



ELKH
Eötvös Loránd
Kutatási Hálózat

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar
Kémia Doktori Iskola
Szerves Kémiai Tanszék
ELKH-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

KÖRNYEZETKÍMÉLŐ KATALITIKUS RENDSZEREK FEJLESZTÉSE PROKIRÁLIS

KETONOK ASZIMMETRIKUS TRANSZFER HIDROGÉNEZÉSÉRE

Kolcsár Vanessza Judit

Témavezető: Dr. Szőllősi György tudományos tanácsadó
ELKH-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

2022

Szeged

Tartalomjegyzék

Rövidítések	3
1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. Aszimmetrikus hidrogénezések és transzfer hidrogénezések	6
2.1.1. <i>Királis komplexek alkalmazása aszimmetrikus hidrogénezésekben</i>	7
2.1.2. <i>Királis komplexek alkalmazása aszimmetrikus transzfer hidrogénezésekben</i>	10
2.1.3. <i>Aszimmetrikus transzfer hidrogénézés reakciómechanizmusa</i>	16
2.2. Természetes eredetű, biokompatibilis kiralitásforrások	20
2.2.1. <i>Természetes eredetű királis ligandumok aszimmetrikus hidrogénezésekben és transzfer hidrogénezésekben</i>	20
2.2.2. <i>Kitozán alkalmazása környezetkímélő folyamatokban</i>	21
2.3. Környezetkímélő rendszerek – alternatív energiaközlési módszerek	25
2.3.1. <i>Mechanokémiai rendszerek jellemzői</i>	26
2.3.2. <i>Mechanikai energiaközlés a szintetikus kémiában</i>	27
2.3.3. <i>Aszimmetrikus reakciók golyósmalomban</i>	29
2.4. Célkitűzések	33
3. Eredmények és értékelésük	35
3.1. Ru(II)-kitozán katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénézés	35
3.1.1. <i>A reakciókörülmények optimalizálása</i>	35
3.1.2. <i>Acetofenon-származékok aszimmetrikus transzfer hidrogénézése</i>	37
3.1.3. <i>Alifás láncon szubsztituált fenil-keetonok transzfer hidrogénézése</i>	39
3.1.4. <i>Karbociklusos keetonok aszimmetrikus transzfer hidrogénézése</i>	40
3.1.5. <i>Heterociklusos keetonok aszimmetrikus transzfer hidrogénézése</i>	41
3.2. Az alkalmazott Ru(II)-kitozán komplex és a kialakuló átmeneti állapot vizsgálata	46
3.2.1. <i>Kereskedelmi forgalomból származó kitozán, származékai és cukor monomerek alkalmazása</i>	47
3.2.2. <i>A Ru(II)-kitozán komplex és a keeton közt kialakuló kölcsönhatások vizsgálata deutériumjelzett komponensek használatával</i>	49
3.2.3. <i>A Ru(II)-kitozán komplex és a keeton közt kialakuló kölcsönhatások vizsgálata oxidatív kinetikus rezolválással</i>	51
3.2.4. <i>Az előre előállított Ru(II)-kitozán komplex vizsgálata</i>	54
3.2.5. <i>Átmeneti állapot és a reakciómechanizmus</i>	58
3.3. Kitozánok előállítása és szerkezeti jellemzőinek hatása a katalitikus reakciókra	59
3.3.1. <i>A dezacilezés körülményeinek hatása a kitozán tulajdonságaira</i>	60

3.3.2. <i>A kitozán tulajdonságainak hatása az aszimmetrikus transzfer hidrogénezésre</i>	67
3.3.3. <i>A kitozán tulajdonságainak hatása oxidatív kinetikus rezolválásban</i>	69
3.3.4. <i>A kitozán szerkezeti tulajdonságainak hatása</i>	71
3.4. Aszimmetrikus transzfer hidrogénezések golyósmalomban	72
3.4.1. <i>Alternatív energiaközlési módszerek</i>	72
3.4.2. <i>Reakcióparaméterek optimalizálása</i>	74
3.4.3. <i>Ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezése golyósmalomban</i>	79
3.5. Ru(II)-kitozán katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezés méretnövelése	82
4. Kísérleti rész	84
4.1. Felhasznált anyagok listája	84
4.2. Alkalmazott készülékek és analízis módszerek	85
4.3. Enantioszelektív transzfer hidrogénezések	86
4.3.1. <i>Transzfer hidrogénezés (deuterálás) hagyományos reaktorban</i>	86
4.3.2. <i>Transzfer hidrogénezés golyósmalomban</i>	87
4.3.3. <i>Oxidatív kinetikus rezolválás</i>	88
4.3.4. <i>A termékek analízise</i>	88
4.4. A Ru-kitozán komplex <i>ex situ</i> előállítása és vizsgálata	90
4.5. Kitozán polimerek előállítása és vizsgálata	90
4.5.1. <i>Kitozán polimerek előállítása</i>	90
4.5.2. <i>Dezacilezettségi fok meghatározása ¹H NMR spektroszkópiával</i>	90
4.5.3. <i>Dezacilezettségi fok meghatározása IR spektroszkópiával</i>	91
4.5.4. <i>Dezacilezettségi fok meghatározása UV-Vis spektroszkópiával</i>	92
4.5.5. <i>Átlagos molekulatömeg meghatározása viszkozitásméréssel</i>	92
4.5.6. <i>Kristályossági fok és látszólagos kristálméret meghatározása XRD alapján</i>	93
4.5.7. <i>Kitozánok táblázata – reakciókörülmények, jellemzők</i>	94
5. Összefoglalás	95
Summary	99
6. Irodalomjegyzék	103
Az értekezés alapját képező publikációk	110
Köszönetnyilvánítás	111
Nyilatkozat	112

Rövidítések

AH	Aszimmetrikus hidrogénezés
ATD	Aszimmetrikus transzfer deuterálás
ATH	Aszimmetrikus transzfer hidrogénezés
BINAP	2,2'-bisz(difenilfoszfin)-1,1'-binaftalin
Boc	<i>Terc</i> -butoxikarbonil
DAF	Dezacilezettségi fok
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
Dp	Látszólagos kristálméret
EDX	Energiadiszperzív röntgen analízis
ee	Enantiomerfelesleg
ekv	Ekvivalens
Et ₃ N	Trietil-amin
EtOAc	Etil-acetát
EtOH	Etanol
FT-IR	Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia
GC	Gázkromatográfia
GC-FID	Lángionizációs detektorral ellátott gázkromatográf
GC-MD	Tömegszelektív detektorral ellátott gázkromatográf
HK	Hagyományosan kevertetett
HK-ATH	Hagyományosan kevertetett aszimmetrikus transzfer hidrogénezés
KIH	Kinetikus izotóp hatás
Konv	Konverzió
LAG	Folyadék által segített őrlés (liquid assisted grinding)
MC	Mechanokémiai (golyósmalomban)
MC-ATH	Mechanokémiai aszimmetrikus transzfer hidrogénezés
MeOH	Metanol
MT	Átlagos molekulatömeg
nh	Nem határozható meg
NMR	Mágneses magrezonancia spektroszkópia
No.	Sorszám
OKR	Oxidatív kinetikus rezolválás
<i>p</i> -cim	<i>para</i> -Cimol
PrOH	Propanol
<i>i</i> PrOH	<i>izo</i> -Propanol
rpm	Fordulat/perc keverési sebesség (round per minute)
rt	szobahőmérséklet
SEM	Pásztázó elektronmikroszkóp
SF	Szelektivitási faktor
Szel	Szelektivitás
TEM	Transzmissziós elektron mikroszkóp
TOF	Átalakulási frekvencia (turnover frequency)
Ts-DPEN	<i>para</i> -toluol-szulfonil-1,2-difeniletán-1,2-diamin
UV-Vis	Ultra-ibolya – látható hullámhossz tartományú spektroszkópia
Xcr	Kristályossági fok
XRD	Röntgendiffraktometria

1. BEVEZETÉS

Királis molekulákkal számtalanszor találkozunk a mindennapjaink során, hiszen illatanyagok, növényvédőszeres és gyógyszerkészítmények mind tartalmazhatnak optikailag aktív vegyületeket. Az enantiomerek azonban sok esetben eltérő élettani hatást mutatnak, mely jelenség különösen a gyógyszeripar számára igen fontos. Egyes tanulmányok szerint a hatóanyagként alkalmazott királis komponensek aránya elérheti a 95%-ot még ebben az évtizedben [1]. Ehhez azonban a tudománynak hosszú utat kellett megtennie. Bár az optikailag tiszta vegyületek jelentőségét korán felismerték, előállításukra sokáig rezolválást vagy királis kiindulási anyagok használatával végrehajtott reakciókat alkalmaztak, költséghatékonyabb megoldás azonban, ha csak kis mennyiségű kiralitásforrás jelentlétében hajtjuk végre a reakciókat. Figyelembe véve a katalitikus folyamatok nyújtotta előnyöket, például a kis mennyiségű optikailag aktív anyag szükséglet és kevés melléktermék képződést, a királis katalizátorok fejlesztésére és használatára kiemelt figyelmet fordítottak. Ezek a módszerek nagy mennyiségű optikailag tiszta termék előállítását teszik lehetővé, gyors, könnyen kivitelezhető reakciókban.

A királis alkoholok változatos gyógyszeripari hatóanyagként lehetnek fontos építőelemei, mint például koleszterincsökkentő, antivirális, rákellenes szerek, megfázás, asztma, vagy akár Alzheimer-kór kezelésére alkalmazott készítményeknek [2]. Az acetofenon származékok enzimatis vagy mikroorganizmusok által történő aszimmetrikus redukciójával kapott termékek szintén fontosak Alzheimer-kór valamint rákos megbetegedések kezelésében. Gyakorlati jelentőségű alkoholokra kiváló példa az (*R*)-3'-5'-bisz(trifluormetil)-fenil-etanol, mely a hányáscsillapító hatású aprepitant építőeleme [2,3]. A kis méretű heterociklusos alkoholok közül kiemelt figyelmet kaptak a kromanol-származékok, melyek szív- és érrendszeri megbetegedések esetén használt antiaritmiás készítményekben alkalmazhatók [4]. A királis alkoholok jelentőségét tekintve, az előállításukra alkalmazható enantioszelektív folyamatok közül érdemes kiemelni az aszimmetrikus hidrogénezéseket és transzfer hidrogénezéseket, melyek során sztereoszelektíven telíthetők a prokirális kettős kötések. Ezek a folyamatok felkeltették a kutatók érdeklődését, így számos nagyhatékonyságú katalizátort

fejlesztettek ki az elmúlt évtizedek során. Bár ezen szintetikus ligandumokat tartalmazó katalizátoroknak vitathatatlan a sikere, napjainkra lényegesen megnőtt az igény a környezetkímélő folyamatok fejlesztésére, így előtérbe kerültek a természetes eredetű kiralitásforrás alkalmazását célzó kutatások. A katalitikus reakciókban alkalmazható, természetben fellelhető vegyületek közül érdemes kiemelni a kitozánt, mely a Földön az egyik leggyakoribb biopolimer, a kitin vizes közegű, lúgos hidrolízisével nyerhető [5]. Széleskörű ipari és laboratóriumi alkalmazása a könnyű hozzáférhetőségének és változatos szerkezeti tulajdonságainak köszönhető [6,7]. A kitozán fémkomplexek királis ligandumaként való alkalmazása jól ismert, azonban aszimmetrikus transzfer hidrogénezésekben csak származékait alkalmazták, mérsékelt sikerrel.

A kitozán biopolimerek, az előállítás körülményeiktől függően, változatos szerkezeti tulajdonságokkal rendelkezhetnek, így lehetőség nyílt a dezacilezettség, az átlagos molekulatömeg, valamint a kristályosság reakcióra gyakorolt hatását tanulmányozni. A kitozán, mint királis ligandum, az aszimmetrikus katalitikus folyamatok során sok szempontból hasonló a Noyori-Ikariya féle szintetikus, C₂ szimmetriával rendelkező 1,2-diaminokból előállított vegyületekhez, így enantioszelektív transzfer hidrogénezésekben való alkalmazása, mint kiralitásforrás, ígéretes előrelépés a környezetkímélő folyamatok fejlesztése felé.

A fenntarthatóság nem csak a természetes eredetű komponensek használatára korlátozódik a szintetikus folyamatok során. Az alternatív energiaközlési módszerek számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, melyek elősegíthetik az ipar ökológiai lábnyomának csökkentését. Hatékony és egyszerű megoldás lehet a reakciók golyósmalomban történő kivitelezése, mely során az őrlőedény, az őrlőgolyók és a reakciókomponensek közti ütközés és súrlódás biztosítja a szükséges energiát. A mechanikai energiaközlés révén indukált reakciók legtöbb esetben nem, vagy csak kevés oldószert igényelnek, melyek szerepe elsősorban a mechanikai energia megfelelő közvetítése a reakciópartnerek felé. Emellett megfigyelhető, hogy a hagyományos energiaközlés révén végrehajtott folyamatokhoz képest a szükséges reakcióidő töredékére csökkenthető [8]. Számos szerves reakciót hajtottak végre mechanikai energiaközléssel az utóbbi évtizedben kiváló eredményekkel, azonban aszimmetrikus hidrogénezésekre és transzfer hidrogénezésekre nem találtunk példát a szakirodalomban [9,10].

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

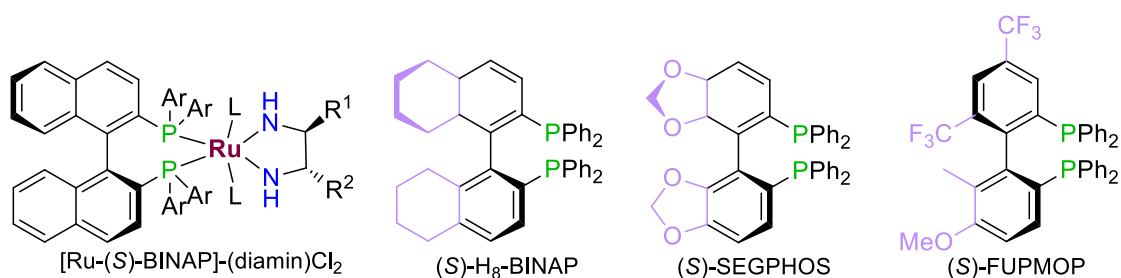
2.1. Aszimmetrikus hidrogénezések és transzfer hidrogénezések

Napjainkban kiemelt jelentőségűek az aszimmetrikus katalitikus folyamatok, melyek révén optikailag tiszta szerves molekulákhoz juthatunk. A királis vegyületek fontossága az ipar számos területén kiemelkedő, mint például a mezőgazdaság, vagy a gyógyszerfejlesztés és -gyártás, így gyors, hatékony és enantioszelektív előállításuk az elmúlt évtizedek egyik legfontosabb kutatási területe. Ezen folyamatok közül érdemes kiemelni az aszimmetrikus hidrogénezéseket (AH) és transzfer hidrogénezéseket (ATH), melyek katalizálására számos királis komplexet állítottak elő. A kutatások legnagyobb húzóerejét a reakciók egyszerű ipari alkalmazhatósága, valamint az optikailag tiszta termékmolekulák növekvő értéke biztosítja. A királis katalizátorok fejlesztésével megnőtt a hidrogénezések és transzfer hidrogénezések gyakorlati jelentősége, mely folyamatok lehetővé teszik prokirális, telítetlen funkciós csoport enantioszelektív átalakítását. Az AH-ek és ATH-ek rendkívül hatékonyak, környezetkímélők, gazdaságosak [11,12]. Tekintve, hogy ezek a reakciók számos előnyös tulajdonsággal bírnak, valamint, hogy a kapott termékek alapvető fontosságúak a finomvegyszer- és gyógyszeripar számára, hosszú évtizedek óta a tudományos érdeklődés középpontjában állnak. A hidrogén irányított addíciójának aktiválására kis mennyiségű királis katalizátor jelenléte is elegendő, mely hatására nagy mennyiségű optikailag aktív termék keletkezik. Az AH-ek során a megfelelő nyomású H_2 atmoszféra fenntartásához szükséges készülékek alkalmazása az ATH-ekben egyszerű reaktorokra cserélhető, hiszen a hidrogént egy donor szolgáltatja, mely mind laboratóriumi, mind ipari léptékekben hatalmas előnyt jelent. A könnyen hozzáférhető, olcsó hidrogéndonorok, mint például izopropanol ($iPrOH$), hangyasav, vagy ennek valamely sója jelenlétében számos, könnyen kezelhető és tárolható királis fémkomplex képes az ATH katalizálására, mely során változatos, optikailag tiszta termékek nyerhetők [11,12].

2.1.1. Királis komplexek alkalmazása aszimmetrikus hidrogénezésekben

A katalitikus aszimmetrikus hidrogénezések (AH) kiváló lehetőséget biztosítanak, optikailag aktív alkánok, alkoholok és aminok előállítására [12]. Az AH, mint az ipari alkalmazás szempontjából ígéretes folyamat, hamar a szerves sztereokémiai kutatások középpontjába került. Ezt jól tükrözi a hatékony katalizátorokat kifejlesztő kutatók Nobel-díjjal való elismerése [13,14], valamint a királis katalizátorok fejlesztésének felgyorsulása az utóbbi évtizedekben [12]. A homogén rendszerekben gyakran alkalmazott királis komplex-katalizátorok egy központi fématomot, valamint egy optikailag aktív szerves vegyületet, ligandumot tartalmaznak. Ezekkel a katalizátorokkal kiemelkedő reakciósebesség és enantiomerfelesleg (ee) érhető el. A hidrogén irányított addíciójának gyorsítására királis ligandumok sorozatait állították elő, melyek szerkezete jelentősen befolyásolja az AH során elérhető eredményeket. A komplexek nagy aktivitása és kiváló enantiodifferenciálása a megfelelő szerkezetű, elektrondonorként viselkedő ligandumnak köszönhető. Kezdetben Ru(II) vagy Rh(I) optikailag aktív difoszfínokkal képzett komplexeit alkalmazták, melyek nagy enantioszelektivitást biztosítottak számos AH során [15,16]. Később a ligandumként alkalmazható királis molekulák körét kibővítették optikailag tiszta N-szubsztituált diamínok, amino-alkoholok, továbbá amino- és imino-foszfín funkciós csoportokat tartalmazó vegyületekre.

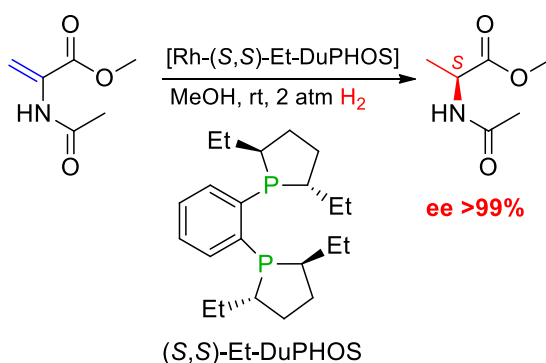
Noyori kutatásai áttörőek voltak a tudományág teljes területén. Az általa szintetizált 2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftalin (BINAP) királis ligandumként való alkalmazása rendkívüli eredmények elérését tette lehetővé olefinek és ketonok AH-ében [17]. A molekula foszfor atomjai biztosítják a koordinációt a központi fématomhoz, melyhez további oldószer molekulák, vagy egyéb ligandumok kapcsolódhatnak (**1. ábra**).



1. ábra Példa a Ru(II)-BINAP komplexekre, valamint a ligandumcsalád különböző elektronegativitású származékaira (L: Cl, oldószer, vagy egyéb ligandum; Ar: aril; Ph: fenil; R¹, R²: alkil, aril)

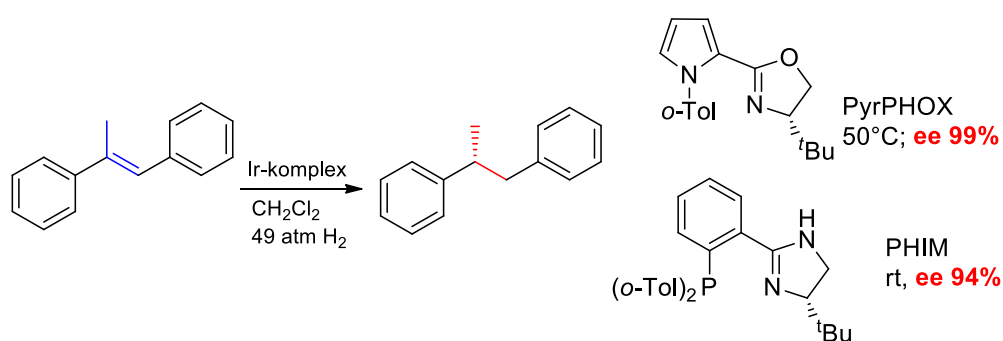
A szerves molekula elektroneloszlási jellemzőinek változtatása jelentős hatással van a komplex működésére, aktivitására, így a binaftilcsoportok telítése, további szubsztituálása lehetőséget biztosított a hidrogénezésben alkalmazható kiindulási anyagok körének jelentős kiterjesztésére. A telített ciklusokat tartalmazó H₈-BINAP (**1. ábra**) kiemelkedő enantioszelektivitásokat adott telítetlen karbonsavak AH-se során, ezzel szemben a binaftilgyűrűk helyett heterociklusokat tartalmazó SEGPHOS (**1. ábra**) iminek és karbonilvegyületek enantioszelektív redukciójában biztosított jó eredményeket. Az alkalmazható ligandumok skáláján a metil-, metoxi-, vagy akár a trifluormetil-szubsztituált bifenil-difoszfinok is megtalálhatók (példa az **1. ábrán**). A királis ligandumok szerkezete mellett a fémhez koordinálódó halogenid minősége is befolyásolja a hidrogénezést. A klorid-komplexek biztosították a legjobb eredményeket, egyéb halogenideket, pszeudohalogenideket tartalmazó katalizátorok kevésbé bizonyultak aktívnek és enantioszelektívnek [12].

A fentiekben röviden bemutatott királis ligandumok kiváló eredményeket adtak olefinek, ketonok és iminek aszimmetrikus hidrogénezésében. Fontos azonban megjegyezni, hogy az alkének AH-e során elsősorban funkcionizált származékok alkalmazhatók, melyek egy, a komplexhez koordinálódni képes csoportot tartalmaznak a C=C kötés közelében. Az előnyös szerkezetű kiindulási anyagok alkalmazása azonban kiváló eredményeket biztosított. Telítetlen alkoholok, karbonsavak és egyéb funkciós csoportokat tartalmazó alkének AH során optikailag tiszta telített termékeket állítottak elő a megfelelő katalizátor alkalmazásával. Ilyen rendszer a **2. ábrán** látható foszfortartalmú ligandummal képzett Rh komplex által katalizált hidrogénezés, melyben (Z)-2-acetamido-akrilsav-metilészter C=C kötése enantioszelektíven telíthető, szobahőmérsékleten (rt), metanolban (MeOH) oldva, 2 atm H₂ nyomáson [18].



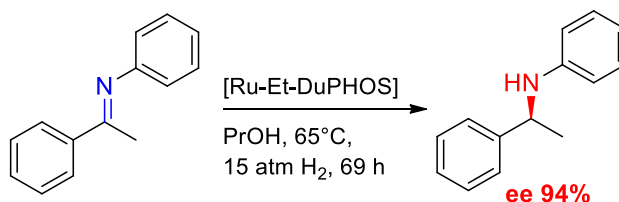
2. ábra Funkcionalizált olefin enantioszelektív hidrogénezése (ee: enantiomerfelesleg)

A leírt ligandumcsaládok Ru és Rh komplexei egyszerű olefinek redukciójában csak kis aktivitást és enantiodifferenciálást mutattak. Azonban a megfelelő heterociklusos királis ligandumok alkalmazása végül elhozta a várt sikert az egyszerű olefinek aszimmetrikus hidrogénezésében is [12]. N, O, valamint P heteroatomokat tartalmazó, 5 vagy 6 tagú ciklusokkal rendelkező optikailag aktív szerves molekulák Ir komplexei 2-metil-szilbén diklór-metánban végrehajtott hidrogénezésében 94-99%-os enantiomerfelesleggel adták az optikailag tiszta telített terméket (**3. ábra**).



3. ábra Egyszerű olefin enantioszelektív hidrogénezése (*o*-Tol: orto-tolil, *t*Bu: terc-butil)

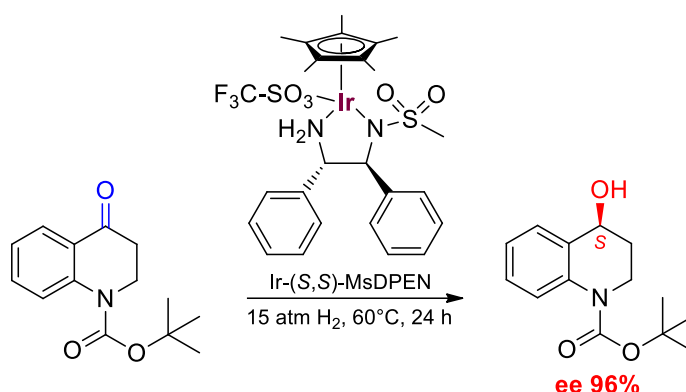
Az iminek aszimmetrikus hidrogénezését nehezíti, hogy a keletkező amin irreverzibilisen kötődhet a központi fématomhoz, ezzel deaktiválva a katalizátort. A megfelelő komplexek és reakciókörülmények alkalmazásával azonban ez a folyamat is kiválóan véghezvihető. (*E*)-*N*-Fenil-1-fenil-etil-imin hidrogénezése propanolban (PrOH) végrehajtható 15 atm H_2 nyomáson, 65°C-on (**4. ábra**). Cobey és Henschke a **2. ábrán** bemutatott Et-DuPHOS ligandum Ru komplexét alkalmazva kiváló, 94%-os enantiomerfelesleggel kapta a várt (*S*)-*N*-fenil-1-fenil-etil-amint [19].



4. ábra Imin aszimmetrikus hidrogénezése

A nitrogéntartalmú optikailag aktív alkoholok felhasználási területe igen széles, hiszen kiválóan alkalmazhatók mint királis ligandumok, rezolválószeres, vagy akár gyógyszer-intermedierek. A vegyületcsalád fontosságát tekintve számos kutatás indult ezek enantioszelektív előállítására, a szintetikus kémia számára azonban

kihívást jelent a nitrogéntartalmú gyűrűs ketonok katalitikus hidrogénezése. Az alkalmazható komplexek köre egyelőre nem túl kiterjedt, hiszen a folyamatot eddig kevés esetben vizsgálták átmenetifém-katalizátor használatával. Ohkuma és kutatócsoportja aromás heterociklusos ketonok AH-ét vizsgálta az **5. ábrán** látható királis irídium-komplex alkalmazásával. A termék és a kiindulási vegyület katalizátor dezaktiváló hatása a N-re kapcsolt védőcsoport segítségével akadályozható, így a *tert*-butoxi-karbonil (Boc) csoporttal védett N-tartalmú cikloalifás keton reakciójában 96%-os enantiomerfelesleget értek el [20].



5. ábra N-heterociklusos királis alkohol előállítása átmenetifém-katalizált aszimmetrikus hidrogénezéssel

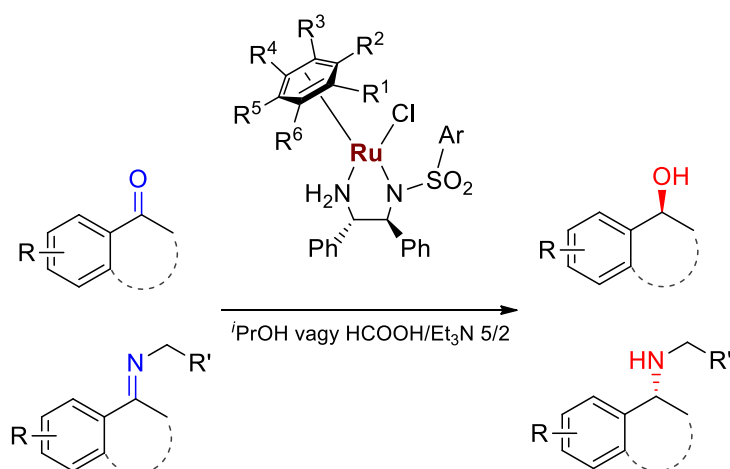
2.1.2. Királis komplexek alkalmazása aszimmetrikus transzfer hidrogénezésekben

Bár a hidrogénezések kiváló eredmények elérését teszik lehetővé változatos kettős kötések enantioszelektív telítése során, a végrehajtásukhoz szükséges nagynyomású készülékek üzemeltetése és karbantartása jelentős infrastruktúrát valamint anyagi háttérrel igényel. Molekuláris hidrogén helyett számos, könnyen hozzáférhető és kezelhető molekula is szolgáltathatja a hidrogént a reakció során. Ilyen donor lehet például a hangyasav, vagy valamely sója mellett a nagy sikerekkel alkalmazott hangyasav/trietil-amin (HCOOH/Et₃N) 5/2 azeotróp elegy is. Ezt a szerepet izopropanol (*i*PrOH) szintén betöltheti, bázis kokatalizátor jelenlétében. A transzfer hidrogénezések körében mérföldkövet jelentett az átmenetifém-katalizátorok bevezetése. Egy irídium-hidrid komplex alkalmazásával érték el az első úttörő eredményeket, mely során *i*PrOH-t alkalmaztak hidrogéndonorként ciklohexanon és α,β -telítetlen ketonok transzfer hidrogénezésében [21,22]. Ir központi fématom mellett

Rh és Ru is alkalmazható transzfer hidrogénezésben, melyek vizsgálatát számos kutatás célozta meg, azonban jelentős eredményeket az aszimmetrikus reakciók terén csak az 1980-as években értek el [23].

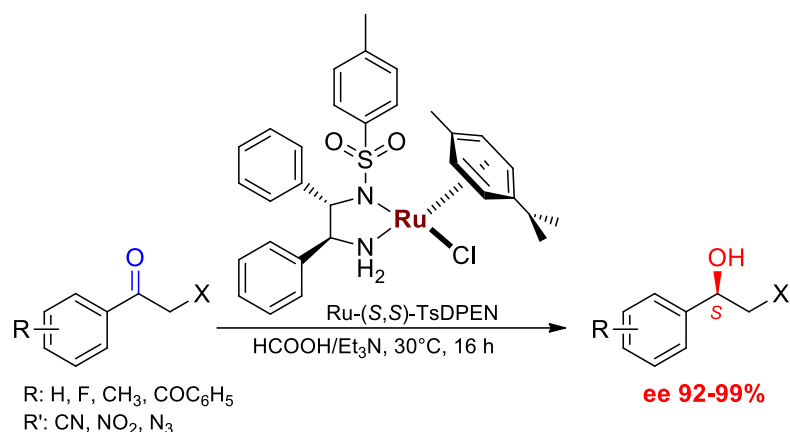
Bár a transzfer hidrogénezések aszimmetrikus kivitelezése sokáig váratott magára, mára már az alapvető fontosságú sztereoselektív folyamatok közt tartjuk számon. Az átmenetifém-katalizátorok kiemelkedő szelektivitásának, a hidrogéndonorok hozzáférhetőségének és a reakciók egyszerű kivitelezhetőségének köszönhetően az ATH bizonyítottan az egyik leghatékonyabb módjává vált számos királis vegyületcsalád enantioszelektív szintézisének. A reakció jelentőségét tekintve fontos megismerni az alkalmazható fémek, optikailag aktív ligandumok, hidrogéndonorok, kiindulási anyagok, oldószerek skáláját, melyek vizsgálata központi szerepet kapott az elmúlt évtizedekben.

Az katalizátor-komplexekben a királis ligandum lehet mono-, multidentát, akár heterociklusos vegyület, mely legtöbb esetben N, P, O, S, vagy C atomjain keresztül koordinálódik a fémhez. A kifejlesztett katalizátorok közül gyakran használatosak a félszendvics szerkezetű komplexek. Kiemelkedő jelentőségűek a Noyori és Ikariya által előállított $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-arén})(N\text{-aril-szulfonil-1,2-difeniletán-1,2-diamin})]$ típusú katalizátorok, melyek $\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 5/2 azeotróp elegy vagy $i\text{PrOH}$ donorok jelenlétében nem csak ketonok enantioszelektív telítésére alkalmazhatók, de iminek reakciói során is jó eredményeket biztosítanak (6. ábra) [21]. A sikerek nyomán kiemelt figyelmet kaptak az Ir, Rh és Ru centrummal rendelkező, félszendvics szerkezetű komplexek. A vizsgálatok alapján hamar világossá vált, hogy ez a szerkezet a legelőnyösebb az ATH szempontjából.



6. ábra Noyori-Ikariya-féle komplexek általános szerkezete, valamint az aszimmetrikus transzfer hidrogénezéshez kiindulási anyagként használható vegyületcsaládok

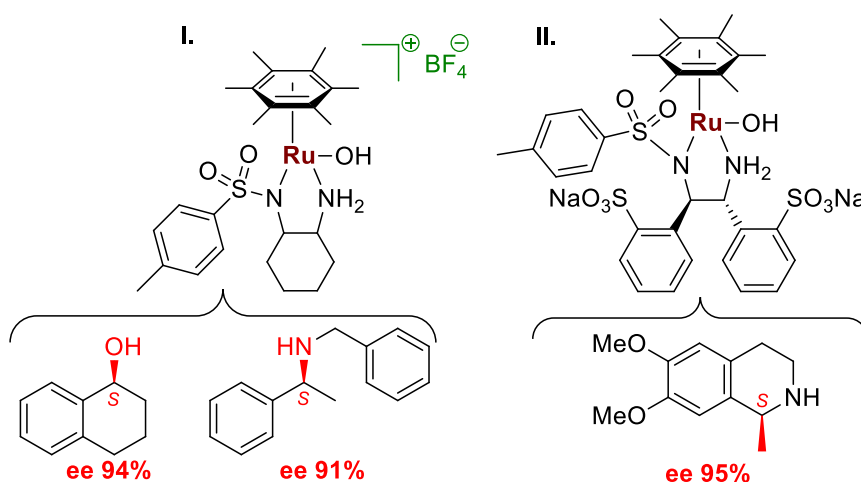
A fenti kutatók előállították és acetofenon-származékok enantioszelektív transzfer hidrogénezésében kiemelkedő eredményekkel alkalmazták a *para*-toluol-szulfonil-1,2-difeniletán-1,2-diamin (TsDPEN) királis ligandum Ru komplexét. A C=O kötést HCOONa/Et₃N változó arányú elegyének jelenlétében 16 óra alatt redukálták, 90% feletti konverzióval (Konv) és 98%-ot meghaladó enantiomerfelesleggel (**7. ábra**) [24].



7. ábra Ru(II)-TsDPEN katalizátorral elért eredmények, ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében

A komplex szerkezetének változtatásával a kiindulási vegyületek és az alkalmazható reakciókörülmények skálája tovább bővíthető. Például az η⁶-arén gyűrű és az aminocsoport közt kialakított kapcsolat révén egy merevebb szerkezet érhető el, így a komplex HCOOH/Et₃N 5/2 elegyben további aktivitásjavulást mutatott ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében. A hatékonyság mellett azonban szem előtt kell tartani a folyamat környezeti terhelését is. A szerves oldószerek vízre történő cserélése, gazdasági és környezetvédelmi szempontokat figyelembe véve számos előnnyel járhat. Azonban a királis ligandumok, vagy akár a teljes komplex szerkezeti módosítása szükséges lehet ahhoz, hogy a katalizátor vízdoldhatóvá váljon [21]. Süss-Fink és munkatársai ionos komplexeket állított elő, melyek közül egy példát a **8. ábra** szemléltet (I.). Vízdoldható katalizátoraik vizsgálata során kiváló enantioszelektivitásokat értek el prokirális ketonok és iminek aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében [25,26]. A vizes közegű katalitikus rendszerek fejlesztése Deng és csoportja érdeklődését is felkeltette. Acetofenon származékok ATH-ét végezték el, vízben, HCOONa hidrogéndonorral, fázistranszfer katalizátor jelenlétében, mely során közel teljes konverziót és 90%-ot meghaladó ee-t értek el [27]. Noyori és munkatársai részletes

tanulmányuk során arra a következtetésre jutottak, hogy iminek transzfer hidrogénezése nem hajtható végre protikus oldószerekben, például MeOH-ban [28]. Ezt sikeresen cáfolta meg a **8. ábrán (II.)** látható komplex, mely nem csak ketonok, de iminek redukciójában is jó eredményekkel alkalmazható. Az elérhető enantioszelektivitás felületaktív anyagok jelenlétében növelhető [29].

