztaltunk, még hozzá az Orito-reakció szabályainak ellentmondó irányt produkál az EBF-CD páros, ugyanis az (S)-alkoholt kapjuk feleslegben. Hasonló eredményekhez vezet az ETPY Pd/C katalizátoron végrehajtott hidrogénezése is. Ezt a jelenséget az angol terminológia „residual chiral induction” néven ismeri, melyet ezután maradvány enantioszelektivitásként említünk. Fontosnak éreztük e jelenség további tanulmányozását, kiterjesztve azt az általunk használatos szubsztrátokra, melyek más körülmények között hidrogéneződnek, így talán meghatározhatjuk annak jobb átláthatóságát, pontosabb értelmezését.

Az előzetes tájékozódó mérések alapján az ETPY, a MBF és a TFAP alkalmas szubsztrátnak bizonyul a maradvány enantioszelektivitás detektálására, mind a négy alap cinkona jelenlétében. Folyamatos rendszerű méréseink során a fent említett, kissé bonyolultnak és hosszadalmasnak tűnő mérési sorozatot leegyszerűsítettük, ennek megfelelően az első királis hidrogénezési szakaszt követte, az ugyanazon oldószer általi emelt hőmérsékletű 373 K-es tisztítás, melyet a racém hidrogénezés követett. Ezt a

második királis szakasz zárta, melyet az első királis méréssel megegyező körülmények között zajlott le. Ezen mérések egyik sarkalatos pontja az oldószer helyes megválasztása, mivel figyelembe kellett vennünk a katalizátor emelt hőmérsékletű kezeléséből adódó, annak felületén lejátszódó mellékreakciókat. Ezek az általánosan használt mérési hőmérsékleten nem jelentkeztek, azonban a felületnek redukzív módon folyadékban való 373 K-es előkezelésekor fellépő átstrukturálódásából adódó esetleges fokozott reaktivitása, a fűtési szakaszt követő szubsztrátot tartalmazó mérési szakaszokban problémát jelenthetnek. Gondolván itt az alkalmazott erős savak, mint például a TFA felület destruktáló hatására, vagy az alkoholos közeg használatakor jelentkező szubsztrát molekula acetál képzési hajlamára. Ezért választottunk a sok esetben alkalmas etanol helyett 2-P-t, mely kevésbé reaktív, azonban az ebben a közegen elért ee-k, nem sokban különböznek a hasonló etanolos mérésektől.

Az ETPY esetében elért eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza, melyből világosan látszanak, a különböző oldószerek okozta eltérések. A kísérleti adatokból látható, hogy egy-egy mérési sorozat végére a katalizátor aktivitása csökkenő tendenciát mutat, kivéve a 2-P-ben végzett mérések esetén. A királis módosító deszorpcióját követő racém hidrogénezési szakaszban észlelhető inverz irányú enantioszelektivitás egy kivétellel (TFA jelenlétében történő hidrogénezés) mindegyik közegben jelentkezett. Továbbá kijelenthető hogy a 2-P megfelelően helyettesíti az etanolt.

módosító	oldószer	EP (mM)	Hidrogénezés					
			1. módosítás		racém		2.módosítás	
			K (%) ^b	ee (%) ^c	K (%)	ee (%)	K (%)	ee (%)
CD	T/AcOH	45	60	50 <i>R</i>	30	7 <i>S</i> *	40	45 <i>R</i>
CN	T/AcOH	45	60	40 <i>S</i>	20	5 <i>R</i> *	30	48 <i>S</i>
QN	T/AcOH	45	85	70 <i>R</i>	30	6 <i>S</i> *	60	67 <i>R</i>
QD	T/AcOH	45	70	43 <i>S</i>	40	5 <i>R</i> *	45	43 <i>S</i>
CD	T/AcOH ^d	11	97	90 <i>R</i>	33	0	87	87 <i>R</i>
CD	2P	11	98	28 <i>R</i>	96	2 <i>S</i> *	98	23 <i>R</i>
CN	2P	11	90	10 <i>S</i>	88	11 <i>R</i> *	90	5 <i>S</i>

^a reakció körülmények: 40 mg Pt/Al₂O₃, 4 MPa H₂, 20°C, [modifier] = 0.044 mM

^b konverzió (K)

^c a termék alkohol enantiomer feleslege

^d 0.1% (V/V) TFA jelenlétébe

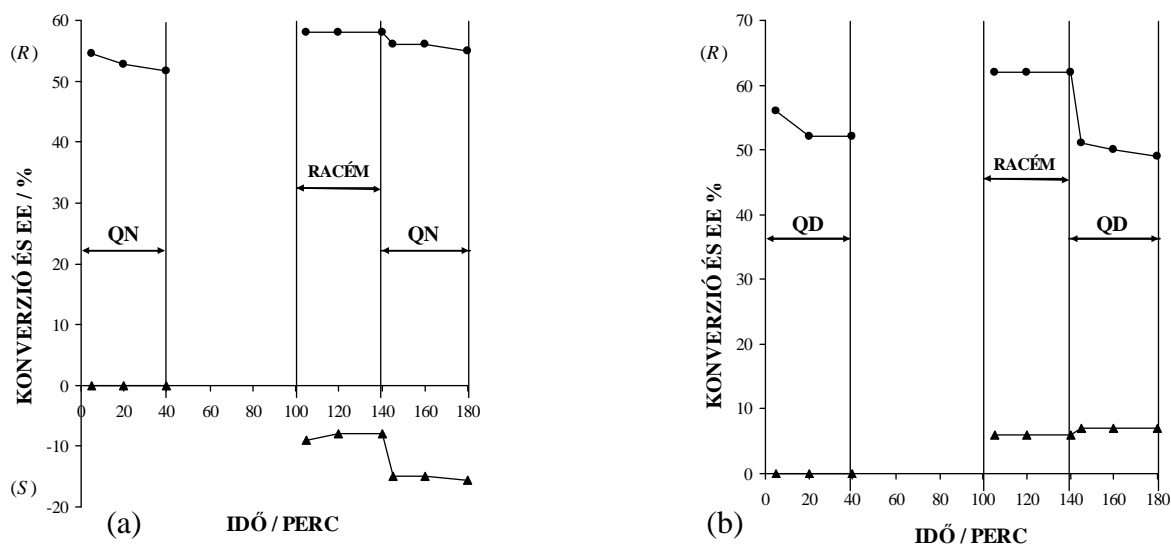
* racém szakaszban jelentkező inverz enantiomer felesleg

2. táblázat. ETPY maradvány enantioszelektivitásra vonatkozó mérési eredményei.

