

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

Ph.D. értekezés tézisei

Cserényi Szabolcs

Témavezető: Dr. Bartók Mihály, Dr. Szöllősi György

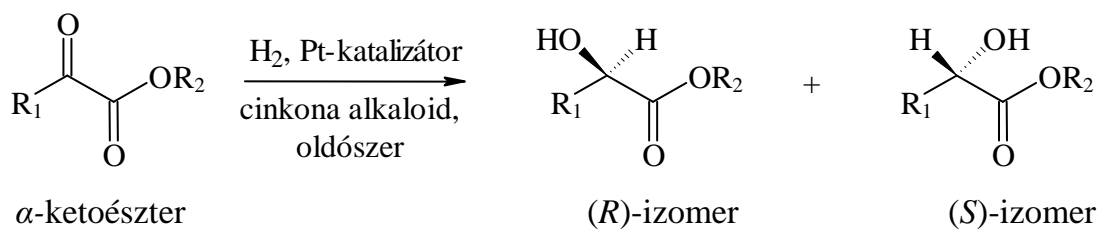
MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport
SZTE Szerves Kémiai Tanszék

Szegedi Tudományegyetem

Kémia Doktori Iskola
Szeged
2011.

1. Bevezetés

Napjainkban egyre nagyobb az érdeklődés az optikailag tiszta anyagok aszimmetrikus katalitikus szintézis útján történő előállítására. Különböző elképzelések születtek arról, miként lehetne olyan szilárd enantioszelektív katalizátor rendszereket kifejleszteni, amelyek egyesítik a reakció megfelelő sztereokémiai irányítására és állandó magas aktivitására vonatkozó elvárásokat. Ezen kitételeknek eleget téve, gyakorlati szempontból a heterogén katalitikus hidrogénezések terén csupán egyetlen katalitikus változtatás vezetett sikerhez, nevezetesen katalitikus fémfelületeknek, királis vegyülettel történő módosítása, annak erős adszorpciója útján. Ezek közül az egyik, legtöbbször tanulmányozott heterogén enantioszelektív katalitikus hidrogénezés az Orito-reakció, mely a cinkona alkaloidokkal módosított platina katalizátoron végbemenő, aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezését jelenti.



1. ábra α -keto-észterek módosított Pt-katalizátorokon lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezési reakciója

Az Orito-reakció egy igen különleges és egyedi tulajdonsággal bír, melyet nem lineáris viselkedésnek (NLP) hívnak. Az Orito-reakció nem lineáris viselkedése betekintést nyújt az egyes módosítók fém felületen lejátszódó versengésébe, így értelmezhetjük a katalizátor felület-módosító-szubsztrát átmeneti komplex különböző féle adszorpció-deszorpció folyamatát. Ezen tanulmány fő célja, az Orito-reakció egyéb területeken való kiterjesztése, továbbá a reakció mechanizmusának jobb megértése. Véleményünk szerint a megfelelő nem lineáris viselkedésre vonatkozó vizsgálatok elvégzése, folyamatos áramú állóágyas reaktorban (CFBR) az Orito-reakció körülményei között, segítheti a fémfelületen bekövetkező folyamatok jobb megismerését.

2. Kísérletek

Munkánk során a piroszőlősav-etilészter (ETPY) és a dihidro-4,4-dimetil-2,3-furándion (KPL) mellett, az oxo-fenil-ecetsav-metilészter (MBF), metil-glioxil-1,1-dimetil-acetál (PA) és 2,2,2-trifluoro-acetofenon (TFAP) szubsztrátok nem lineáris viselkedését tanulmányoztuk a négy alap cinkona alkaloid módosította heterogén Pt katalizátoron végzett folyamatos áramú hidrogénezések útján. Az ehhez szükséges hidrogénezéseket folyamatos áramú állóágyas reaktorban, H-CUBE készülék segítségével hajtottuk végre. A katalizátort 0,5 órán keresztül a megfelelő oldószer és hidrogén jelenlétében előkezeltük. A racém hidrogénezést követően az első módosító és a szubsztrát közös oldatát átáramoltattuk a katalizátor ágyon a kívánt H₂ nyomáson. Az oldószer elegy áramoltatását egy HPLC pumpa alkalmazásával értük el. Ezután az adott szubsztrátot és az ellentétes királis terméket produkáló módosító oldatát vezettük át ugyanazon katalizátoron. Mindeközben mintákat vettünk megfelelő időközönként. A reakció végeztével a mintákat analizáltuk. A termékek kvantitatív analízisét tömegspektrometriával végeztük el. A kvantitatív analízis – a konverzió és az ún. enantiomer felesleg ($ee = 100 \times |[R] - [S]| / ([R] + [S])$), ahol [R] az (*R*)-enantiomer, [S] pedig az (*S*)-enantiomer koncentrációja) – elvégzése, valamint a termékek elválasztása királis gázkromatográfiával történt.