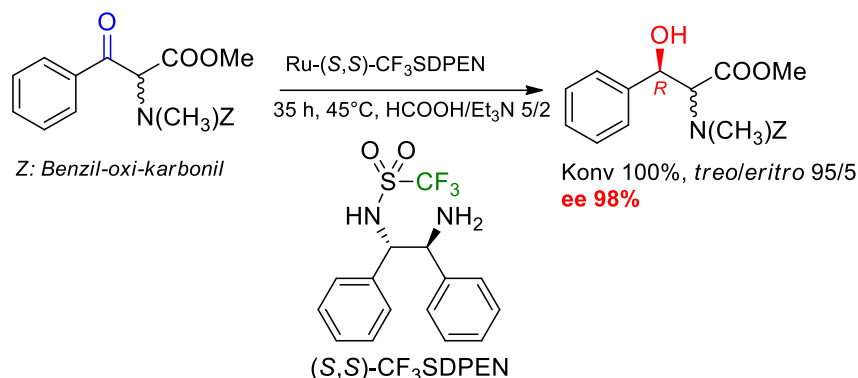


8. ábra Vízoldható Ru(II)-komplexek és az alkalmazásukkal nyerhető királis vegyületek

Xiao és kutatócsoportja kiemelkedő eredményeket ért el diamin-származék vagy amino-alkohol bidenát ligandummal képzett Ru komplexek által katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezésben. A vízben végrehajtott reakciók kiváló enantioszelektivitást adtak, sok esetben teljes konverzióval, akár 1 óra alatt. A változatos ligandumok sorozatai mellett HCOONa biztosította a hidrogént a redukcióhoz, mely tovább növeli a folyamat környezetkímélő jellegét [30,31]. Tanulmányuk azért is fontos, mert a Noyori-Ikariya-féle Ru(II)-TsDPEN komplexet további szerkezeti módosítás nélkül is sikeresen alkalmazták vizes közegű reakcióban. Nem csak acetofenon-származékok transzfer hidrogénezésére tértek ki, a királis termékek közt megtalálhatunk biciklusos alkoholokat is, mint például 1-tetralol vagy 1-indalol [31,32].

Az aminoalkoholok gyakorlati jelentőségének tükrében a nitrogéntartalmú prokirális ketonok ATH-e is hangsúlyos volt a kutatások során, melyekben a Ru-komplexek ígéretes eredményeket adtak. Mioskowski és kutatócsoportja a Noyori-Ikariya-komplexek szerkezetének hatását vizsgálta racém *treo*-β-keto-α-aminosav-származékok transzfer hidrogénezésében. Munkájukban kitértek a katalizátor szerkezeti módosításaival elérhető reakciósebesség, enantioszelektivitás, és *treo/eritro* arány

tanulmányozására. A **9. ábrán** látható tesztreakció során referenciakatalizátorként a Ru(II)-(S,S)-TsDPEN komplexet alkalmazták. A választott körülmények közt 72 óra alatt a kiindulási anyag 80%-a alakult át és 95/5 *treo/erito* arányt állapítottak meg. Emellett a reakció enantioszelektívnek is bizonyult, 94%-ban az (*R*)-alkoholt kapták. A Noyori-Ikariya-komplex eredményeihez képest javulást tapasztaltak a trifluormetil-szulfonil származékokkal (**9. ábra**) [33].

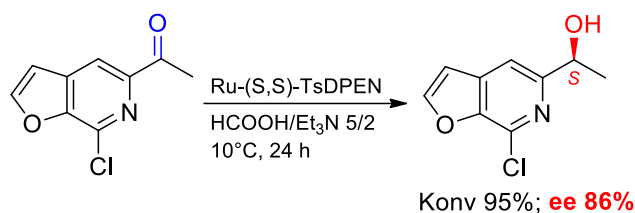


9. ábra *treo*-β-keto-α-aminosav-származék transzfer hidrogénezése módosított Noyori-Ikariya ligandummal

Ikariya és munkatársai az alifás láncon nitrogéntartalmú csoportokkal rendelkező acetofenon-származékok Ru(II)-(S,S)-TsDPEN katalizált ATH-ét vizsgálta HCOOH/Et₃N donor alkalmazásával. Eredményeik alapján megfigyelhető, hogy a funkciós csoport minősége jelentősen befolyásolta a reakciót. Míg a ciano-származék teljes konverzióval és kiváló enantioszelektivitással redukálható, az azido- és nitro-szubsztituált vegyületek átalakulásának mértéke hasonló körülmények közt elmaradt az előbbtől [24].

Az N-heterociklust tartalmazó optikailag tiszta alkoholok fontos kulcsvegyületek, hiszen nem csak gyógyszeripari intermedierek lehetnek, hanem aszimmetrikus katalitikus reakciók során kiváló ligandumoknak bizonyultak [34,35]. Természetesen Ikariya és csoportja részletes vizsgálatait során ezekre a molekulákra is kitért. Acetil-piridinek transzfer hidrogénezésében is alkalmazták a Ru(II)-(S,S)-TsDPEN királis komplexet, HCOOH/Et₃N 5/2 hidrogéndonor használatával [30,36,37]. A szobahőmérsékletű reakciókban 2-, 3-, valamint 4-acetil-piridin is kiváló eredményekkel redukálható. 2-acetil-piridin reakcióját elvégezték 50°C-on is, mely során mindössze 78%-os enantiomerfelesleget és gyenge, 14%-os konverziót értek el. A katalizátor aktivitáscsökkenését a magasabb hőmérsékleten bekövetkező degradációjának tulajdonították. Feltételezhető, hogy a termékként kapott 1-piridil-etanol a komplexben

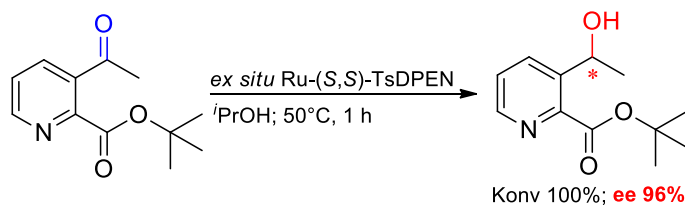
található diamin-ligandum helyére lépett, így a katalizátor inaktívvá vált. Az acetil-piridin-származékok szerkezete jelentősen befolyásolta a reakció kimenetelét. Az alifás csoport metilről etilre vagy aromás ciklusra történő módosítása, nagymértékben csökkentette az elért ee-t. Azonban, ha az N-heteroaromás csoport egy elektronszívó szubsztituenst tartalmaz, megfelelő körülmények közt teljes konverzió és 86%-os enantiomertöbbslet érhető el (**10. ábra**). Ez kiemelkedő előrelépés, hiszen a termékként kapott alkohol egy lehetséges HIV-vírus elleni gyógyszer szintézisének fontos köztiterméke [36].



10. ábra Acetil-piridin-származék aszimmetrikus transzfer hidrogénezése gyógyszer-szintézis szempontjából fontos optikailag aktív alkohollá

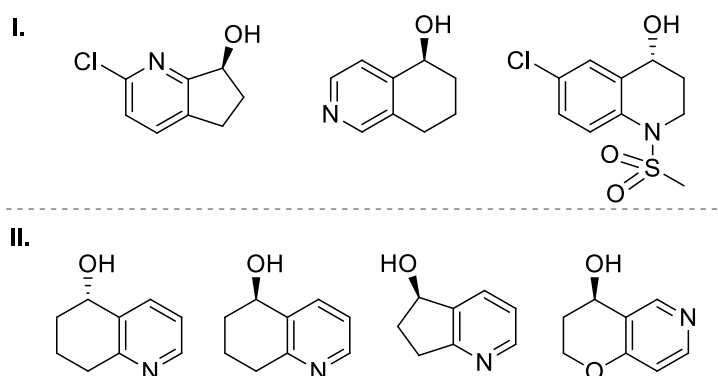
Noyori, Ikariya és Murata 2006-ban megjelent tanulmánya a TsDPEN ligandummal képzett komplex alkalmazhatóságának sokszínűségét elemzi. Munkájuk során szintén kitértek acetil-piridin-származékok ATH-ére, azonban a reakciókat *i*PrOH hidrogéndonorral hajtották végre. Kiemelkedő eredményeket értek el 2,6-diacetil-piridinnel, melyet 100%-ban alakítottak át diollá, az (*S,S*)-konfigurációjú termék 99%-os enantiomerfelesleggel állítható elő [37].

Az eddigiekben leírt kiindulási vegyületekkel elért eredmények alapján további, hasonló szerkezetű molekula transzfer hidrogénezését végezték el Ru(II)-TsDPEN komplex alkalmazásával. 3-Acetil-piridin-2-karboxilát ATH-ét nem csak *in situ*, hanem előre előállított katalizátorral is végrehajtották, mellyel mindössze 1 óra elegendő volt a keton 100%-os átalakulásához és akár 96%-os ee is elérhető (**11. ábra**).



11. ábra 3-Acetil-piridin-2-karboxilát ATH-e előre előállított Ru(II)-(*S,S*)-TsDPEN ligandum alkalmazásával

Az előzőekben leírt N-tartalmú kiindulási ketonok közös jellemzője, hogy a nitrogén a telítetlen ciklus tagja, míg a karbonil szén nem része gyűrűnek, nyílt szénláncon helyezkedik el. Azok az N-heterociklusos ketonok, melyekben a karbonil szén akár karbo-, akár heterociklus tagja keveset vizsgált vegyületcsaládok az ATH-ek körében. Ezek redukcióját elsősorban enzimatis úton hajtják végre. Wang és kutatócsoportja különböző szerkezetű ketonok enzimkatalizált redukcióját végezte el, melyek közül tanulmányunkat tekintve a tetrahydro-(izo)kinolin- és ciklopenta[b]piridin-vázal rendelkező származékok jelentősek (**12. ábra I.**). Az enzimatis reakciókra jellemző kiemelkedő ee érhető el mind az aromás, mind az alifás heterociklust tartalmazó vegyületek esetén [38]. Piridilgyűrűvel rendelkező ciklusos ketonok Noyori-Ikariya-féle királis komplex által katalizált ATH-ét ezidáig csak egy 2013-ban közzétett szabadalomban írták le. A **12. ábrán (II.)** látható molekulákat HCOOH/Et₃N 5/2 azeotróp elegy jelenlétében, kiváló konverzióval sikerült előállítaniuk, minden esetben optikailag tiszta alkoholt kapva [39].



12. ábra Enzimatis folyamatokban (I.) és szabadalom alapján Ru(II)-TsDPEN katalizált ATH-ben (II.) előállított királis, N-tartalmú, ciklusos alkoholok

2.1.3. Az aszimmetrikus transzfer hidrogénezés reakciómechanizmusa

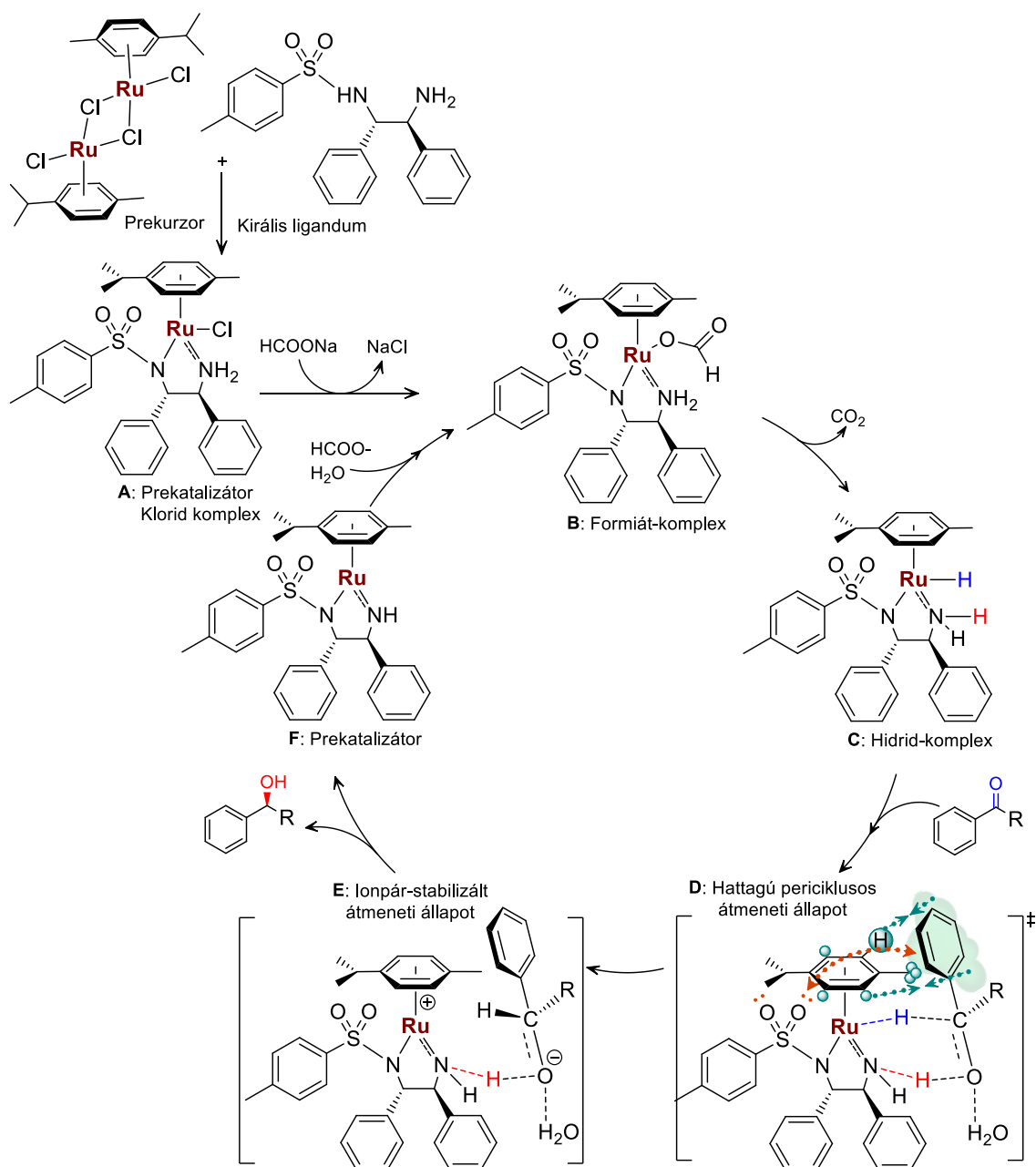
Amint a fentiekben láthattuk, a transzfer hidrogénezések sokat vizsgált folyamatok, így nem meglepő, hogy reakciómechanizmusuk számos kutatócsoport érdeklődését felkeltette. Az ATH-ek során nagy sikerrel alkalmazott Ts-DPEN ligandummal képzett, félszendvics szerkezetű Ru-komplex vizsgálata tökéletes kiindulópont a rendszer megismerésének érdekében. Noyori, Ikariya és munkatársaik koncertikus reakciómechanizmust feltételeztek, mely során a keton koordinációjával egy hattagú periciklus alakul ki, ahol a hidrid és a hidrogén átadása egyidejűleg megy

végbe [40]. A komplex működése hasonló abban az esetben is, ha a királis ligandumot nem tozilamid kapcsolja a központi fématomhoz, hanem OH-csoporton keresztül alakít ki kölcsönhatást [41]. A 18 elektronos komplexben a Ru biztosítja a hidridet, míg a protont a királis ligandum aminocsoportja szolgáltatja. A koncertikus reakciómechanizmust kvantumkémiaili számításokkal és kinetikus izotóphatás (KIH) vizsgálatokkal is alátámasztották [42,43]. A koncertikus reakciók definíció szerint olyan folyamatok, melyekben a kötés felhasadása és az új kötés kialakulása egy lépésben, egyidejűleg történik meg. A reakciók során gyorsan végbemenő, egymást követő lépések azonban könnyen koncertikus mechanizmusnak észlelhetők, ha a vizsgálati módszer lassabb detektálásra képes, mint a reakciólépések sebessége. A Casey és kutatócsoportja által alkalmazott, NMR spektroszkópiával követett KIH vizsgálatok [42] során a detektálás sebessége elmaradt a reakciólépésekéhez képest, mivel ez egy lassú spektroszkópiaili módszer, valamint a H/D csere és a kvantum alagúthatások befolyásolják a megfigyelt KIH-t [44], így következtetéseik nem tekinthetők bizonyítottaknak.

Napjainkra egyre több elméleti és kísérleti tanulmány cáfolta a reakció korábban elfogadott mechanizmusát. A kezdeti számításokat gázfázisú reakciókon végezték el, azonban az oldószer szerepe nem elhanyagolható a folyamatok során. Ennek tükrében végzett modellezést Meijer és Handgraaf, mely során arra a következtetésre jutottak, hogy a gázfázisban koncertikusnak vélt reakció metanolban szekvenciális [45]. Xiao és munkatársai ¹PrOH-ban és vízben végzett reakciók alapján következtettek a mechanizmusra. A folyamatot mindkét esetben többlépésesnek határozták meg, mely során kialakul a prekatalizátor, a formiát-intermedier, a hidrid-komplex és a koordinatíván telített komplex, majd külön lépésben végbemegy a hidrid és a proton átadása. A két módszer közt azonban eltérést is tapasztaltak, miszerint víz jelenlétében gyorsabban végbement a reakció, mely szintén nem jellemző a koncertikus folyamatokra. Eredményeik alapján a vizes közegű reakció sebességmeghatározó lépése is kérdésessé vált, hiszen a vízben gyorsabban végbemenő folyamat arra enged következtetni, hogy ebben az esetben nem a hidrid, hanem a protonátadás a meghatározó. Ezt alátámasztotta az is, hogy a donor mennyisége nem volt hatással a folyamat sebességére. Ezenfelül feltételezték, hogy a víz a dekarboxilezési lépésben is részt vesz, segíti a prekatalizátor kialakulását, valamint stabilizálja a katalizátort [46].

Meijer és csoportja további vizsgálataiban szintén bizonyította a gázfázisú és vizes közegű ATH mechanizmusa közti különbségeket. Tanulmányukban periciklusos átmeneti állapotot figyeltek meg, azonban ebben csak a hidrid átadás megy végbe, ezt követően történik meg a protontranszfer, egy vízmolekula közreműködésével. Vizsgálataik alátámasztják az ionpár-stabilizált metoxid-átmeneti állapot jelenlétét, mely gázfázisban nem mutatható ki. Ezek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a hidridtranszfer lépést követően a karbonil oxigén elveszíti a hidrogén kötését a katalizátorral, anélkül, hogy megtörténne a protonátadás, mely az ionos metoxid állapothoz vezet, amit a vízzel kialakított hidrogén-hidak stabilizálnak [47]. Dub és Gordon munkája szintén alátámasztja az ionpár-stabilizált átmeneti állapotot keresztül végbemenő többlépéses mechanizmust [48]. Tanulmányukban kitértek az enantiodifferenciálás vizsgálatára is, mely során arra a következtetésre jutottak, hogy a diasztereomer átmeneti állapotok kialakulásában részt vesz az η^6 arén ligandum (például *para*-cimol: *p*-cim), mellyel az acetofenon π -elektronrendszere C-H $\cdots\pi$ kölcsönhatás révén stabilizálja az egyik diasztereomert, míg a másik kialakulását a TsDPEN ligandum -SO₂-csoportjában található oxigén szabad elektronpárja és a kiindulási keton aromás gyűrűjének taszítása akadályozza [48]. A diasztereomerek kialakulásának aránya jól látható az elért enantioszelektivitásokban, mivel a 99% feletti enantiomerfelesleg általában arra enged következtetni, hogy a mechanizmus során kinetikusan csak egy átmeneti állapot érhető el, melyeket a számos, katalizátor és a kiindulási anyag közt kialakuló, nem kovalens, vonzó, illetve taszító kölcsönhatás határoz meg [49]. Az η^6 arén ligandum és az -SO₂-csoport enantioszelektivitásban betöltött szerepét Dub és kutatócsoportja ezt követően megjelent tanulmányukban is alátámasztották [50].

A szakirodalom részletes áttekintése során számos ellentmondásos eredményt találhatunk, azonban az újabb tanulmányok többsége egymást alátámasztva állít fel egy lehetséges reakciómechanizmust. A kísérleti és elméleti eredményeket összevetve a reakció egyszerűsített végbemenetelét a **13. ábra** szemlélteti. Munkánk során a félszendvics-szerkezetű fémkomplexek által katalizált folyamatok általánosan elfogadott külső koordinációs szférájú mechanizmusát vettük alapul, azonban a kezdeti elképzelések koncertikus reakciójával szemben a szekvenciális folyamatot választottuk a fentiekben szemléltetett eredményeket figyelembe véve.



13. ábra Aril-alkil-keon aszimmetrikus transzfer hidrogenezése Ru(II)-TsDPEN katalizátorral, vízben

A prekursor-dimer és a királis ligandum kialakítja a prekatalizátor klorid komplexét (A), melyhez donort adva, kialakul az aktív hidrid-komplex (C). A példán a donor szerepét HCOONa tölti be, mely két lépésben, formiát-komplex (B) kialakulásán keresztül biztosítja a C aktív katalizátort, amihez a következőkben koordinálódik a kiindulási keon. A hattagú periciklusos átmeneti állapot (D) a sztereoselektivitásért felelős kölcsönhatások is láthatók. Az η^6 arén hidrogénjei és a keon aromás rendszere közti C-H $\cdots$ π vonzó kölcsönhatás stabilizálja az egyik diasztereomer átmeneti állapotot, míg a másik diasztereomer kialakulását gátolja a keon fenilgyűrűje és az -SO₂ nemkötő

elektronpárjai közti taszítás. A keton koordinációját a rendszerben található víz is segíti, hidrogén-hidak kialakításával. A hattagú átmeneti állapotban csak a hidrid átadása megy végbe, mely egy ionpár-stabilizált intermedierhez (**E**) vezet. Ebben az esetben is jelentős szerepet tölt be a vízzel kialakuló, stabilizáló hatású H-híd rendszer. Ezen a ponton egyes szakirodalmak szerint a hidrogént végül nem az NH_2 csoport, hanem a víz szolgáltatja. Munkánk során az általánosabban elfogadott, aminocsoportról történő protonátadást vettük figyelembe. A kapott alkohol eliminációja után megkapjuk a prekatalizátort (**F**), mely egy újabb donor molekula révén ismét kialakítja az aktív hidrid-komplext, ezzel a katalitikus ciklus bezárul.

2.2. Természetes eredetű, biokompatibilis kiralitásforrások

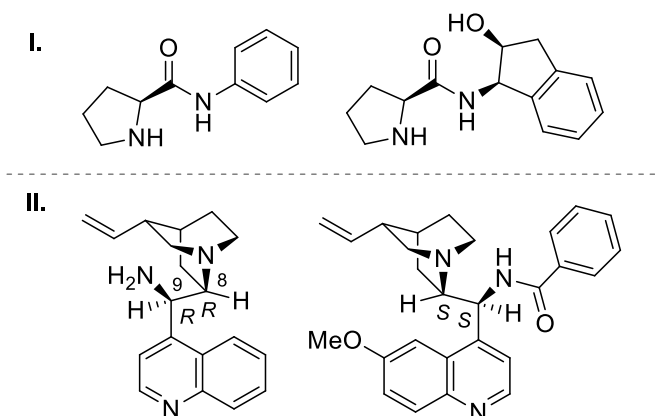
2.2.1. Természetes eredetű királis ligandumok aszimmetrikus hidrogénezésekben és transzfer hidrogénezésekben

Napjainkban a környezetvédelem egyre nagyobb hangsúlyt kap, így a gazdasági elvárások mellett a fenntarthatóság szempontjait is figyelembe kell venni a szintetikus kémiai folyamatok során. A környezetkímélő módszerek alapkövei a könnyen hozzáférhető, újrahasznosítható, zöld oldószerek, reakciókomponensek és katalizátorok használata, valamint a termékek egyszerű kinyerése [51]. A **2.1.2. alfejezetben** leírt vízzeloldható komplexek a legtöbb követelménynek megfelelnek, azonban a szintetikus ligandumok előállítási költségeit, valamint a folyamatok során felhasznált oldószereket és keletkező melléktermékeket is szem előtt kell tartani a katalitikus módszer teljes környezeti terhelésének szempontjából.

A természetes eredetű vegyületek közt számos királis molekula bizonyult potenciális ligandumnak aszimmetrikus katalitikus reakciókban, mely utat nyit a környezetkímélő folyamatok fejlesztése felé. Ezen vegyületek előnyei közt felsorolható a könnyű hozzáférhetőség, a biológiai lebomlóképeség, valamint rendelkeznek az aktív komplex kialakításához szükséges szerkezeti jellemzőkkel, ezáltal nem igényelnek jelentős átalakítást. Ilyen ligandumok lehetnek az aminosavak és származékaik (**14. ábra I.**). Zouiouche és kutatócsoportja prolin-savamidok hatásosságát vizsgálta, ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében. Acetofenon-származékok, változatos szerkezetű ketonok és diketonok vizes közegű ATH-ében, $[\text{Ru}(p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$

prekatalizátorral *in situ* kialakított L-prolinamid-származékok komplexei aktívnak bizonyultak HCOONa jelenlétében, azonban az elért ee 90% alatt maradt [51,52].

A cinkona alkaloidok könnyű elérhetőségük, szerkezetük, valami sztereokémiai változatosságuk révén kiválóan alkalmazhatók sztereoszelektív katalitikus folyamatok széles skálájában, így Wei és munkatársai átmenetifémekkel képzett komplexeiket vizsgálták. Az általuk alkalmazott ligandum sorozatból több is rendelkezik a TsDPEN-re jellemző 1,2-diamin szerkezettel, mely lehetővé teszi az aktív komplexek kialakulását a választott Rh és Ir központi fématommal (**14. ábra II.**). Az így kapott katalizátorok kiválóan alkalmazhatók acetofenon-származékok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésére, *i*PrOH-ban, mely nem csak az oldószer, hanem a hidrogéndonor szerepét is betölti [53].



14. ábra Acetofenon-származékok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében használt természetes eredetű ligandumok; L-prolinamid-származékok (I.) és cinkona alkaloidok származékai (II.)

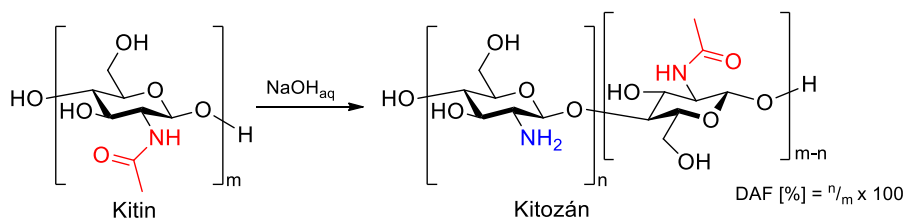
2.2.2. Kitozán alkalmazása környezetkímélő folyamatokban

A tengeri állatok számos nemzet alapvető élelmiszerei közt szerepelnek, azonban a feldolgozott anyag mindössze 20-30%-a alkalmas fogyasztásra, így számottevő mennyiségű hulladék képződik a folyamatok során. A keletkező melléktermékek lassan bomlanak le, ami nem csak tárolási nehézséget okoz, de komoly egészség- és környezetkárosító hatású a rothadás során képződő anyagok révén. A tengeri ízeltlábúak váza korlátlan kitinforrást biztosít [54,55], mely poliszacharid felhasználási területei igen szerteágazóak az iparban és a gyógyászatban [6,56], mindamellett, hogy kiindulási anyagként szolgál a nem-szteroid gyulladáscsökkentő készítményekben használható D-

glukózamin előállításához [57,58]. A kitin dezacilezésével az ipar és a gyógyászat számára fontos polimer, a kitozán is előállítható.

Az elmúlt közel fél évszázadban a kitozán jelentősége igen megnőtt. Az orvosi biológiai felhasználások közt szerepel sebészi varróanyagokban, kötszerekben való alkalmazása, antibakteriális és antimikrobiális tulajdonságai révén elősegíti a sebgyógyulást, valamint rostos és hidrofil szerkezetének köszönhető koleszterin- és súlycsökkentő hatása miatt is előszeretettel alkalmazzák. A hatóanyagbeviteli módszerekben szintén jelentős szerepet kap, mindamellett, hogy szövettechnikai alkalmazása is egyre széleskörűbb, kiterjedhet akár mozgásszervi, porc-, máj- és idegszövetek regenerálására, pótlására [59,60]. A gyógyászati felhasználás mellett az ipar számára is fontos, hiszen szabad aminos csoportjainak köszönhetően kiváló komplexképző tulajdonságú, így a nehézfém szennyezések csökkentésére nagy sikerrel alkalmazható [6]. Érdemes megemlíteni, hogy kitozán-nanoszálak segítségével szűrők, féláteresztő membránok, ruházat készíthető, de a mindennapokban is találkozhatunk vele, mint ehető filmréteg, vagy környezetkímélő élelmiszer csomagolás [61].

Ez az értékes biopolimer kitin savas hidrolízisével is kinyerhető [62,63], a bázikus dezacilezése vízben (**15. ábra**) azonban sokkal hatékonyabbnak bizonyult [59,61,64-67].

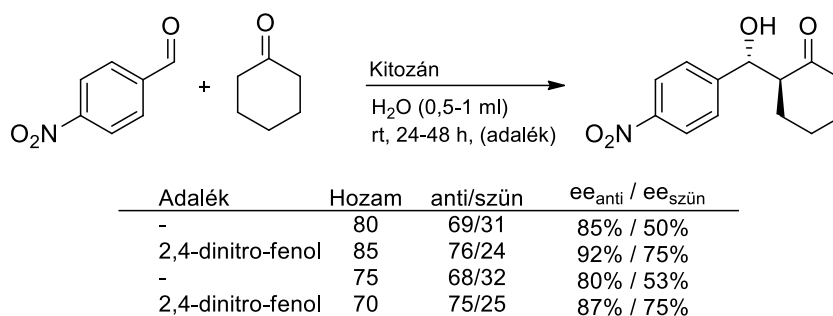


15. ábra Kitozán előállítása kitin lúgos hidrolízisével

A reakciókörülmények nagymértékben befolyásolhatják a kapott termékpolimer tulajdonságait, mint például a dezacilezettségi fokot (DAF), átlagos molekulatömeget (MT), és a kristályossági fokot (Xcr). Ezek vizsgálatára analitikai módszerek széles skálája alkalmazható. A DAF, melytől jelentősen függenek a polimer biológiai és fizikai-kémiai tulajdonságai, például mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR), infravörös-spektroszkópia (IR), valamint UV-látható spektroszkópia (UV-Vis) segítségével határozható meg [60,68]. A kapott polimer molekulatömege függ a kiindulási kitin minőségétől, valamint a DAF mértékével csökken [68]. Ezek alapján látható, hogy a

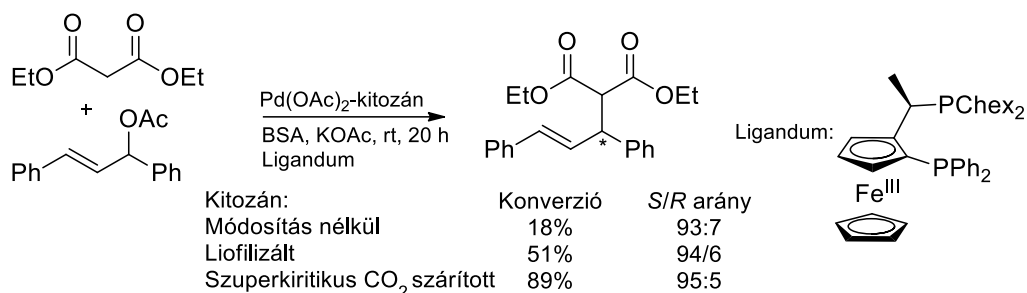
„kitin” és „kitozán” megnevezések nem egy-egy, adott szerkezettel jellemezhető molekulát jelölnek. Ezek a gyűjtőnevek az *N*-acetil-D-glükózamin és a D-glükózamin egységekből változatos arányban felépülő poliszacharidokat fedik le.

A rendelkezésre álló nagy mennyiségű biokompatibilis, változatos kitozánok előnyös szerkezeti tulajdonságai lehetőséget kínálnak környezetkímélő, fenntartható katalitikus folyamatok fejlesztésére. Az elmúlt évtizedekben a kitozán a zöldkémiai kutatások középpontjába került. Heterogén katalizátorok kialakítása során ez a biopolimer ígéretes hordozó lehet [69]. Származékainak katalitikus jelentősége és széleskörű használata számos folyamatban már jól ismert [70]. Funkcionalizált kitozánokat, komplexeiket változatos reakciókban, prolinamidokkal és cinkona alkaloidokkal kialakított származékait számos organokatalitikus folyamatban alkalmazták, sok esetben kiváló sztereodifferenciálást érve el [71-74]. Azonban a kitozán önmagában is megállja a helyét, mint királis organokatalizátor. Ciklohexanon és *para*-nitro-benzaldehid vizes közegű aldol reakciójában jó hozamokat értek el. A termék *anti*/*szün* aránya, valamint a kapott ee további, nem királis adalék hozzáadásával javítható, emellett a szükséges reakcióidő is rövidebb volt 2,4-dinitro-fenol jelenlétében (16. ábra) [75].



16. ábra Kitozán alkalmazása aszimmetrikus organokatalitikus aldol reakcióban

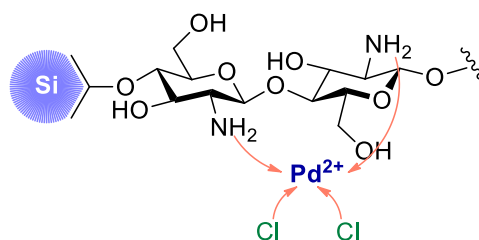
Ahogy azt az ipari felhasználások során említett nehézfémzennyezés-csökkentés példáján láthattuk, a kitozán és származékai kiválóan alkalmasak fémkomplexek kialakítására, melyek katalizátorként alkalmazhatók szén-szén és szén-heteroatom kapcsolási reakciókban, oxidációs és hidrogénezési folyamatokban, cikloaddíciókban [6,76]. Kitozánra kötött Pd katalizátorral, további királis ligandum hozzáadásával, jó eredményekkel hajtható végre aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezés. A 17. ábrán látható reakció során kitértek a kitozán minőségének vizsgálatára is.



17. ábra Aszimmetrikus allil-helyzetű alkilálás, kitozánra kötött Pd katalizátorral (BSA: szarvasmarhaszérum albumin – bovine serum albumin, Chex: ciklohexán, Ac: acetyl)

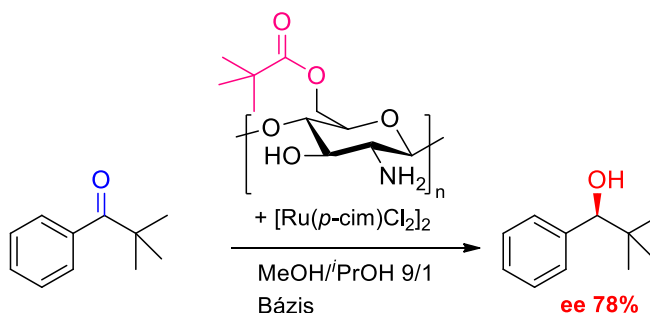
Összehasonlítva a feldolgozás nélkül alkalmazott polimert, a liofilizált, valamint a szuperkritikus szén-dioxidban való szárítással kapott anyagot, megfigyelték a poliszacharid pórusos szerkezetének és megnövekedett felületének pozitív hatását a konverzióra. Az enantiodifferenciálást azonban ez nem befolyásolta jelentősen. Ezekben a reakciókban további ligandumokat adtak a katalitikus rendszerhez, a kitozán elsősorban a hordozó szerepét töltötte be [6].

Prokirális ketonok aszimmetrikus hidrogénezésére számos fém-kitozán (Pd, Rh, Pt-Fe, Ni-Fe) komplexet kötöttek szilika vagy magnézium-oxid hordozóra, melyek a szakirodalomban leírtak alapján aktív, kiváló ee-t biztosító, újra felhasználható katalizátorokként alkalmazhatók [77]. Azonban ezek az eredmények az optikai hozam bizonytalan meghatározása miatt megkérdőjelezhetők, valamint a reprodukálhatóság is bizonytalan [78-81]. Szintén szilika-Pd-kitozán katalizátort (**18. ábra**) vizsgált Zhang és kutatócsoportja acetofenon transzfer hidrogénezésében, mely során kitértek a Pd és a donor mennyiségének, az oldószer tulajdonságainak és a hőmérséklet változtatásának hatásaira. A legjobb eredményeket etanolban (EtOH) érték el, HCOONa vagy HCOONH₄ alkalmazásával, 80°C-on. Bár ilyen körülmények közt az enantiodifferenciálás megfelelő volt (ee <70%), a legjobb esetben is mindössze 1,2%-os konverziót értek el [82].