MBF szubsztrátot használva az alábbi konverzió és enantioszelektivitás értékeket regisztrálhattuk T:AcOH-9:1-es közeg használata esetén. Az emelt hőmérsékletű deszorpciós szakaszt követő racém hidrogénezés esetén a CD, CN és QD módosítók esetében racém terméket kaptunk, QD használatakor viszont jelentkezett a maradvány enantioszelektivitás jelensége. TFA használatakor ugyancsak az enantioszelekció hiányát láttuk a racém szakaszban. T:AcOH 9:1-es közegben második királis hidrogénezésnek, az első szakaszhoz képesti konverzió változását kiküszöbölendő, kisebb MBF koncentrációt alkalmazva, sikerült a katalizátor terhelését oly mértékben csökkenteni, hogy a sebesség a királis szakaszokban azonosnak tekinthető. Ezt az optimalizálást a következő mérések esetén sokszor alkalmaztuk.

A QN és a QD mérési sorozatokat tanulmányozva újabb érdekességet fedezhettünk fel. Első kísérleteink során 11 mM-os MBF koncentrációnál láthattuk, hogy az első királis hidrogénezés nem produkál enantiomer terméket csak a racém, illetve a második

királis szakasz, mindkét esetben a nem várt konfigurációjú alkohol képződik feleslegben.



35. ábra. Az MBF hidrogénezése H-CUBE-ban. **a.** QN-Racém-QN és **b.** QD-Racém-QD módosítók váltásakor bekövetkező konverzió (rombusz) és enantiomer felesleg (háromszög) időbeli változása.

50 mg E4759 katalizátor, a módosító koncentrációja 11 mM, a szubsztrát koncentrációja 45 mM, a hidrogén nyomás 80 bar, az áramlási sebesség 1 ml/perc, a mérés 283 K-en történik, a közeg 2-P.

E jelenség okainak felderítése céljából tanulmányoztuk a katalizátor előkezelését QN jelenlétében, továbbá a hidrogénezéseket az oldószer oxigénjének kiszorításával, azután annak telítésével, valamint az MBF koncentráció további csökkentésének hatását is vizsgáltuk. Véleményünk szerint ezek az eredmények a MBF és QN, QD cinkonák felületi helyekért folytatott versengését mutatják be. Ebben az esetben a szubsztrát erősebb adszorpcióra képes, mint ezek a módosítók, így nem meglepő, hogy a királisan aktív helyeket az MBF foglalja el és csak racém terméket kapunk. Ezért nyilvánvalónak tűnik a MBF koncentrációjának további csökkentése olyan tartományban, ahol a módosító és a szubsztrát összemérhető mennyiségben van jelen.

módosító	oldószer	kat. (mg)	MBF (mM)	Hidrogénezés					
				1. módosítás		racém		2. módosítás	
				K ^a %	ee ^b %	K %	ee %	K %	ee %
CD	T/AcOH	50	45	99	95 R	55	0	99	95 R
CD	T/AcOH	50	45	98	95 R	74	0	87	93 R
CD ^c	T/AcOH	50	45	90	94 R	70	0	96	93 R
CD	T/AcOH	50	11	100	90 R	58	0	88	95 R
CN	T/AcOH	50	11	97	69 S	75	0	85	55 S
QN	T/AcOH	20	11	40	47 R	20	4 R	30	46 R
QD	T/AcOH	20	11	35	3 S	23	5 R*	25	7 S
CD	T/AcOH ^d	20	11	56	82 R	40	0	32	82 R
CD	2P	20	45	72	55 R	44	11 S*	65	54 R
CD	2P	20	22	81	51 R	63	16 S*	72	45 R
CD	2P	20	11	78	55 R	76	7 S*	78	39 R
CN	2P	20	11	53	25 S	55	12 R*	58	17 S
QN	2P	20	11	55	0	57	10 S*	56	15 S*
QD	2P	20	11	50	0	60	6 R*	50	7 R*
QN ^e	2P	20	11	60	10 S*	60	5 S	58	20 S
QN	2P ^f	20	11	55	0	55	6 S	56	15 S
QN	2P ^g	20	11	53	0	60	5 S	53	13 S
CD	2P	20	1.1	84	42 R	84	0	75	42 R
CN	2P	20	1.1	69	11 S	75	4 R*	76	9 S
QN	2P	20	1.1	80	13 S*	84	0	88	27 S*
QD	2P	20	1.1	60	7 R*	95	0	80	7 R*
QN	2P	20	45	35	12 R	44	5 S*	40	3 R
QD	2P	20	45	27	4 R*	74	9 R*	25	7 R*

^a konverzió (K)

^b a termék alkohol enantiomer feleslege

^c 2 órás 323 K-es *in-situ* fűtési deszorpciós szakasz

^d 0,1 V/V% TFA jelenétében

^e katalizátor előkezelése QN-nel

^f oxigén mentesített oldószer használata

^g oxigénnel telített oldószer használata

* inverz enantiomer felesleg

3. táblázat. Az MBF maradvány enantioszelektivitásra vonatkozó mérési eredményei.

Az 1,1 mM-os szubsztrát koncentrációnál ugyan a királis szakaszban tapasztalhattunk királis indukciót, azonban amire érdemes figyelni, az a sebesség viszonyok reakció

közbeni alakulása. Meglepődve tapasztalhattuk ugyanis, hogy a királis ciklus sebességfokozó hatásából eredő konverziója nem múlja felül a racém ciklus sebességéből adódó átalakulás mértékét. Ezen jelenség eredetének meghatározása további kísérleteket igényel; ilyen jelenséget egyébként már detektáltak korábban szakaszos hidrogénezés esetén is.