3. Új tudományos eredmények

Különböző típusú α -oxokarbonsav-észterek folyamatos áramban való hidrogénezései.
[1, 2, 3]

I. Munkánk során elsőként tanulmányoztuk a ETPY és a KPL szubsztrátok nem lineáris viselkedését, cinkonidin (CD), cinkonin (CN), kinin (QN) és kinidin (QD) módosította heterogén Pt/Al₂O₃ katalizátoron végzett folyamatos áramú hidrogénezések útján. Ennek eredményeként megállapíthatjuk a cinkona alkaloidoknak mind a hidrogénezés konverziójára (k), mind pedig adszorpciós erősségükre (AS) vonatkozó sorrendjét. ETPY esetén a konverziók menete: $k_{CD} > k_{CN} < k_{QN}$, az adszorpciós erősségek: $AS_{CD} > AS_{QN} > AS_{CN}$, illetve KPL-nál a $k_{CD} > k_{CN} > k_{QN}$ és $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN}$ sorrendek szerint alakul.

	ee %		
	CD	CN	QN
ETPY	92 R	56 S	70 R
KPL	62 R	55 S	27 R

1. táblázat. Az ETPY és KPL szubsztrátok esetén a megfelelő cinkona alkaloidokkal elért enantioszelektivitások ETPY esetén CD módosítónál 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.

CN és QN módosítóknál 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.

KPL esetén CD módosítónál 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.

CN és QN módosítóknál 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 történt, a közeg T:AcOH-9:1.

Az alap cinkona alkaloidok adszorpciós erősség sorrendjének meghatározása által megállapíthatjuk, hogy e sorrendek csupán relatívak, 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.

II. A folyamatos áramban történő hidrogénezések nem lineáris viselkedésének tanulmányozását más aktivált ketonokra is kiterjesztettük. 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.

	ee %		
	CD	CN	QN
MBF	90 R	65 S	56 R

2. táblázat. Az MBF szubsztrát esetén a megfelelő cinkona alkaloidokkal elért enantioszelektivitások MBF esetén 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 történt, a közeg T:AcOH 9:1.

	ee %			
	CD	CN	QN	QD
PA	78 R	72 S	70 R	20 S

3. táblázat. A PA szubsztrát esetén a megfelelő cinkona alkaloidokkal elért enantioszelektivitások PA esetén 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 történt, a közeg T:AcOH 9:1.

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 áramban való enantioszelektív hidrogénezései. [4, 5], [6]

III. A TFAP hidrogénezését tanulmányoztuk alap cinkona alkaloidokkal módosított heterogén Pt/Al₂O₃ katalizátoron végzett folyamatos áramú hidrogénezések útján az Orito-reakció körülményei között toluol:ecetsav 9:1 (T:AcOH 9:1) elegyben. 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 $AS_{CD} > AS_{CN} > AS_{QN} > AS_{QD}$. A hidrogénezések eredményeként minden esetben az (*R*)-alkohol képződött nagyobb feleslegben Pt-CD, Pt-CN, Pt-QN és Pt-QD módosított katalizátorokon. Következésképpen váratlan inverzió történt Pt-CN és Pt-QD katalizátorokon.

	ee %			
	CD	CN	QN	QD
TFAP	35 <i>R</i>	18 <i>R</i>	10 <i>R</i>	5 <i>R</i>

4. táblázat. Az TFAP szubsztrát esetén a megfelelő cinkona alkaloidokkal elért enantioszelektivitások

100 mg esetén 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.