18. ábra Szilika hordozón rögzített Pd-kitozán katalizátor

A kitozán szerkezeti módosításával, funkcionálisálásával kísérlete meg Gagnon és munkatársai a ligandum hatékonyságát megnövelni. A 2,2-dimetil-propánsavval módosított biopolimer $[\text{Ru}(p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$ prekuzorral képzett komplexét alkalmazták, alifás ketonok és acetofenon származékok-transzfer hidrogénezésében, kitérve a fenilgyűrűn található funkciós csoportok hatásának vizsgálatára. Megfigyelték, hogy a fenil-alkil-ketonok esetében az alifás rész növelése negatív hatással van a konverzióra és az enantioszelektivitásra, azonban a *tert*-butil-fenil-keton transzfer hidrogénezésében jó, 78%-os enantiomerfelesleget értek el (**19. ábra**). A méréseket 25°C-on végezték, MeOH/*i*PrOH 9/1 elegyben, különböző bázisokat használva [83]. Fontos megjegyezni, hogy munkánk kezdetéig kitozán-komplexek használatával ezek voltak a legjobb közölt eredmények. Acetofenon transzfer hidrogénezésében alkalmaztak továbbá Ru(II)-(kitozán-sztearát) komplexet, tetrahidrofuran vizes vagy izopropanolos elegyében, HCOONa vagy *i*PrOH hidrogéndonorral, azonban nem értek el kimagasló eredményeket (ee max 60%) [84].



19. ábra Kitozán-származék alkalmazása királis ligandumként ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében

2.3. Környezetkímélő rendszerek – alternatív energiaközlési módszerek

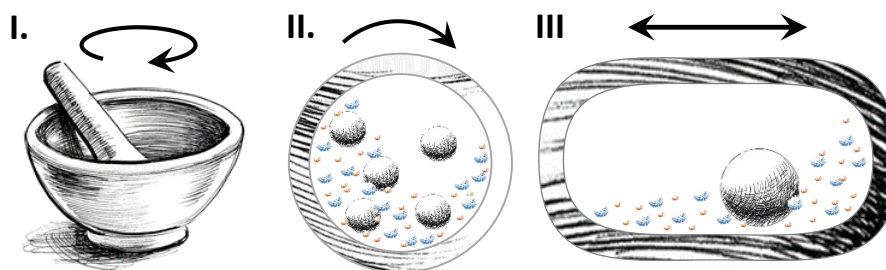
Az 1990-es években a zöldkémia előretörésének köszönhetően a szintézisek környezettudatos kivitelezése előtérbe került, melyhez a módszerek módosítására, újragondolására volt szükség. Az ATH-ben donorként használt HCOONa gazdasági előnyei mellett fontos megjegyezni, hogy a reakcióban való részvétele során nem keletkezik veszélyes melléktermék, mindemellett a folyamat könnyen kontrollálható és enyhe körülmények között végrehajtható [85]. A vizes közegű reakciók kiemelkedő jelentőségűek az ATH-ek közt is. Számos acetofenon-származék redukcióját végezték el

vízben, Ru(II)-TsDPEN királis katalizátor alkalmazásával, HCOONa hidrogéndonor jelenlétében, mely során pár óra alatt jó eredmények érhetők el [32]. Xiao és kutatócsoportja részletesen vizsgálta a vizes közegű transzfer hidrogénezéseket, mely során leírták, hogy a víz részt vesz a reakció gyorsításában, megkönnyíti a termék elválasztását a katalizátortól, kiválóan oldja a donorként használt formiátot, biztosítja a folyamat pH kontrollját, valamint stabilizálja az aktív katalizátort. Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy a vizes közegű ATH a „vízen” és nem vízben megy végbe, ami fokozott reakciósebességhez vezet a külön fázist alkotó keton nagyobb koncentrációja miatt [32,85].

A környezetkímélő rendszerek kialakításához további lehetőségeket biztosítanak az alternatív energiaközlési módszerek [86,87]. Ez utóbbiak közül a mikrohullám, vagy ultrahang által indukált reakciók, valamint a mechanokémiai megvalósítások már beépültek a gyógyszeripari eljárások eszköztárába. Királis katalizátorok alkalmazása alternatív energiaközléssel végrehajtott folyamatokban hozzájárulhat az aszimmetrikus, szintetikus reakciók fenntarthatóságához és hatékonyságához egyaránt [86].

2.3.1. Mechanokémiai rendszerek jellemzői

A mechanikai energiaközléssel véghezvitt folyamatok egyre elterjedtebbé válnak hatékony és széleskörű alkalmazhatóságuk, valamint minimális oldószerigényük miatt [88]. Definíció szerint azokat a folyamatokat soroljuk a mechanokémiai reakciók közé, melyek lejátszódását közvetlen mechanikai energia elnyelése indukálja. Ez kivitelezhető kézi őrléssel (**20. ábra I.**), azonban a gépi megoldások nagyobb hangsúlyt kapnak, tekintve, hogy gyorsabb és hatékonyabb módszerek, melyek során az energia mértéke és eloszlása egyenletesebb. A bolygóműves malomban, mely sematikus rajza a **20. ábrán** látható (**II.**), a reaktor körkörös mozgása révén fellépő centrifugális erő következtében kialakuló súrlódás és ütközés biztosítja a szükséges energiát. Ezzel szemben a keverőmalmok horizontális irányú mozgást végeznek (**20. ábra III.**), így elsősorban az őrlőgolyók, az edény fala és a reaktánsok folyamatos ütközése indukálja a reakciót.



20. ábra Mechanikai aktiválás I.: mozsárban, II.: bolygóműves malomban, III.: keverőmalomban

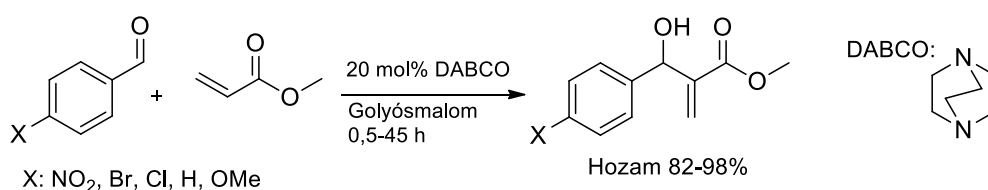
A mechanokémiai folyamatok növekvő jelentősége széleskörű alkalmazhatóságuknak köszönhető. Előnyös tulajdonságaik közt fontos felsorolni, hogy nem igényelnek bonyolult eszközöket, valamint a reakcióidő akár töredékére csökkenthető, a hagyományos kevertetett folyamatokhoz képest. Sok esetben a reakciókban oldószer alkalmazása sem szükséges.

A mechanokémiai folyamatok közül azonban nem mindegyik oldószermentes, a rendszerhez kis mennyiségű folyadék hozzáadása gyakran igen fontos az energia közvetítése szempontjából. Ezeket a reakciókat folyadék által segített őrlésnek (LAG: liquid assisted grinding) definiálja a szakirodalom [88]. A reakciókörülmények széles skálája optimalizálható, mint például a rázási idő vagy frekvencia, az őrlőgolyók mérete és anyaga, így kiválóan alkalmazható változatos szerves szintetikus folyamatokban [89].

2.3.2. Mechanikai energiaközlés a szintetikus kémiában

Környezetvédelmi szempontból számos előnnyel rendelkeznek a mechanokémiai rendszerek. Ezen módszerek ötvözése a katalitikus reakciókkal a szintetikus folyamatok fenntarthatóságának ugrásszerű fejlődéséhez vezethet [86]. A kezdetekben sikerrel hajtottak végre szén-szén és szén-heteroatom kapcsolási, valamint kondenzációs reakciókat őrlőmalomban [8,90]. Az első mechanokémiai Sonogashira reakciót Mack és kutatócsoportja végezte, nagysebességű vibrációs malomban. A Pd-katalizált reakció során aril-halogenideket reagáltattak fenil- vagy trimetil-szilil- acetilénnel. A katalitikus ciklus végrehajtásához szükséges a réz jelenléte, melyet CuI hozzáadásával biztosítottak (Konv 95%). Kísérleteik azért is érdekesek, mivel munkájuk során elvégezték a reakciót CuI adalék nélkül, így gyenge, 39%-os konverziót kaptak, azonban réz őrlőedényt és őrlőgolyókat alkalmazva 83%-os átalakulást figyeltek meg, azonos körülmények közt. Ez volt az első eset, ami bizonyította, hogy az őrlőközeg is részt vehet a reakciókban [91].

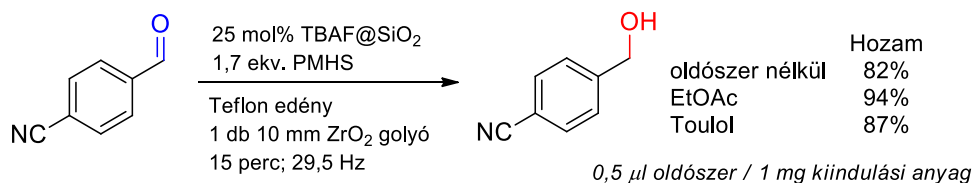
Az előző alfejezetben már említésre került a golyósmalomban végrehajtott reakciók előnyeit tekintve, a nagymértékben lecsökkentett reakcióidő. Erre kiváló példa a hagyományos kevertetéssel napok, vagy akár hetek alatt végrehajtott Morita-Baylis-Hillman reakció. Mack és Shumba tercier aminokat alkalmazott a reakció mechanokémiai kivitelezése során, melyek közül az 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktán (DABCO) bizonyult a leghatékonyabbnak. Ezzel a katalizátorral 4-nitro-benzaldehid reakciója metil-akriláttal 3-4 napot igényel (hozam 70-87%), ezzel szemben a mechanokémiai módszer alkalmazásával akár 98%-os hozam is elérhető, mindössze 30 perc alatt (**21. ábra**) [92].



21. ábra Mechanikai aktiválással végrehajtott Morita-Baylis-Hillman reakció

Természetesen a redukációs folyamatok is kiemelt figyelmet kaptak a mechanokémiai kutatások során [8,88-90,93,94]. Wang és munkatársai malonitril és 4-metil-anilin oldószermentes redukzív benzilezését hajtották végre golyósmalomban, Hantzsch észtert alkalmazva, mint redukálószer [95]. Ahogy azt korábban a Sonogashira-reakció példáján láthattuk, az őrlőedény és golyók anyagának helyes megválasztásával akár maga az őrlőközeg is részt vehet a reakciókban. Így járt el Sajiki és kutatócsoportja, mikor rozsdamentes acél őrlőgolyókat alkalmaztak azonos anyagú edényben, alkinek, alkének, haloarének, ketonok, azidok és nitroarének hidrogénezése és deuterálása során, vízből, alkánokból vagy dietil-éterből *in situ* fejlesztve a folyamat végrehajtásához szükséges hidrogént vagy deutériumot [96-98].

Ahogy a hagyományos kivitelezésnél, úgy a golyósmalomban is lehetséges molekuláris hidrogén helyett egy donor segítségével végrehajtani a reakciókat. Li és munkatársai karbonilvegyületek oldószermentes transzfer hidrogénezését végezte el poli(metil-hidrogén-sziloxán) (PMHS) hidrogéndonorral. A **22. ábrán** látható körülmények között, 4-formil-benzonitril reakciójában, teflon edényt és ZrO₂ golyót alkalmazva jó hozamot értek el, akár 15 perc alatt. További vizsgálataik során kimutatták, hogy minimális mennyiségű oldószer jelenlétében a hozam növelhető [99].

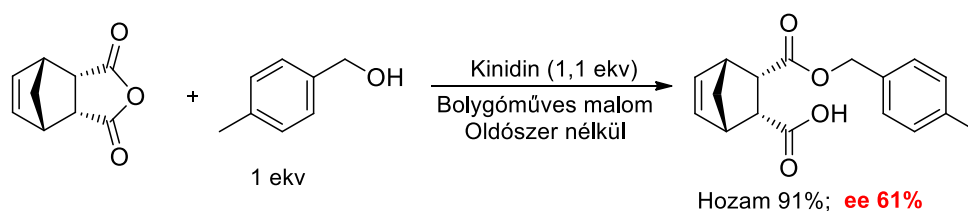


22. ábra Transzfer hidrogénezés malomban (TBAF: *terc-butil-ammónium-fluorid*)

Ezekon felül további transzfer hidrogénezési folyamatokat is végrehajtottak golyósmalomban, melyek közül érdemes kiemelni például a gyógyszerkémia számára fontos alapanyag, a fluoxetin előállításának redukciós lépését, amit sikerrel vittek véghez mechanokémiai energiaközléssel [100]. Ez a reakciótípus a LAG módszer vizsgálata során is helyet kapott. Štrukil és kutatócsoportja aromás nitrovegyületek Pd/C katalizált transzfer hidrogénezését hajtotta végre, HCOONa hidrogéndonorral, mechanokémiai aktiválást alkalmazva [93].

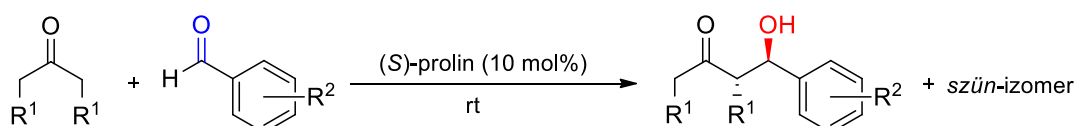
2.3.3. Aszimmetrikus reakciók golyósmalomban

A fentiek alapján látható, hogy számos szerves reakció kivitelezhető mechanikai energiaközléssel, így ezek a módszerek egyre elterjedtebbek a szintetikus kémiában. A mechanokémia előnyeit tekintve nem meglepő, hogy az aszimmetrikus katalitikus kutatások érdeklődését is felkeltette. Elsőként Bolm és kutatócsoportja vizsgált enantioszelektív mechanokémiai folyamatokat. *Mezo*-anhidridek gyűrűnyitása cinkona alkaloidok jelenlétében hagyományos körülmények közt, szerves oldószerben, szobahőmérsékleten 24-48 óra alatt játszódik le, akár 99%-os enantiomerfelesleget kapva. A ciklusos *mezo*-anhidrid reakciója 4-metil-benzil-alkohollal, bolygóműves malomban, kinidin jelenlétében, 4,2 Hz-es őrlési frekvencián, 24-36 óra alatt 91%-os konverzióval ment végbe, az elért enantiomertöbbség mindössze 61% volt (**23. ábra**). Ezek az eredmények hasonlóak a hagyományos reaktorban, magasabb hőmérsékleten végrehajtott reakciókban elért értékekhez. A mechanokémiai reakció során a túlmelegedés megelőzése érdekében időközönként szüneteltették az őrlést, azonban a hőmérséklet negatív hatása így is megfigyelhető volt. A mechanikai energiaközléssel történő kivitelezés előnye ebben az esetben az, hogy oldatfázisban 3 ekvivalens (ekv) nukleofilra volt szükség, míg malomban 1 ekv elegendő volt hasonló hozam eléréséhez [101].



23. ábra Kinidin-katalizált gyűrűnyitás bolygóműves malomban

A kezdeti sikerek tükrében következő lépésként (S)-prolin-katalizált intermolekuláris aldol reakció mechanokémiai megvalósítását tűzte ki célul a kutatócsoport. A ketonok és aldehidek közt lejátszódó folyamat sikeresnek bizonyult golyósmalomban, oldószermentes közegben, mely során főtermékként az *anti*-izomerek keletkeztek. Elvégezték a reakciókat hagyományos mágneses kevertetéssel is, melyek hasonlóan jó eredményeket adtak, azonban ehhez lényegesen hosszabb reakcióidőre volt szükség (**24. ábra**) [102].



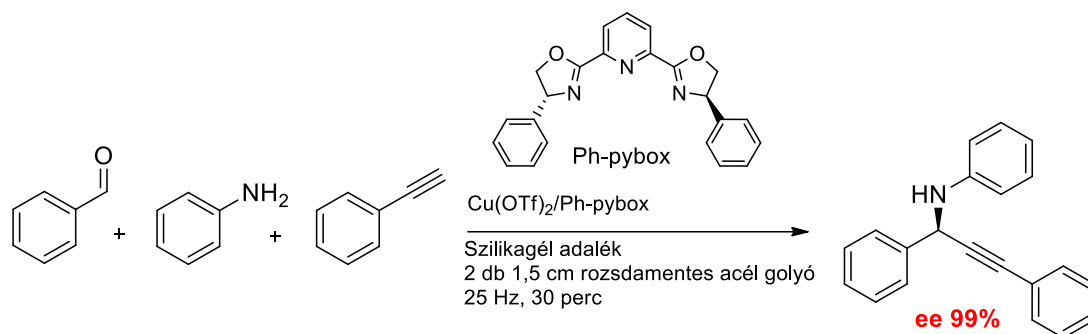
Termék	Módszer	Reakcióidő [h]	Hozam [%]	ee [%]
	a.)	5,5	99	94
	b.)	96	98	94
	a.)	7	97	97
	b.)	36	89	97

a.) golyósmalomban végrehajtva; b.) mágneses kevertetéssel kivitelezve

24. ábra (S)-prolin-katalizált intermolekuláris aldol reakció hagyományos és mechanokémiai módszerekkel

Ezeket a tanulmányokat követően az aszimmetrikus mechanokémiai aldol reakciók a kutatások középpontjába kerültek, de emellett egyéb enantioszelektív folyamat is kiemelt figyelmet kapott. Például az aszimmetrikus organokatalitikus Michael-addíciók tanulmányozását nem csak golyósmalomban, de mozsárban való őrléssel is sikerrel hajtották végre. Kiderült továbbá, hogy enantioszelektív Morita-Baylis-Hillman, anhidrid-gyűrűnyitási, imin alkilezési, valamint aminálási reakciók is

elvégezhető mechanokémiai energiaközlés segítségével [103]. Su és kutatócsoportja aldehidek, aminok és alkinek rézkatalizált háromkomponensű AAA-kcsolását hajtották végre oldószermentes őrléssel. A megfelelő körülmények közt akár 30 perc alatt közel teljes konverziót és 99%-os enantiomerfelesleget értek el (**25. ábra**) [104].



25. ábra Golyósmalomban végrehajtott rézkatalizált aszimmetrikus AAA-kapcsolás

A mechanokémiai aszimmetrikus katalitikus reakciók skáláján a β -keto-észterek fluorozása is megtalálható. A réz-komplex katalizátor kialakítására változatos szerkezetű ligandumokat állítottak elő. 1-indanon-2-karboxilát reakciójában akár 4 perc alatt 97%-os hozamot és kiváló enantioszelektivitást (ee 92%) értek el, oldószermentes körülmények között [105]. A mechanikai energiaközlés révén indukált, rézkatalizált aszimmetrikus reakciók közt indol-származékok és arilidén-malonátok Michael-típusú Friedel-Crafts alkilezését is vizsgálták. Az enantiomerek aránya a tanulmány során nem volt kimagasló, a legjobb eredményt pentafluoro-fenol adalék jelenlétében érték el, a megfelelő bisz(oxazolin)-típusú királis ligandum használatával (Konv 95%, ee 82%) [106].

Mack és kutatócsoportja a hőmérséklet hatását vizsgálta számos enantioszelektív reakció mechanokémiai kivitelezése során. Tanulmányukban arra a következtetésre jutottak, hogy akár 5°C változás befolyásolhatja mind a konverziót, mind az enantioszelektivitást. Az alkalmazott frekvencia szintén hatással van a reakció kimenetelére, mely elsősorban a nehezen keveredő rendszerekre jellemző. Erre vezették be az úgynevezett keveredési koefficiens, mely függ a reakciópartnerek reológiai tulajdonságaitól és az őrlőközeg minőségétől egyaránt. A reakciók optimalizálásához kulcsfontosságú ismerni, hogy a rendszert a hőmérséklet, vagy a keveredés korlátozza. Ez utóbbi finomhangolható a megfelelő őrlőközeg megválasztásával. Amennyiben nem ez jelenti a problémát és nem cél a reakció szelektív

végrehajtása, a hőmérséklet emelésével javítható a konverzió. Ehhez külső melegítés vagy több kisebb őrlőgolyó alkalmazása szükséges, mely során a súrlódás és az ütközés biztosítja a hőmérséklet növekedését. Ellentétes esetben, mikor a reakciósebesség megfelelő, de a szelektivitás gyenge, alacsony hőmérsékletű őrléssel érhetünk el jobb eredményeket, akár kevesebb golyó, vagy kisebb rázási frekvencia alkalmazásával [107].

Su és kutatócsoportja folyadék által segített őrlést (LAG) alkalmazva vizsgálta az aszimmetrikus kapcsolási reakciók sebességét és enantioszelektivitását. Munkájuk során sikeresen fejlesztettek ki egy rendszert, melyben indol-származékok gyors és enantioszelektív szintézise vált lehetővé [108]. A fent leírt reakciók mellett teret kaptak például az organokatalitikus dominó Mannich-reakciók, változatos mechanokémiai és mechanoenzimatis folyamatok, továbbá részletesen vizsgálták a golyósmalom által biztosított környezetkímélő lehetőségeket, enantioszelektív katalitikus szintézisek során [9,10,109-111].

A fentiek alapján jól látható, hogy a mechanokémiai aszimmetrikus katalitikus reakciók igen széles körben vizsgált folyamatok. A királis alkoholok gyógyszeripari fontossága előrevetítené ezek mechanikai energiaközlés révén történő előállítását, melyre ezidáig racém alkoholok golyósmalomban végrehajtott enzimatis kinetikus rezolválása az egyetlen példa [112]. A szakirodalom részletes áttekintését követően, a legjobb tudomásunk szerint, munkánk kezdetéig nem volt példa aszimmetrikus hidrogénezések vagy transzfer hidrogénezések mechanokémiai kivitelezésére.

2.4. CÉLKITŰZÉSEK

A doktori értekezésben bemutatásra kerülő munka elsődleges célja egy, gyakorlati szempontból is kiemelkedő jelentőségű szintetikus folyamat megvalósítása környezetkímélő keretek közt. Az optikailag tiszta királis alkoholok felhasználása széleskörű, így egyszerű, gyors és fenntartható előállításukra egyre növekszik az igény. Ez alapján munkánk központi reakciójának a prokirális ketonok enantioszelektív transzfer hidrogénezését választottuk. A környezetkímélő katalitikus rendszer fejlesztésének első lépéseként célul tűztük ki a hagyományos, mágneses kevertetésű reakciók vizes közegű kivitelezést, könnyen hozzáférhető, valamint a reakcióban káros melléktermék képződése nélkül résztvevő hidrogéndonorok alkalmazásával. A szakirodalomban vizsgált szintetikus ligandumok komplexképző tulajdonságaival a kitozán is rendelkezik, mely természetes biopolimer alkalmazása új utat nyithat a transzfer hidrogénezések fenntartható végrehajtása felé. Célunk volt a természetes eredetű poliszacharid módosítás nélküli alkalmazása, mint királis ligandum, a félszendvics szerkezetű, ruténium-komplex katalizátor kialakításában. A reakciókörülmények optimalizálására acetofenon és néhány származékának transzfer hidrogénezését választottuk. A sikerek tükrében további változatos szerkezetű ketonok reakcióját is terveztük elvégezni, melyek skálája magába foglalja a funkciós csoportok hatásának vizsgálata mellett, a karbo- és heterociklusos ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezését egyaránt.

A kitozánnal képzett ruténium-komplex szerkezetének és működési mechanizmusának ismerete elengedhetetlen a rendszer megfelelő fejlesztéséhez. Az előre előállított komplex IR, és az oldott katalizátor NMR spektrumai alapján szerettünk volna képet kapni a komplex szerkezetéről. A reakció során kialakuló kölcsönhatásokra az aszimmetrikus transzfer hidrogénezésekben kapott eredmények alapján terveztünk következtetni, majd ezeket oxidatív kinetikus rezolválás végrehajtásával szerettük volna alátámasztani.

A választott biopolimer szerkezete jelentősen befolyásolhatja a komplexképző tulajdonságait, valamint a kapott katalizátor aktivitását. Ennek vizsgálatára változatos reakciókörülmények közt terveztünk előállítani eltérő dezacilezettségi és kristályossági fokkal, valamint átlagos molekulatömeggel rendelkező kitozánokat, melyek analitikai

tanulmányozásához, a szakirodalom alapján, NMR, IR, UV-Vis, XRD és viszkozitásmérési vizsgálatokat választottunk. A kapott poliszacharidok jellemzőinek ismeretében célunk volt vizsgálni a polimer tulajdonságainak hatását az aszimmetrikus transzfer hidrogénezés és az oxidatív kinetikus rezolválás folyamatára.

A szakirodalom részletes áttekintése során arra lettünk figyelmesek, hogy bár az alternatív energiaközlési módszerek új utat nyitnak a fenntartható szintetikus folyamatok alkalmazására, a számos vizsgált egyszerű és aszimmetrikus reakció között nem szerepeltek a mechanokémiai enantioszelektív hidrogénezések és transzfer hidrogénezések. Ez alapján további céljaink közt szerepelt a Noyori-Ikariya-féle Ru(II)-TsDPEN, valamint a munkánk során vizsgálni kívánt Ru(II)-kitozán katalizátor alkalmazása golyósmalomban végrehajtott reakciók során. Ehhez első lépésként a rendelkezésünkre álló alternatív energiaközlési módszereket terveztük összehasonlítani a katalitikus folyamatban, majd a reakciókörülmények optimalizálását követően a hagyományos kevertetés során vizsgált prokirális ketonok mechanokémiai aszimmetrikus transzfer hidrogénezését kívántuk elvégezni. Természetesen a laboratóriumi léptékek mellett szerettünk volna kitérni a hagyományos és a golyósmalomban végrehajtott folyamatok gyakorlati alkalmazásának vizsgálatára is, mely tükrében, reményeink szerint, eredményeink széleskörű alkalmazására nyílik majd lehetőség, mind az alapkutatások, mind a szintetikus megvalósítások terén.

3. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

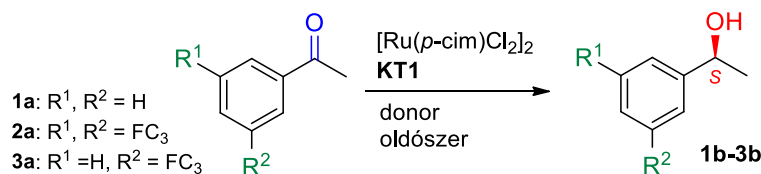
3.1. Ru(II)-kitozán katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezés

Az aszimmetrikus transzfer hidrogénezések kiváló lehetőséget biztosítanak optikailag tiszta alkoholok széles skálájának előállítására [21,30,31,85,113-115]. Az általunk tervezett vizes közegű, Ru(II)-kitozán komplex által katalizált rendszer kezdeti vizsgálataihoz és a reakciókörülmények optimalizálásához az irodalomban sokat tanulmányozott acetofenon és származékainak redukcióját választottuk. Ezt követően kiterjesztettük a vizsgált anyagok körét változatos prokirális ketonokra [S1,S2].

3.1.1. A reakciókörülmények optimalizálása

A reakciókörülmények optimalizálása során acetofenont (**1a**), 3',5'-bisz(trifluormetil)- (**2a**), valamint 3'-trifluormetil-acetofenont (**3a**) választottuk. A Ru(II)-kitozán katalizátor *in situ* előállításához kereskedelembe kapható, a forgalmazó szerint nagy átlagos molekulatömegű, minimum 75%-os dezacilezettségi fokú kitozánt (**KT1**) és [Ru(*p*-cim)Cl₂]₂ prekuzort alkalmaztunk. A környezetkímélő megvalósítás érdekében a kezdeti vizsgálatokhoz 1 cm³ vizet használtunk oldószernek, valamint nátrium-formiátot alkalmaztunk hidrogéndonorként. Az elegyeket szobahőmérsékleten 2 napig kevertettük, 1000 rpm (fordulat/perc) sebességgel. Az optimalizálás során az oldószer összetételének, a donor mennyiségének és minőségének vizsgálatát végeztük el, valamint előre előállított komplexet is alkalmaztunk (**1. táblázat**). Acetofenon vízben végrehajtott reakciójának eredményei jól mutatják, hogy a hidrogéndonor mennyiségének növelésével az enantioszelektivitás változatlan, a konverzió viszont javítható, akár teljes átalakulás is megfigyelhető 10 ekv HCOONa jelenlétében (No. 3). Azonban az ehhez szükséges donor mennyisége lecsökkenthető 5 ekv-re kis mennyiségű izopropanol hozzáadásával (H₂O/*i*PrOH 4/1), mely az enantioszelektivitásra is pozitív hatást gyakorolt, 89%-ban az (*S*)-enantiomer keletkezett (ee 78%, No. 4). A hozzáadott alkohol konverzióra és sztereoszelektivitásra megfigyelhető pozitív hatását jól mutatják a **2a** ATH-se során elért eredmények (No. 6, 7). Érdemes megjegyezni, hogy a vízben végrehajtott reakciók enantioszelektivitásai is megközelítették a szakirodalomban leírt, kitozán-származékok alkalmazásával kapott eredményeket. Az oldószer elegyben elért ee értékek egyedülállóan nagyok az eddig leírtakhoz viszonyítva [83,84].

1. táblázat Az oldószer és a hidrogéndonor hatásának vizsgálata az **1a**, **2a**, **3a** ketonok Ru(II)-**KT1** katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében^a



No.	Termék	Oldószer	Donor; mennyiség [ekv]	Konv ^b [%]	ee ^c [%]
1	1b	H ₂ O	HCOONa; 3	66	71
2	1b	H ₂ O	HCOONa; 5	87	71
3	1b	H ₂ O	HCOONa; 10	99	70
4	1b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOONa; 5	99; 92 ^d	78; 77^d
5 ^e	2b	H ₂ O	HCOONa; 5	8	73
6	2b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOONa; 5	62; 63 ^d	86; 85^d
7 ^e	2b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOONa; 5	90	86
8 ^e	2b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 3/2	HCOONa; 5	98	83
9 ^e	2b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 2/3	HCOONa; 5	99	83
10 ^e	2b	H ₂ O/EtOH 4/1	HCOONa; 5	40	79
11 ^e	2b	H ₂ O/MeOH 4/1	HCOONa; 5	25	73
12 ^e	2b	H ₂ O/DMF 4/1	HCOONa; 5	32	72
13	3b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOONa; 5	99; 98 ^d	85; 85^d
14	3b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOONa; 5 ^{f,g}	99	78
15	3b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOOK; 5	>99	85
16	3b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOONH ₄ ; 5	3	5
17	3b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOOH/Et ₃ N 5/2; 0,1 cm ³	3	4
18	3b	H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	KOH; 1 ^f	55	75

^a Reakciókörülmények: 0,00625 mmol [Ru(*p*-cim)Cl₂]₂, 2 mg **KT1** (5 mol% katalizátor), 1 cm³ oldószer, 0,25 mmol keton, szobahőmérséklet (rt, 24 ± 1°C), 46 h, 1000 rpm

^b GC-FID mérések alapján meghatározott konverzió

^c (S)-alkoholra vonatkozó enantiomerfelesleg, GC-FID mérések alapján

^d Előre előállított Ru(II)-**KT1** komplex alkalmazásával elért eredmény

^e Reakció idő: 70 h

^f Reakció hőmérséklet: 50°C

^g Reakcióidő: 22 h

Az ⁱPrOH arányának hatását **2a** 70 h alatt végrehajtott reakcióiban vizsgáltuk. Látható, hogy bár az alkohol arányának növelése a kiindulási anyag jobb oldódásának köszönhetően, pozitív hatással volt a konverzióra, az enantioszelektivitás csökkent, így a H₂O/ⁱPrOH 4/1 arányú elegyet találtuk optimálisnak (No. 7-9). Az alkalmazott alkoholok polaritásának növelése negatív hatással volt a reakcióra, akárcsak *N,N*-dimetil-formamid (DMF) hozzáadása (No. 10-12). Az hidrogéndonor hatását a fentiek alapján választott oldószerkeletben végeztük el, **3a** reakciójában. Míg a hangyasav Na és K sói hasonlóan kiemelkedő értékeket adtak (No. 13, 15), a Noyori és kutatócsoportja által végzett vizsgálatok során jó eredményeket biztosító HCOOH/Et₃N 5/2 azeotróp elegy használata (No 17.) [116-119], vagy ammónium-formiát használata (No.18.) valamint a kísérlet,

hogy erős bázis jelenlétében az oldószer elegyben lévő *i*PrOH-t alkalmazzuk hidrogéndonorként (No. 19), sikertelennek bizonyult. HCOONa-t végrehajtott reakcióban a hőmérséklet hatását is megvizsgáltuk (No. 14). Bár a teljes átalakuláshoz szükséges reakcióidő felére csökkenthető 50°C-on jelentős enantioszelektivitás-romlást figyeltünk meg.

A Ru(II)-kitozán komplex előre előállítható vizes kevertetést és szárítást követően, mely így lehetőséget biztosít számos analitikai vizsgálathoz a komplex szerkezetének megismerésére, melyre a későbbiekben térek ki. Az *ex situ* előállított katalizátor akár hosszabb tárolást követően is hasonlóan jó eredményt adott, mint az *in situ* képződő komplex (No. 4, 7, 13). Ennek további alátámasztására a későbbiekben vizsgált prokirális ketonok közül is kiválasztottunk néhányat és elvégeztük a reakciót az előre előállított prekatalizátort alkalmazva.

3.1.2. Acetofenon-származékok aszimmetrikus transzfer hidrogénezése

A reakciókörülmények optimalizálása után kiterjesztettük a vizsgált ketonok körét további acetofenon-származékok transzfer hidrogénezésére. Az aromás gyűrűn szubsztituált vegyületek (**2a-23a**) ATH-ét 5 mol% katalizátor alkalmazásával hajtottuk végre, 1 cm³ H₂O/*i*PrOH 4/1 oldószerben, 1,25 mmol (5 ekv) HCOONa hidrogéndonorral, szobahőmérsékleten, melyek eredményeit a **2. táblázat** foglalja össze. A változatos szubsztituenseket tartalmazó származékok esetén a reakcióidő változtatásával közelítettük meg az acetofenon transzfer hidrogénezésében elért teljes konverziót. A legtöbb esetben 90% feletti átalakulás figyelhető meg, azonban a reakcióidőt korlátoztuk 70 h-ra, így néhány esetben a konverzió kisebbnek bizonyult.

A *meta*- és *para*-helyzetű induktív elektronszívó és -küldő csoportok jelenlétében (CF₃, I, Br, Cl, F, Me; **2a-9a**, **11a**, **12a**) az enantioszelektivitás nőtt az acetofenonhoz képest. Ezzel szemben a mezomer effektussal rendelkező szubsztituenseket tartalmazó származékok (OMe, NO₂; **17a-22a**) negatív hatással voltak az enantiomerfeleslegre. Az *orto*-helyzetű csoportok, függetlenül az elektronikus tulajdonságaiktól, csökkentik az enantioszelektivitást, kedvezőtlen szterikus hatásuk révén (**10a**, **14a**, **19a**, **22a**). 2'-Nitro-acetofenon (**22a**) transzfer hidrogénezését szintén elvégeztük az *ex situ* előállított komplex alkalmazásával, mely eredményét összehasonlítva az *in situ* kialakított katalizátorral (No. 22), lényegi eltérés nem figyelhető meg. A 3'-acetil-benzaldehid (**23a**)

transzfer hidrogénezése két lépésen keresztül megy végbe. 48 h után 97%-os konverziót értünk el, 99%-ban csak az aldehidcsoport redukciójával kapott **23b₁** keletkezett, (a táblázatban nincs feltüntetve). A királis **23b₂** diol, melyben a ketoncsoport is átalakult, 70 h után 56%-ban volt jelen a **23b₁** mellett.

Az eredmények jól mutatják, hogy a kialakított katalitikus rendszer kiválóan alkalmazható különböző szubsztituenseket tartalmazó acetofenon-származékok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésére.