A TFAP maradvány királis indukcióra vonatkozó kísérleti adatait az alábbi táblázat tartalmazza. Az eddigi tanulmányaik során már világossá vált, a TFAP-nak a közeg savas karakterétől függő viselkedése. Ennek megfelelően természetesen mind TFA jelenlétében, mind anélkül vizsgáljuk a szubsztrátot. Sajnálatos módon a táblázatnak a racém ciklusra vonatkozó enantioszelektivitás adatait vizsgálva látható, hogy a szubsztrát esetében nem lehet beszélni inverzióról.

módosító	oldószer	kat. (mg)	TFAP (mM)	H ₂ . (bar)	hidrogénezés					
					1. módosítás		racém		2. módosítás	
					K %	ee %	K %	Ee %	K %	ee %
CD	T/AcOH	100	45	10	54	42 R	12	0	20	35 R
CD	T/AcOH	50	11	40	35	25 R	8	0	25	15 R
CD	T/AcOH	20	11	10	16	18 R	3	0	7	18 R
CD	T/AcOH ^a	50	11	40	30	50 R	9	0	13	48 R
CN	T/AcOH	100	45	10	43	14 R	14	2 R	24	9 R
CN	T/AcOH ^b	50	11	40	25	15 S	7	0	10	10 S
QN	T/AcOH	100	45	10	38	27 R	11	2 R	22	17 R
QD	T/AcOH	100	45	10	18	5 R	16	0	17	4 R
CD	2P	50	11	20	71	13 R	66	10 R	71	13 R
CN	2P	50	11	20	85	7 R	80	2 R	73	3 R
QN	2P	50	11	20	52	0	74	5 R	70	0
QD	2P	50	11	20	62	6 R	77	1 R	55	3 R

^a konverzió (K)

^b a termék alkohol enantiomer feleslege

^c 0,1 V/V% TFA jelenlétében, 293 K-en, 4MPa H₂ nyomáson

4. táblázat. A TFAP maradvány enantioszelektivitásra vonatkozó mérési eredményei.

Ide vonatkozó vizsgálatainknak köszönhetően, megállapíthattuk, hogy a három aktivált keton ezen típusú enantioszelektív hidrogénezésekben történő átalakulásai során igen

különbözően viselkedhet. Mind a négy alap cinkona alkaloiddal módosított, velük azonos típusú Pt/Al₂O₃-on, ETPY-n és MBF-en kívül TFAP szubsztrátummal is 2-P-ben és T:AcOH 9:1-es oldószerekben (utóbbinál esetenként TFA jelenlétében) folytak a kísérletek. Az elvégzett vizsgálatok az alábbi eddig nem közölt fontosabb megfigyeléseket eredményezik. Az első királis hidrogénezési szakaszt követő racém szakaszú hidrogénezéses esetén ellentétes, úgynevezett maradvány enantioszelektivitás figyelhető meg ETPY-nál T:AcOH 9:1 közeg használatakor, ez a jelenség TFA jelenlétében hasonló körülmények között nem jelentkezik. Az enantioszelekció irányának megváltozása 2-propanolban is megmarad a Pt-CD és Pt-CN rendszereknél. Az MBF mindkét savas karakterű közegben jobbra inaktívnak tűnik a maradvány enantioszelektivitás tekintetében.

	T/AcOH (9/1)				2-Propanol				T/AcOH/TFA	
	CD	CN	QN	QD	CD	CN	QN	QD	CD	CN
ETPY	*	*	*	*	*	*			-	-
MBF	-	-	-	*	*	*	*	*	-	-
TFAP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.táblázat. Az ETPY, MBF és TFAP szubsztrátok maradvány enantioszelektivitás szerinti aktivitása (*).

Azonban 2-propanolban bizonyos optimalizálások alkalmazásával tapasztalhatjuk a jelenséget. TFAP esetén a módosítóval kezelt és kezeletlen felület által produkált enantioszelektivitás irányok megegyeznek. A kísérleti adatok alapján az alábbi táblázat tartalmazza azokat az eseteket, ahol a megfelelő racém hidrogénezési szakaszok maradvány enantioszelektivitása jelentkezik.

A táblázatban közölt adatok alapján egyértelműen alátámaszthatóak a maradvány enantioszelektivitásra vonatkozó korábbi elképzelések [134], azonban az ott leírt aktivált ketonokra történő általánosítás nem állja meg a helyét. A különböző szubsztrátok olykor igen eltérően viselkedtek, gondoljuk itt például a MBF esetén fellépő jelentős oldószerfüggésre, vagy a TFAP inaktivitására.

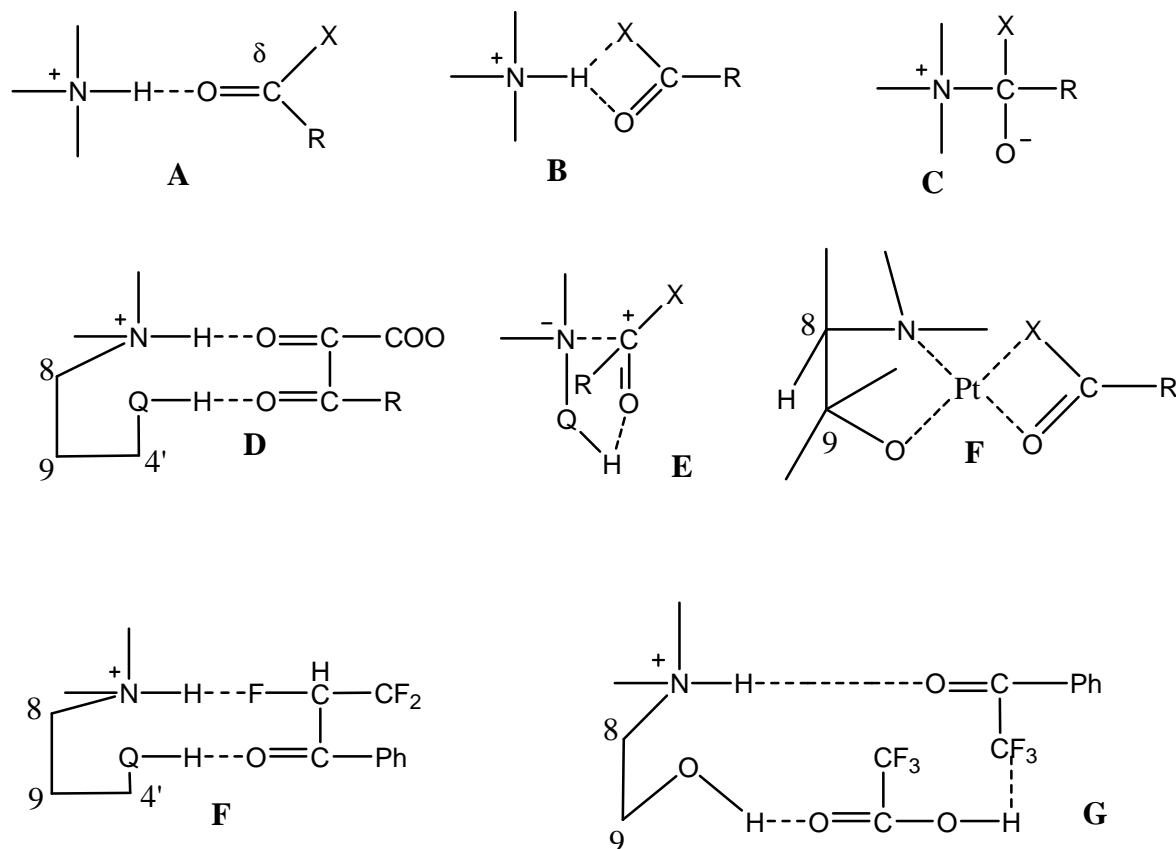
A maradvány enantioszelektivitás jelenségének molekuláris szinten történő leírásakor természetesen elfogadhatjuk a korábbi elképzeléseket, mely szerint hőkezelés hatására a platina felület morfológiai változását, közvetlenül az irreverzibilisen megkötött, felületi „maradvány” cinkona alkaloid származékok okozták, azonban ez nem ad