IV. T:AcOH 9:1 közegben 0,1 V/V% 2,2,2-trifluoro-acetsav (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. Ezen megfigyelések alapján ajánlatot tettünk a TFAP hidrogénezésekor, reakció közben jelenlévő elektrofil és nukleofil átmeneti komplex egyensúlyának, a reakció útjára gyakorolt hatására, mely a jelenlévő sav erősségétől és koncentrációjától függ. Javaslatot tettünk az átmeneti komplexek szerkezetére, melyek ezeket a jelenségeket okozhatják.

	ee %			
	CD	CN	QN	QD
TFAP	65 <i>R</i>	20 <i>S</i>	18 <i>R</i>	12 <i>S</i>

5. táblázat. Az TFAP szubsztrát esetén a megfelelő cinkona alkaloidokkal elért enantioszelektivitások

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.

4. A doktori értekezés alapját képező publikációk

[1.] K. Balazsik, **Sz. Cserenyi**, Gy. Szöllősi, F. Fülöp, M. Bartok: New data on the Orito Reaction: Effect of substrate structure on nonlinear phenomenon *Catal. Lett.* **125** (2008) 401.

IF.: 1,867

[2.] Gy. Szöllősi, **Sz. Cserenyi**, F. Fülöp, M. Bartok: New data to the origin of rate enhancement on the Pt-cinchona catalyzed enantioselective hydrogenation of activated ketones using continuous-flow fixed-bed reactor system *J. Catal.* **260** (2008) 245.

IF.: 5,167

[3] Gy. Szöllősi, **Sz. Cserenyi**, K. Balazsik, F. Fülöp, M. Bartok: New data in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate on Pt-cinchona chiral catalyst using continuous-flow fixed-bed reactor system: The origin of rate enhancement *J. Mol. Catal. A.: Chem.* **305** (2009) 155.

IF.: 3,135

[4] Gy. Szöllősi, **Sz. Cserenyi**, M. Bartok: Novel evidence on the role of the nucleophilic intermediate complex in the Orito-Reaction: Unexpected inversion in the enantioselective hydrogenation of 2,2,2-Trifluoroacetophenone on Pt-Cinchona chiral catalyst using *Catal. Lett.* **134** (2010) 264.

IF.: 2,021

[5] Gy. Szöllősi, **Sz. Cserenyi**, I. Bucsi, T. Bartok, F. Fülöp, M. Bartok: Origin of the rate enhancement and enantiodifferentiation in the heterogeneous enantioselective hydrogenation of 2,2,2-trifluoroacetophenone over Pt/alumina studied in continuous-flow fixed-bed reactor system *Appl. Catal. A: Gen.* **382** (2010) 263.

IF.: 3,564

[6] **Sz. Cserenyi**, Gy. Szöllősi, K. Szöri, F. Fülöp, M. Bartok: Reversal of the ee in enantioselective hydrogenation of activated ketones in continuous-flow fixed bed reactor system *Catal. Commun.* **12** (2010) 14.

IF.: 3,000

5. A doktori értekezéshez kapcsolódó előadások

Cserényi Szabolcs: Enantioszelektív hidrogénezések királisan módosított heterogén katalizátoron folyamatos rendszerben. *XXXI. Kémiai Előadói Napok* 2008.

6. A doktori értekezés alapját nem képező publikációk

[1'] Gy. Szöllősi, I. Bucs, **Sz. Cserenyi**, M. Bartok: Study of fragmentation pattern and adsorption of 9-O-(triphenylsilyl)-10,11-dihydrocinchonidine on platinum by hydrogen/deuterium exchange using electrospray ionization ion-trap tandem mass spectrometry *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **19** (2005) 3743.

IF.: 3,087

[2'] **Sz. Cserenyi**, K. Felföldi, K. Balazsik, Gy. Szöllősi, I. Bucs, M. Bartok: C9-O-substituted derivatives of cinchona alkaloids as chiral modifiers in the Orito-reaction: Effects of structure of modifiers on sense of enantioselectivity *J. Mol. Catal. A: Chem.* **247** (2006) 108.