2. Táblázat Acetofenon-származékok Ru(II)-**KT1** katalizált transzfer hidrogénezésében elért eredmények^a

$\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-C(=O)CH}_3$ (1a-23a) $\xrightarrow[\text{donor oldószer}]{[\text{Ru}(p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2, \text{KT1}}$ $\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-CH(OH)CH}_3$ (1b-23b)

No.	Termék	Szubsztituens	Reakcióidő [h]	Konv ^b [%]	ee ^c [%]
1	1b	-	46	99	78
2	2b	3',5'-biszCF ₃	70	90	86
3	3b	3'-CF ₃	46	99	82
4	4b	4'-CF ₃	70	99	82
5	5b	3'-CH ₃	70	94	81
6	6b	4'-CH ₃	70	74	82
7	7b	4'-I	46	95	82
8	8b	4'-Br	46	99	82
9	9b	3'-Br	70	99	80
10	10b	2'-Br	70	98	51
11	11b	4'-Cl	70	93	79
12	12b	3'-Cl	46	99	80
13	13b	4'-F	70	92	71
14	14b	2',5'-diF	46	99	64
15	15b	2',6'-diF	46	99	75
16	16b	2',3',4',5',6'-penta-F	46	99	50
17	17b	4'-OMe	70	70	68
18	18b	3'-OMe	70	99	76
19	19b	2'-OMe	46	94	64
20	20b	4'-NO ₂	22	99	62
21	21b	3'-NO ₂	46	94	59
22	22b	2'-NO ₂	70	76; 73 ^d	56; 54^d
24	23b	3'-CHO	70	>99; 56 ^e	52

^a Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-**KT1** katalizátor, 1 cm³ oldószer, 5 ekv HCOONa, 0,25 mmol keton, 24°C, 46 h, 1000 rpm

^b Konverzió – GC-FID mérések alapján meghatározott

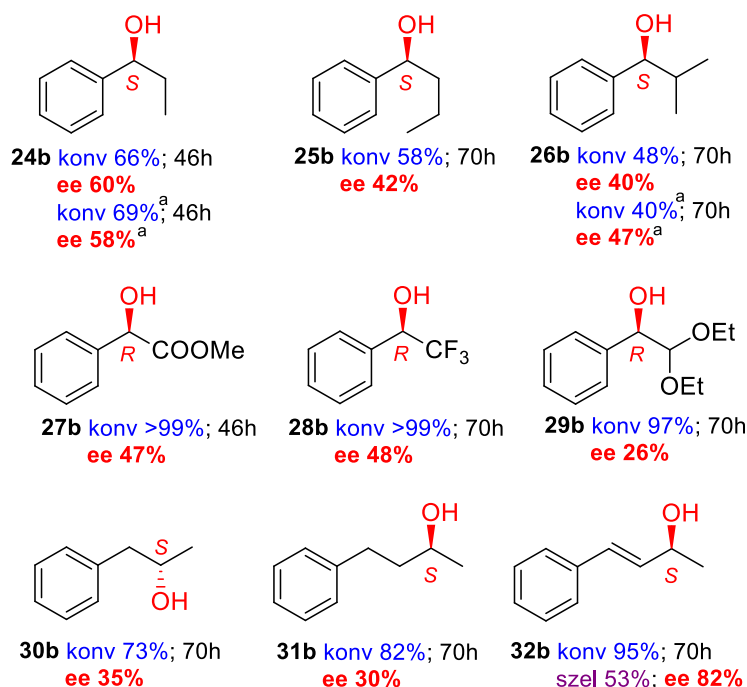
^c Enantiomerfelesleg – GC-FID mérések alapján meghatározott; a feleslegben keletkező termékek S konfigurációjúak

^d 5 mg előre előállított Ru(II)-**KT1** komplex alkalmazásával végrehajtott reakció

^e A diol termék szelektivitása

3.1.3. Alifás láncon szubsztituált fenil-ke-tonok transzfer hidrogénezése

Következő lépésként eltérő alifás lánccal rendelkező aril-alkil-ke-tonokat vizsgáltunk (**26 ábra**). A szénlánc hosszának növelésével mind az átalakulás mértéke, mind az enantiodifferenciálás romlott, feltehetően az etil-, propil- és izopropilcsoportok sztérikus gátlása miatt (**24a-26a**). Hasonló konverzió és enantioszelektivitás értékeket biztosított az *ex situ* előállított katalizátor alkalmazása is.



26. ábra Az alifás láncon szubsztituált aril-ke-tonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében elért eredmények; Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-**KT1** katalizátor, 1 cm³ H₂O/^aPrOH 4/1, 5 ekv HCOONa, 0,25 mmol ke-ton, 24°C, 1000 rpm; ^a 5 mg *ex situ* komplex használatával

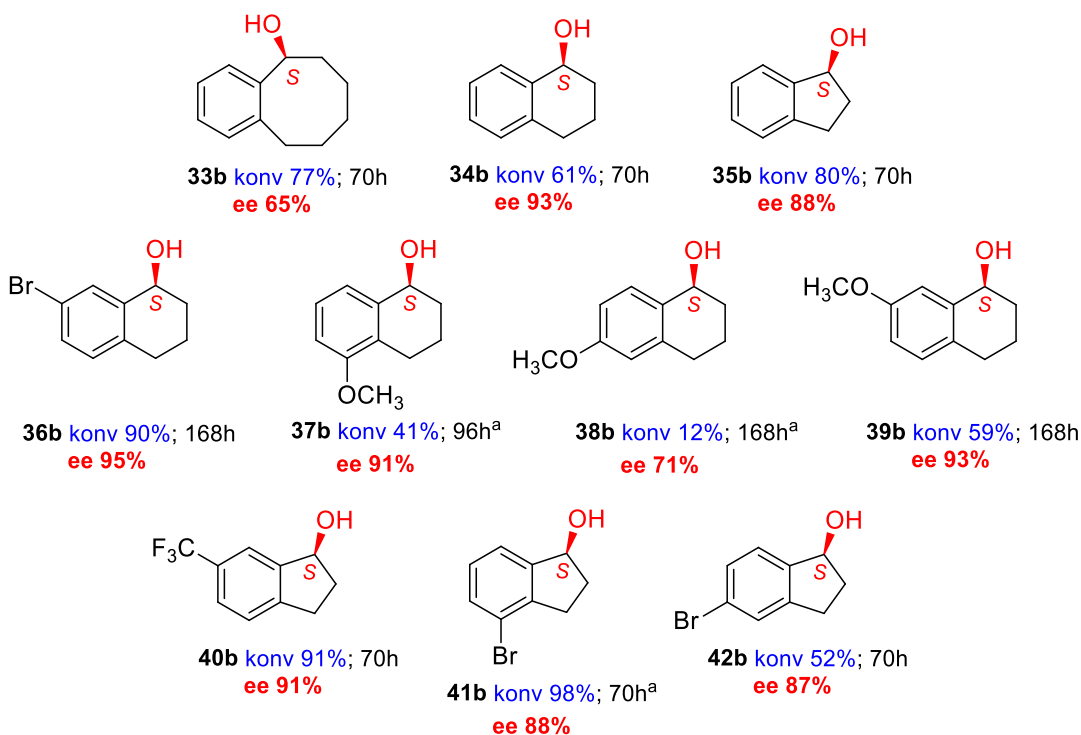
Az elektronszívó szubsztituensek által aktivált ke-toncsoportot tartalmazó vegyületek reakciója bár közel teljes konverzióval végrehajtható, az enantioszelektivitás elmaradt a korábban vizsgált acetofenon-származékokhoz képest (**27a-29a**). A ke-toncsoport távolodása az aromás gyűrűtől nagymértékben csökkentette az elérhető enantiomerfelesleget, feltehetően a csoport szabadabb rotációja, illetve a C=O kötés és az aromás gyűrű közt megszűnt konjugáció miatt. Ez alapján a konjugált rendszert tartalmazó 4-fenil-3-butén-2-on (**32a**) transzfer hidrogénezését is érdekesnek tartottuk. Ebben az esetben az enantiodifferenciálás nagymértékű növekedése volt tapasztalható, azonban a telítetlen alkohol (**32b**) csak 53%-os szelektivitással képződött. Melléktermékként a **31b** telített alkoholt mutattunk ki, melynek kis enantiomerfeleslege

arra enged következtetni, hogy először a telített keton képződött (**31a**), mely tovább redukálódott telített alkohollá (a kapott értékek az ábrán nincsenek feltüntetve).

Ezen eredmények alapján elmondható, hogy bár a kifejlesztett katalitikus rendszer változatos szerkezetű prokirális ketonok széles skálájának transzfer hidrogénezésére alkalmas, jó enantioszelektivitás csak megfelelően szubsztituált aril-metil-ketonok esetén érhető el.

3.1.4. Karbociklusos ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezése

Az előző alfejezetben láthattuk, hogy az alifás lánc hosszának növelésével, a szabad rotációnak és a sztérikus gátlásnak köszönhetően gyenge konverzió és enantioszelektivitás érhető el. Érdekesnek tartottuk megvizsgálni, hogy milyen eredmények kaphatók, amennyiben a hosszabb szénlánc egy zárt, a fenilgyűrűhöz kondenzált karbociklust képezve gátolja ezt a mozgást. A reakciók során kitértünk a 7 tagú gyűrűt tartalmazó 1-benzoszuberonra (**33a**), a 6 és végül az 5 szénatomos ciklussal rendelkező 1-tetralonra (**34a**) valamint 1-indanonra (**35a**), illetve ez utóbbiak származékaira (**36a-39a**, és **40a-42a**), melyekkel elért eredmények a **27. ábrán** láthatók.



27. ábra Karbociklusos ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében elért eredmények;
Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-KT1 katalizátor, 1 cm³ H₂O/PrOH 4/1, 5 ekv
HCOONa, 0,25 mmol keton, 24°C, 1000 rpm; ^a 50°C

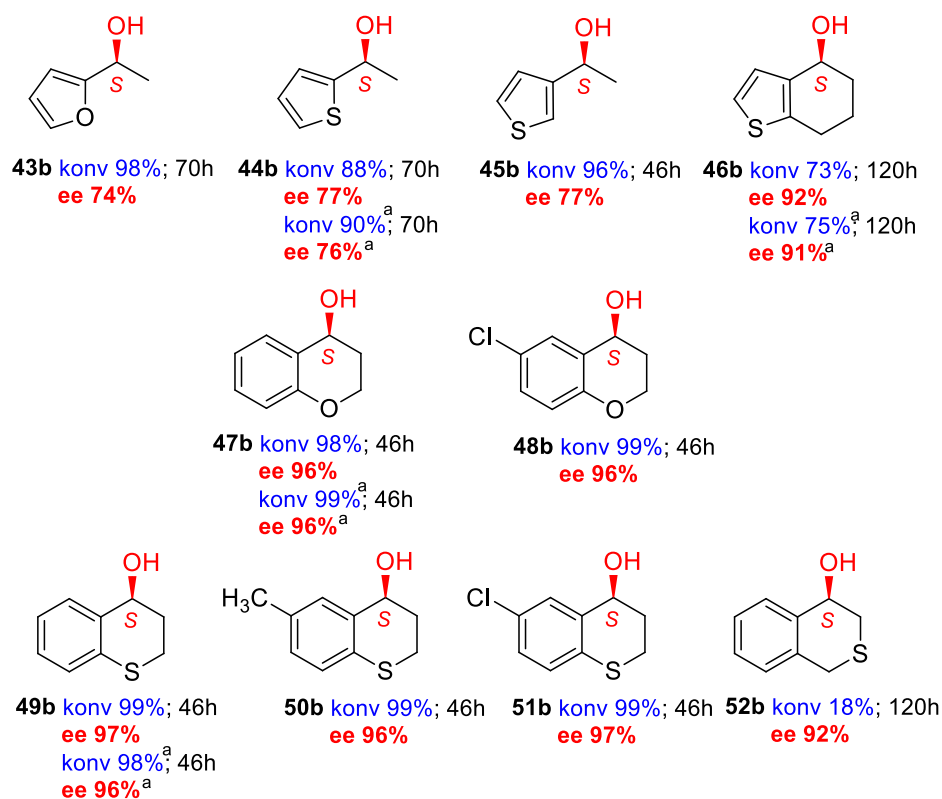
A **33a** héttagú karbociklusa túlságosan flexibilis a reakció megfelelő végbemeneteléhez. A **34a** előnyös szerkezetének köszönhetően kiemelkedő enantioszelektivitással ment végbe a hidrogén transzfer. Érdekesnek tartottuk további, az aromás gyűrűn szubsztituált 1-tetralon-származékok reakcióit is elvégezni, az elegyeket hosszabb ideig kevertetve, mivel a **34a** átalakulása lassabbnak bizonyult. Az acetofenon-származékokhoz hasonlóan, a funkciós csoportok jelenléte jelentősen befolyásolta a konverziót, míg az enantioszelektivitások megközelítették a 1-tetralonnal kapott értéket, kivéve a 6-metoxi-1-tetralon esetében (**36a-39a**). A kapott átalakulásokban megfigyelt jelentős csökkenés feltehetően a molekula méretéből adódó gátolt koordinációnak köszönhető. Ezzel szemben az 1-indanon-származékok (**40a-42a**) esetén a reakció sebessége megfelelő volt, valamint termék alkoholok enantiomerfeleslege minden esetben megközelítette a funkciós csoportot nem tartalmazó (*S*)-**35b** enantiomeréjét.

3.1.5. Heterociklusos ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezése

Heterociklusokat tartalmazó vegyületek széles körben alkalmazott gyógyszer molekulák, intermedierek. Számos potenciális hatóanyag rendelkezik királis alkohol résszel, így vizsgálatainkat tovább bővítettük O, S és N heteroatomokat tartalmazó prokirális ketonok ATH-ére a kifejlesztett katalitikus rendszerben.

Az oxigén- és kéntartalmú heterociklussal rendelkező királis vegyületek építő egységei a gyógyszer-, kozmetikaiiparban, valamint a mezőgazdaságban alkalmazható molekuláknak. Első lépésként az öttagú heteroaromás gyűrűt tartalmazó 2-acetil-furán (**43a**) ATH-ét végeztük el, mely eredménye 70 h alatt megközelítette az **1a**-val elértet (**28. ábra**). A vizsgált acetil-tiofén-származékok (**44a**, **45a**) transzfer hidrogénezésében kapott eredmények alapján elmondható, hogy az acetilcsoport helyzete nem befolyásolja az enantiodifferenciálást, azonban, ha a ketoncsoport távolabb helyezkedik el a heteroatomtól (**45a**), a reakció lényegesen gyorsabban megy végbe (**28. ábra**). A **46a** ATH-ében a karbociklus korábban leírt pozitív hatása az enantioszelektivitásra szintén megfigyelhető, akárcsak 1-tetralon esetében. Bár a heteroatom és a kitozán funkciós csoportjai közt kialakulható kölcsönhatásoknak, valamint a karbociklusnak köszönhetően jó enantioszelektivitás érhető el, a reakció sokkal lassabb volt, mint az acetilcsoporttal rendelkező **44a** és **45a** transzfer hidrogénezése.

Ezt követően a karbociklusos **34a** szerkezetéhez hasonló 4-kromanon (**47a**) és 6-klór-szubsztituált származékának (**48a**) ATH-ét vizsgáltuk (**28. ábra**). Az alkalmazott katalitikus rendszerben kiemelkedő 96%-os enantiomerfelesleggel állítottunk elő (S)-4-kromanolt (**47b**), 46 h alatt közel teljes konverzióval, mind az *in situ* képződő, mind az előre előállított komplex használatával. A **48a** hasonlóan kiváló eredményeket adott.



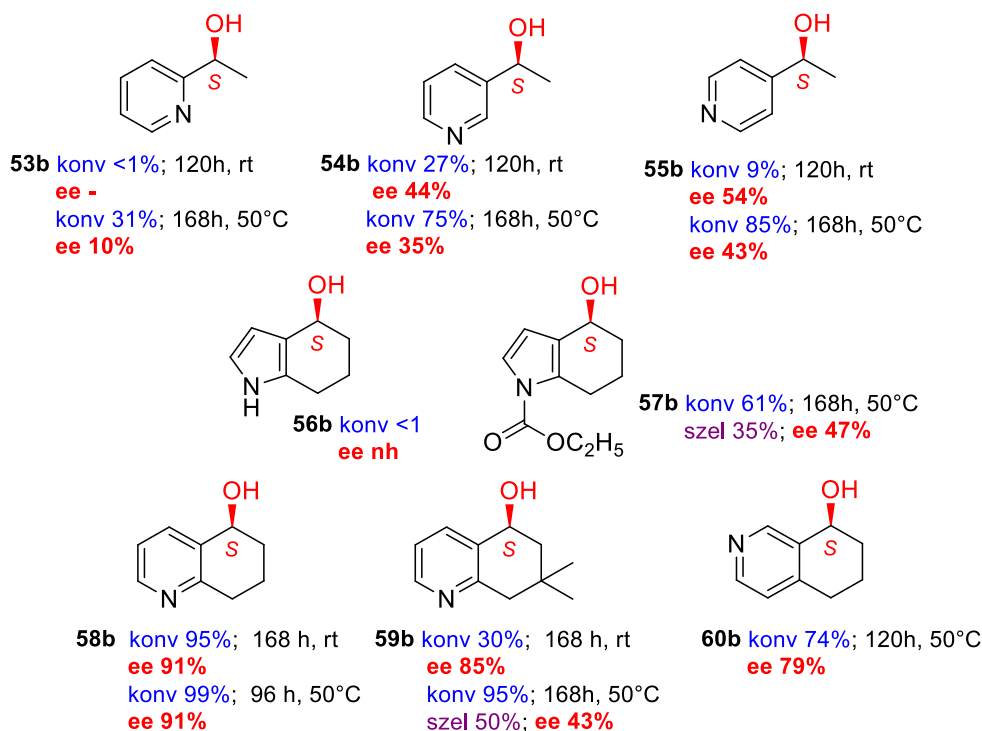
28. ábra Oxigén- és kén-tartalmú heterociklusos ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében elért eredmények; Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-KT1 katalizátor, 1 cm³ oldószer, 5 ekv HCOONa, 0,25 mmol keton, 24°C, 1000 rpm; ^a 5 mg *ex situ* előállított komplex használatával

A 4-tiokromanon és szubsztituált származékai (**49a-51a**) kiemelkedő eredményeket biztosítottak, minden esetben közel teljes konverziót és 96%-ot meghaladó enantiomerfelesleget határoztunk meg. A heteroatom helyzetének jelentősége 4-izotiókromanon (**52a**) esetében jól megfigyelhető, az enantioszelektivitás enyhén csökkent **49a** ATH-éhez képest, azonban a reakció sokkal lassabbnak bizonyult, 120 h alatt csak 18%-os átalakulást értünk el. A vizsgált heterociklusos ketonokkal kapott kiemelkedő eredmények feltehetően a kitozán hidroxil-, illetve szabad aminocsoportjai és a gyűrűben található O- vagy S-atom közt kialakuló másodlagos kölcsönhatásoknak tulajdonítható. A kromanon- és tiokromanon-származékokban a karbonil C a

heterociklus tagja, így a katalizátor aktív centrumához történő koordináció, ezáltal a hidrogén átadás is irányítottabb, melyet a kiváló enantioszelektivitás jól tükröz. Ezekben a reakciókban 96% feletti ee érhető el a Ru(II)-**KT1** katalizátorral, mely messze meghaladja a szakirodalomban kitozánnal és származékaival elért értékeket [83,84].

A nitrogéntartalmú királis vegyületek előállítását kihívást jelent a szintetikus kémia számára [120-127]. Mivel ezek a vegyületek kimagasló jelentőséggel bírnak a gyógyszeriparban, így az N-heterociklusos prokirális ketonok széleskörű vizsgálatát végeztük el, melyek első lépésében N-heteroaromás ketonok transzfer hidrogénezését vizsgáltuk. Az acetil-piridinek (**53a-55a**) redukciója számottevően lassabbnak bizonyult az **1a**-hoz képest, mivel a heteroaromás gyűrű N-atomja szintén koordinálódhat a központi fématomhoz a reakció során. Jobb eredmények elérése érdekében az alkalmazott Ru(II)-**KT1** katalizátor mennyiségét 5 mol%-ról 10 mol%-ra növeltük, valamint a reakciókat 50°C-on végeztük el (**29. ábra**). A magasabb hőmérséklet következtében azonban enantioszelektivitás romlást tapasztaltunk. Az acetil-piridinekkel elért eredmények is jól tükrözik a heteroatom és a ketoncsoport egymáshoz viszonyított helyzetének jelentőségét. Minél távolabb helyezkedik el a heteroaromás gyűrű N atomja a karbonil széntől, annál jobb konverzió és enantioszelektivitás érhető el. Ez a jelenség feltételezhetően annak köszönhető, hogy az *orto*-pozícióban elhelyezkedő nitrogén és a ketoncsoport oxigénje egyidejűleg kapcsolódhat a komplexhez, a N fémhez való erős kötődése dezaktiválhatja a katalizátort. Az enantiodifferenciálásnak sem kedvez ez a koordináció, mivel a polimer-ligandum irányító hatása kevésbé érvényesül.

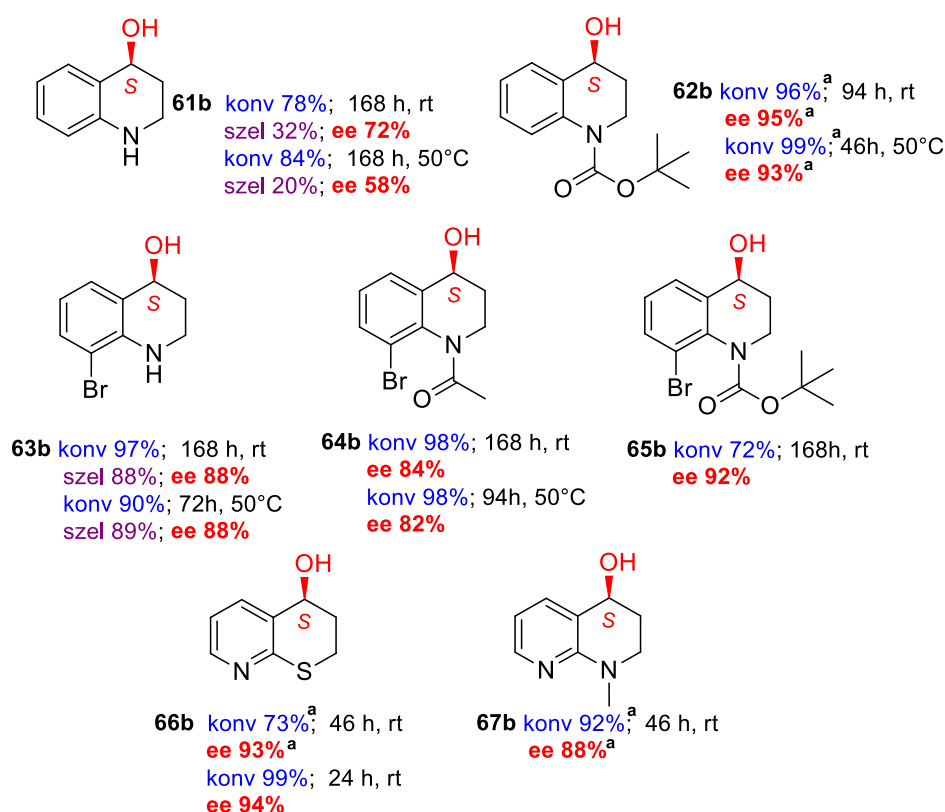
A vizsgált indol-származékok (**56a, 57a**) eredményei jól szemléltetik a N atom erős kötődését a fémhez, ennek következtében fellépő katalizátor dezaktiváló hatását. Amennyiben a ciklus heteroatomján hidrogén található nem tapasztaltunk átalakulást, feltehetően, mivel a keton irreverzibilisen kötődött a katalizátor aktív centrumához a gyűrűben lévő nitrogénen keresztül. Azonban, ha a N atomra védőcsoportot kapcsoltunk már szobahőmérsékleten is elindult a reakció (konv 16%), valamint 68%-os feleslegben volt kimutatható az (*S*)-enantiomer (az ábrán nincs feltüntetve). Jobb konverzió elérése érdekében 50°C-on is elvégeztük a transzfer hidrogénezést, azonban a várt termék csak kis mennyiségben és gyengébb enantiomerfelesleggel képződött, a termékelegy 65%-a védőcsoportot nem tartalmazó keton (**56a**) volt, mely mérgezte a katalizátort.



29 ábra Nitrogéntartalmú heteroaromás ciklussal rendelkező ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében elért eredmények; Reakciókörülmények: 0,0125 [Ru(p-cim)Cl₂]₂, 5 mg **KT1** (10 mol% katalizátor), 1 cm³ oldószer, 10 ekv HCOONa, 0,25 mmol keton, keverés 1000 rpm; nh: nem határozható meg

Korábban megfigyelhettük a hattagú karbociklusoknak a koordináció irányítottságára gyakorolt pozitív hatását, így következő lépésként olyan vegyületeket választottunk, melyben a piridilgyűrűhöz kondenzált karbocikluson helyezkedik el a redukálni kívánt ketoncsoport (**29. ábra**). Ehhez néhány esetben a kiindulási keton előállítását is el kellett végezni (**57a**, **58a**, **59a**). A hidrokinolinon-származékok (**58a-60a**) ATH-e szintén erélyesebb reakciókörülmények közt megy végbe, mint a hasonló szerkezetű 1-tetralon aszimmetrikus redukciója. A legjobb konverzió értékeket 50°C-ra melegített reakciókban értük el, azonban a magas hőmérsékletnek köszönhetően **59a** és **60a** esetén az enantioszelektivitás nagymértékben romlott (**29. ábra**). A metil-szubsztituensek sztérikus gátlása jól megfigyelhető az **59a** 24°C-on végrehajtott reakciójában elért eredményeken. A hőmérséklet emelésével viszont nem csak az **59b** királis alkohol keletkezik, hanem 50%-ban egy, az aromás részen is telített melléktermék képződése figyelhető meg. A heteroatom helyzetének hatása jól látható az **58a** és a **60a** ketonok reakcióinak összehasonlításával. Amennyiben a heteroatom közelebb helyezkedik el ketoncsoporthoz, mind a konverzió, mind az enantioszelektivitás romlik, ahogy azt korábban az acetilpiridin izomerek esetében is megfigyeltük.

Következő lépésként azon kinolinon-származékok reakciót vizsgáltuk, melyekben a nitrogén a telített ciklus része, ehhez néhány vegyület előállítása ebben az esetben is szükséges volt (**61a**, **65a**, **66a**, **67a**). Ezekkel a ketonokkal elért eredményeket a **30. ábra** foglalja össze. A **61a** reakciója során kapott eredmények még erőlesebb körülmények alkalmazásával sem közelítették meg a hasonló szerkezetű, O-tartalmú 4-kromanon és a S-tartalmú 4-tiokromanon transzfer hidrogénezésében elértet. A termékelegyen a várt alkohol szelektivitása 20-32% volt, melléktermékként 1,2,3,4-tetrahidrokinolin és 1,2-dihidrokinolin képződött, a nitrogén ruténiumhoz való erős kötődése révén fellépő hidrogenolízis vagy dehidratálás – dehidrogénezés – diszproporcionálás folyamatoknak köszönhetően. Ezzel ellentétben a *tert*-butoxikarbonil-védett (Boc) **62a** származék már 5 mol% Ru(II)-**KT1** alkalmazásával is kiváló eredményekkel, melléktermék képződése nélkül transzfer hidrogénezhető.



30. ábra Hidrokinolinon-származékok aszimmetrikus transzfer hidrogénezésében elért eredmények; Reakciókörülmények: 10 mol% Ru(II)-**KT1** katalizátor, 1 cm³ oldószer, 10 ekv HCOONa, 0,25 mmol keton, 1000 rpm; ^a5 mol% katalizátor alkalmazásával

A N-atom erős kötődése a központi fémhez nem csak védőcsoporttal gátolható. A heteroatom közelében elhelyezkedő, nagy térkitöltésű Br-szubsztituens (**63a**) szintén akadályozta a N-Ru kölcsönhatást, így lényegesen jobb konverziót és ee-t kaptunk, mint **61a** esetén. A melléktermékként keletkező 8-bróm-kinolinon csak kis mennyiségben volt kimutatható, valamint eltérően a korábbiaktól, a hőmérséklet növelése nem befolyásolta az enantiodifferenciálást. N-acetil-csoport alkalmazása ebben az esetben (**64a**) sikeresnek bizonyult a reakció szelektív végrehajtása szempontjából, azonban ha túl nagy védőcsoport volt jelen a Br-szubsztituens mellett (Boc), a nagy térkitöltésű egységek térgátlása lassította a transzfer hidrogénezést.

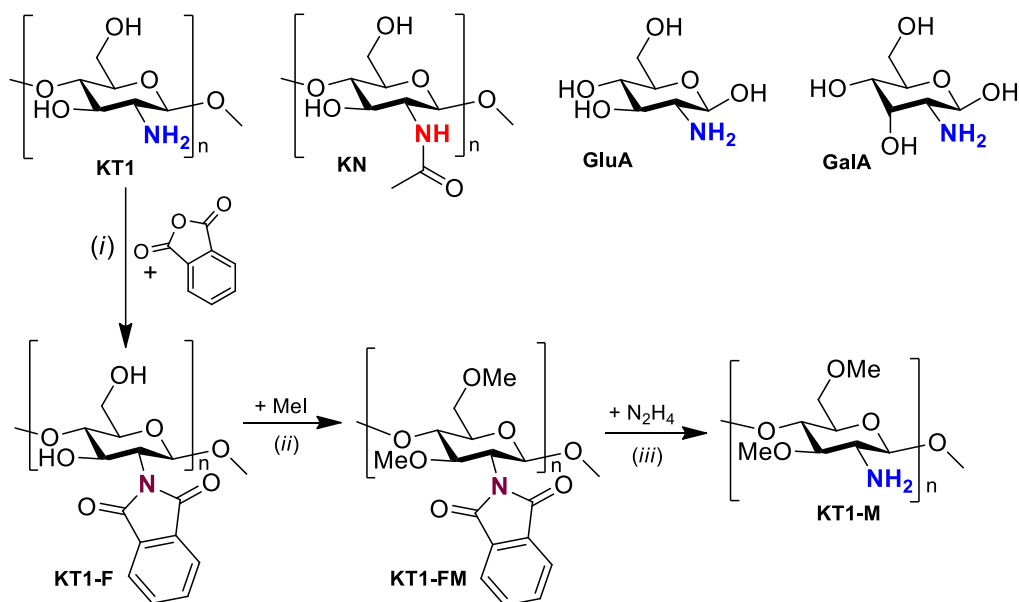
Vizsgálataink folytatásához piridingyűrűvel kondenzált heterociklusos ketonokat állítottunk elő (**66a**, **67a**), melyek transzfer hidrogénezésére nem találtunk példát a szakirodalomban, annak ellenére, hogy a redukciójukkal kapott királis alkoholok kiemelkedő jelentőségűek lehetnek. Az 5 mol% Ru(II)-kitozánal végrehajtott reakciókat összehasonlítva megfigyeltük, hogy a **66a** transzfer hidrogénezése lassabb, a két N atomot tartalmazó keton 92%-os konverzióval és 88%-os enantiomerfelesleggel alakítható át 46 h alatt. Mindkét alkohol közel teljes konverzióval és jó ee értékkel keletkezett 10 mol% katalizátor alkalmazásával (**30. ábra** nem tartalmazza).

3.2. Az alkalmazott Ru(II)-kitozán komplex és a kialakuló átmeneti állapot vizsgálata

A Ru(II)-kitozán komplex szerkezetének és működésének megismerése igen fontos a katalitikus rendszer továbbfejlesztésének érdekében. Munkánk során kereskedelmi forgalomból kapható kitin, kitozán, és cukor monomerek, valamint általunk előállított kitozán-származékok használatával képzett katalizátorok hatékonyságát vizsgáltuk. Deutériumjelzett oldószer és donor alkalmazásával, illetve racém alkoholok oxidatív kinetikus rezolválásával (OKR) vizsgáltuk azokat a kölcsönhatásokat is, melyekben a keton és az alkohol részt vesz [40,119,128], kitértünk továbbá a komplex műszeres analitikai jellemzésére. Célunk a képződő Ru(II)-kitozán szerkezetének tanulmányozása, valamint az előző alfejezetekben bemutatott, különböző kiindulási ketonok alkalmazásával elért eredmények alapján az átmeneti állapotban kialakuló kölcsönhatások felderítése volt [S1,S3].

3.2.1. Kereskedelmi forgalomból származó kitozán, származékai és cukor monomerek alkalmazása

A biopolimer az aktív Ru(II)-kitozán komplex kialakításához szükséges szerkezeti elemeinek feltérképezése céljából kereskedelmi forgalomból kapható kitozánt (**KT1**); kitint (**KN**), a kitozán monomerét (D-glükózamin: **GluA**), valamint D-galaktózamint (**GalA**) alkalmaztunk **47a** ATH-ében. Mivel a polimer több funkciós csoporton keresztül alakíthat ki kötést a központi fématommal, a **31. ábrán** látható módszer alapján amin- valamint hidroxilcsoportokon védett származékokat állítottunk elő és alkalmaztunk. A **KT1-F** ftálimid, **KT1-FM** ftálimid és metil-éter, illetve a **KT1-M** metil-éter csoportokkal rendelkező származékok képződését Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiával (FT-IR) követtük nyomon [S1].

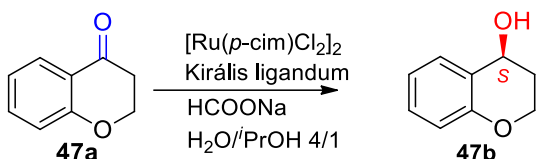


31. ábra 4-Kromanon reakciójában alkalmazott kereskedelmi forgalomból származó ligandumok és a védőcsoportokat tartalmazó származékok előállítása; (i): DMF/H₂O 95/5, 100°C, 24 h; (ii): NaH, DMF, 0°C, 15 h; (iii): MeOH/H₂O 4/1, 80°C, 24 h

Megállapítottuk, hogy királis ligandum hozzáadása nélkül nem hajtható végre az ATH (**3. táblázat**). Kitin, valamint a monomerek használata gyenge eredményeket adott, melyek arra engednek következtetni, hogy a szabad aminocsoportok jelenléte mellett a polimerlánc is szükséges az aktív katalizátor kialakításához. A kitinnel elért konverzió részben a természetesen előforduló szabad aminocsoportoknak köszönhető, de a ligandumok más funkciós csoportjai is jelentős szerepet tölthetnek be a komplexképzés

során, mely vizsgálatára a különböző mértékben védett származékokkal elért eredményeket hasonlítottuk össze. A hidroxilcsoport védelme kevésbé, az aminocsoporté viszont jelentős negatív hatással van a konverzióra és az elért ee-re. Fontos megjegyezni, hogy a kitozán funkcióscsoportjai nem csak a komplexképzésben vehetnek részt, hanem a kiindulási ketonnal kialakított másodlagos kölcsönhatások révén a hidrogén átadásban tölthetnek be irányító szerepet, amire a korábbi alfejezetek eredményei is utaltak.

3. Táblázat A 47a különböző kitozán származékokkal képzett Ru(II)-komplex által katalizált ATH-e^a

			
No.	Ligandum	Konv [%]	ee [%]
1	-	3	0
2	KT1	>99	96
5	KN	40	85
6	GluA·HCl	22	44
7	GalA·HCl	12	40
8	KT1-F	5	26
9	KT1-FM	4	8
10	KT1-M	80	93

^a Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-**Ligandum** katalizátor, 1 cm³ H₂O/*i*PrOH 4/1, 5 ekv HCOONa, 0,25 mmol **47a**, 24°C, 46 h, 1000 rpm

^b GC-FID mérések alapján konverzió

^c (S)-**47b**-re vonatkozó, GC-FID mérések alapján meghatározott enantiomerfelesleg

4-Kromanon transzfer hidrogénezésében 6,25 illetve 3,125 mM Ru-prekursor koncentráció mellett megvizsgáltuk a hozzáadott **KT1** mennyiségének hatását a konverzióra és az enantioszelektivitásra. A reakciók során a szabad aminocsoportok arányát változtattuk, melyet a forgalmazó által meghatározott ≥ 75%-os dezacilezettségi fok (DAF) alapján állapítottunk meg. Mindkét [Ru(*p*-cim)Cl₂]₂ prekursor koncentráció esetén már kis mennyiségű kitozán hozzáadásával is hasonlóan kiváló enantiomerfelesleget kaptunk, mint a **47a** előzőekben végzett ATH-e során (95-96%), mely mutatja, hogy már kevés ligandum jelenlétében is kialakul egy aktív prekatalizátor, azonban nem elegendő a kívánt mértékű átalakuláshoz. Nagyobb prekursor koncentrációt alkalmazva az elérhető konverzió maximális volt NH₂/Ru 1/1 arány esetén, mivel a katalizátor mennyisége a reakcióelegyben elegendő a folyamat teljes végrehajtásához. A változás szemléletes vizsgálatának érdekében felezett mennyiségű prekuzorral is elvégeztük a méréseket, mely során az elért konverzió érték az aminocsoport arányával enyhe meredekséget mutatva lineárisan növekedett. Ez utóbbi mérésorozat eredményei alapján arra következtethetünk, hogy a kis -NH₂/Ru arány esetén elsősorban egy Ru-N kötést tartalmazó komplexek alakulnak ki, melyek kevésbé aktívak, mint a két Ru-N kötéssel keletkező katalizátor, ami a poliszacharid arányának

növelésével érhető el. Kis mennyiségű polimer hozzáadásakor a kitozán hidroxilcsoportja is részt vehet a komplex kialakításában, így az adott monomer bidentát ligandumként viselkedhet, azonban a Ru-N kötés jóval erősebb, mint a Ru-O, így a polimer mennyiségének növelésével az aminocsoportokkal való kölcsönhatás kedvezményezetté válik. A királis polimer mennyiségének növelésével az utóbbi, N-Ru-N kötések tartalmazó komplex kialakulásának nő a valószínűsége.