magyarázatot a szubsztrátok egyedi viselkedésére. Ezek a különbségek felhívják a figyelmet a felület-módosító-szubsztrát átmeneti komplex időbeli változására, és annak pontosabb megismerésére. A kísérletek jól reprezentálják a fém felületi változásának királis indukcióra gyakorolt hatását és rávilágítanak az átmeneti komplexek körülményektől függő sokszínűségére is.

Eddig nem próbálkoztak a fent említett *in-situ* folyamatos áramban kialakuló kemisorbeált módosító származékok azonosításával és azok mennyiségi meghatározásával, ezért a megfelelő katalizátort elem analízisnek vetettük alá. Meghatároztuk a Pt-CD rendszerben, a MBF esetén, 2-propanolban, egy órás 323 K-en történő tisztítási szakasz után megmaradt szerves anyag elemi összetételét. Ennek eredményeként a vizsgált katalizátor 1,50 w% szenet és 0,06 w% nitrogént tartalmaz. Az egyetlen nitrogénforrás a kereskedelmi minőségű CD, mely esetenként akár 8 %-nyi QD-t is tartalmazhat, így a katalizátor reakció közbeni redukív hőkezelésének eredményekénti szerves bomlástermékek mind a CD-től, mind pedig a QD-től is származhatnak. Továbbá figyelembe kell venni az AcOH jelenlétében kialakuló acetátok és egyéb más vegyületek felületi identitását és azok a hidrogénezésre gyakorolt hatását. A Pt/Al₂O₃ felület hidrogénezés közbeni állandó strukturálódási folyamatainak jobb megértésére hívja fel a figyelmet a 36. a., b. ábra, mely a QN és a QD igen furcsa viselkedését írja le, előrevetítvén a jelenség megismeréséhez szükséges további kísérleteket.

Az Orito-reakció körülményei között kialakuló, az enantio diszkriminációért felelős átmeneti komplexet írja le a következő séma, mely tartalmazza az ETPY-re, az MBF-re és a TFAP-ra vonatkozó szerkezeteket is. Az **A** és **B**, valamint a **C** és **E** komplexek, olyan feltételezett szerkezetek, melyek főként az aktivált ketonok protikus oldószerekben történő hidrogénezésekor alakulhat ki. A **D** modell az aprotikus körülmények által valószínűsíthető komplex. Az **G**, **F** komplexek a TFAP hidrogénezésének értelmezésére a szakirodalomban feltételezett korábban közzétett, hipotetikus szerkezetek. Az **F** típusú komplex, pedig az általunk javasolt legaktívabb felületi platina atomokon irreverzibilisen megkötődő módosító felületi orientációját írhatja le, mely felelőssé tehető a maradvány enantioszelektivitás jelenségéért. A 323 K-en végrehajtott deszorpció utáni, az eredetitől eltérő királis felületi helyeken a

hidrogénezendő keton szerkezetétől függő, különböző típusú aktivált komplexeken keresztül alakul át terméké. Ezen megfontolások alapján kijelenthető, hogy az Orito-reakció nem minden esetben írható le csupán egyetlen átmeneti komplex szerkezetével.



36. ábra. Az ETPY, MBF és TFAP szubsztrátok cinkona alkaloidokkal képzett átmeneti komplexeinek lehetséges szerkezetei.

5. Összefoglalás

Különböző típusú α -oxokarbonsav-észterek folyamatos áramú hidrogénezései.

1. Munkánk során elsőként tanulmányoztuk az piroszőlősav-etilészter (ETPY) és a dihidro-4,4-dimetil-2,3-furándion (KPL) szubsztrátok nem lineáris viselkedését, cinkonidin (CD), cinkonin (CN), kinin (QN) és kinidin (QD) módosította heterogén Pt/Al₂O₃ katalizátoron végzett folyamatos áramú hidrogénezések útján. A kapott eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy a cinkona alkaloidoknak mind a hidrogénezés konverziójára (k), mind pedig az adszorpciós erősségükre (AS) vonatkozó sorrendjét. ETPY esetén a konverziók menete: $k_{CD} > k_{QN} > k_{CN}$, az adszorpciós erősségek: $AS_{CD} > AS_{CN} < AS_{QN}$, illetve KPL-nál a $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN}$ és $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN}$ sorrendek szerint alakul.

2. Az alap cinkona alkaloidok adszorpciós erősség sorrendjének meghatározása során megállapíthatjuk, hogy e sorrendek csupán relatívak, az adszorpciós erősségek abszolút sorrendje és egymáshoz képesti arányuk csak adott szubsztrátumra érvényes. A konverziók és enantioszelektivitások időbeli változását számos, a reakció során bekövetkezett egyéb tényező is befolyásolja.

3. Az ETPY és KPL mellett, a metil-benzoil-formát (MBF), valamint metil-glioxil-1,1-dimetil-acetál (PA) szubsztrátokat megfelelő optimalizálások alkalmazásával folyamatos áramban rendszeresítettük. Szubsztrátonként a megfelelő cinkona alkaloidokkal végzett nem lineáris viselkedésre vonatkozó méréseket elvégeztük, a konverzió és enantioszelektivitások időbeli változását regisztráltuk. Ennek eredményeként a MBF-nél megállapítható a konverziók menete: $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN}$ és az adszorpciós erősségek szerinti: $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN}$ sorozat. A PA estében a konverziók menete: $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN} > k_{QD}$, illetve az adszorpciós erősségek: $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN} > AS_{QD}$ sorrend szerint alakultak.