IF.: 2,511

[3'] **Sz. Cserenyi**, I. Bucs, K. Felföldi: Role of the C3-substituted derivatives of cinchonidine in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate on Pt-alumina catalyst in AcOH *React. Kinet. Catal. Lett.* **87** (2006) 395.

IF.: 0,514

[4'] I. Bucsi, **Sz. Cserenyi**, K. Felföldi, M. Bartok: New chiral catalysts: Synthesis and fragmentation pattern of C9-O-silanized cinchonidines *React. Kinet. Catal. Lett.* **87** (2006) 281.

IF.: 0,514

[5'] **Sz. Cserenyi**, K. Felföldi, P. Forgó, I. Palinkó: Preparation of 3-substituted and 2,3-disubstituted-4,4,4-trifluoro-2-butenic acids - Perkin condensation of activated aromatic ketones *J. Fluor Chem.* **127** (2006) 850.

IF.: 1,515

[6'] Gy. Szöllősi, T. Varga, K. Felföldi, **Sz. Cserenyi**, M. Bartok: Enantioselective hydrogenation of fluorinated unsaturated carboxylic acids over cinchona alkaloid modified palladium catalysts *Catal. Commun.* **9** (2008) 421.

IF.: 2,791

[7'] K. Balazsik, I. Bucsi, **Sz. Cserenyi**, Gy. Szöllősi, M. Bartok: Methylethers of cinchona alkaloids in Pt-catalyzed hydrogenation of ethyl pyruvate and ketopantolactone: Effect of stereochemical factors on the enantioselectivity *J. Mol. Catal. A: Chem.* **280** (2008) 87.

IF.: 2,814

[8'] K. Balazsik, I. Bucsi, **Sz. Cserenyi**, Gy. Szöllősi, M. Bartok: Methylethers of cinchona alkaloids in Pt-catalyzed hydrogenation of methyl benzoylformate and pyruvaldehyde dimethyl acetal - Part 2: Effect of stereochemical factors on the enantioselectivity *J. Mol. Catal. A: Chem.* **285** (2008) 84.

IF.: 2,814

[9'] K. Szöri, K. Balazsik, K. Felföldi, I. Bucsi, **Sz. Cserenyi**, Gy. Szöllősi, E. Vass, M. Hollosi, M. Bartok: New data on the effect of steric constraints on the chiral induction in the Orito reaction: Hydrogenation of activated steroid ketones *J. Mol. Catal. A: Chem.* **294** (2008) 14.

IF.: 2,814

[10'] K. Szőri, K. Balázsik, **Sz. Cserényi**, Gy. Szöllősi, M. Bartók: Inversion of enantioselectivity in the 2,2,2-trifluoroacetophenone hydrogenation over Pt-alumina catalyst modified by cinchona alkaloids *Appl. Catal. A: Gen.* **362** (2009) 178.

IF.: 3,564

7. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó előadások

1. K. Balázsik, K. Szőri, **Sz. Cserényi**, Gy. Szöllősi and M. Bartók: Unexpected inversion of enantioselectivity in the Orito reaction: 2,2,2-trifluoroacetophenone hydrogenation. *EuropaCat IX Catalysis for a Sustainable World*, P2-89, **2009**, Salamanca, (Spanyolország).

2. K. Balázsik, **Sz. Cserényi**, Gy. Szöllősi, and M. Bartók: Enantioselective Hydrogenations of Activated Ketones on Pt-Cinchona alkaloid catalyst: effect of modifiers and substrates on enantiomeric excess. *Europacat VIII*, P5-65, **2007**, Turku, (Finnország).

3. Gy. Szöllősi, K. Szőri, B. Hermán, **Sz. Cserényi**, K. Felföldi, F. Fülöp and M. Bartók: Scope of the Cinchona Alkaloids-Modified Palladium Catalysts in Enantioselective Hydrogenation of Unsaturated Carboxylic Acids. *Europacat VIII*, O5-13, **2007**, Turku, (Finnország).

8. Összesített impakt faktorok

Az értekezés alapját képező publikációk összesített impakt faktora: 18,754

Az értekezés alapját nem képező publikációk összesített impakt faktora: 22,938

Az összes publikáció összesített impakt faktora: 41,692