3.2.2. A Ru(II)-kitozán komplex és a keton közt kialakuló kölcsönhatások vizsgálata deutériumjelzett komponensek használatával

A transzfer hidrogénezés során a ketonnal kialakuló kölcsönhatások, valamint a reakciókomponensek szerepének vizsgálata céljából 4-kromanon (**47a**) aszimmetrikus transzfer deuterálását (ATD) végeztük el D_2O , illetve $D_2O/iPrOH$ 4/1 oldószerben DCOONa deutériumdonor alkalmazásával [S3]. A 24 órás reakciókkal vizsgálhattuk a kinetikus izotóp hatást (KIH) és az ATD-sal egyidejű H/D cserét. A 72 órán át kevertetett rendszerek pedig betekintést adnak a reakció kései szakaszában bekövetkező folyamatokba. A deutériumjelzett komponensekkel elért eredményeket a **4. táblázat** foglalja össze. A vízben, HCOONa használatával végrehajtott reakcióhoz képest D_2O alkalmazásával nem tapasztaltunk KIH-t, azonban D_2O és DCOONa jelenlétében közel a felére csökkent a sebesség (KIH 1,94). Ezek a KIH értékek jól mutatják a formiát bomlása révén kialakuló Ru-H(D) hidrid(deuterid) részvételét a sebességmeghatározó lépésben, melyet az oldószer minősége víz esetében (deuterált, nem deuterált) nem befolyásol. $H_2O/iPrOH$ 4/1 elegyben alkalmazott DCOONa kisebb KIH figyelhető meg, ami a donor és az alkohol közt fellépő jelentős deutérium cserére utal [46]. Ez a hatás részben kiküszöbölhető D_2O tartalmú oldószerkelet használatával (KIH 2,37). D_2O -ban valamint ennek izopropanolos elegyében DCOONa alkalmazásával elért eredményeink összehasonlítása alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az alkohol nem vesz részt a katalitikus ciklusban, az elért eredményekre kifejtett hatását elsősorban a kiindulási keton és a termék oldása adja. Ezen megfigyeléseink arra utalnak, hogy az általunk alkalmazott Ru(II)-**KT1** komplex hasonlóan működik, mint a Noyori-Ikariya-féle szintetikus ligandummal képzett katalizátor, így elmondható, hogy ebben a katalitikus rendszerben is a hidrid vesz részt a sebességmeghatározó lépésben, mely során a hidrid-transzfer lépés megelőzi a protonátadást [44,46,129].

4. táblázat Deutérium jelzett vizsgálatok **47a** Ru(II)-**KT1** katalizált reakciójában^a

Oldószer	Donor	t [h]	KIH ^b	H ^c [%]		D [%](H ⁿ) ^d	
				47a	47b	47a	47b
H ₂ O	HCOONa	24	1,00 ^e	30	55	0	0
D ₂ O	HCOONa	24	1,02	30	55	5(H ³)	5(H ⁴)
D ₂ O	HCOONa	72	–	–	94	–	6(H ⁴)
D ₂ O	DCOONa	24	1,94 (1,90 ^f)	60	25	4(H ³); 3(H ⁵); 5(H ⁸)	99(H ⁴); 5(H ⁵)
D ₂ O	DCOONa	72	–	–	90	–	99(H ⁴); 3(H ⁵); >5(H ³)
H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	HCOONa	24	1,00 ^e	24	65	0	0
H ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	DCOONa	24	1,65	50	35	0	97(H ⁴)
D ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	DCOONa	24	2,37 (1,43 ^g)	60	25	12(H ³)	99(H ⁴); 3(H ⁵)
D ₂ O/ ⁱ PrOH 4/1	DCOONa	72	–	–	90	–	78(H ⁴); 15(H ³)

^a Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-**KT1** katalizátor, 0,25 mmol **47a**, 5 ekv HCOONa, 1 cm³ oldószer, 24°C, 24 vagy 72 h, 1000 rpm

^b Kinetikus izotóp hatás a nem jelzett oldószer és donor alkalmazásához képest

^c Oszlopkromatográfiás tisztítás után meghatározott hozam (Hozam: H)

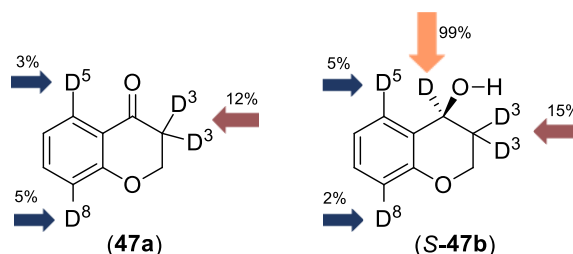
^d ¹H-NMR spektroszkópia segítségével meghatározott beépült deutérium mennyisége adott pozícióban (Hⁿ ahol n=3, 4, 5, 8). **47b** esetén a H³ pozícióban található D nem mutatható ki megfelelő pontossággal az -OH jelével átfedő csúcsok miatt

^e Referencia mérés

^f A D₂O-ban, HCOONa donor használatával végrehajtott reakcióhoz képest meghatározott KIH

^g A H₂O/ⁱPrOH 4/1 elegyében, DCOONa donor használatával végrehajtott reakcióhoz képest meghatározott KIH

NMR spektroszkópia segítségével vizsgáltuk a deutérium helyzetét a visszkapott **47a** és a termék **47b** vegyületekben (32. ábra). D₂O-ban HCOONa alkalmazásával végrehajtott reakcióból kinyert **47a** spektrumában kis mennyiségű D beépülését figyeltük meg a H³ pozícióban, ami arra utal, hogy az ATH során a keto-enol tautomériának tulajdoníthatóan az enolos OH cseréje is végbemegy. Érdekes módon, ebben a pozícióban több deutérium volt detektálható, amennyiben a nehézvíz ⁱPrOH-os elegyét alkalmaztuk. D₂O-ban a H-D csere a H⁸ és H⁵ pozíciókban is végbement.



32. ábra D₂O vagy D₂O/ⁱPrOH 4/1 oldószerben, DCOONa donorról végrehajtott reakciókból visszkapott **47a**, illetve kinyert **47b** vegyületekben adott helyzetben megfigyelt legnagyobb mennyiségű D tartalmak a 4. táblázat eredményei alapján

DCOONa alkalmazásával a H⁴ helyzetben szinte teljes mértékben deuterált **47b** alkoholt kaptuk, még nem jelzett oldószer használatával is. 24 óra deuterálást követően kis mennyiségű deutériumot detektáltunk H⁵ helyzetben, a reakcióidő növelésével a H³ pozícióban detektált D mennyisége meghaladta a 24 óra kevertetés után visszanyert ketonban megfigyelhető értéket (15%). Ez arra enged következtetni, hogy a H³ helyzetben deuterált alkohol az ebben a pozícióban deuterált keton ATD-ával keletkezik. A H⁵, illetve a H⁸ pozícióban detektált D mind a visszanyert **47a**, mind a képződő **47b** színképében azt mutatja, hogy a molekula úgy kötődik a katalizátorhoz, hogy a H-D csere megtörténhessen ezekben a helyzetekben. Ehhez szükséges, hogy a ketoncsoport és a gyűrű heteroatomja is a katalizátor aktív centrumához közelítsen.

3.2.3. A Ru(II)-kitozán komplex és a keton közt kialakuló kölcsönhatások vizsgálata oxidatív kinetikus rezolválással

A transzfer hidrogénezés során a donor szerepét alkoholok is betölthetik bázis jelenlétében, tehát a Ru-komplex által katalizált folyamat megfordítható. Ezt kihasználva Noyori és munkatársai számos királis benzil-alkohol oxidatív kinetikus rezolválását (OKR) hajtott végre [119,128]. Referenciamérésként elvégeztük **3a** ATH-ét ⁱPrOH hidrogéndonorral, KOH kokatalizátor jelenlétében, utóbbi fontos az aktív katalizátor kialakulásához [40]. Azt tapasztaltuk, hogy 1 ekv KOH szükséges H₂O/ⁱPrOH 4/1 oldószerkeverékben, 50°C-on, 2 napon át kevertetett reakcióban, ahhoz hogy a keton közel teljes mértékben átalakuljon. Csak ⁱPrOH-ban 0,4 ekv bázis elegendő volt, azonban racém terméket eredményezett a transzfer hidrogénezés. Feltehetően vízmentes közegben a kitozán felületére kötött Ru-RuO részecskék képződtek a polimer, valamint a Ru(II)-**KT1** komplex gyenge oldódása miatt, amelyek igen aktívak, azonban nem sztereoszelektívek. Ezzel ellentétben az oldószerkeverékben végrehajtott ATH enantioszelektivitása nem volt érzékeny az alkalmazott KOH mennyiségére. Az elért legnagyobb 75%-os ee megközelíti a HCOONa donorral elért eredményt, a kissé alacsonyabb érték feltehetően a magasabb hőmérsékletnek (50°C) köszönhető.

Eltérő szerkezetű benzil-alkoholok racém elegyét alkalmaztuk (*rac*-**1b**, -**3b**, -**8b**, -**9b**, -**10b**, -**17b**) a Ru(II)-**KT1** katalizált OKR reakciókban, KOH-dal, vízben, acetont alkalmazva, mint akceptor (5. táblázat). Víz hozzáadása a rendszerhez fontosnak bizonyult, hogy az OKR enantioszelektíven mehessen végbe, csak acetont alkalmazva nem tapasztaltunk enantiodifferenciálást. Az aromás gyűrű szubsztituensei befolyásolják a benzil-alkoholok redukciós potenciálját [128], így erős hatással voltak a folyamat enantioszelektivitására. A 3'-trifluormetil szubsztituált **3b** származék reakciójában elért kis konverzió, összehasonlítva a 4'-metoxycsoporttal rendelkező **17b**, továbbá a *meta*- és a *para*-helyzetben bróm szubsztituált **8b** és **9b** eredményeivel, is ezt a jelenséget támasztja alá. A szelektivitási faktor (SF) szintén sokkal nagyobb volt ez utóbbi esetekben. A Br-szubsztituált származékok eredményei alapján megfigyelhető, hogy a *para*-helyzetű, nagy térkitöltésű csoport gátolta

a megfelelő koordinációt a komplex aktív centrumához (**9b**). A Ru(II)-**KT1** katalizált OKR-ban az (*S*)-vegyület gyorsabban reagált, így az (*R*)-enantiomerben dúsult alkohol maradt vissza. Az **1b**, **8b**, valamint **17b** reakciója 24 h után lassult, a további egy napos kevertetés során csak kismértékű változás figyelhet meg. Az enantiomerek oxidációban mutatott sebességbeli eltérést optikailag tiszta (*S*)-**1b** és (*R*)-**1b** alkoholok alkalmazásával mértük meg. Ez esetben csak az optikailag tiszta termékekkel elért konverziókkal számoltunk (az ee értékek hibahatáron belül vannak), így a reakciók sebességének aránya 3,3.

5. táblázat Benzil-alkoholok oxidatív kinetikus rezolválása Ru(II)-**KT1** komplex alkalmazásával^a

Alkohol	t [h]	Konv b [%]	ee ^c (<i>R</i>) [%]	SF ^d
<i>rac</i> - 1b	24	40	39	2,28
<i>rac</i> - 1b	48	41	37	2,17
<i>rac</i> - 1b ^e	48	37	37	2,17
<i>rac</i> - 1b ^f	48	34	0	1,00
(<i>S</i>)- 1b ^g	24	49	97^h	3,3
(<i>R</i>)- 1b ^g	24	15	98	
<i>rac</i> - 3b	48	11	9	1,20
<i>rac</i> - 8b	24	38	49	2,92
<i>rac</i> - 8b	48	43	50	3,00
<i>rac</i> - 9b	48	37	38	2,23
<i>rac</i> - 10b	72	<1	nh	–
<i>rac</i> - 17b	24	47	42	2,45
<i>rac</i> - 17b	48	49	43	2,51
<i>rac</i> - 17b ^e	48	49	47	2,77
<i>rac</i> - 49b	6	33	47	2,77
<i>rac</i> - 49b	24	35	53	3,26
<i>rac</i> - 49b	48	39	64	4,56

^a Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-**KT1** katalizátor, 0,25 mmol alkohol, 0,25 mmol KOH, 1 cm³ H₂O/acetone 4/1, 1000 rpm, 50°C

^b Alkohol konverziója, GC alapján

^c Az el nem reagált (*R*)-alkohol enantiomerfeleslege, GC alapján

^d Szelektivitási faktor: (*S*)- és (*R*)-enantiomerek reakciósebességének aránya

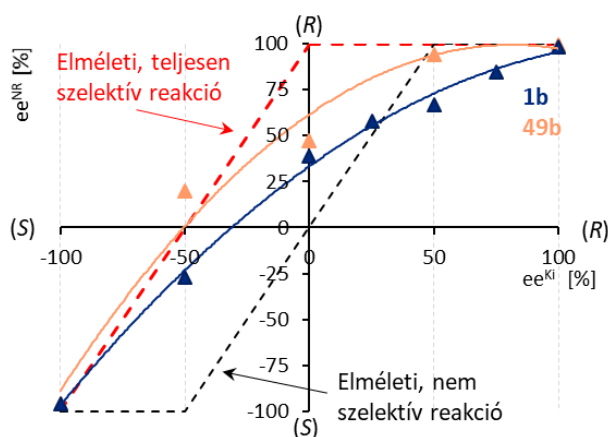
^e Reakció szobahőmérsékleten

^f Oldószer: 1 cm³ acetone

^g Optikailag tiszta alkohol

^h (*S*)-enantiomerre vonatkoztatott

A heterociklust tartalmazó **49b** oxidációja is lelassult 6 h elteltével, azonban eltérően a fent tárgyalt feniletanol-származékoktól, a reakcióidő növelésével a visszamaradt (*R*)-alkohol feleslege nagymértékben nőtt, mely egy sztereospecifikusabb kölcsönhatás kialakulását mutatja a katalizátorral. Ennek bizonyítására elvégeztük az OKR-t **1b** valamint **49b** alkoholok különböző *S/R* arányú elegyét alkalmazva. A **33. ábrán** feltüntettem az elért eredményeket, valamint szaggatott vonallal az elméleti, teljesen szelektív, illetve nem szelektív 50%-os konverziót adó reakcióban várható *ee* változásokat. A kísérletek során elért konverziók az (*S*)-enantiomer mennyiségével csökkentek, azonban a két kiindulási alkohol esetén az értékek rendre egy tartományba estek (Konv 15-65%; az ábra nem tartalmazza). A kiindulási alkoholok *S/R* arányának függvényében hasonlóan változott a termékelegyekben visszamaradt *R* konfigurációjú vegyületek enantiomerfeleslege, azonban **49b** OKR-a során elért eredmények jobban megközelítették az elméleti, teljes mértékben szelektív reakcióban várt értékeket. Eredményeink alátámasztják korábbi állításunk, miszerint a heterociklust tartalmazó alkohol kölcsönhatása a katalizátor aktív centrumával sztereospecifikusabb, mely eredményezheti a tapasztalt kinetikus hatást. Ez megerősítette az acetofenon-származékok és a heterociklusos ketonok ATH-ében elért értékek alapján levont következtetéseinket az átmeneti állapotban kialakuló kölcsönhatásokról. A fentiek alapján az általunk alkalmazott Ru(II)-**KT1** komplex szelektívnek bizonyult benzil-alkohol OKR-ában, azonban, ellentétben a Noyori-Ikariya-féle ligandummal képzett katalizátorral, csak mérsékelt enantioszelektivitást mutatott [128].



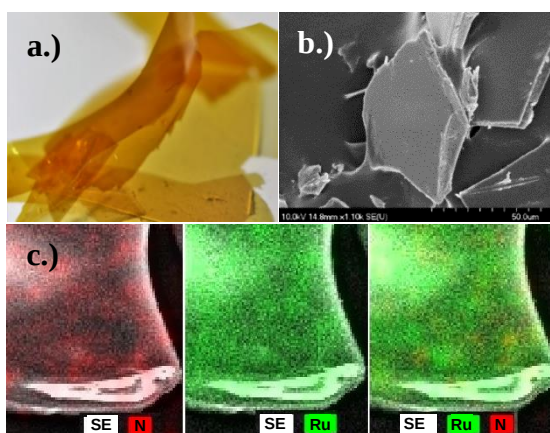
33. ábra A kiindulási alkohol optikai tisztaságának (ee^{Ki}) hatása az el nem reagált alkohol enantiomerfeleslegére (ee^{NR}); Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-**KT1** katalizátor, 0,25 mmol alkohol, 0,25 mmol KOH, 1 cm³ H₂O/acetone 4/1, 50°C, 24 h

Látható, hogy a Ru(II)-**KT1** enantiodifferenciálása jobb ketonok ATH-e során, mint az OKR folyamatában. Ezt azzal magyarázhatjuk, hogy a sík elhelyezkedésű C=O csoport koordinációja irányítottabb, egyik oldalról az aromás csoport pozíciója gátolja a kapcsolódást az aktív centrumhoz. Ezzel ellentétben a tetraéderes C atommal rendelkező alkoholok reakciója kevésbé sztereospecifikus, az alkohol sp^3 hibridállapotú szénének geometriai sajátosságai miatt. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy az enantiodifferenciálást nem csak a közvetlenül a ruténiumhoz kapcsolódó monomerek biztosítják, hanem a polimerlánc térben közeli részei is szükségesek a megfelelő királis környezet kialakításához az aktív centrum körül, ami szintén befolyásolhatja a kiindulási vegyületek koordinációját [S3].

3.2.4. Az előre előállított Ru(II)-kitozán komplex vizsgálata

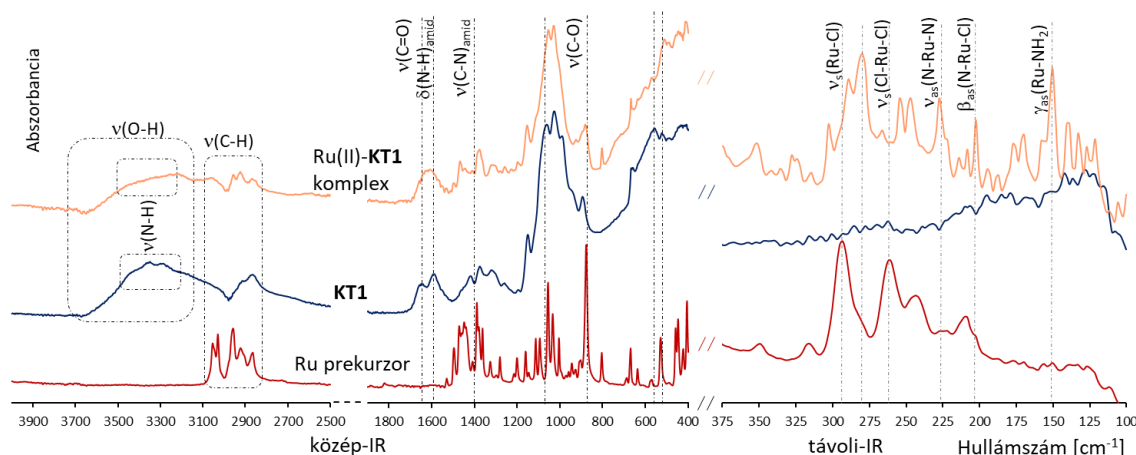
A különböző szerkezetű ketonok ATH-e során már vizsgáltuk az *ex situ* előállított komplex alkalmazhatóságát, mely minden esetben az *in situ* képződő katalizátorral elért eredményekhez hasonlóan biztosított. A katalizátort elsősorban analitikai vizsgálatok céljából állítottuk elő, melyek közt szerepelt pásztázó elektronmikroszkópia (SEM), valamint Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FT-IR) [S1].

A SEM vizsgálatokhoz a komplexet -NH₂/Ru 1/1 arányú vizes kevertetésével állítottuk elő, mely száradás után egy barnás-narancssárga, könnyen törhető filmet képez (**34. ábra a.**), ezt a lemezes szerkezetet a SEM felvétel is jól szemlélteti (**34. ábra b.**). Energiadisziperzív röntgenanalízis (EDX) segítségével elemeloszlást is vizsgálhattunk (**34. ábra c.**), a kapott térképeken mind a N mind a Ru eloszlása egyenletesnek bizonyult.



34. ábra Az *ex situ* előállított komplexről készült makro fotó (a.), SEM kép (b.) és elemeloszlás térképek (c.)

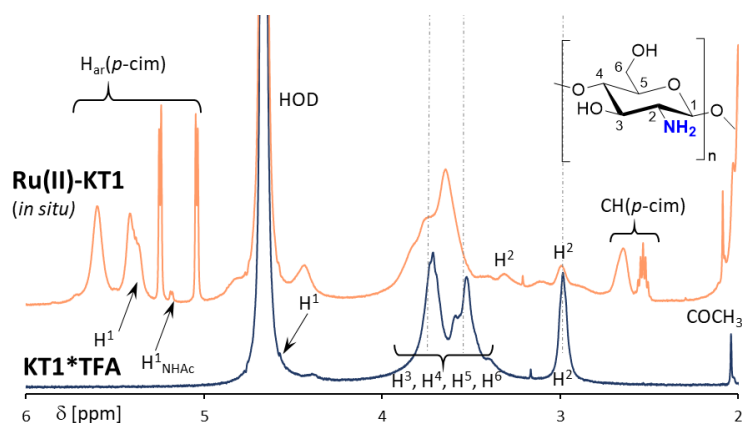
A komplexben kialakuló kötések azonosítása céljából FT-IR vizsgálatokat végeztünk közép- és távoli-infravörös tartományban (közép-IR, távoli-IR). Ehhez a katalizátort olyan $\text{-NH}_2/\text{Ru}$ (2/1) aránnyal állítottuk elő, hogy legnagyobb mértékben a két monomer részvételével kialakult komplexet kapjuk. Mindkét tartományban felvettük a prekursor, az alkalmazott kitozán, valamint az *ex situ* előállított komplex spektrumait, melyek a **35. ábrán** láthatók. A kitozánéval és a prekursoréval összehasonlítva jól megfigyelhető változást tapasztaltunk a Ru(II)-KT1 színeképében [130-133]. A $3600\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$ tartományban található széles, átfedő $\nu(\text{O-H})$ és $\nu(\text{N-H})$ sávok láthatók a kitozán spektrumában, melyek közül csak az utóbbi tűnik el a komplex vizsgálata során. Ezek alapján lehet következtetni, hogy a királis ligandum fémhez való kötődésében elsősorban az aminocsoport vesz részt. Azonban fontos megjegyezni, hogy a hidroxilcsoport szerepe sem zárható ki az elhúzódó jelek alapján. Kisebb hullámszámok felé haladva mind a prekursor, mind a komplex színeképében azonosíthatók a *p*-cim rész $\nu(\text{C-H})$ rezgései, mely alapján egy félszendvics szerkezet kialakulását feltételezhetjük. A kitozán színeképében azonosítható a maradék acetamidra jellemző $\nu(\text{C=O})$ és $\nu(\text{N-H})_{\text{amid}}$ átlapoló jelek, melyeket a komplex spektrumában egy szélesebb, a Ru-N kölcsönhatásra utaló sáv fed. Ez utóbbi kötés jelenlétére a kitozán esetén 1420 cm^{-1} hullámszámnál látható $\nu(\text{C-N})_{\text{amid}}$ csúcs eltolódása is utal [133]. $1150\text{-}950\text{ cm}^{-1}$ a $\nu(\text{C-O})$ rezgésre jellemző hullámszám tartományban mind helyzet-, mind intenzitásbeli változásokat figyelhetünk meg, azonban a fémmel kialakított kötések azonosításához csak a távoli-IR tartományban végzett mérések adtak egyértelmű információt.



35. ábra A katalizátor prekursor, az alkalmazott **KT1** kitozán és az *ex situ* előállított komplex közép, valamint távoli infravörös tartományban felvett színeképei

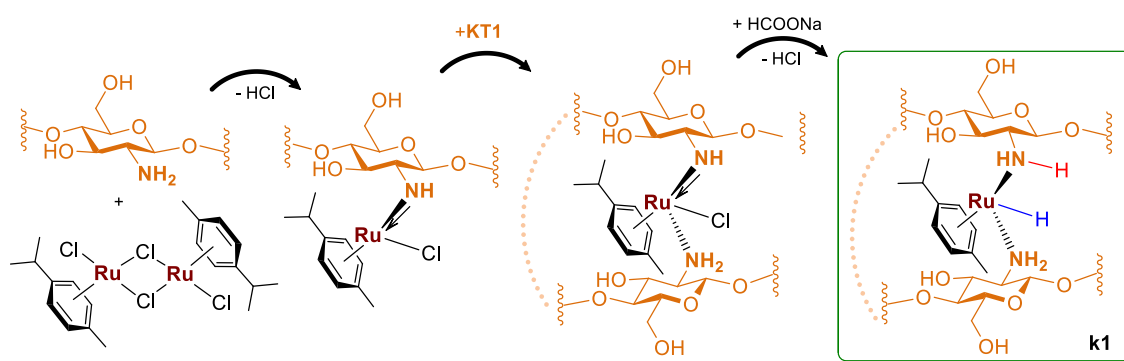
A prekursor színeképében, a 300-250 cm⁻¹ tartományban megfigyelhetők a $\nu(\text{Ru-Cl})$ nyújtó, valamint a $\nu(\text{Ru-Cl-Ru})$ hídkötés szimmetrikus rezgései, melyek eltűnnek a komplex színeképéből [134-136]. Ez jól mutatja, hogy a prekuzordimer kettéhasad a kitozánnal való komplexképzés során. Az előre előállított prekatalizátor színeképében három jellegzetes sáv azonosítható; 227 cm⁻¹-nél $\nu_{\text{as}}(\text{N-Ru-N})$ aszimmetrikus vibrációs rezgés, 202 cm⁻¹ hullámszámnál $\beta_{\text{as}}(\text{N-Ru-Cl})$ hajlítórengés [136], valamint 150 cm⁻¹ közelében a $\gamma_{\text{as}}(\text{Ru-NH}_2)$ torziós rezgéseknek megfelelő jelek, melyek arra engednek következtetni, hogy a prekatalizátor kialakulásakor a központi fématom megtartja egyik kötését a prekursorban lévő klórral, illetve a kitozánhoz két aminocsoporton keresztül kapcsolódik.

Az FT-IR mérések alapján azonban nem állapítható meg, hogy a komplexben kialakuló N-Ru-N kötésben egy, vagy két polimerlánc vesz részt. Ennek vizsgálatára D₂O-ban előállított komplex ¹H NMR vizsgálatát végeztük el. A kapott spektrumban a kitozánhoz rendelhető csúcsokat trifluor-ecetsav segítségével D₂O-ban oldott **KT1*TFA** referencia mérés alapján határoztuk meg (**36. ábra**). A szakirodalom alapján a H¹ jelének azonosított csúcs egybeesik a HOD jelével [137-142]. A komplex NMR spektrumában 2/1 arányban azonosítottunk két, a *p*-cimolhoz tartozó jelcsoportot. A nagyobb, szélesebb, nem felhasadt jelek (5,60; 5,41; 2,64 ppm) egy flexibilisebb szerkezetet mutatnak, mely kialakításában egymástól távol eső monomerek, vagy akár 2 polimerlánc is részt vehet. Ezeket a jeleket olyan komplexek hidrogénjeihez tudjuk rendelni, melyekben az aminocsoport koordinálódik a központi fémhez, a korábban leírt aminoszacharidok és Pd közt fellépő kölcsönhatások alapján [141]. Az élesebb, felhasadt csúcsok (5,24; 5,03; 2,53 ppm) egy merevebb szerkezetre engednek következtetni, melyben vagy a polimer közel eső egységein keresztül kapcsolódhat a ruténiumhoz, vagy a monomer bidentát ligandumként is viselkedhet, hidroxil- valamint acetamidcsoportjai révén [141,143]. Ezek alapján a komplexképzésben résztvevő monomeregységek egymáshoz viszonyított helyzete a merevebb és a flexibilis komplexekben véletlenszerűnek tekinthető (rendre: bidentát vagy szomszédos monomerek; egy polimerláncon belül távol eső cukoregységek, vagy két polimerlánc koordinációja).



36. ábra Az *in situ* előállított komplex és az alkalmazott **KT1** ^1H NMR spektruma

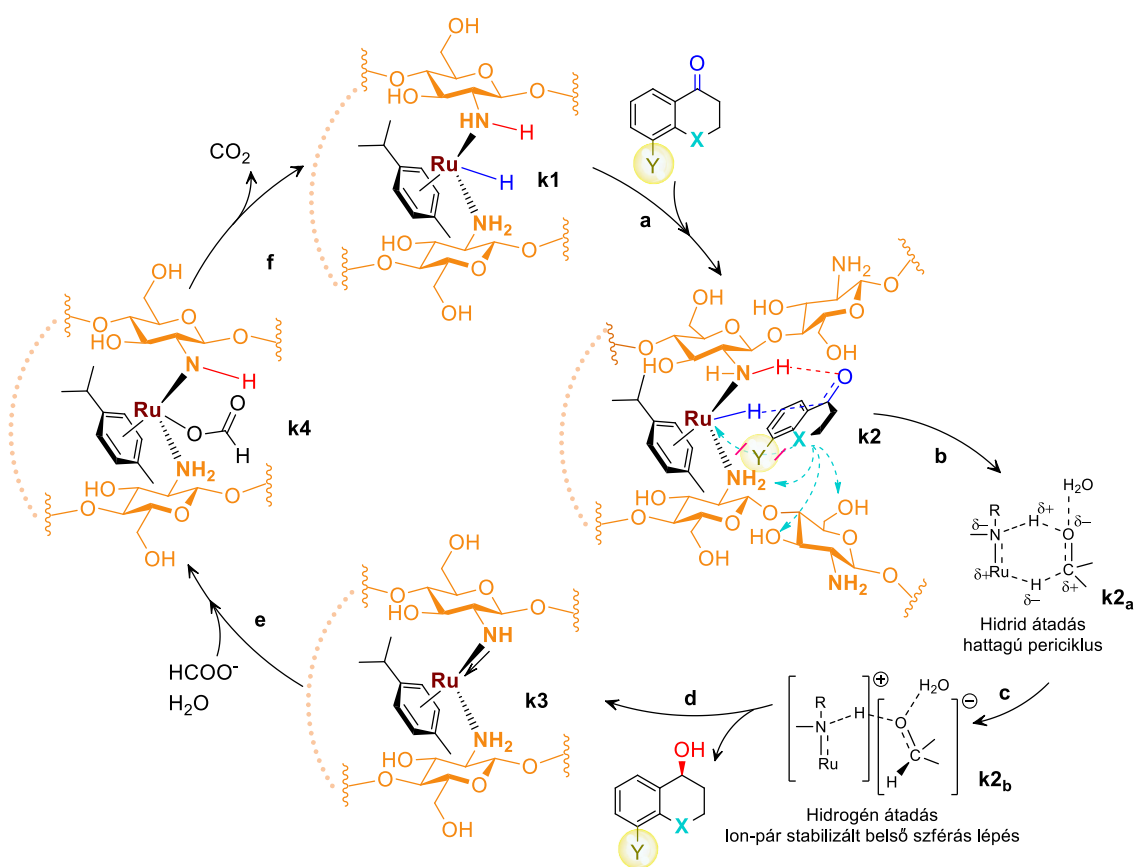
A fentiekben leírt vizsgálati módszerek során nem az aktív komplexről kaptunk információkat, hanem a prekatalizátor szerkezetét ismerhettük meg. A katalizátor sárga csapadékként válik ki HCOONa hozzáadására, ahogy kialakul az aktív komplex, mely a reakció során tovább változik. A ketonok transzfer hidrogénezésének általánosan elfogadott mechanizmusa szerint a reakció a külső koordinációs szférában játszódik le félszendvics szerkezetű komplexek esetén, melyek kezdetén a hidrogéndonor hozzáadására kialakul a Ru-hidrid aktív katalizátor. Bár az aktív komplex izolálása, így szerkezeti vizsgálata nehéz, a Ru/**KT1** arány hatásának vizsgálata során megfigyelt folyamatos konverzióemelkedés arra enged következtetni, hogy a komplex kialakulásában több mint egy monomer vesz részt. A cukoregységek valószínűleg nem viselkednek bidentát ligandumként, amennyiben elegendő királis polimert adunk a rendszerhez. A fent összefoglalt információk és az erre vonatkozó irodalmi előzmények [40] alapján a **37. ábrán** szemléltetett komplex szerkezetet valószínűsítettük, valamint az aktív katalizátor kialakulását is felvázoltuk.



37. ábra A prekatalizátor és az aktív komplex feltételezett kialakulása és szerkezete

3.2.5. Átmeneti állapot és reakciómechanizmus

A változatos ketonok reakciói alapján részletes képet kaphattunk a kiindulási anyagok szerkezetének hatásairól kitozán kiralitásforrás alkalmazásával. A Noyori és Ikariya által alkalmazott diamin-típusú ligandumokhoz hasonlóan a kitozán szabad aminocsoportjain keresztül kötődhet a ruténiumhoz, így ezzel párhuzamos megállapításokra támaszkodtunk mind a komplex kialakulása során, mind a katalizátor működésével kapcsolatban. A szakirodalomban leírt vizsgálatok alapján az ATH külső koordinációs szférájú mechanizmusa jellemző a félszendvics szerkezetű komplexre, mely során a donor hozzáadására alakul ki az aktív hidrid-komplex [40,45,144-146]. Noyori és kutatócsoportja koncertikus reakciót feltételezett, melyet több tudományos közleményben is elfogadtak [40,43,145], az utóbbi évtizedben azonban számos elméleti és kísérleti bizonyítékot találtak arra, hogy a folyamat szekvenciális [44,46,48,50]. Ezen elméleteket a **2.1.3 alfejezetben** bemutattam, azonban mivel hasonló mérések nem álltak rendelkezésünkre, elsősorban a kölcsönhatások vizsgálatára összpontosítottunk, melyeket a **38. ábra** egyszerűsített mechanizmusa szemléltet.



38. ábra Az aszimmetrikus transzfer hidrogénezés mechanizmusa és a kialakuló kölcsönhatások

A folyamat a **k1** hidrid komplex képződésével indul (**37. ábra**), mivel a reakciók végrehajtásakor először a prekursor és a polimer kevertetésével kialakítottuk a prekatalizátort, majd a donor hozzáadásával az aktív komplexet. Ezt követően adtuk a rendszerhez a kiindulási ketont (**38. ábra a lépés**). A **k2** állapoton jól látható, hogy a kitozán aminocsoportjának hidrogén atomja a ketoncsoport oxigénjével alakít ki kölcsönhatást, míg a ruténiumról a hidrid a karbonil szénre támadja. A szakirodalomban leírt mechanizmusok során a *p*-cimolnak is tulajdonítottak irányító szerepet [46, 48-50], azonban a kitozán funkció csoportjai is nagy eséllyel vesznek részt a kiindulási keton megfelelő orientációjában. A telített ciklus heteroatomja és a polimer amino- illetve hidroxilcsoportjai közt kialakuló hidrogén-hidak nagymértékben segíthetik a megfelelő koordinációt az aktív centrumhoz. A nitrogéntartalmú vegyületek irreverzibilisen kötődhetnek a központi fématomhoz, ezzel deaktiválva a katalizátort, melyet védőcsoport, vagy az ábrán is látható nagy térkitöltésű szubsztituens akadályozhat. A **k2**-ben alakul ki a hattagú periciklus, melyhez a koncertikus mechanizmust társították. Azonban az újabb kutatások rámutattak, hogy a **k2_a** állapotban csak a sebességmeghatározó hidrid transzfer lépés játszódik le, így ezt követően képződik az ion-pár stabilizált **k2_b** átmeneti állapot, melyben a hidrogén átadása megy végbe. Ezeket az állapotokat feltehetően az oldószer vízmolekulái hidrogén-hidak révén stabilizálják. A redukált termék β -hidrid eliminációval távozik és a **k3** prekatalizátor képződik, ez a donorral formiát-komplexet képez, mely vándorlás-beékelődés révén újra kialakítja az aktív hidrid-komplexet.