4. A részletes NLP vizsgálatok eredményeként megfogalmazhatjuk, hogy a reakció eredő, makroszkopikus sebessége a cinkona alkaloid összetett gyorsító hatásából származik. A cinkona alkaloid általánosan felelős a katalizátor deaktiválódását előidéző transzport folyamatok, oly mértékű változtatásáért, mely a reakciósebesség

szempontjából pozitív hatású. Ez részben azt jelenti, hogy az aktív felületi helyeken történő nem kívánatos vegyületek adszorpcióját megszünteti azáltal, hogy saját maga kötődik meg a felületen leszorítva minden egyéb komponenst, illetve a módosító molekula a felület profilját oly módon változtatja meg, hogy a szubsztrát hidrogén felvétele gyorsabb, mint azt a módosítatlan felület esetén tapasztaljuk.

5. Véleményünk szerint, a reakciósebesség fokozódása a rendszer belső sajátossága, melyet a felület-módosító-szubsztrát átmeneti komplex szerkezeti viszonyai és annak stabilitása határoz meg.

2,2,2-trifluoro-acetofenon (TFAP) folyamatos áramú enantioszelektív hidrogénezései.

6. A TFAP-t, mint az első fluor tartalmú szubsztrátot tanulmányoztuk alap cinkona alkaloidokkal módosított heterogén Pt/Al₂O₃ katalizátoron végzett folyamatos áramú hidrogénezések útján CFBR-ben az Orito-reakció körülményei között. Ezen szubsztrát nem lineáris viselkedésére irányuló méréseket a megfelelő optimalizálások után elvégeztük. Ennek megfelelően, az alap cinkona alkaloidok a hidrogénezés konverziójára gyakorolt hatása alapján $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN} > k_{QD}$, valamint adszorpciós erősségeikre vonatkozó sorrendje $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN} > AS_{QD}$

7. Hidrogénezések során toluol:ecetsav 9:1 (T:AcOH 9:1) közegben, a hidrogénezések eredményeként minden esetben az (*R*)-alkohol termék molekulát azonosítunk feleslegben Pt-CD, Pt-CN, Pt-QN és Pt-QD módosított katalizátoron. Következésképpen váratlan inverzió történt Pt-CN and Pt-QD módosított felületek jelenlétében.

8. T:AcOH 9:1 közegben 0,1 V/V% 2,2,2-trifluoro-ecetsav (TFA) jelenlétében, a hidrogénezés az Orito-reakció szabályainak megfelelő módon ment végbe, ennek megfelelően az (*R*)-alkohol a Pt-CD és Pt-QN, míg az (*S*)-alkohol a Pt-CN és Pt-QD katalizátorokon képződött nagyobb feleslegben.

9. Ezen megfigyelések alapján ajánlatot tettünk a TFAP hidrogénezésekor, a reakció közben jelenlévő elektrofil és nukleofil átmeneti komplex egyensúlyának, a reakció

útjára gyakorolt hatására, mely a jelenlévő sav erősségétől és annak koncentrációjától függ. Javaslatot tettünk az átmeneti komplexek szerkezetére, melyek ezeket a jelenségeket okozhatják.

Az aktivált ketonok maradvány enantioszelektivitás jelenségére vonatkozó folyamatos áramú vizsgálatai.

10. A folyamatos áramú hidrogénezés bizonyos kísérleti körülményei között kialakuló, már leírt ún. maradvány enantioszelektivitás tanulmányozása során fellépő inverziós jelenséget vizsgáltuk. Méréseinket kiterjesztettük ETPY, MBF és TFAP szubsztrátokra, melyeket különböző közegekben 2-propanol (2-P), T:AcOH 9:1 és T:AcOH 9:1 + 0,1V/V% TFA vizsgáltuk. A megfelelő méréseket elvégezve, a kapott adatok alapján megállapítottuk azt, hogy a korábbi általánosítással ellentétben ezek a szubsztrátok igen eltérően viselkedtek.

11. Vizsgálataink szerint a maradvány enantioszelektivitásért az emelt hőmérsékletű katalizátor regenerálódása közben, a legaktívabb felületi helyeken irreverzibilisen megkötődő alap cinkona alkaloid származékok tehetőek felelőssé.

12. Az adszorbeált átmeneti komplexek szerkezetének, az aktivált ketonok szerkezeti és az oldószer általi függése, rámutat ezen paraméterek királis indukcióra gyakorolt hatásaira. A maradvány enantioszelektivitást okozó átmeneti komplexek szerkezetére javaslatokat tettünk.

6. Irodalomjegyzék

- [1] G. W. Müller, W. E. Konnecke, A. M. Smith, V. D. Kethani, *Org. Process Res. Dev.* **3** (1999) 139.
- [2] Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, *Org. Lett.* **1** (1999) 1571.
- [3] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 15.
- [4] W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 3.
- [5] A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, 1997 *Chirality in Industry II*; Thomson Press India Ltd: New Delhi
- [6] A. R. Daniewski, T. Kowalczyk-Przewloka, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 2976.
- [7] T. L. Jacobs, D. Danker, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 1424.
- [8] S. Feast, M. Rafiq, H. Siddiqui, R. P. K. Wells, D. J. Willock, F. K. King, C. H. Rochester, D. Bethyell, P. C. Bulman Page, G. J. Hutschings, *J. Catal.* **167** (1997) 533.
- [9] S. Abranson, M. Lasperas, B. Chiche, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **165** (2001) 231.
- [10] D. Lipkin, T. D. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **61** (1939) 3295.
- [11] Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **16** (1941) 367.
- [12] Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **36** (1963) 21.
- [13] Y. Izumi, *Adv. Cat.* **32** (1983) 215.
- [14] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *Nippon Kagaku Kaishi*, 1118 (1979); *Chem. Abstr.*, **91** (1979) 192483h.
- [15] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, M. Müller, M. Studer, *Catal. Today* **37** (1997) 441.
- [16] A. Baiker, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **163** (2000) 205.
- [17] M. Studer, H. U. Blaser, C. X. Exner, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 45.
- [18] A. Tunzler, E. Sipos, V. Hadac, *Arkivoc* **223** (2004) 118.