3.3. Kitozánok előállítása és szerkezeti jellemzőinek hatása a katalitikus reakciókra

Bár a korábbi alfejezetekben a kitin, valamint kitozán megnevezések az egyszerűség kedvéért bizonyos polimert jelöltek, fontos megjegyezni, hogy ezek nem egy-egy, adott szerkezettel jellemezhető molekulát jelentenek. Mind a kitin, mind a kitozán gyűjtőnévnek tekintendő, mely magába foglalja azokat a poliszacharidokat, melyeket *N*-acetil-D-glükózamin, valamint D-glükózamin monomerek építenek fel, megnevezésük ezek arányától függ. Ez alapján joggal merül fel a kérdés, hogy a polimer mely tulajdonságai játszanak pozitív szerepet az aktív komplex kialakulása és a transzfer hidrogénezés során. Ennek vizsgálatára, az előző fejezetekben bemutatott

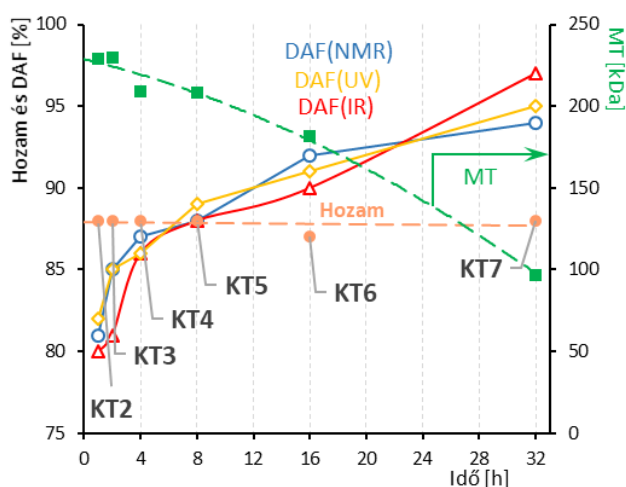
eredményeket követően, eltérő szerkezeti sajátosságokkal rendelkező kitozánok előállítását végeztük el, kitin dezacilezésével, mely lúgos hidrolízis révén hajtható végre [59]. A polimer meghatározó jellemzője a dezacilezettségi fok (DAF [%]) mely függ az alkalmazott lúg töménységétől, a reakcióidőtől és -hőmérséklettől, azonban az érélyes körülményeknek köszönhetően nem csak az acetilcsoportok hasadhatnak, hanem a polimer is fragmentálódhat, így az előállított kitozánok molekulatömegének hatását is fontosnak tartottuk elemezni [S3].

3.3.1. A dezacilezés körülményeinek hatása a kitozán tulajdonságaira

A kitozánok szerkezeti tulajdonságai jelentősen befolyásolhatják a komplexképződést, valamint az ATH végbemenetelét, mely részletes vizsgálatához nem áll rendelkezésünkre kereskedelmi forgalomból megfelelő poliszacharid sorozat. Első lépésként tehát kitozánok előállítására volt szükségünk, mely során vizsgáltuk a reakciókörülmények hatását a polimer dezacilezettségi fokára (DAF) illetve átlagos molekulatömegére (MT [kDa]). A DAF meghatározására NMR, IR valamin UV-Vis spektroszkópiát alkalmaztunk. A mérési módszerek sajátosságai révén a kapott értékek egy-egy polimer esetén eltérhetnek, azonban fontosnak tartottuk több analitikai eszköz alkalmazását, mivel a különböző kitozánok viselkedése a mintaelőkészítési folyamatok során változó lehet. A nem oldható poliszacharidok (kis DAF esetén) vizsgálata nem hajtható végre NMR és UV-Vis spektroszkópia segítségével, azonban a szilárd minta abszorbanciája az infravörös tartományban mérhető. A kapott polimerek MT-ét viszkozimetriás mérések alapján határoztuk meg. A kitozánok előállításának és jellemzési módszereinek részletes leírásai a **4.5 alfejezetben** találhatók, a kapott termékek rövidített elnevezései, előállítási reakciókörülményei és a jellemzésük során kapott adatokat a **4.5.7 alfejezet** foglalja össze.

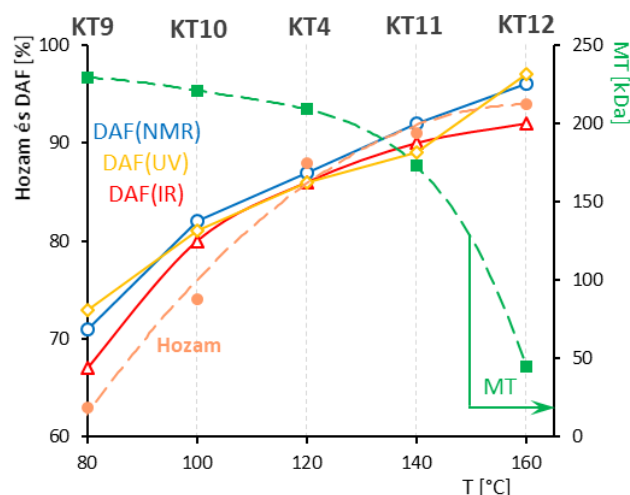
Először kereskedelmi forgalomban kapható kitin dezacilezésével vizsgáltuk a hidrolízisidő hatását a kapott polimer paramétereire, 120°C-on 40 m/m% NaOH alkalmazásával. Az elért hozam, különböző módszerek alapján számolt DAF, valamint a viszkozitásmérés segítségével meghatározott MT változását az idő függvényében a **39. ábra** szemlélteti, melyen az előállított kitozán sorozat első hat tagja szerepel, mint **KT2** (1h), **KT3** (2h) **KT4** (4h), **KT5** (8h), **KT6** (16h), illetve **KT7** (32h). Már egy óra alatt 79%-os DAF érhető el, mely a hidrolízis idő növelésével meghaladja a 95%-ot. A kapott kitozánok

átlagos molekulatömege a reakcióidő növelésével eleinte csak kismértékben csökkent, 8 óra után viszont meredek esés figyelhető meg. A hozam változatlan volt az idő függvényében, ami jól mutatja, hogy a hidrolízis következtében nem alakul ki vízoldható fragmentum, kismolekula. Ezeket a tendenciákat bizonyítja a 64 h alatt kinyert **KT8**, mely eredményeit az ábra nem tartalmazza. Kimagasló DAF érhető el ennyi idő alatt (DAF(NMR): 95%, DAF(IR): 98%, DAF(UV) 98%), kicsi, 39 kDa átlagos molekulatömeg mellett. Ebben az esetben is a korábbiakhoz hasonló hozamot értünk el.



39. ábra A hidrolízis idő hatása a kapott kitozánok Hozam, DAF és MT értékére;
 Reakciókörülmények: 600 mg KN, 12 cm³ 40 m/m% NaOH oldat, 120°C,
 800 rpm, N₂ atmoszféra

Következő lépésként a hidrolízis hőmérsékletének hatását vizsgáltuk 4 órás reakciókban. Az így nyert kitozánok tulajdonságai a **40. ábrán** láthatók. 80°C-on (**KT9**) a különböző módszerekkel mért DAF átlagértéke 70%, a hőmérséklet emelésével azonban a dezacilezettség mértéke rohamosan nő, 160°C-on (**KT12**) közel teljesnek tekinthető. A hozam is hasonlóan változik; az alacsony hőmérsékleten végzett kísérletek során kapott termékek feldolgozása közben fellépő veszteség jelentősebb volt, mivel feltételezhetően a láncvégeken nagyobb arányban megy végbe a hidrolízis, mint magas hőmérsékleten. A molekulatömeg, ahogy az előző mérésorozat is előrevetítette, az erélyesebb körülményeknek köszönhetően jelentősen csökken. **KT13** előállításánál során kísérletet tettünk alacsonyabb hőmérséklet alkalmazására hosszabb hidrolízis idővel (az ábrán nincs feltüntetve, 80°C, 16 h, hozam: 91%, DAF_{átlag}: 81,6%, MT: 214 kDa). **KT9** DAF értékeihez képest ~10%-os növekedést figyeltünk meg a dezacilezettség mértékében, azonban a további 12 óra lúgos melegítés növelte a fragmentációt.



40. ábra A hőmérséklet hatása a kapott kitozánok Hozam, DAF és MT értékére;
 Reakciókörülmények: 600 mg KN, 12 cm³ 40 m/m% NaOH oldat, 4 h, 800 rpm, N₂ atmoszféra

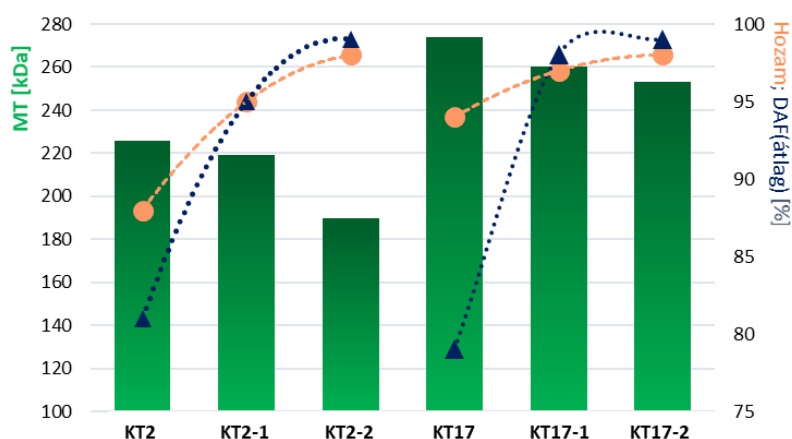
A használt lúg töménységének hatását is megvizsgáltuk. 25 m/m% (**KT14**) és 30 m/m% (**KT15**) alkalmazásával a dezacilezés nem ment végbe megfelelően, nem oldódó termékeket kaptunk, mely a legtöbb vizsgálati módszert ellehetetlenítette. Lényegi információk hiányában ezt a két anyagot nem alkalmaztuk a továbbiakban. 45 m/m% NaOH koncentrációval azonban sikeresen ment végbe a reakció. **KT16** kiváló hozammal nyerhető ki (91%), jó DAF értékekkel (DAF_{átlag}: 89,6%), MT-e (219 kDa) alapján pedig elmondható, hogy a fragmentáció mértéke nem nőtt a **KT4**-hez képest.

A fent említett kitozánok előállításánál során zárt reaktorban az elegyeket nyomás alatt tartottuk a hidrolízis idejére. Összehasonlításképp elvégeztük a dezacilezést a forrponton tartott, nyitott rendszerben, visszafolyós hűtő alkalmazásával. **KT17** polimert 100°C-os kevertetéssel 4 óra elteltével sokkal jobb hozammal (94%) sikerült kinyerni, mint a hasonló körülmények közt, nyomás alatt dezacilezett **KT10** kitozánt (hozam: 71%). A két módszert összehasonlítva megfigyelhető, hogy a nyomás kedvez a poliszacharid fragmentációjának, amit a **KT17** viszkozitás alapján meghatározott jelentősen nagyobb átlagos molekulatömege (274 kDa) jól mutat.

Korábbi vizsgálataink során minden esetben kitin dezacilezését végeztük el, érdekesnek tartottuk azonban a nem teljesen dezacilezett kitozánok további hidrolízisét is vizsgálni, melyhez 5 poliszacharidot választottunk kiindulásianyagként. Kereskedelmi forgalomból kapható polimerek közül a korábbi fejezetekben is alkalmazott **KT1**-et, illetve az eltérő DAF és MT értékekkel rendelkező, **KT18**-at és **KT19**-et választottuk, melyek jellemzését szintén elvégeztük. Ezekkel a polimerekkel egy további dezacilezési

lépést végeztünk el, kiváló 97%-os hozammal (termékek: **KT1-1**; **KT18-1** és **KT19-1**). A **KT1**, **KT18** és **KT19** kereskedelmi kitozánok általunk mért átlagos DAF értéke rendre 93%, 83% és 87%, a lúgos hidrolízissükkel kapott termékeké minden esetben meghaladta a 99%-ot. A módszerrel közel teljes DAF-kal rendelkező, kisebb átlagos molekulatömegű (88-217 kDa) polimereket kaptunk.

Általunk előállított kitozánok közül két választott polimerrel szintén elvégeztük a többlépéses dezacilezést. Az egy óra alatt kapott **KT2**, valamint az atmoszférikus nyomású reakcióban előállított **KT17** egy-egy részletét kezeltük, az első reakcióban alkalmazott körülmények közt, majd a kapott **KT2-1** és **KT17-1** polimerek részleteit újra reagáltattuk, így eljutva a **KT2-2** és a **KT17-2** termékekhez. A **41. ábra** zöld oszlopai a poliszacharidok molekulatömegeit mutatják. Látható, hogy minden lépésben csökkent a molekulatömeg, valamint az is jól megfigyelhető, hogy nyomást alkalmazva, 120°C-on már egy óra alatt is jelentősebb fragmentáció megy végbe, mint atmoszférikus nyomáson, forrponton kevertetett dezacilezés közben, 4 óra elteltével.

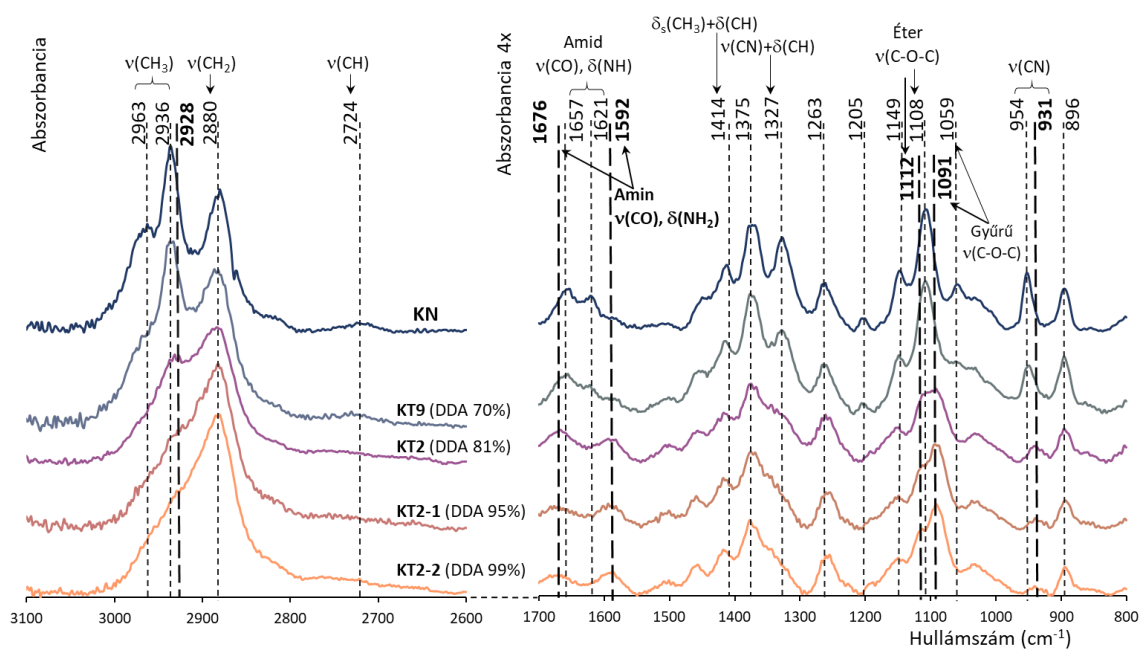


41. ábra Lépcsőzetes dezacilezés során elért eredmények; Reakciókörülmények: **KT2**: 600 mg **KN/KT2/KT2-1**, 12 cm³ 40 m/m% NaOH oldat, 120°C, 800 rpm, 1h, N₂ atmoszféra; **KT17**: 600 mg **KN/KT17/KT17-1**, 12 cm³ 40 m/m% NaOH oldat, 100°C, visszafolyóshűtő, 800 rpm, 4 h

KT2 lépcsőzetes lúgos hidrolízise során kapott végtermék közel teljes mértékben dezacilezett, így ebből a szempontból ez a módszer előnyösebb, mint a hosszabb idejű, egy lépéses reakció (például a **KT4** polimer tulajdonságaival összehasonlítva). A kapott hozamok jelentősen nőnek a lépések során, mutatva, hogy az oldódó fragmentumok képződése, mely anyagvesztéshez vezet, elősorban az első hidrolízis során megy végbe. Ennek egy lehetséges magyarázata lehet a láncközi *N*-acetyl csoportok könnyebb

hozzáférhetősége a részleges dezacilezést követően, az *N*-acetyl-D-glükózamin és a D-glükózamin blokk-kopolimerek kezdeti domináns képződése miatt, amint azt Kurita és munkatársai korábban javasolták [64]. Hasonló tendenciák figyelhetők meg **KT17** átalakítása során. Bár ebben az esetben is három lépés szükséges a teljes dezacilezettség megközelítéséhez, ebben a rendszerben az első reakció hozama jelentősen jobb, mint a nyomás alatt elért érték.

A kereskedelmi forgalomból származó és az általunk előállított polimerek Raman spektroszkópiai vizsgálatát is elvégeztük. A színeképekben látható csúcsokat a szakirodalom alapján azonosítottuk [147,148], néhány kiválasztott anyag spektruma a **42. ábrán** látható. A kitin színeképében megfigyelhető jellegzetes sávok a dezacilezés révén eltűntek, eltolódtak, kiszélesedtek, valamint a $\nu(\text{CO})$ és $\delta(\text{NH}_2)$ rezgésekhez rendelhető csúcsok megjelentek. Az alacsony hőmérsékleten előállított **KT9** (80°C) spektrumában megmaradt kitinre jellemző jelek jól tükrözik a polimer kis dezacilezettségi fokát.

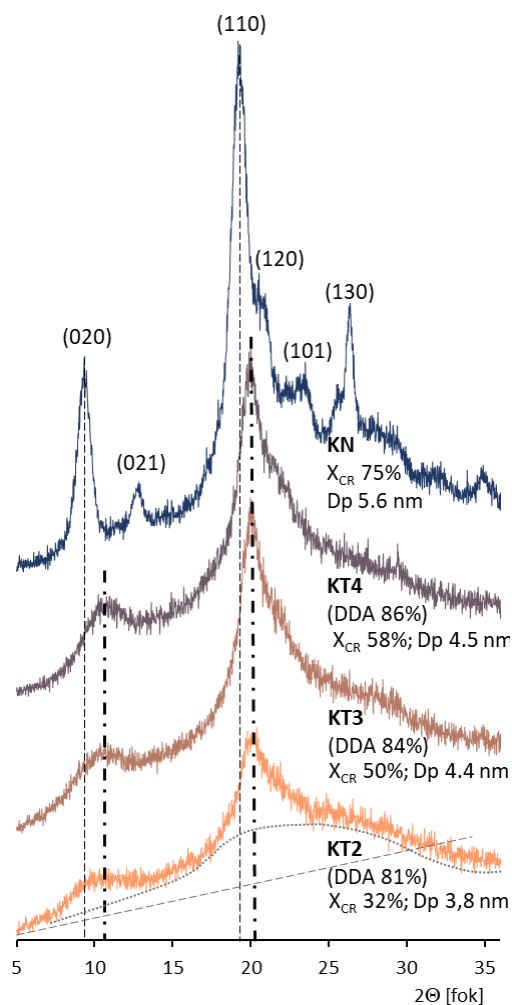


42. ábra Kitin és néhány előállított kitozán Raman színeképe

A többlépéses hidrolízis során bekövetkező változások a polimer szerkezetében szintén jól megfigyelhetők a **KT2**, **KT2-1** és **KT2-2** kitozánok Raman spektrumán. A dezacilezettség növekedésével nem csak a 2936 cm⁻¹ hullámszámnál látható csúcs intenzitása csökken, hanem az 1327 cm⁻¹-nél található jel is jelentősen változik. A színeképekben az 1112 cm⁻¹ és az 1091 cm⁻¹ értékeknél szintén jelentős intenzitásbeli

különbségek figyelhetők meg az eltérő mértékben dezacilezett kitozánok esetén. Ez utóbbi két hullámszámnál a monomerek közt és a gyűrűben található C-O-C éterkötésre jellemző rezgések változása a fragmentáció mértékére, így a polimer molekulatömegének csökkenésére utal, melyet a viszkozimetriás mérések alátámasztanak. Ezt a jelenséget a **KT17** többlépéses dezacilezésével nyert kitozán sorozat Raman spektrumaiban is megfigyeltük (az ábra nem szemlélteti).

A vizsgált 3 kereskedelmi forgalomból kapható kitozán, a kitin, valamint a 23 előállított poliszacharid kristályosságát röntgendiffraktometriával (XRD) vizsgáltuk. A **43. ábrán** 4 választott polimerről készült felvétel látható. A kiindulási kitin diffraktogramjában $9,5^\circ$; $13,1^\circ$; $19,2^\circ$ és $26,5^\circ$ 2Θ értéknél található éles csúcsok, valamint a $21,0^\circ$ és $23,5^\circ$ 2Θ -nál észlelt vállak a (020), (021), (120), (130), (120) és (101) rácssíkokhoz rendelhetők [149,150]. Ezek a reflexiók szögek a polimorf α -kitinre jellemzők, mely láncai antiparalel állásúak és $P2_12_12_1$ szimmetriájú két-láncú ortorombos egységekből áll [151]. A kitozánok diffraktogramjain változások láthatók ezekben a mintázatokban. A (020) és a (110) jelzett csúcsok kiszélesedtek és csökkent az intenzitásuk, továbbá a maximumaik eltolódtak [152-154]. A kristályossági fok (X_{CR} [%]) és a (110) síkra merőleges irányú elsődleges kristálméretet (D_p [nm]) a szakirodalomban leírt módszerek alapján határoztuk meg [151,155], az eredményeket a **4.5.7. alfejezet** foglalja össze. A számításokhoz a háttérsugárzás kiszűrése (szaggatott alapvonal) és az amorf jelek kivonása (pontosított alapvonal) szükséges. Alacsony kristályosságú kitozánokat eredményeztek a rövid reakcióidejű, illetve 120°C -nál alacsonyabb hőmérsékletű

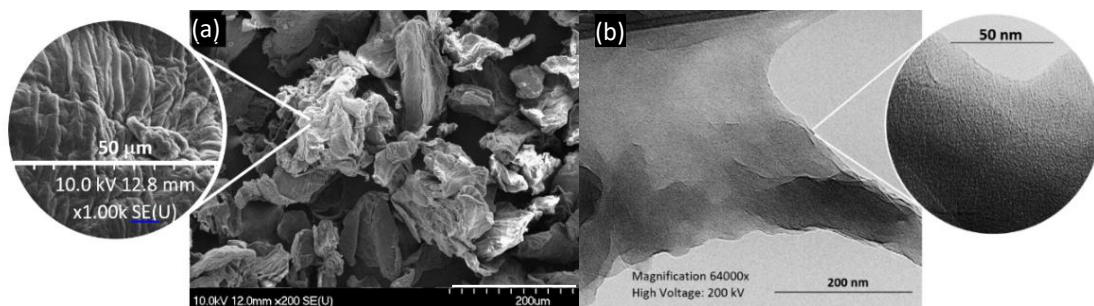


43. ábra Kitin és eltérő kristályossági fokkal rendelkező kitozánok röntgendiffraktogramjai

dezacilezések. 120°C-on a kevertetés idejének növelésével egészen 4 óráig az Xcr értékek nagyobbak lettek, meghaladva a kereskedelmi forgalomból származó **KT1** 53%-os kristályossági fokát (**KT4**; 58%). A reakcióidő további növelése azonban negatív hatással volt a kapott Xcr értékekre (**KT5-KT8**), akárcsak magasabb hőmérséklet (**KT11**, **KT12**) és töményebb lúg (**KT16**) alkalmazása. Kis látszólagos kristálméretet figyeltünk meg a 120°C-on, 1 óra alatt előállított polimer szerkezetében. Ez a paraméter az idő növelésére és a hőmérséklet emelésére nőtt, hasonlóan a DAF értékekhez, akár 4,9 nm-t is elérve (**KT12**). A kapott **KT2** és **KT17** kitozánok további dezacilezése során a kristálméret növekedése volt tapasztalható. Ezek alapján nem meglepő, hogy a kereskedelmi forgalomból származó kitozánok közül a magasabb dezacilezettségi fokú **KT1** és **KT19** további lúgos kezelése során nagyobb Xcr értékű polimert kaptunk, ellentétben a több acetilcsoporttal rendelkező **KT18** reakciójában képződő kitozánnal.

Az XRD mérések alapján összességében elmondható, hogy enyhe körülmények közt kisebb Xcr és Dp értékekkel rendelkező polimerek állíthatók elő, melyek erélyesebb körülmények alkalmazásával, vagy hosszabb reakcióidővel egy bizonyos fokig növelhetők. Túl magas hőmérséklet, lúgkoncentráció, ismételt hidrolízis vagy akár 8 óránál hosszabb kevertetés már negatív hatással van a kristályosságra, ellentétben a korábban tapasztalt DAF növekedéssel. Ez mutatja, hogy a ~80% DAF alatti kitozánokban a kitinre jellemző kristályos részek eltűnnek, majd a maradék *N*-acetilcsoportok hasadásával 90% DAF értékig a kitozánok növekedő kristályossága jellemző. Ez érték felett a hidrolízis mellett a polimerlánc fragmentációja is előtérbe kerül a dezacilezés során, így bár a kristálméret nő, kisebb Xcr értékeket határoztunk meg.

Az előállított kitozánok morfológiájának vizsgálatára pásztázó elektronmikroszkóp (SEM) és transzmissziós elektronmikroszkóp (TEM) állt rendelkezésünkre (**44. ábra**). A SEM felvételek jellemzően a szabálytalan kitozán részecskék széles tartományú méreteloszlását mutatták. Nagyobb nagyításon redőket és gyűrődéseket figyelhattunk meg a kitozán felszínén. Az irodalomban látható, hogy a minták feldolgozása befolyással lehet a termék morfológiájára [156], ez azonban minden polimer esetén megegyezett, így elmondható, hogy a kitozán vizsgált jellemzői nem befolyásolták a termék alaktani tulajdonságait. A TEM felvételek szabálytalan, egymáson fekvő rétegeket mutattak, melyek felületi repedéseit, gyűrődéseit további nagyításokon figyelhattuk meg.



44. ábra KT17-2 kitozánról készül SEM (a) és TEM (b) felvételek

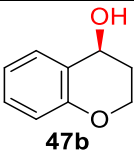
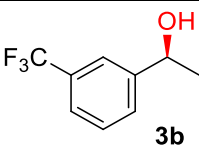
3.3.2. A kitozán tulajdonságainak hatása az aszimmetrikus transzfer hidrogénezésre

A korábbi fejezetek során vizsgáltuk a kiindulási ketonok szerkezetének hatását az ATH kimenetelére, a katalizátor-komplex szerkezetét, valamint különböző körülmények közt előállítottunk számos kitozánt, melyek részletes jellemzése alapján megállapításokat tettünk a lúgos hidrolízis körülményeinek hatására [S1,S2,S3]. A katalitikus rendszer pontosabb megismerése érdekében két tesztmolekula ATH-ében alkalmaztuk a különböző tulajdonságokkal rendelkező poliszacharidokat [S3].

Kezdeti méréseinkhez a vizsgált ketonok közül a 4-kromanon (**47a**) reakcióját választottuk. A 24 h alatt elért eredményekben nem tapasztaltunk a polimerek tulajdonságaival összefüggő szisztematikus változást, így a reakcióidőt 8 órára rövidítettük, melyek eredményeit az **6. táblázat** foglalja össze. A 81-95% tartományban dezacilezett, 210-230 kDa átlagos molekulatömegű polimerek – **KT2**, **KT2-1**, **KT4**, **KT13** és **KT16** – komplexei nagy aktivitást mutattak a reakció során. Bár a dezacilezettségi fokuk és molekulatömegük hasonló volt ezeknek a kitozánoknak, a kristályossági fokuk jelentősen eltért (30-60%), mely alapján arra lehet következtetni, hogy ez a paraméter nem befolyásolja a reakciót. Nagy dezacilezettségi fokú polimerekkel (**KT1-1**, **KT2-2**, **KT8**, **KT17-2**, **KT18-1**, **KT19-1**; DAF: 98-99%) kisebb konverziókat értünk el, akárcsak az előállított kitozánok közül legkisebb DAF értékkel rendelkező **KT9**-cel. A szélsőségesen kicsi (**KT7**, **KT8**, **KT18-1**, **KT19** és **KT19-1**) valamint a nagy (**KT1**, **KT17**, **KT17-1**, **KT17-2**) átlagos molekulatömegű polimerek kisebb konverziókat biztosítottak 8 óra alatt, függetlenül a dezacilezettségi fokuktól.

47a O-heterociklusa által biztosított szerkezeti tulajdonságainak előnyeiről már a korábbi fejezetekben megbizonyosodhattunk. Mivel ez egy sajátos esetnek bizonyult, ezért fontosnak tartottuk a kapott kitozánok alkalmazását egy acetofenon-származék reakciójában is vizsgálni, melyre a 3'-trifluormetil-acetofenont (**3a**) választottuk.

6. táblázat Különböző tulajdonságokkal rendelkező kitozán polimerek alkalmazása **47a** és **3a** ATH-ében^a

Termék:					
 47b			 3b		
Kitozán	Konv _{8h} ^b [%]	ee ^c [%]	Konv _{24h} ^b [%]	Konv _{48h} ^b [%]	ee ^c [%]
KT1	28	96	39	78	82
KT1-1	45	97	45	95	83
KT2	58	97	49	90	84
KT2-1	58	97	48	87	84
KT2-2	45	97	42	88	84
KT4	62	96	49	88	85
KT5	54	96	–	–	–
KT6	49	96	–	–	–
KT7	47	96	49	86	85
KT8	25	95	45	64	84
KT9	28	96	34	71	84
KT10	53	96	52	75	82
KT11	55	96	50	81	82
KT12	53	96	48	83	85
KT13	64	96	48	99	84
KT16	72	96	46	99	83
KT17	41	96	28	78	83
KT17-1	33	96	30	80	82
KT17-2	31	95	33	81	82
KT18	39	96	37	76	82
KT18-1	35	96	34	74	85
KT19	9	93	–	28	82
KT19-1	35	96	33	66	85

^a Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-kitozán katalizátor, 0,25 mmol keton, 5 ekv HCOONa, 1 cm³ H₂O/PrOH 4/1, 24±1°C, 8, 24 vagy 48 h, 1000 rpm

^b Konverzió 8 h (Konv_{8h}), 24 h (Konv_{24h}), valamint 48h (Konv_{48h}) elteltével, GC analízis alapján meghatározva

^c Enantiomerfelesleg (S)-**47a** – 24h, (S)-**3a** – 48 h elteltével, GC analízis alapján

A 24 és 48 órán át kevertetett reakciókban elért enantioszelektivitások mind hasonlóak voltak, azonban a kapott konverziók nagymértékben változtak a poliszacharidok tulajdonságaival. 48 óra alatt a legjobb eredményeket **KT13** és **KT16** polimerekkel képzett komplexek adták. **KT1-1**, **KT2**, **KT2-1**, **KT2-2**, **KT4** és **KT7** kitozánok szintén kiváló 86-95%-os konverziót biztosítottak. Ezek a polimerek, a 24 órás reakciók során is jó eredményeket adtak, hasonlóan a **KT10**, **KT11** és **KT13** kitozánokhoz. **KT4** és **KT7** használatával értük el a legjobb enantiomerfeleslegeket, **KT12**, **KT18-1** valamint **KT19-1** alkalmazása mellett. Az előbbi két kitozán használatával jó konverziókat kaptunk mind 24, mind 48 óra alatt. A többlépéses dezacilezés során a nyomás alatt hidrolizált

KT2-es sorozat harmadik tagja gyengébb eredményeket adott, hasonlóan a **47a** reakciója során tapasztalhoz, mivel **KT2-2** polimer átlagos molekulatömege már túl kicsi. Ezzel ellentétben az atmoszférikus nyomáson, visszafolyós hűtő alkalmazásával előállított **KT17**-es sorozat tagjainak alkalmazásával nőtt a konverzió, mivel ilyen körülmények közt nem volt olyan erőteljes a polimer fragmentációja, így nagyobb molekulatömegű kitozánokat kaptunk.

Bár a két kiindulási vegyület során tapasztaltunk eltéréseket a kitozán jellemzőinek hatásával kapcsolatban, **47a** és **3a** esetében is hasonló következtetésekre jutottunk a polimer előnyös tulajdonságairól. Az eredmények alapján megállapítható, hogy bár a vizsgált jellemzők széles skálájával rendelkező polimerek mind képesek az aktív komplex kialakítására, csak bizonyos tartományon belüli DAF és MT értékekkel rendelkező kitozánok biztosítottak megfelelő konverziót.

Az, hogy a kiemelkedően magas DAF értékekkel rendelkező polimerek eredményei gyengébbek voltak, mint a kevésbé dezacilezett poliszacharidok (DAF 80-95%) által szolgáltatott konverziók, arra enged következtetni, hogy az *N*-acetilcsoport befolyásolhatja a komplex kialakulását, vagy a keton kötődését az aktív centrumhoz. Bár ez a csoport nem vesz részt közvetlenül a komplex kialakításában, vagy a reakcióban, fontos szerepet tölthet be a polimerlánc megfelelő elrendeződésében. A fémhez való koordinációja sem zárható ki, mely megakadályozza a Ru redukálódását. A molekulatömeg is meghatározó az aktív komplex és az átmeneti állapot kialakulásának szempontjából. Csak a 210-230 kDa szűk intervallumba eső polimerek adtak kiváló eredményeket, azonban nem minden, ebbe a tartományba eső kitozán használata volt sikeres, a reakció kívánt végrehajtásához megfelelő DAF/MT értékpár szükséges. Bár a konverzió nagymértékben változott a kitozánok minőségével, az enantioszelektivitást nem befolyásolták számottevően a polimerek tulajdonságai. A kristályosság változásával nem tapasztaltunk jelentős és következetes eltéréseket az eredményekben, ami arra utal, hogy a kitozán a komplexképzés során feloldódik.

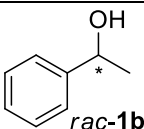
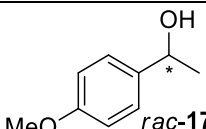
3.3.3. A kitozán tulajdonságainak hatása oxidatív kinetikus rezolválásban

Az előzőekben már vizsgáltuk a Ru(II)-**KT1** komplex alkalmazhatóságát OKR reakciókban, mely során információt kaphattunk a ketonok és a komplex közt kialakuló kölcsönhatásokról. Érdekesnek tartottuk az általunk előállított biopolimerek Ru-

komplexének alkalmazását OKR-okban, a kialakuló kölcsönhatások pontosabb megismerése céljából [S3].

Vizsgálatainkhoz két tesztmolekulát, a korábban is alkalmazott **1b**, 1-feniletanol, illetve a 4'-metoxi-szubsztitált **17b** származékot választottuk (7. táblázat). A reakciókban ez alkalommal nem vizsgáltuk az összes előállított kitozánt, két kereskedelmi forgalomból származó, valamint 7 általunk előállított polimert alkalmaztunk, melyeket a **3.3.2. alfejezetben** leírt tapasztalatok alapján választottunk. Mindkét alkohol esetén változásokat figyeltünk meg az elért konverzió, de főképp az enantioszelektivitás értékekben, ami arra enged következtetni, hogy a polimer szerkezete jelentősebb hatással van az OKR-ra, mint az ATH-re. Bár a választott alkoholok reakcióit eltérő körülmények közt hajtottuk végre, a polimerek DAF és MT értékének változásával hasonló jelenségeket figyelhattunk meg. Kitin alkalmazásával gyenge konverziókat és ee-t kaptunk. A kis DAF-kal rendelkező **KT2**, **KT3**, **KT9** kitozánokkal képzett komplexek ugyan jelentős átalakulást és enantioszelektivitást eredményeztek, ezek értékei elmaradtak a többi anyag eredményeitől. Bár a **KT17** is a kevésbé dezacilezett polimerek közé sorolható (DAF 80%), mégis sokkal jobb értékeket biztosított, mint az előző kitozánok. Ez annak tudható be, hogy a polimer nagy átlagos molekulatömege (274 kDa) kompenzálja a kis dezacilezettség negatív hatását.