- [19] D. Y. Murzin, P. Maki-Arvela, E. Toukoniitty, T. Salmy, *Catal. Rev.-Sci. Eng.* **175** (2005) 47.
- [20] T. Mallat, E. Orglmeister, A. Baiker, *Chem. Rev.* **107** (2007) 4863.
- [21] T. J. Hall, P. Johnston, W. A. H. Vermeer, S. R. Watson, P. B. Wells, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **101** (1996) 221.
- [22] G. Bond, P. B. Wells, *J. Catal.* **150** (1994) 329.
- [23] W. R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **193** (2000) 1.
- [24] H.-U. Blaser, H.-P. Jalett, D. M. Monti, J. F. Reber, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **41** (1998) 153.
- [25] K. E. Simons, A. Ibbotson, P. Johnston, H. Plum, P. B. Wells, *J. Catal.* **150** (1994) 321.
- [26] E. I. Klabunovskii, *Russian J. Phys. Chem.* **47** (1973) 765.
- [27] G. Webb, P. B. Wells, *Catal. Today* **12** (1992) 319.
- [28] E. Toukoniitty, P. Mäki-Arvela, A. Kalantar Neyestanaki, T. Salmi, R. Sjöholm, R. Leino, E. Laine, P. J. Kooyman, T. Ollonqvist, J. Väyrynen, *Appl. Catal. A: Gen.* **216** (2001) 73.
- [29] J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H.-U. Blaser, *J. Mol. Catal.* **49** (1989) 195.
- [30] J. A. Switzer, H. M. Kothari, P. Poizot, S. Nakanishi, E. W. Bohannon, *Nature* **425** (2003) 490.
- [31] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, A. Baiker, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **67** (1991) 147.
- [32] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, M. Müller, M. Studer, *Catal. Today* **37** (1997) 441.
- [33] A. A. Wismeijer, A. P. G. Kieboom, H. van Bekkum, *Appl. Catal.* **25** (1986) 181.
- [34] Y. Nitta, O. Yamanishi, F. Sekine, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Catal.* **79** (1983) 475.
- [35] H. Ozaki, A. Tai, S. Kobatake, H. Watanabe, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51** (1978) 3559.

- [36] M. A. Keane, *Langmuir* **13** (1997) 41.
- [37] M. Bartók, K. Balázsik, G. Szöllösi, T. Bartók, *Catal. Comm.* **2** (2001) 269.
- [38] M. Bartók, K. Balázsik, G. Szöllösi, T. Bartók, *J. Catal.* **205** (2002) 168.
- [39] M. Bartók, G. Szöllösi, K. Balázsik, T. Bartók, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **177** (2002) 299.
- [40] T. Mallat, M. Bodmer, A. Baiker, *Catal. Lett.* **44** (1997) 95.
- [41] S. Diezi, M. Hess, E. Orglmeister, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **102** (2005) 121.
- [42] T. Mallat, S. Frauchiger, P. J. Kooyman, M. Schürch, A. Baiker, *Catal. Lett.* **63** (1999) 121.
- [43] M. Schürch, O. Schwalm, T. Mallat, J. Weber, A. Baiker, *J. Catal.* **169** (1997) 275.
- [44] S. Murakami, T. Harada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53** (1980) 1356.
- [45] A. F. Carley, M. K. Rajumon, V. J. Roberts, P. B. Wells, *Chem. Soc. Faraday Trans.* **91** (1995) 2167.
- [46] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, N. G. Hung, *J. Synth. Org. Chem.* **37** (1979) 173.
- [47] S. Cserényi, K. Felföldi, K. Balázsik, Gy. Szöllösi, I. Bucsi, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **247** (2006) 108.
- [48] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, A. Baiker, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **67** (1991) 147.
- [49] E. Orglmeister, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **232** (2005) 137.
- [50] E. Orglmeister, T. Mallat, A. Baiker, *Adv. Synth. Catal.* **347** (2005) 78.
- [51] A. Marinas, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **221** (2004) 666.
- [52] A. Tungler, T. Tarnai, T. Mathe, J. Petro, *J. Mol. Catal.* **70** (1991) L5.
- [53] M. Studer, H.-U. Blaser, C. Exner, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 45.
- [54] M. Bartók, *Curr. Org. Chem.* **10** (2006) 1533.

- [55] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, A. Baiker, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **10** (1991) 371.
- [56] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, W. Lottenbach, M. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 12675.
- [57] O. J. Sonderegger, G. M.-W. Ho, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A.: Chem.* **229** (2005) 19.
- [58] E. Toukoniitty, I. Busygin, R. Leiko, D. YU. Murzin, *J. Catal.* **227** (2004) 210
- [59] S. Diezi, A. Szabo, T. Mallat, A. Baiker *Tetrahedron: Asymmetry* **14** (2003) 2573.
- [60] R. Hess, A. Vargas, T. Mallat, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Catal.* **222** (2004) 117.
- [61] S. Diezi, T. Mallat, A. Szabo, A. Baiker, *J. Catal.* **228** (2004) 162.
- [62] M. Bartók, M. Sutyinszki, K. Felföldi, G. Szöllösi, *Chem. Comm.* **10** (2002) 1130.
- [63] N. Künzle, R. Hess, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **186** (1999) 239.
- [64] D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *Chem. Comm.* **13** (2001) 1172.
- [65] I. Bakos, S. Szabo, M. Bartók, E. Kálmán, *J. Electroanal. Chem.* **532** (2002) 113.
- [66] I. Bucsi, M. Sutyinszki, K. Felföldi, M. Bartók, *Catal. Comm.* **7** (2006) 104.
- [67] G. Szöllösi, B. Herman, F. Fülöp, M. Bartók, *React. Kinet. Catal. Letters.* **88** (2006) 391.
- [68] M. Schürch, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **176** (1998) 569.
- [69] M. Studer, V. Okafor, H.-U. Blaser, *Chem. Comm.* **9** (1998) 1053.
- [70] O. J. Sonderegger, T. Bürgi, L. K. Limbach, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **217** (2004) 93.
- [71] K. Szöri, K. Balázsik, K. Felföldi, M. Bartók, *J. Catal.* **241** (2006) 149.
- [72] S. Diezi, S. Reimann, N. Bonalumi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **239** (2006) 255.

- [73] N. Bonalumi, A. Vargas, D. Ferri, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 8467.
- [74] G. Z. Wang, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* **8** (1997) 2133.
- [75] N. Künzle, A. Szabo, M. Schürch, G. Wang, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Comm.* **13** (1998) 1377.
- [76] M. Schürch, O. Schwalm, T. Mallat, J. Weber, A. Baiker, *J. Catal.* **169** (1997) 275.
- [77] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **78** (1993) 139.
- [78] F. Cederbaum, C. Lamberth, C. Malan, F. Naud, F. Spindler, M. Studer, H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **346** (2004) 842.
- [79] M. Studer, H.-U. Blaser, S. Burkhardt, *Adv. Synth. Catal.* **344** (2002) 511.
- [80] M. von Arx, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 1430.
- [81] K. Szöri, G. Szöllösi, M. Bartók, *Adv. Synth. Catal.* **348** (2006) 515.
- [82] A. Vargas, F. Hoxha, N. Bonalumi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **240** (2006) 203.
- [83] H. Knözinger, K. Kochloefl, W. Meye, *J. Catal.* **28** (1973) 69.
- [84] D. Ferri, T. Bürgi, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 12074.
- [85] A. Baiker, *J. Mol. Catal.* **163** (2000) 205.
- [86] A. Vargas, A. Baiker *J. Catal.* **239** (2006) 220.
- [87] M. Garland, H.-U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7048.
- [88] R. Narayanan, M. A. El-Sayed, *J. Phys. Chem. B* **109** (2005) 12663.
- [89] W. F. Maier, S. J. Chette, R. S. Rai, G. J. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2608.
- [90] A. Tungler *React. Kinetic. Catal. Lett.* **74** (2001) 271.
- [91] O. Schwalm, J. Weber, J. Margitfalvi, A. J. Baiker, *J. Mol. Struct.* **297** (1993) 285
- [92] S. Lavoie, M.A. Laliberte, I. Temprano, P.H. Mcbreen, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 7588.

- [93] G. Vayner, K. N. Houk, Y. K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 199.
- [94] R. L. Augustine, S. K. Tanielyan, L. K. Doyle *Tetrahedron Asymmetry* **4** (1993) 1803.
- [95] J. L. Margitfalvi, M. Hegedüs, E. Tfirst, *Stud. Sci. Catal.* **101** (1996) 241.
- [96] H.-U. Blaser, H. J. Jalett, M. Garland, M. Studer, H. Thies, A. Wirth-Tijani, *J. Catal.* **173** (1998) 282.
- [97] A. Vargas. T. Bürgi, A. Baiker, *New. J. Chem.* **26** (2002) 807.
- [98] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (1998) 2923.
- [99] L. Balazs, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **233** (2005) 327.
- [100] K. E. Simons, P. A. Meheux, A. Ibbotson, P.B. Wells, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **75** (2003) 2317.
- [101] W. R. Huck, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **216** (2003) 276.
- [102] D. M. Meier, T. Mallat, D. Ferri, A. Baiker, *J. Catal.* **244** (2006) 260.
- [103] P. A. Meheux, A. Ibbotson, P.B. Wells, *J. Catal.* **128** (1991) 387.
- [104] E. Toukoniitty, P. Mäki-Arvela, N. Kumar, T. Salmi, D. Y. Murzin, *Catal. Lett.* **95** (2004) 179.
- [105] N. Künzle, R. Hess, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **186** (1999) 239.
- [106] N. Künzle, J.-W. Solèr, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **210** (2002) 466.
- [107] N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *Appl. Catal. A: Gen.* **238** (2003) 251.
- [108] E. Toukoniitty, P. Mäki-Arvela, A. Kalantar Neyestanaki, T. Salmi, D. Y. Murzin, *Appl. Catal. A: Gen.* **235** (2002) 125.
- [109] *J. Hagen, Industrial Catalysis*, Wiley-VCH, 2006.
- [110] K. E. Simons, P. A. Meheux, A. Ibbotson, P. B. Wells, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **75** (1993) 2317.
- [111] Z. Ma, F. Zaera, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 16414.
- [112] Z. Ma, I. Lee, F. Zaera, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 16083.

- [113] D. J. Jenkins, A. M. S. Alabdulrahman, G. A. Attard, K. G. Griffin, P. Johnston, P. B. Wells, *J. Catal.* **234** (2005) 230.
- [114] E. Toukoniitty, D. Y. Murzin, *J. Catal.* **241** (2006) 96.
- [115] T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **251** (2007) 246.
- [116] K. Balazsik, Sz. Cserenyi, Gy. Szöllösi, F. Fülöp, M. Bartok, *Cat. Lett.* **125** (2008) 401.
- [117] Gy. Szöllösi, Sz. Cserenyi, F. Fülöp, M. Bartok, *J. Catal.* **208** (2008) 245.
- [118] Gy. Szöllösi, Sz. Cserenyi, K. Balazsik, F. Fülöp, M. Bartok, *J. Mol. Catal.* **305** (2009) 155.
- [119] J. M. Bonello, R. M. Lambert, N. Künzle, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 9864.
- [120] D. Ferri, S. Diezi, M. Maciejewski, A. Baiker, *Appl. Catal. A.: Chem.* **297** (2006) 165.
- [121] K. Balázsik, M. Bartók, *J. Catal.* **224** (2004) 463.
- [122] M. Bartók, G. Szöllösi, K. Balázsik, T. Bartók, *J. Catal.* **205** (2002) 168.
- [123] M. Studer, S. Burkhardt, H.-U. Blaser, *Chem. Comm.* **17** (1999) 1727.
- [124] K. Felföldi, K. Balázsik, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A.* **202** (2003) 163.
- [125] K. Balázsik, I. Bucsi, Sz. Cserényi, Gy. Szöllösi, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A.* **285** (2008) 84.
- [126] C. Exner, A. Pfaltz, M. Studer, H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 1253.
- [127] Gy. Szöllösi, Sz. Cserenyi, M. Bartok, *Catal. Lett.* **134** (2010) 264
- [128] Gy. Szöllösi, Sz. Cserenyi, I. Bucsi, T. Bartok, F. Fülöp, M. Bartok, *Appl. Catal. A. : Gen.* **382** (2010) 263.
- [129] M. Bartók, M. Sutyinszki, I. Bucsi, K. Felföldi, G. Szöllösi, F. Bartha, T. Bartók, *J. Catal.* **231** (2005) 33.
- [130] M. Bartók *Chem. Rev.* **3** (2009) 1663

- [131] T. A. Martinek, T. Varga, F. Fülöp, M. Bartók, *J. Catal.* **246** (2007) 266.
- [132] T. A. Martinek, T. Varga, K. Balázsik, G. Szöllösi, F. Fülöp, M. Bartók, *J. Catal.* **255** (2008) 296.
- [133] Sz. Cserenyi, Gy. Szöllösi, K. Szöri, F. Fülöp, M. Bartok, *Catal. Comm.* **12** (2010) 14.
- [134] F. Gao, L. Chen, M. Garland, *J. Catal.* **238** (2006) 402.