7. táblázat A kitozán tulajdonságainak hatása az **1b** és **17b** alkoholok oxidatív kinetikus rezolválására^a

Kiindulási alkohol:				
	Királis ligandum	Konv ^b [%]	ee ^c [%]	Konv ^b [%]
KN	12	9	9	7
KT1	40	39	49	47
KT1-1	42	41	50	52
KT2	30	23	42	40
KT3	33	28	45	43
KT9	27	22	36	32
KT17	34	32	53	58
KT17-1	35	33	56	62
KT17-2	41	40	61	68

^a Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-Ligandum katalizátor, 0,25 mmol alkohol, 0,25 mmol KOH, 1 cm³ H₂O/acetone 4/1, 50°C, 24 h (**1b**), 48 h (**17b**), 1000 rpm

^b Konverzió, GC alapján

^c Az el nem reagált (*R*)-alkohol enantiomerfeleslege, GC alapján

3.3.4. A kitozán szerkezeti tulajdonságainak hatása

Az előző alfejezetek során betekintést nyerhettünk a kitozán szerkezeti jellemzőinek változásába az előállításuk során alkalmazott hidrolízis körülményeinek függvényében. Hosszabb reakcióidővel, magasabb hőmérséklettel illetve lúg koncentrációval növelhető a dezacilezettség mértéke, azonban az erélyes reakciókörülmények a polimer fokozott fragmentációjának kedveznek. A kitozán lánc töredezése kevésbé jelentős, amennyiben nem nyomás alatt hajtjuk végre a hidrolízist. A kapott poliszacharidok kristályossága a vizsgált tartományokon belül szélsőségesen enyhe, vagy erős körülmények közt csökkent, azonban megfelelő kezeléssel nagyobb kristályossági fokú polimereket kaptunk. Többlépcsős hidrolízis alkalmazásával közel teljesen dezacilezett kitozánok állíthatók elő, amellett, hogy a molekulatömeg és a kristályosság nem csökken olyan jelentős mértékben, mint az egylépéses, ám hosszabb reakciók során. A körülmények finomhangolásával könnyen előállítható a kívánt jellemzőkkel rendelkező kitozán.

A különböző tulajdonságú polimereket alkalmaztuk ATH-ben. Bár a szabad aminos csoportok fontossága a komplex kialakításában már korábbi méréseink során világossá vált, a közel teljesen dezacilezett kitozánok gyengébb eredményeket biztosítottak, mint a 80-95% DAF értékkel rendelkező polimerek. Az elért eredmények azt mutatták, hogy a megfelelő DAF érték mellett csak szűk átlagos molekulatömeg tartományba (210-230 kDa) sorolható kitozánok biztosítanak jó konverziót. Az enantioszelektivitást azonban nem befolyásolták jelentősen ezek a paraméterek. A kristályosság és az elért eredmények közt nem találtunk egyértelmű kapcsolatot.

Az oxidatív kinetikus rezolválás során hasonló változásokat figyelhettünk meg a DAF értékek függvényében, azonban a polimerlánc hossza fontosabbnak bizonyult az enantiodifferenciálás szempontjából. A vizsgált polimerek mindegyike képes az OKR-ban is aktív Ru-komplex kialakítására, mely során nem csak a fémhez kötődő monomer biztosítja a sztereoszelektivitást, hanem a polimer által kialakított környezet is. Kutatásainkat a disszertáció témáján felül kiterjesztettük a kitozán organokatalizátorként való használatára, valamint a fent leírt tulajdonságainak vizsgálatára maleimidek és aldehidek közt lejátszódó aszimmetrikus Michael-addíciókban [S3]. A polimer bázikus organokatalizátorként is alkalmazhatónak bizonyult, azonban e vizsgálatok nem képezik ennek az értekezésnek tárgyát.

3.4. Aszimmetrikus transzfer hidrogénezések golyósmalomban

A katalitikus rendszer részletes ismeretének tükrében további lépések megtervezésére nyílt lehetőség a környezetkímélő megvalósítások felé. Kezdeti vizsgálataink során a választott biopolimert további módosítás nélkül sikeresen alkalmaztuk királis ligandumként, vizes közegben lejátszódó aszimmetrikus transzfer hidrogénezésekben. A reakciókörülmények optimalizálását követően feltérképeztük az alkalmazható kiindulási anyagok körét, valamint a kitozán szerkezeti tulajdonságainak hatását a reakció végbemenetelére. Az irodalmi áttekintés során betekintést nyerhettünk az alternatív energiaközlési módszerek sokszínű alkalmazhatóságába, továbbá környezetkímélő jellemzőibe. A fenntarthatóság felé további lépést jelent a vizsgált katalitikus rendszer mikrohullámú vagy ultrahangos besugárzással, valamint mechanikai energiaközléssel való kivitelezése. Munkánk során nem csak a Ru(II)-**KT1** által katalizált rendszert tanulmányoztuk, összehasonlítóképp elvégeztük a reakciókat a Noyori-Ikarya-féle (*R,R*)-TsDPEN ligandum használatával is [S4,S5]. Jelen értekezés témájának középpontjában a kitozán alkalmazása áll, így az optimalizálási folyamatokat és az ATH során elért eredményeket elsősorban a Ru(II)-**KT1** katalizált folyamatok szempontjából fejtem ki részletesen. A szintetikus ligandum alkalmazásával elért eredményeket viszonyítási alapként szeretném bemutatni a dolgozat további alfejezeteiben.

3.4.1. Alternatív energiaközlési módszerek

A fenntartható kivitelezés elérése érdekében, először a rendelkezésünkre álló alternatív energiaközlési módszerek alkalmazhatóságát vizsgáltuk. Ezen eljárások fontos előnye a kisebb oldószerigény, így az összehasonlíthatóság érdekében a hagyományosan kevertetett (HK) reakciókat is elvégeztük kevesebb folyadék hozzáadásával. Ezenfelül a golyósmalomban mechanokémiai (MC) energiaközlés révén indukált folyamatok során nő a rendszer hőmérséklete, így a HK reakciókat magasabb hőmérsékleteken is elvégeztük. Az őrlés következtében a pelyhes kitozán porrá alakul, ezért az összehasonlító mérések során az alkalmazott **KT1** polimert 10 percet előőröltük, mely finom port (**KT1_p**) eredményezett. A **47a** reakcióiban elért eredményeket a **8. táblázat** foglalja össze.

8. táblázat 4-kromanon (**47a**) Ru(II)-**KT1_p** katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezése alternatív energiaközlési módszerekkel^a

Aktiválási módszer ^b	Reakció paraméterek	V ^c [cm ³]	t ^d [h]	Konv ^e [%]	TOF ^f [h ⁻¹]	ee ^g [%]
HK	800 rpm, 24°C	1	46	97	0.42	95
	800 rpm, 50°C	1	24	99.6	0.83	95
	800 rpm, 24°C	0.2	24	99.5	0.83	93
	800 rpm, 24°C	0.2	2	31	3.10	91
	800 rpm, 50°C	0.2	2	68	6.80	91
	800 rpm, 60°C	0.2	2	91	9.10	91
Ultrahang	40 kHz, 24°C	0.2	2	39	3.90	87
	40 kHz, 50°C	0.2	2	63	6.30	87
Mikrohullám	20 W ^h , 50°C	0.2	2	66	6.60	78
MC	30 Hz, ZrO₂ Ø 5 mm, 25 db	0.2	2	96	9.60	94

^a Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-**KT1_p** katalizátor, 0,25 mmol **47a**, 10 ekv HCOONa, H₂O/PrOH 4/1

^b HK: hagyományos kevertetés, MC: mechanokémiai aktiválás golyósmalomban

^c V: Oldószer térfogat

^d t: Reakcióidő

^e Konverzió – GC alapján

^f Átalakulási frekvencia (turnover frequency)

^g (S)-enantiomer feleslege – GC alapján

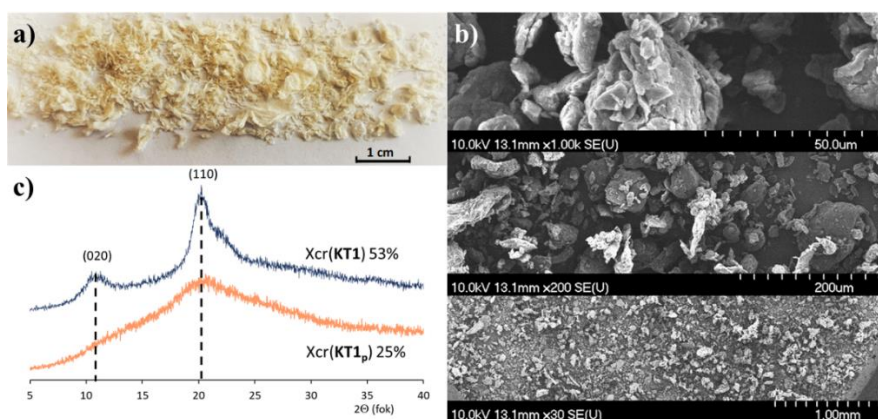
^h Maximum megengedett besugárzási energia a reakció során

Az időegység alatt végbemenő átalakulások számának (átalakulási frekvencia – turnover frequency: TOF) a HK reakciók során a csökkentett oldószer mennyiség kedvezett, akárcsak a hőmérséklet emelése, azonban ahogy azt korábban is tapasztaltuk, ez utóbbi paraméter negatív hatással volt az enantioszelektivitásra. Az ultrahangos besugárzás szobahőmérsékleten alig növelte a konverziót a HK-sel végrehajtott reakcióhoz képest, továbbá az enantioszelektivitás csökkent, feltehetően a rendszer nem megfelelő keveredése miatt. A reaktort 50°C-on tartott vízfürdőbe merítve a TOF érték közel duplájára nőtt, míg az enantioszelektivitás változatlanul 87% volt. A mágnesesen kevertetett reakciók mikrohullámú besugárzása a melegített ultrahangos transzfer hidrogénezéshez hasonló konverzió értéket biztosított, azonban az enantioszelektivitás tovább csökkent. A golyósmalomban végrehajtott mechanokémiai reakció adta a legjobb eredményeket. 10 cm³ térfogatú, ZrO₂ belső borítású őrlőedényekben, 5 mm átmérőjű (Ø) ZrO₂ őrlőgolyókkal, 2 óra alatt, 30 Hz frekvenciával történő rázás közel teljes konverziót és a HK reakciókét megközelítő ee-t biztosított.

Hasonlóan a **47a** Ru(II)-**KT1_p** katalizált ATH-éhez, (*R,R*)-TsDPEN ligandumot alkalmazva is elvégeztük az alternatív energiaközlési módszerek hatékonyságának összehasonlítását **1a**-t használva tesztmolekulaként. Ebben az esetben a HK reakció 15 perc alatt adott 30%-os konverziót, kiváló enantioszelektivitás mellett (ee 95%). Az ultrahanggal és mikrohullámmal besugárzott rendszerek ebben az esetben is gyengébb eredményeket adtak, azonban MC reakciókban kiváló értékeket kaptunk (Konv 97%, ee 94%). Ezek az eredmények utat nyitottak az ATH-ek környezetkímélő végrehajtására golyósmalomban, kihasználva a módszer előnyeit, azaz a reakcióidő nagymértékű csökkentését, továbbá a kis oldószerigényt.

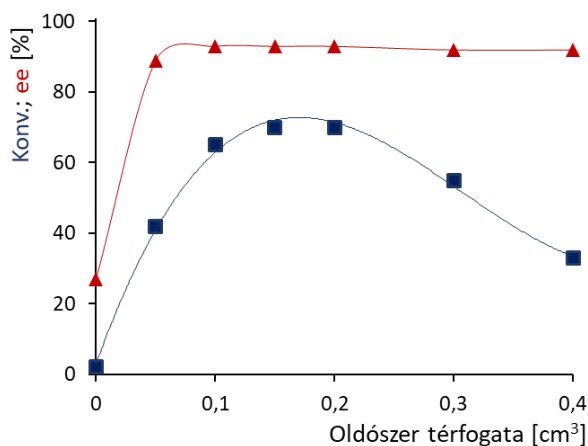
3.4.2. Reakcióparaméterek optimalizálása

A korábbiakban a kereskedelmi forgalomban kapható, pelyhes kitozánt alkalmaztunk, mely a MC reakciók során porrá őrlődik. A nagy méreteloszlású pelyhekből (**45. ábra, a.**) 10 perc őrlés során finom por képződik (**KT1_p**), mely közel azonos szemcseméreteiről SEM segítségével győződünk meg (**45. ábra b.**). Az őrlés során a polimer DAF és MT értéke nem, de kristályossága megváltozik, melyet az anyagok röntgendiffraktogramjai is jól mutatnak (**45. ábra c.**). Korábbi vizsgálataink azonban kimutatták, hogy a polimer kristályossága nem befolyásolja a ATH-t. Ezt alátámasztja a **47a** hagyományosan kevertetett aszimmetrikus transzfer hidrogénezésben (HK-ATH) alkalmazott **KT1**, valamint **KT1_p** használatával elért közel azonos eredmények. A továbbiakban ez alapján a mechanokémiai aszimmetrikus transzfer hidrogénezések (MC-ATH) során **KT1_p**-t alkalmaztuk, mivel könnyebben kezelhető.



45. ábra **KT1** pelyhek (a), **KT1_p**-ról SEM felvételek (b), **KT1** és **KT1_p** röntgendiffraktogramjai (c)

A reakciókörülmények kezdeti vizsgálata során a MC reakciókat a korábban optimálisnak talált $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ 4/1 elegyben hajtottuk végre 0,25 mmol ketonnal, 5 mol% katalizátorral, valamint 10 ekv hidrogéndonorral [S5]. Első lépésként az alkalmazott oldószer mennyiségének hatását vizsgáltuk. Amint azt az irodalmi áttekintés során már láthattuk, a MC reakciókban a hozzáadott folyadék elsősorban nem az oldószer szerepét tölti be, hanem az ütközések és súrlódások által szolgáltatott energia közvetítését, valamint a komponensek megfelelő elegyedését biztosítja (LAG). A **46. ábrán** összefoglalt eredmények alapján látható, hogy amennyiben nem adtunk folyadékot a rendszerhez, nem volt megfigyelhető átalakulás, azonban túl nagy térfogatú $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ elegy elnyeli a reakcióhoz szükséges energiát, így az átalakulás mértéke csökkent. A vizsgált katalitikus rendszerben 0,2 cm^3 oldószer elegendőnek bizonyult a megfelelő konverzió eléréséhez. Bár ez nagyobb mennyiség, mint amennyit általában a LAG reakciók során alkalmaznak, esetünkben az oldószer elegy elősegíti a komplex kialakulását, valamint a donor, a kiindulási anyag és a termék oldódását, hogy a komponensek egy fázisba kerülhessenek. Az enantioszelektivitást nem befolyásolta jelentősen a rendszerhez adott $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ térfogata. A fentiek alapján a továbbiak 0,2 cm^3 $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ 4/1 elegyet alkalmaztunk.

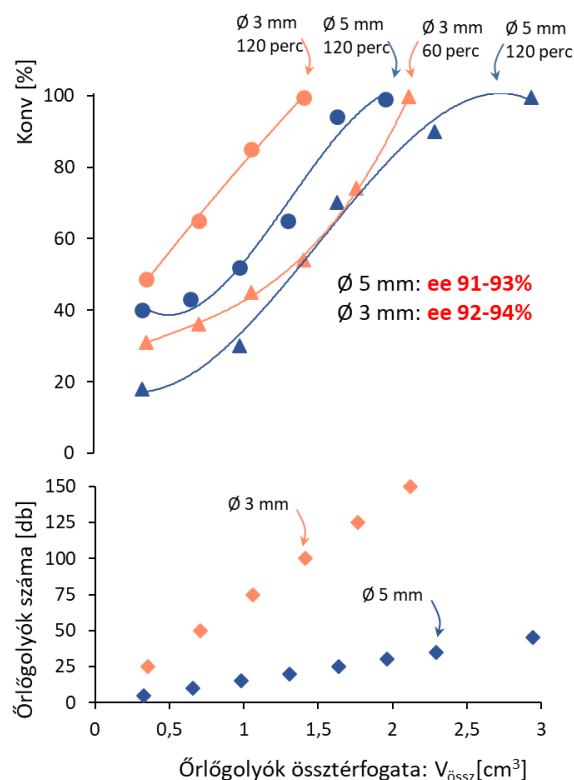


46. ábra Az oldószer térfogatának hatása a $\text{Ru(II)}\text{-KT1}_p$ katalizált ATH-re; Reakciókörülmények: 5 mol% $\text{Ru(II)}\text{-KT1}_p$ katalizátor, 0,25 mmol **47a**, 10 ekv HCOONa , $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ 4/1, 25 db $\varnothing$ 5 mm ZrO_2 golyó, 30 Hz, 90 perc

A környezetvédelem és fenntarthatóság szempontjából fontos a reakciókhoz adott fém mennyiségének csökkentése, így következő lépésként megvizsgáltuk az alkalmazott katalizátor arányának hatását. 5 mol% $\text{Ru(II)}\text{-KT1}_p$ közel teljes konverziót biztosított,

azonban 3,76 mol% alkalmazása is megközelítette az előbbi eredményt, csak kis enantioszelektivitás csökkenés volt tapasztalható. A katalizátor mennyiségének további csökkentése (2,4 mol%) még szintén megfelelő eredményeket adott, azonban tekintve, hogy számos, az előzőekben vizsgált keton reakciója erélyesebb körülményeket igényelt a HK folyamatok során, a következőkben 3,76 illetve 5 mol% Ru(II)-**KT1_p** komplex alkalmazásával végeztük el a további paraméterek optimalizálását. Mindkét katalizátormennyiség esetén legalább 8 ekv HCOONa használata volt szükséges, azonban teljes konverziót csak 10 ekv jelenlétében értünk el. A donor mennyiségének változtatása szintén nem volt jelentős hatással az enantioszelektivitásra.

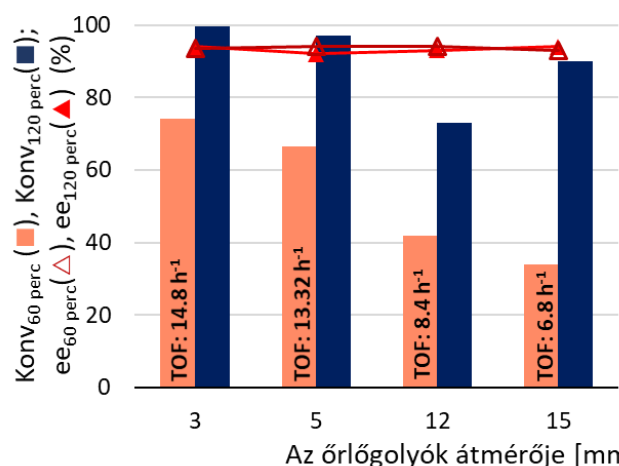
Az őrlőgolyók mérete és mennyisége nagymértékben befolyásolja az őrlés során keletkező energiát. Ezt bizonyította Prasad és Theuerkauf munkája, mely során Spex rázómalomban vizsgálták ezen paraméterek hatását a rendszerben keletkező energiára [157,158]. Bár az apró golyók kinetikus, így ütközési energiája is kicsi, az ütközések nagy száma kompenzálja a kisebb keletkező energiát. Az általuk használt készülékben a rázás szöge eltérő a kísérleteinkhez használt Retsch 400 MM malom horizontális mozgásához képest, azonban a módosított edény profilja megközelíti a rendelkezésünkre álló reaktorét, így eredményeikkel párhuzamba tudtuk állítani a reakciók során nyert tapasztalatainkat. Vizsgálataink első lépéseként Ø 3 illetve 5 mm őrlőgolyókat alkalmaztunk 60, valamint 120 perces reakciókban, 5 mol% katalizátor hozzáadásával (**47. ábra**). Az eltérő méretű golyók mennyiségét úgy határoztuk meg, hogy a rendszerben közel azonos össztérfogattal ($V_{\text{össz}}$) rendelkezzenek a. Látható, hogy a hosszabb reakciókban kevesebb golyó is elegendő a közel teljes konverzió eléréséhez. Kis $V_{\text{össz}}$ értékek esetén a Ø 3 mm gyöngyök jobb eredményt



47 ábra Az őrlőgolyók mennyiségnek hatása **47a** MC-ATH-ére; Reakciókörülmények: 5 mol% Ru-**KT1_p** katalizátor, 0,25 mmol **47a**, 10 ekv HCOONa, 0,2 cm³ H₂O/PrOH 4/1, 30 Hz

biztosítottak, azonban $\varnothing$ 5 mm golyók reakcióiban ugrásszerű konverziónövekedés figyelhető meg, amennyiben $V_{\text{össz}}$ meghaladja az 1 cm³-t. Ugyanakkora őrlőközeg térfogatok eléréséhez értelemszerűen a $\varnothing$ 3 mm gyöngyökből sokkal több darab szükséges, mint a $\varnothing$ 5 mm golyókból. Ebből kifolyólag a reakció során bekövetkező ütközések száma is jóval nagyobb, így nem meglepő, hogy nagyobb konverziót biztosítanak, mint az azonos térfogattal rendelkező, kisebb darabszámban használt $\varnothing$ 5 mm golyók. 120 perc alatt 25-30 db $\varnothing$ 5 mm őrlőgolyó közel teljes konverziót biztosított, hasonló eredmény eléréshez 100 db-ra volt szükség a $\varnothing$ 3 mm gyöngyökből, azonos körülmények közt. Ez utóbbi rendszerben azonban egy kicsit jobb enantiodifferenciálást figyeltünk meg a hosszú reakciók során, feltehetően azért, mert a nagyobb tömegű, így nagyobb kinetikus energiával rendelkező őrlőgolyók ütközése és súrlódása révén több energiát, valamint hőt termelnek, mely negatív hatással van az enantioszelektivitásra. Ezen következtetés alátámasztása érdekében megmértük a rendszer hőmérsékletét az idő függvényében 0-270 perces skálán. $\varnothing$ 3 és 5 mm golyók használatával is telítési görbe jelleggel nőtt a mért hőmérséklet, azonban az utóbbi esetben a görbe meredeksége jóval nagyobb volt. 120 perc után 6°C, 270 perc elteltével már 16°C eltérést tapasztaltunk a két rendszer között.

A kapott eredmények alapján tovább vizsgáltuk az alkalmazott őrlőgolyók méretének és mennyiségének hatását, szintén 60, illetve 120 perces reakciókban, $\varnothing$ 3, 5, 12 és 15 mm átmérőjű őrlőgolyókkal, ezalkalommal is törekedve a hasonló $V_{\text{össz}}$ értékek alkalmazására (**48. ábra**). A 60 perces reakciók során drasztikus csökkenést figyeltünk meg az elért konverziókban az őrlőgolyók méretének növelésével. A kapott TOF értékek a rázás során bekövetkező ütközések lehetséges számával arányosan változtak, mely alátámasztja, hogy ebben a katalitikus rendszerben az ütközések száma a meghatározó a reakció végrehajtásához. 120 perces rázást követően a kapott konverziók kevésbé csökkentek a golyómérettel, mivel a hosszú őrlés során keletkező hő hatására nagyobb mértékben megy végbe a folyamat, kis ütközés szám esetén is. Ez alól a tendencia alól kivétel a 2 db $\varnothing$ 12 mm golyó használatával végrehajtott reakció. Ebben az esetben bár a 2 golyó nagyobb ütközésszámot biztosíthatna, mint az 1 db $\varnothing$ 15 mm-es, a 19 mm belső átmérőjű és 28 mm magasságú edényben a 2 golyó gátolta egymás mozgását, így mind az ütközések száma, mind az ütközési energia kevés volt a reakció végrehajtásához.



48. ábra Az őrlőgolyók méretének hatása **47a** MC ATH-ére. Reakciókörülmények: 5 mol% Ru(II)-**KT1_p** katalizátor, 0,25 mmol **47a**, 10 ekv HCOONa, 0,2 cm³ H₂O/*i*PrOH 4/1, 30 Hz. Golyók mérete, mennyisége és összterfoglata: Ø 3 mm; 125 db; 1,767 cm³–Ø 5 mm; 27 db; 1,767 cm³–Ø 12 mm; 2 db; 1,809 cm³–Ø 15 mm, 1 db, 1,767 cm³

Végül a rázási frekvenciának hatását is megvizsgáltuk, 125 db Ø 3 mm, valamint 27 db Ø 5 mm golyó alkalmazásával, 10-30 Hz frekvencia tartományban. 15 Hz, vagy annál nagyobb frekvencia alkalmazása esetén a két golyóméret azonosan viselkedett, azonban 2 órás reakciókban minimum 30 Hz szükséges a teljes konverzió eléréséhez. A kisebb frekvenciák az enantiodifferenciálásnak kedveznek, ami szintén a rendszer felmelegedésével magyarázható az intenzívebb őrlések esetén. Tapasztalataink alapján 3,76 vagy 5 mol% katalizátor alkalmazása bizonyult hatékonyak 0,25 mmol keton ATH-ében, 0,2 cm³ H₂O/*i*PrOH elegyet alkalmazva, 10 ekv hidrogéndonorral, 30 Hz-es rázási frekvenciával, 100 db Ø 3 mm ZrO₂ golyó alkalmazásával, 120 perc alatt.

0,5 mmol **1a** (*R,R*)-TsDPEN ligandummal képzett Ru-komplex által katalizált, golyósmalomban végrehajtott transzfer hidrogénezésének körülményeit is optimalizáltuk [S4]. Vízet alkalmaztunk oldószerként, melyből szintén 0,2 cm³ bizonyult a legjobbnak, azonban elegendő volt 2,5 mol% katalizátort, illetve 2 ekv HCOONa-ot a rendszerhez adni, ahhoz hogy 15-20 perces, 30 Hz-en történő őrlést követően kiváló eredményeket kapjunk. Nagy eltérés a 2 vizsgált katalitikus rendszer között az optimálisnak talált golyóméret és mennyiség. Míg a kitozánnal képzett komplex által katalizált MC-ATH során a sok, de kis átmérőjű gyöngy bizonyult a legalkalmasabbnak, addig a szintetikus ligandum esetén 42 db Ø 5 mm golyó biztosította a legjobb eredményeket. Feltehetően kitozán használatakor a porított biopolimer fizikai tulajdonságai miatt van jelentősebb hatása az ütközések számának, ezek energiájával szemben.

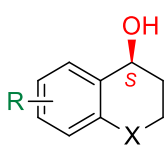
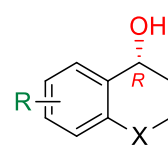
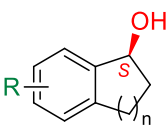
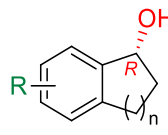
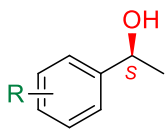
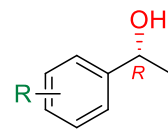
3.4.3. Ketonok aszimmetrikus transzfer hidrogénezése golyósmalomban

A reakciókörülmények optimalizálása után a hagyományosan kevertetett aszimmetrikus transzfer hidrogénezések (HK-ATH) során alkalmazott ketonok közül választottunk néhány példát a MC megvalósítás vizsgálatához (**9. táblázat**). A legtöbb esetben, összehasonlításképp, (*R,R*)-TsDPEN ligandummal képzett katalizátorral is elvégeztük a reakciókat. Az előző alfejezetben választott optimális körülményeket módosítottuk a ketonok szerkezetének függvényében, a megfelelő eredmények elérése érdekében. A katalizátor, illetve a donor mennyiségének változtatásával, valamint a reakcióidő meghosszabbításával próbáltuk megközelíteni a kívánt eredményeket.

Első lépésként a **47a**-hoz hasonló szerkezetű, heterociklust tartalmazó ketonok MC-ATH-ét végeztük el. Azonnal szembetűnő különbség a mágnesesen kevertetett reakciókkal szemben, hogy hasonló eredmények eléréséhez jelentősen rövidebb reakcióidő szükséges. A hosszú 2-3 napos HK reakciók TOF értéke ~0,5 alatt maradt, ezekkel szemben a mindössze 2 órát igénylő MC reakcióké a legtöbb esetben 10 feletti volt, hiszen a katalizátor mennyisége is 3,76 mol%-ra csökkenthető ez utóbbi rendszerben. Ahogy azt a HK-ATH tapasztalatai alapján vártuk, az N-heterociklussal rendelkező vegyületek reakciói erélyesebb körülményeket igényeltek, azonban a golyósmalomban végrehajtott folyamatokban, fele annyi katalizátorral is, töredékére csökkenthető a szükséges reakcióidő. Az (*R,R*)-TsDPEN ligandum természetesen ebben a rendszerben is aktívabbnak bizonyult, egy nagyságrenddel nagyobb TOF értékeket kaptunk. Bár a Ru(II)-**KT1_p** katalizált MC-ATH lassabban ment végbe, a reakcióidő így sem mondható hosszúnak, mindamellett az elért enantiomerfelesleg sok esetben megközelítette a szintetikus ligandummal képzett komplex által szolgáltatott értékeket. Ez alapján a környezetkímélő, biopolimer királis ligandumot alkalmazó MC rendszer sikeresnek mondható, heterociklust tartalmazó királis alkoholok enantioszelektív előállítására.

A választott karbociklusos ketonok golyósmalomban végrehajtott reakciói szintén sikeresek voltak. Ezen vegyületcsoport esetén hasonlóan az N-heterociklussal rendelkező molekulákhoz, erélyesebb körülményekre volt szükség, de rövidebb idő alatt jobb konverziókat értünk el, mint a HK reakciókban. Az 1-tetralon és 1-indanon származékok MC reakciói során elért enantioszelektivitások kissé elmaradtak, azonban megközelítették a mágneses kevertetéssel kapott értékeket.

9. táblázat Ketonok mechanokémiai aszimmetrikus transzfer hidrogénezése

	Ru(II)- KT1_p ^a				Ru(II)-(R,R)-TsDPEN ^b			
	t ^c [h]	Konv ^d [%]	TOF ^e [h ⁻¹]	ee ^f [%]	t ^c [min]	Konv ^d [%]	TOF ^e [h ⁻¹]	ee ^g [%]
Termék								
								
47b	2	>99	13,3	93,5	20	99	118,8	96
48b	2	>99	13,3	93	20	75	90	97
49b	2	96	11,5	92	20	99	118,8	95
50b	2	64	8,5	93	—	—	—	—
51b	2	90	11,9	94	20	94	112,8	95
63b	3 ^h	94	6,3	93	20	88	105,6	95
65b	4 ^h	97	4,8	88	20	95	114	93
67b	5 ^h	>99	3,9	92,5	—	—	—	—
								
34b	4 ^h	79	3,95	91	20	85	102	95
36b	4	98	6,51	92,5	30	93	74,4	95
37b	5 ^h	83	5,52	91,5	40	99	59,4	95
38b	4 ^h	22	1,1	84	60	<1	nh	nh
39b	4 ^h	79	3,95	94	—	—	—	—
35b	4 ^h	90	4,5	78	20	79	94,8	96
40b	5 ^h	99	3,96	87	30	95	76	97
41b	4 ^h	>99	4,87	85	30	98	78,4	95
42b	4 ^h	83	3,32	84	30	83	66,4	97
								
1b	4	92	6,12	68	20	98	117,6	94
2b	3	>99	8,83	78	20	75	90	87
3b	3	99	8,78	73	20	87	104,4	91
6b	3	90	6	72	20	82	98,4	94
7b	4	>99	6,62	71	20	95	114	91
8b	3 ^h	96	6,37	71	20	54	64,8	91

^a Reakciókörülmények: 3,76 mol% Ru(II)-**KT1_p** katalizátor, 0,2 cm³ H₂O/ⁱPrOH 4/1, 10 ekv HCOONa, 0,25 mmol keton, 100 db Ø 3 mm órlógolyó, 30 Hz

^b Reakciókörülmények: 2,5 mol% Ru(II)-(R,R)-TsDPEN katalizátor, 0,2 cm³ H₂O, 2 ekv HCOONa, 0,5 mmol keton, 47 db Ø 5 mm órlógolyó, 30 Hz

^c Reakcióidő

^d Konverzió, GC alapján

^e Átalakulási frekvencia

^f (S)-alkohol enantiomer feleslege, GC alapján

^g (R)-alkohol enantiomer feleslege, GC alapján

^h 5 mol% Ru(II)-**KT1_p** alkalmazásával elért

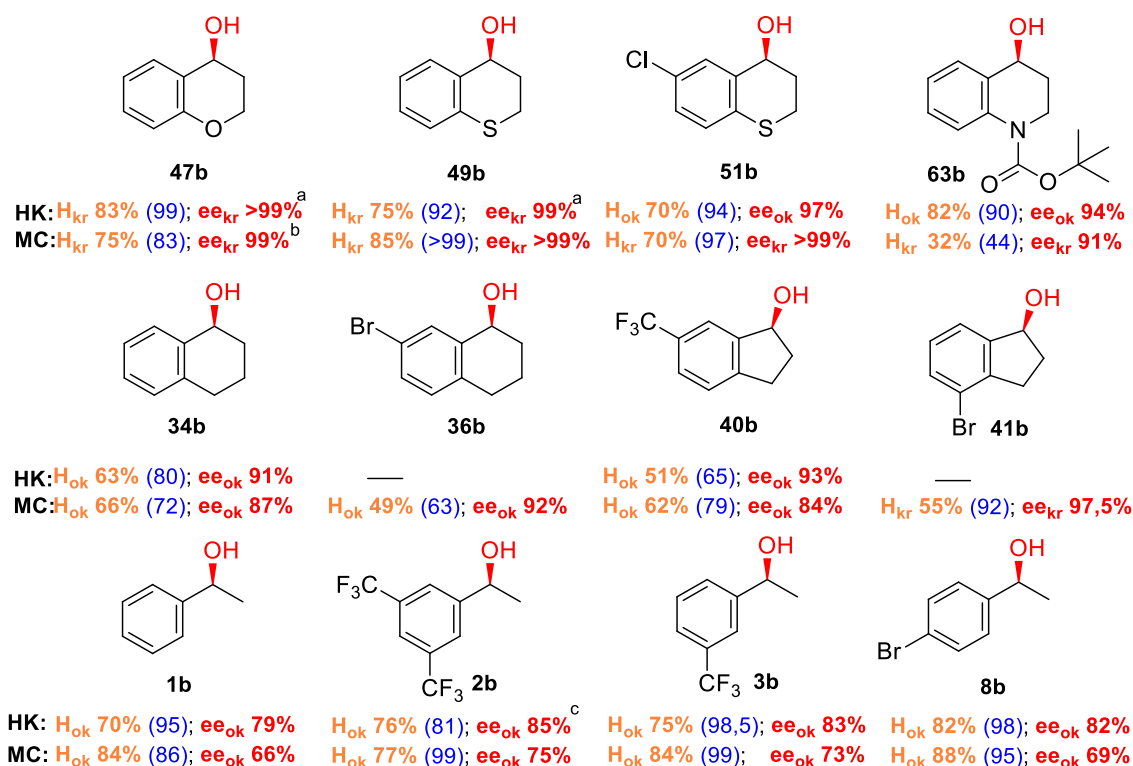
A szintetikus ligandum alkalmazásával ezen vegyületek ATH-ében is elegendő volt rövid, mindössze 20 perces őrlés, jobb konverzió és ee eléréhez. Ez alól azonban kivétel a **38b**, mely Ru(II)-(R,R)-TsDPEN katalizált MC-ATH-e, a ligandum használatára nem jellemző egy órás őrlés után is csak minimális konverziót mutatott. Ezt azzal magyarázzuk, hogy a hatos pozícióban található metoxi-szubsztituens sztérikusan gátolhatta a szintetikus ligandummal képzett komplex aktív centrumához történő koordinációt. A Ru(II)-**KT1_p** katalizátor esetén nem csak szomszédos csoportokon keresztül kapcsolódhat a ligandum a fématomhoz, így nagyobb teret hagyva a koordinálódó vegyületeknek. Ennek következtében a polimerlánc által kialakított királis környezet elősegítheti a sztérikusan gátolt vegyületek kapcsolódását, redukcióját.

Az acetofenon-származékok transzfer hidrogénezése golyósmalomban 3-4 óra alatt akár közel teljes konverzióval hajtható végre, viszont az enantioszelektivitás ebben az esetben is romlott a HK reakciókhoz képest. A szintetikus ligandum, hasonlóan a korábbiakhoz, igen rövid reakciókban kiváló konverzió és ee értékeket biztosított, azonban a szubsztituensek hatása az eredményekre eltért a Ru(II)-**KT1_p** alkalmazása során tapasztaltaktól. Míg a biopolimerrel képzett komplex használata során az **1a** reakciója adta a legkisebb ee értéket, addig a szintetikus ligandum a különböző acetofenon-származékok MC-ATH-ében mutatott gyengébb konverziókat és enantioszelektivitásokat. Bár a két rendszer közvetlenül nem hasonlítható össze, a szubsztituensek hatásában megfigyelhető eltérő tendencia feltehetően a polimer által kialakított hozzáférhetőbb aktív centrum és királis környezet jelenlétének tulajdonítható.