7. Summary

The enantioselective hydrogenation of different α -keto esters under the conditions of the Orito reaction in CFBR.

1. We studied for the first the NLP in the hydrogenation of both ethyl-pyruvate (ETPY) and ketopantolactone (KPL) in continuous-flow system on Pt catalyst modified by cinchonidine (CN), cinchonine (CN), quinine (QN), and quinidine (QD). With this data we could determine, the adsorption strengths of the corresponding modifiers during the hydrogenation processes. In case of ETPY the order of the conversion (c) was $c_{CD} > c_{QN} > c_{CN}$, and according to the enantioselectivity measurements the adsorption strengths (AS) followed the order: $AS_{CD} > AS_{CN} < AS_{QN}$, whereas in case of KPL $c_{CD} > c_{CN} > c_{QN}$, and $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN}$.

2. According to these measurements the adsorption strengths of the parent cinchona alkaloids are dependent on the substrate structure. The change in time of the conversion and the enantiomer excess was found to be affected by numerous various type of factors during the hydrogenations.

3. We carried out a study on the NLP in the hydrogenation of other substrates continuous flow process. We carried out the enantioselective hydrogenation of methyl benzoylformate (MBF) and piruvaldehyde-1,1-dimethyl-acetal (PA) registering the change in time of the conversion and the enantiomer excess. We determined the next conversion order for MBF: $c_{CD} > c_{CN} > c_{QN}$ and the order of adsorption strengths was $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN}$. In case of PA, the same order of conversion was obtained: $c_{CD} > c_{CN} > c_{QN} > c_{QD}$, and of adsorption strength values were $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN} > AS_{QD}$.

4. The based on the result of this study on the NLP occurring in the reaction we concluded that the macroscopic reaction rate is determined by acceleration induced by the cinchona alkaloids. The cinchona alkaloids are responsible for every effect, which has positive influence upon the reaction rate. Thus, the cinchona alkaloids inhibit the deactivation of the catalyst active sites, as they are strongly adsorbed on the metal

surface, and in this way inhibit the possible side reactions of the substrates. The modifier can also alter the profile of surface active sites resulting in faster addition of the hydrogen to the substrate as compared with the unmodified surface.

5. In our opinion, the reaction rate enhancement is an intrinsic character of the system, which is determined on the structure and stability of the surface-modifier-substrate intermediate complex.

The enantioselective hydrogenation of 2,2,2-trifluoroacetophenone (TFAP) under conditions of the Orito reaction in CFBR.

6. The enantioselective hydrogenation of TFAP over Pt/Al₂O₃ catalyst modified by cinchona alkaloids was investigated for the first time using CFBR system. Studies on the nonlinear behaviour in the hydrogenation of this substrates were carried out after optimalization of the reaction conditions. According to these experiments the following order of the conversion was determined: $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN} > k_{QD}$, whereas that of the adsorption strengths was $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN} > AS_{QD}$.

7. In T:AcOH 9:1 solvent mixture, the enantioselective hydrogenations yielded the (*R*)-product in excess on Pt-CD, Pt-CN, Pt-QN and Pt-QD catalyst. Consequently, unexpected inversion took place on the Pt-CN and Pt-QD catalyst.

8. In T:AcOH 9:1 solvent mixture in presence 0,1 vol.% trifluoroacetic acid (TFA), the hydrogenation followed the general rule of the Orito reaction, according to which products formed in excess are (*R*)-alcohols on Pt-CD and Pt-QN and (*S*)-alcohols Pt-CN and Pt-QD, respectively.

9. Based on these observations we proposed that in the hydrogenation of TFAP the reaction route involves the equilibrium of electrophilic and nucleophilic intermediate complexes, which was found to be dependent on the acid strength and concentration. We suggested structures of the intermediate complexes which can explain these phenomena.

Residual ee in the enantioselective hydrogenation of activated ketones in CFBR system.

10. We studied the previously described surprising inversion phenomenon, namely the residual chiral induction, detected under appropriate conditions in the hydrogenations in CFBR system. We extended these measurements to ETPY, MBF and TFAP, which were investigated in different kinds of solvent, 2-propanol (2-P), T:AcOH 9:1 and T:AcOH 9:1 + 0,1 vol.% TFA. By the appropriately designed measurements we detected that these substrate have very difficult behaviour contrary to the previously described generalized conclusions.

11. According to our observations for the residual enantioselectivity observed after the high temperature the reductive regeneration of the catalyst the residual chemisorbed derivatives of parent cinchona alkaloids on the active surface sites are responsible.

12. The influence by the solvent and the structure of the activated ketones pointed on the effect of these parameters on the structure of the adsorbed intermediate complexes and implicitly on the chiral induction. We suggested structure of intermediate complexes which are in line with the phenomenon of the residual enantioselectivity.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Bartók Mihály egyetemi tanárnak, az MTA rendes tagjának, a témaadásért, a témavezetésért, a munkámhoz szükséges feltételek biztosításáért, tovább mindenkori végtelen türelméért és bizalmáért, melyek munkámat mindvégig segítette, támogatta.

Köszönöm Dr. Szöllősi Györgynek az MTA tudományos főmunkatársának, a témavezetést, a napi szintű gyakorlati irányítást, továbbá önálló gondolkodásra és munkavégzésre való buzdítását.

Köszönöm Prof. Dr. Fülöp Ferenc egyetemi tanárnak, az MTA levelezős tagjának, hogy a Sztereokémiai Kutatócsoport vezetőjeként biztosította kutatásom anyagi és szellemi feltételeit, továbbá ösztönző szavait, melyeknek köszönhetően bátorítást nyújtott az elmúlt években.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Felföldi Károly nyugalmazott egyetemi adjunktusnak, hogy segített kutatói pályám elindításában. Hasznos tanácsaival, intelmeivel mindig pozitív irányba befolyásolta fejlődésemet.

Köszönetet mondok az MTA Sztereokémiai Kutatócsoport, a Szerves Kémiai Tanszék és a Gyógyszerkémiai Tanszék valamennyi munkatársának, a sok tanácsért és segítségért, továbbá a kellemes munkahelyi légkörért, mellyel az itt eltöltött évek örömmel teltek.