A fenti eredmények alapján megállapítottuk, hogy a Ru(II)-**KT1_p** katalizált ATH kivitelezhető golyósmalomban, mely során gyors reakciókban kiváló eredmények érhetők el, akár a hagyományosan kevertetett rendszerhez képest kevesebb katalizátor használatával. A módszer kiemelkedő előnye, hogy a mechanokémiai aktiválás alkalmazásával, természetes kiralitásforrás jelenlétében, a szükséges reakcióidő legalább egy nagyságrenddel csökkent ezekben a rendkívül fontos enantioszelektív folyamatokban. Munkánk az aszimmetrikus katalízis területén hiánypótlónak mondható, hiszen eziádig a szakirodalomban sem szintetikus, sem természetes eredetű kiralitásforrás alkalmazásával nem írtak le golyósmalomban végrehajtott aszimmetrikus transzfer hidrogénezéseket.

3.5. Ru(II)-kitozán katalizált aszimmetrikus transzfer hidrogénezés méretnövelése

Munkánk során részletesen vizsgáltuk a Ru(II)-kitozán katalizált, hagyományosan kevertetett és mechanokémiai transzfer hidrogénezés reakciókörülményeit és az alkalmazható prokirális ketonok körét, kis mennyiségű kiindulási anyagok használatával. Az ipari műveletek során a folyamatok jóval nagyobb méretű kivitelezése szükséges, így a kifejlesztett katalitikus rendszer részletes ismeretének tükrében elvégeztük a reakció méretnövelését mind a mágnesesen kevertetett reaktorokban, mind a golyósmalomban. A vizsgált vegyületcsoportokból néhány kiválasztott molekula szintetikus léptékű reakciójában elért eredményeinket a **49. ábra** foglalja össze. A reakciók során 1-8 mmol ketont alkalmaztunk, a reakciókörülmények a kiindulási anyagok tulajdonságaihoz való igazításával [S1,S2,S4,S5].



49. ábra A Ru(II)-**KT1** katalizált ATH-ek méretnövelése; Reakciókörülmények: HK: 5 mol% Ru(II)-**KT1**, 2,5 ekv HCOONa, 4 cm³ H₂O/PrOH 4/1, 24°C, 800 rpm; MC: 2,5-5 mol% Ru(II)-**KT1**, katalizátor, 1 mmol keton, 4-10 ekv HCOONa, 0,4 cm³ H₂O/PrOH 4/1, 10 cm³ ZrO₂ malomtégely, 100 db Ø 3 mm ZrO₂ golyó, 30 Hz, 3-6 h. H_{kr} : átkristályosítással tisztított termék hozama; H_{ok} : oszlopkromatográfiával tisztított termék hozama; zárójelben a GC alapján meghatározott konverzió; ee_{kr} : átkristályosított (S)-alkohol enantioszelektivitása, ee_{ok} : oszlopkromatográfiával tisztított (S)-alkohol enantioszelektivitása. ^a8 mmol keton, ^b2,5 mmol keton, ^c5mmol keton alkalmazásával elért eredmény

Az eredmények alapján látható, hogy a HK reakciókban akár 8 mmol kiindulási anyag alkalmazásával is hasonló konverzió és ee érhető el, mint a 0,25 mmol-os sorozatmérések során. A golyósmalomhoz rendelkezésünkre álló őrlőedény térfogata korlátozó tényező az MC-ATH méretnövelése szempontjából. **KT1_p** ligandum esetén tízszeres mennyiségig tanulmányoztuk a rendszert (2,5 mmol). (*R,R*)-TsDPEN ligandummal 8 mmol-os, azaz tizenhatszoros méretnövelésre is nyílt lehetőségünk, azonban ebben az esetben elért jelentősen kisebb TOF érték arra enged következtetni, hogy elértük a 10 cm³ térfogatú őrlőedény maximális kapacitását (az ábra nem tartalmazza). Mind a HK, mind az MC rendszert tekintve fontos megjegyezni, hogy a ketonok mennyiségének növelésével nem kell arányosan több katalizátort, valamint ligandumot alkalmazni, mely tovább fokozza a módszer környezetkímélő jellegét.

A **47a**, **49a** és **36a** reakciójában kapott termékeket átkristályosítással tisztítottuk. A művelet során sok esetben nagyobb mértékű anyagveszteség lép fel, így kisebb hozammal nyerhetők ki az alkoholok, azonban a módszernek köszönhetően a termékekben tovább nőtt a feleslegben lévő enantiomer aránya. Bár a HK és az MC reakciók során hasonlóan jó konverzióval és hozammal állíthatók elő a kívánt alkoholok, a golyósmalomban elért ee értékek sok esetben kisebbek voltak a HK reakciókénál. Ez a jelenség feltehetően az őrlés során az ütközési pontokon lokális, valamint a reakcióidő idő alatt a teljes rendszert érintő felmelegedésnek köszönhető, hiszen a méretnövelt, hagyományos kevertetésű reakciókat szobahőmérsékleten hajtottuk végre.

Összességében elmondható, hogy a Ru(II)-**KT1** katalizált, vizes közegű ATH nagyobb mennyiségek alkalmazásával is jó hozammal és enantioszelektivitással hajtható végre. Hasonlóan a HK reakciókhoz, a golyósmalomban végzett ATH is megfelelően méretnövelhető, mely során, bár limitáló tényező az őrlőedény mérete, vizes közegben, a feldolgozás során is kis mennyiségű, a zöld kémiai alapelveknek megfelelő szerves oldószer használatával kinyerhetők az (*S*)-enantiomerben dús királis alkoholok. A legjobb eredményeket a O- és S-tartalmú heterociklussal rendelkező vegyületek adták, melyek reakciói során kiváló konverzió és enantioszelektivitás figyelhető meg, továbbá a feldolgozás után kevés hexánból történő átkristályosítással optikailag tiszta termékek nyerhetők. Eredményeink utat nyithatnak változatos szerkezetű, királis alkoholok enantioszelektív előállítására, valamint további aszimmetrikus katalitikus rendszerek tervezésére.

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

4.1. Felhasznált anyagok listája

Az alkalmazott ketonok listája: **1a-67a** (a képződő alkoholok jelölése **1b-67b**)

1a	acetofenon	38a	6-metoxi-1-tetralon
2a	3',5'-bisz(trifluormetil)-acetofenon	39a	7-metoxi-1-tetralon
3a	3'-trifluormetil-acetofenon	40a	6-trifluormetil-1-indanon
4a	4'-trifluormetil-acetofenon	41a	4-bróm-1-indanon
5a	3'-metil-acetofenon	42a	5-bróm-1-indanon
6a	4'-metil-acetofenon	43a	2-acetil-furán
7a	4'-jód-acetofenon	44a	2-acetil-tiofén
8a	4'-bróm-acetofenon	45a	3-acetil-tiofén
9a	3'-bróm-acetofenon	46a	4,5,6,7-tetrahidro-benzotiofén-4-on
10a	2'-bróm-acetofenon	47a	4-kromanon
11a	4'-klór-acetofenon	48a	6-klór-4-kromanon
12a	3'-klór-acetofenon	49a	4-tiokromanon
13a	4'-fluor-acetofenon	50a	6-metil-4-tiokromanon
14a	2',5'-difluor-acetofenon	51a	6-klór-4-tiokaromanon
15a	2',6'-difluor-acetofenon	52a	4-izotiokromanon
16a	2',3',4',5',6'-pentafluor-acetofenon	53a	2-acetilpiridin
17a	4'-metoxi-acetofenon	54a	3-acetilpiridin
18a	3'-metoxi-acetofenon	55a	4-acetilpiridin
19a	2'-metoxi-acetofenon	56a	1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indol-4-on
20a	4'-nitro-acetofenon	57a	1-etoxikarbonil-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indol-4-on*
21a	3'-nitro-acetofenon	58a	7,8-dihidro-5(6 <i>H</i>)-kinolinon*
22a	2'-nitro-acetofenon	59a	7,8-dihidro-7,7-dimetil-5(6 <i>H</i>)-kinolinon*
23a	3-acetil-benzaldehid	60a	5,6-dihidro-8(7 <i>H</i>)-izokinolinon
24a	propiofenon	61a	2,3-dihidro-4(1 <i>H</i>)-kinolinon*
25a	butirofenon	62a	1- <i>terc</i> -butoxikarbonil-2,3-dihidro-4(1 <i>H</i>)-kinolinon
26a	izobutirofenon	63a	8-bróm-2,3-dihidro-4(1 <i>H</i>)-kinolinon
27a	metil-benzoil-formát	64a	1-acetil-8-bróm-2,3-dihidro-4(1 <i>H</i>)-kinolinon
28a	1,1,1,-trifluor-acetofenon	65a	8-bróm-1- <i>terc</i> -butoxikarbonil-2,3-dihidro-4(1 <i>H</i>)-kinolinon*
29a	1,1-dietoxi-acetofenon	66a	2,3-dihidro-tiopirano[2,3- <i>b</i>]piridin-4(4 <i>H</i>)-on*
30a	fenil-aceton	67a	2,3-dihidro-1-metil-1,8-naftiridin-4(1 <i>H</i>)-on*
31a	4-fenil-2-butanon		
32a	4-fenil-3-butén-2-on		
33a	1-benzoszuberón		
34a	1-tetralon		
35a	1-indanon		
36a	7-bróm-1-tetralon		
37a	5-metoxi-1-tetralon		

*előállított vegyületek [159-166, 52]

Az alkalmazott ketonok, kitin (**KN**), kitozánok (**KT1**, **KT18**, **KT19**), monomerek (**D-GluA**, **D-GalA**), a katalizátor prekuzorként használt $[\text{Ru}(p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$, valamint a hidrogén

donrok (HCOONa, HCOOK, HCOOH/Et₃N 5/2 elegy) a Sigma-Aldrich Kft., illetve a királis ligandumként alkalmazott (*R,R*)-TsDPEN az Alpha Aesar Kft. által forgalmazott termékek voltak és ezeket tisztítás nélkül használtuk. A reakciókban, valamint a spektroszkópiás mérések során alkalmazott oldószerek analitikai tisztaságúak voltak. Az kereskedelmi forgalomban nem kapható ketonok előállítását szakirodalom alapján végeztük el [159-166], melyek leírása az értekezés alapját képező egyik közleményben található [S2].

4.2. Alkalmazott készülékek és analízis módszerek

Az alternatív energiaközléssel végrehajtott reakciók során Realsonic típusú ultrahangos kádat, CEM Discover mikrohullámú készüléket, valamint Retsch 400 MM rázómalmost használtunk. A transzfer hidrogénezési reakciókban keletkező termékek azonosítására tömegszelektív detektorral ellátott gázkromatográfot alkalmaztunk: GC–MSD, Agilent Techn. 6890N GC - 5973 MSD, 30 m DB-1M kapilláris kolonnával. A termékek mennyiségi analízisére lángionizációs detektorral és királis kapilláris kolonnával (Agilent J & W gyártmányú Cyclodex-B 30 m x 0,25 mm, Cyclosil-B 30 m x 0,25 mm vagy HP-Chiral 30 m x 0,25 mm kolonna) ellátott gázkromatográfot (GC: Agilent Techn. 7890A GC – FID) használtunk. A transzfer hidrogénezések termékeinek és az előállított kitozán polimerek vizsgálatához a ¹H, ²H és ¹³C NMR spektrumokat Bruker DRX-500 spektrométer segítségével, 500 (¹H), 77 (²H) és 125 (¹³C) MHz frekvencián vettük fel. A katalitikus reakciók termékeit CDCl₃-ban, a polimereket D₂O és CF₃CCOH elegyében oldottuk fel és tetrametil-szilánt alkalmaztunk referenciaként.

Az infravörös tartományban felvett spektrumokat Bio-Rad Digilab Division FTS-65A/896 spektrofotométerrel vettük fel, diffúz reflexiós módban, 4000-400 cm⁻¹ tartományban, 2 cm⁻¹ felbontást alkalmazva, 256 felvételt átlagolva. Az *ex situ* előállított komplex elemoszlás vizsgálatához SEM-EDX (energiadiszperzív röntgenanalízis) méréseket alkalmaztunk, Röntec QX2 spektrométerrel összekapcsolt SEM mikroszkóp segítségével.

Az UV-Vis spektrumokat Jenway 6850 UV/Vis két fényutas készülékkel vettük fel, deutériumlámpa és 10 mm úthosszú kvarc küvetták használatával. A polimerek viszkozitását C1 méretű Ubbelohde kapilláris viszkoziméterrel határoztuk meg. A röntgendiffraktogramok felvételét Rigaku-Miniflex-II diffraktométerrel végeztük, 30 kV

és 15 mA Cu K α besugárással ($\lambda = 0,1548$ nm), 4°/perc pásztázási sebességgel 5° és 40° 2 θ szögek közt. A Raman-spektrumok felvételét 50x nagyító lencsével ellátott Bruker Senterra II Raman Mikroszkóppal végeztük el. 100 mW-os, 785 nm gerjesztőlézert alkalmaztunk. 16 felvétel/6 sec sebességgel vettük fel a minták spektrumát 400-4000 cm⁻¹ tartományban, 4 cm⁻¹ felbontással.

A minták morfológiai vizsgálataihoz Hitachi S-4700 Type II FE-SEM készüléket alkalmaztunk, 10 kV gyorsítófeszültséggel. A mintákat egy vezető szénszalagra vittük fel, majd a készülékbe helyezés előtt Au/Pd réteggel vontuk be. A transzmissziós elektronmikroszkópiai vizsgálatokhoz FEI Tecnai G2 X-Twin típusú mikroszkóp állt rendelkezésünkre, 200 kV gyorsító feszültséget alkalmazva. A mintákat desztillált vízben szuszpendáltuk ultrahangos kád segítségével, majd hálós szénfilmmel bevont réz mintatartóra cseppentettük és szárítottuk.

4.3. Enantioszelektív transzfer hidrogénezések

4.3.1. *Transzfer hidrogénezés (deuterálás) hagyományos reaktorban*

A reakciókat szakaszos üvegreaktorokként használt, csavaros tetővel ellátott 4 cm³ térfogatú üvegcsékben végeztük, az elegyeket mágneses keverőkkel kevertetve (1000 rpm). A reakciók nagy részét szobahőmérsékleten hajtottuk végre. A magasabb hőmérsékleten kivitelezett reakciókat felmelegített olajfürdőbe merített reaktorokban végeztük. A transzfer hidrogénezésekhez bemértük a reaktorba az adott mennyiségű [Ru(*p*-cim)Cl₂]₂ prekuzort és királis ligandumot, majd hozzáadtuk az oldószert (1 cm³) oldószert. Az elegyet kevertettük 10 percet, ezt követően hozzáadtuk a hidrogéndonort és pár perc múlva a 0,25 mmol kiindulási anyagot. A reakcióelegyet kevertettük adott ideig, megfelelő hőmérsékleten, végül a terméket háromszor 2 cm³ etil-acetáttal (EtOAc) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítottuk vízmentes MgSO₄-tal, majd a termékelegyet analizáltuk.

A módszer gyakorlati alkalmazhatóságának bemutatására számos reakciót elvégeztünk 1-8 mmol ketonnal is. Ezekben a reakciókban hasonlóan jártunk el minden összetevő mennyiségét megfelelően növelve. A reakciók feldolgozása is hasonló volt, mint kisebb mennyiségekkel, azonban szárítás után az egyesített szerves oldatot bepároltuk, és a kapott nyersterméket először vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltuk.

Az olajos termékeket oszlopkromatografálással szilikagélen, hexán izomerek/EtOAc elegyeket használva eluensként, a szilárd alkoholokat hexánból történő átkristályosítással tisztítottuk. A tiszta anyag tömegéből számoltuk a hozamokat, majd ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiával azonosítottuk a termékeket és győződünk meg tisztaságukról [S1,S2,S3].

Az alternatív energiaközlési módszerek közül a 0,25-0,5 mmol kiindulási ketonnal végrehajtott, ultrahangos besugárzással aktivált reakciók során mágneses keverő helyett Realsonic típusú ultrahangos kádat használtunk, mely 37 kHz frekvencián sugározta be a reakcióelegyeket. A reakciók kivitelezését ugyancsak csavaros tetejű üvegedényekben végeztük el. Ezeket merítettük a választott hőmérsékleten tartott vízfürdőbe, majd az adott reakcióidő után a feldolgozást ugyanúgy hajtottuk végre, mint a mágnesesen kevert reakciók esetében. A mikrohullámú besugárzással aktivált reakciókat CEM Discover mikrohullámú reaktor segítségével végeztük el. A komponenseket a műszerhez tartozó, 8 cm³ térfogatú üvegreaktorokba mértük be, az elegyek keveredését ezekben az esetekben is mágneses keverő biztosította. A folyamatokat 50°C fokon végeztük el, majd a termékelegyeket a hagyományos reakciókhoz hasonlóan dolgoztuk fel [S4,S5].

4.3.2. Transzfer hidrogénezés golyósmalomban

A reakciókat Retsch MM 400 rázómalom használatával végeztük el. Az alkalmazott 10 cm³ térfogatú őrlőedények belső borítása és a különböző méretű őrlőgolyók (Ø 3, 5, 12, 15 mm) ZrO₂-ból készültek. Az őrlőedénybe bemértünk adott mennyiségű [[Ru(*p*-cim)Cl₂]₂ prekuzort, a királis ligandumot, majd az oldószert, a hidrogéndonort és a kiindulási ketont, végül a választott méretű őrlőgolyókat is hozzáadtuk. Az őrlőedényeket a malomba helyeztük, majd a beállított frekvencián elvégeztük a reakciókat, végül feldolgoztuk a kapott elegyeket. Egyszer 2 cm³, majd kétszer 1 cm³ EtOAc-tal mostuk az őrlőedényt és az őrlőgolyókat, a szerves fázisban maradt szilárd anyagokat és a vizet szilikagélen való szűréssel távolítottuk el, ezt követően a termékeket analizáltuk. A gyakorlati alkalmazhatóság vizsgálata során, nagyobb anyagmennyiségekkel végrehajtott reakciók esetén a feldolgozáshoz egyszer 5 cm³, majd háromszor 2 cm³ EtOAc-ot használtunk. A szűrés lépését kihagyva az egyesített szerves fázist MgSO₄-on történő szárítás után bepároltuk és a kapott nyersterméket

először vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltuk, majd az olajos termékeket oszlopkromatográfiával, szilikagélén, hexán izomerek/EtOAc elegyeket használva eluensként, míg a szilárd alkoholokat hexánból történő átkristályosítással tisztítottuk. A tiszta anyag tömegéből számoltuk ki a hozamot [S4,S5].

4.3.3. Oxidatív kinetikus rezolválás

Az oxidatív kinetikus rezolválásokat szintén 4 cm³ térfogatú, csavaros kupakkal ellátott, zárható üvegreaktorokban végeztük el. 0,00625 mmol [Ru(p-cim)Cl₂]₂ prekursorhoz 3,0 mg kitozánt adtunk, majd 1 cm³ H₂O/aceton 4/1 elegyben szobahőmérsékleten kevertettük 30 percet. Ezt követően hozzáadtunk 0,25 mmol KOH-ot és további 15 percet kevertettük. Végül 0,25 mmol kiindulási ketont adtunk a rendszerhez, majd a reakcióidő elteltével háromszor 2 cm³ EtOAc-tal nyertük ki a termékeket. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk, majd analizáltuk [S3].

4.3.4. A termékek analízise

A transzfer hidrogénezési reakciókban keletkező termékek azonosítására tömegszelektív detektorral ellátott gázkromatográfot (GC-MSD) használtunk. A termékek azonosítására a vizsgált ketonokat nátrium-borohidrid (NaBH₄) használatával is redukáltuk a megfelelő racém alkoholokká. Az oszlopkromatográfiával tisztított termékeket ¹H- és ¹³C-NMR spektroszkópiával azonosítottuk, illetve ellenőriztük tisztaságukat. A spektrumok felvételét CDCl₃-ban végezték a Gyógyszerkémiai Tanszéken. Ezek megegyeztek az irodalomban található spektrumokkal.

A termékek mennyiségi analízisére lángionizációs detektorral (GC-FID) és királis kapilláris kolonnával ellátott gázkromatográfot használtunk. A kromatogramokon a termékcsúcsokat eredeti, a kereskedelemben kapható alkoholok (amennyiben rendelkezésre álltak) és NaBH₄-del redukált minták használatával azonosítottuk. Az enantiomerek abszolút konfigurációját az irodalomban ismert királis katalizátorokkal, (S,S)-TsDPEN és (R,R)-TsDPEN ligandumok használatával előállított minták alapján határoztuk meg. A mennyiségi analízishez 0,05 cm³ dekán belső standardot használtunk. Néhány esetben a termékek analitikai mennyiségű acetilezésére vagy trifluoracetilezésére volt szükség az enantiomerek megfelelő elválasztásához.

A konverzió (Konv) értékeket az **1. képlet** segítségével, gázkromatográfia alapján határoztuk meg.

$$Konv [\%] = \frac{c_A}{c_{0,K}} \times 100$$

1. képlet Konverzió meghatározása; $c_{0,K}$: a keton kiindulási koncentrációja; c_A : a termék alkohol koncentrációja

Az átalakulási frekvenciát (TOF) a konverzióértékek alapján számoltuk a **2. képlet** használatával.

$$TOF[h^{-1}] = \frac{n_{0,K} \times f}{n_C \times t}$$

2. képlet TOF meghatározása; $n_{0,K}$: A kiindulási keton anyagmennyisége [mmol]; f : Konv/100; n_C : az alkalmazott katalizátor anyagmennyisége [mmol]; t : reakcióidő [h]

A termékekben a nagyobb mennyiségben jelenlévő enantiomer feleslegét (ee) a **3. képlet** alkalmazásával, GC-FID analízis alapján számoltuk. Az alkoholok konfigurációját optikailag tiszta minták és irodalmi előzmények alapján határoztuk meg.

$$ee [\%] = 100 \times \frac{|c_{(S)-A} - c_{(R)-A}|}{(c_{(S)-A} + c_{(R)-A})}$$

3. képlet Enantiomerfelesleg meghatározása; $c_{(S)-A}$, $c_{(R)-A}$: az (S)- és (R)-enantiomerek koncentrációja a termékben

Az oxidatív kinetikus rezolválás során az (S)- és (R)-enantiomerek egymáshoz viszonyított reakciósebességének kifejezésére meghatározott szelektivitási faktor (SF) a **4. képlet** alapján határozható meg GC-FID analízis eredményeit használva.

$$SF = \frac{c_{(S)-r} \times Konv}{c_{(R)-r} \times Konv}$$

4. képlet Szelektivitási faktor meghatározása; $c_{(S)-r}$, $c_{(R)-r}$: az elreagált enantiomerek koncentrációja a termékben ($100 - c_{(S)-A}$; $100 - c_{(R)-A}$ amelyekben a $c_{(S)-A}$, $c_{(R)-A}$ lásd **3. képlet**); Konv: konverzió (**1. képlet**)

4.4. A Ru(II)-kitozán komplex *ex situ* előállítása és vizsgálata

A SEM és FT-IR mérésekhez használt előre előállított királis komplexhez 20 mg **KT1** kitozánt és 38 mg $[\text{Ru}(p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$ prekuzort oldottunk 40 cm³ desztillált vízben. Az oldatot mágneses keverőn kevertettük egy napon át, majd egy Petri-csészében 24°C-on szárítottuk, míg 53 mg membránszerű, vöröses-narancssárga színű, szilárd anyagot kaptunk (**34. ábra a**). A SEM felvételek elkészítéséhez Hitachi S-4700 Type II FE-SEM mikroszkópot alkalmaztunk, az elemeloszlás vizsgálathoz használt SEM-EDX, energia diszperzív röntgenanalízist alkalmaztunk, Röntec QX2 spektrométerrel összekapcsolt SEM mikroszkóp segítségével. A távoli infravörös tartományban (100-500 cm⁻¹) a spektrumok felvételéhez BIO-RAD Digilab Division FTS-40 FT-IR spektrofotométert használtunk, amelyeket 4 cm⁻¹ felbontással készítettük 256 felvételt átlagolva [S1].

4.5. Kitozán polimerek előállítása és vizsgálata

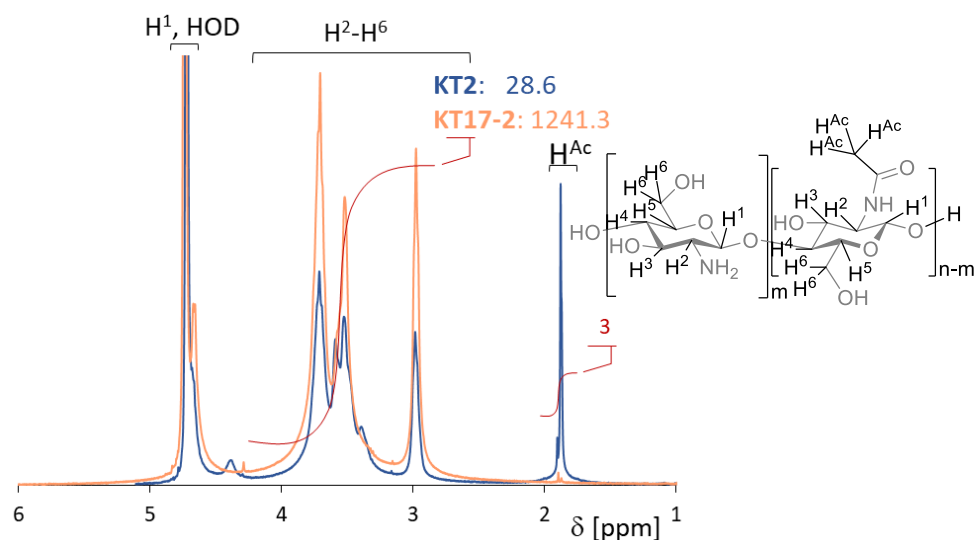
4.5.1. Kitozán polimerek előállítása

A reakciókat 20 cm³ térfogatú, csavaros tetővel zárható üveg reaktorokban hajtottuk végre. Ez alól kivételek azok a reakciók melyek során visszafolyós hűtőt alkalmaztunk. Ezekben az esetben 25 cm³ térfogatú gömblombikban végeztük el a dezacilezést. 600 mg kitint, vagy kitozánt 800 rpm sebességgel kevertettünk 12 cm³ NaOH oldatban (25, 30, 40, 45 m/m %) a választott ideig, a reaktorokat nitrogénnel öblítve, majd megfelelő hőmérsékleten tartott olajfürdőbe merítve. A reakcióidő letelte után az elegyeket hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, ezt követően a szilárd kitozánt szűrtük, desztillált vízzel mostuk, míg a mosófolyadék semleges kémhatásúvá vált. A kapott polimereket szárítottuk, a halvány homokszínű porokat zárható fiolákban tartottuk további felhasználásig [S3].

4.5.2. Dezacilezettségi fok meghatározása ¹H NMR spektroszkópiával

Az NMR vizsgálatokhoz 10 mg polimert oldottunk 0,5 cm³ D₂O és 50-80 mm³ CF₃COOH elegyében. A mintákat Bruker DRX-500 spektrométer segítségével vizsgáltuk. A spektrumokban észlelt csúcsokat szakirodalom alapján azonosítottuk [138,139] (**50. ábra**). A DAF értékek meghatározását az **5. képlet** alapján végeztük el, melyben a H²-H⁶

(H²⁻⁶) protonok jelét hasonlítottuk össze az acetilcsoport (H^{Ac}) jelével. A H¹-hez tartozó csúcs fedésben van a HOD jelével, így a számítások során ezt nem vettük figyelembe. A módszer reprodukálható, azonban az alacsony DAF értékkel rendelkező polimerek nem vizsgálhatók gyenge oldódásuk miatt.



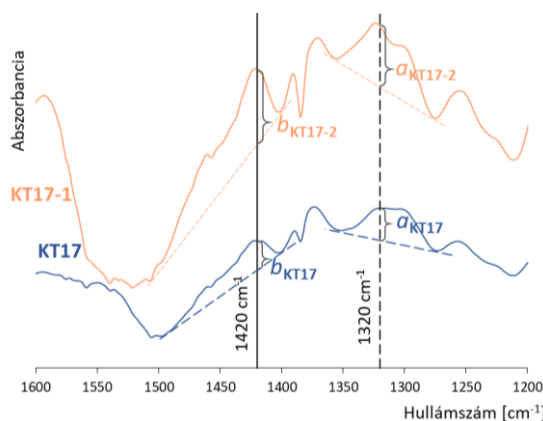
50. ábra: DAF meghatározása ¹H NMR spektroszkópia alapján

$$DAF [\%] = \left[1 - \left(\frac{\frac{1}{3} A(H^{Ac})}{\frac{1}{6} A(H^{2-6})} \right) \right] \times 100$$

5. képlet DAF meghatározása ¹H NMR spektroszkópia alapján; A(Hⁿ): csúcs alatti terület

4.5.3. Dezacilezettségi fok meghatározása IR spektroszkópiával

A polimerek IR vizsgálataihoz BIO-RAD Digilab Division FTS-40 FT-IR spektrofotométert használtunk, 0,02 g kitozánt kevertünk el KBr porban a spektrumok felvételéhez. A DAF meghatározását szakirodalom alapján végeztük [167]. Az 1420 cm⁻¹ hullámszámnál azonosított deformációs rezgést, mely mind az acilezett, mind a dezacilezett monomerek C-N kötéséhez rendelhető [131], választottuk referenciának. A 1320 cm⁻¹ hullámszámnál található sáv az acilezett D-glükózamin egységre jellemző, így az alapvonal megfelelő megválasztásával alkalmazható a meghatározáshoz. Az alapvonalak szerkesztése az 51. ábrán látható. A DAF értékeket a 6. képlet alapján határoztuk meg. Bár a módszer pontossága kisebb, mint az NMR vizsgálatoké, a nem oldható minták analízisét is lehetővé teszi.



51. ábra: DAF meghatározása FT-IR spektroszkópia alapján

$$DAF [\%] = \frac{\frac{a}{b} - 0,3822}{0,03133}$$

6. Képlet DAF meghatározása FT-IR spektroszkópia alapján; a , b : csúsmagasság a meghatározott alapvonalhoz viszonyítva

4.5.4. Dezacilezettségi fok meghatározása UV-Vis spektroszkópiával

Az UV-Vis vizsgálatokhoz 2,4-2,8 mg kitozánt oldottunk 12 cm³ 0,1 M HCl_{aq} oldatban. A spektrumokat Jenway 6850 Spektrofotométer segítségével vettük fel, a mintákat kvarc küvettákba helyezve. A módszer során a **7. képlet** alapján az acilezettségi fokot (AF) határoztuk meg, melyből kiszámolható a DAF értéke [168].

$$AF [\%] = \frac{161,1 \times A \times V - 0,0218 \times m}{3,3615 \times m - 42,1 \times A \times V} \times 100; DAF [\%] = 100 - AF$$

7. képlet DAF meghatározása UV-Vis spektroszkópia alapján. A : abszorbancia $\lambda=201$ nm; V : a minta térfogata (dm³); m : az oldott kitozán tömege

4.5.5. Átlagos molekulatömeg meghatározása viszkozitásméréssel

A polimerek átlagos molekulatömegét viszkozitásmérés alapján határoztuk meg, melyhez C1 méretű Ubbelohde kapilláris viszkozimétert alkalmaztunk [169,170]. A minták 0,08 g részleteit 10cm³ 4 V% ecetsav vizes oldatában kevertettük 15 órát, míg feloldódtak, majd azonos térfogatú 0,4 M koncentrációjú nátrium-acetát oldatot adtunk az elegyekhez, így 0,4 g/ 100 cm³ koncentrációjú kitozán oldatokat kaptunk. Ezekből az elegyekből 0,2 és 0,1 g/ 100 cm³ hígítási sort készítettünk az ecetsav és nátrium-acetát oldatok használatával, a sav és a só koncentrációját állandó értéken tartva. Az átfolyási sebességet minden minta esetén hatszor mértük meg. A mérések alapján a **8. képlet** alkalmazásával megállapítottuk a relatív (η_{rel}), a specifikus (η_{spec}), a redukált (η_{red}) és a származtatott (η_{sz}) viszkozitás értékeket [170].

$$\eta_{rel} = \frac{t}{t_s}; \eta_{spec} = \frac{t}{t_s} - 1; \eta_{red} = \frac{\eta_{spec}}{c}; \eta_{sz} = \frac{\ln \eta_{rel}}{c}$$

8. képlet *Viszkózitás értékek meghatározása; c: az oldott kitozán koncentrációja [g/100 cm³]*

A származtatott és a redukált viszkózitás értékeket ábrázoltuk a kitozán koncentrációjának függvényében. A belső viszkózitás (η_b ; 100 cm³/g) meghatározható az előbbi függvények nulla koncentrációra történő extrapolációjával. Ez alapján a **9. képletet** alkalmazva meghatározható az MT érték.

$$\eta_b = 1,38 \times 10^{-4} \times MT^{0,85}$$

9. képlet *A kitozánok átlagos molekulatömegének (MT [kDa]) meghatározása*

4.5.6. Kristályossági fok és látszólagos kristályméret meghatározása XRD alapján

A kristályossági fokot (X_{cr}) és az (110) rácssíkra merőleges irányú látszólagos kristályméretet (D_p) Röntgen diffraktometria segítségével határoztuk meg. A kiindulási kitin és a kitozánok diffraktogramjait 5-40° 2 Θ tartományban vettük fel, mely segítségével a szakirodalomban leírtak alapján meghatároztuk a kristályossági fokot [151]. A háttérsugárzást kivontuk a kapott jelekből, majd a reflexiók teljes területét (A_T) integrálással határoztuk meg. A kristályos tartományhoz tartozó csúcsokat elválasztottuk az amorf polimer jeleitől, majd szintén elvégeztük az integrálást (A_{Kr}). Ezekhez a műveletekhez meghatározott alapvonalak a **3.3.1. alfejezet 43. ábráján** láthatók (szaggatott vonal: háttérsugárzás kivonása, pontozott vonal: amorf jelek elválasztása). A kristályossági fokokat a **10. képlet** alapján határoztuk meg.

$$X_{cr} [\%] = \frac{A_{Kr}}{A_T} \times 100$$

10. képlet *A kitozánok kristályossági fokának (X_{cr}) meghatározása XRD mérések alapján*

A látszólagos kristályméretet a Scherrer-egyenlet segítségével határoztuk meg, melyhez a (110) síkokhoz rendelhető csúcsok és a nagyobb 2 Θ értékhez tartozó vállak dekonvolúciója volt szükséges [155] (**11. képlet**).

$$D_p [nm] = \frac{K\lambda}{b \cos \Theta}$$

11. képlet *Scherrer egyenlet a látszólagos kristályméret meghatározásához; K: 0,94 Scherrer állandó; λ : a Cu K α sugárzásának hullámhossza, 0,154178 nm; b: az XDR csúcs szélessége a maximum félértékénél; Θ : a csúcs helyzete*

4.5.7. Kitozánok táblázata – reakciókörülmények, jellemzők^a

Termék	Kiindulási polimer	T [°C]	t [h]	NaOH [m/m%]	H ^b [%]	DAF ^c [%]			MT ^d [kDa]	Xcr; Dp ^e [%; nm]
						NMR	IR	UV		
KN ^f	–	–	–	–	–	–	–	–	–	75; 5,6
KT1 ^f	–	–	–	–	–	92	96	90	317	53; 4,5
KT1-1	KT1	120	4	40	97	99	>99	>99	217	46; 4,5
KT2	KN	120	1	40	88	79	75	71	226	32; 3,8
KT2-1	KT2	120	1	40	95	96	94	96	219	60; 4,5
KT2-2	KT2-1	120	1	40	98	99	99	>99	190	45; 4,2
KT3	KN	120	2	40	88	81	86	85	220	50; 4,4
KT4	KN	120	4	40	88	87	86	86	215	58; 4,5
KT5	KN	120	8	40	88	88	88	89	208	36; 4,5
KT6	KN	120	16	40	87	92	90	91	182	28; 4,4
KT7	KN	120	32	40	88	94	97	95	97	25; 7,3 ^g
KT8	KN	120	64	40	85	94	98	98	39	23; 9,9 ^g
KT9	KN	80	4	40	63	71	67	73	229	44; 2,9
KT10	KN	100	4	40	74	82	80	81	221	48; 3,7
KT11	KN	140	4	40	91	92	90	89	173	42; 4,8
KT12	KN	160	4	40	94	96	92	97	45	40; 4,9
KT13	KN	80	16	40	91	84	82	79	214	41; 4,3
KT14	KN	120	4	25	–	–	–	–	–	–
KT15	KN	120	4	35	–	–	–	–	–	–
KT16	KN	120	4	45	94	91	87	90	219	30; 4,6
KT17	KN	100 ^h	4	40	94	82	78	79	274	32; 3,9
KT17-1	KT17	100 ^h	4	40	97	98	97	98	260	51; 4,7
KT17-2	KT17-1	100 ^h	4	40	89	>99	98	>99	253	48; 4,6
KT18 ^f	–	–	–	–	–	86	78	86	191	33; 3,5
KT18-1	KT18	120	4	40	97	99	99	>99	138	36; 4,3
KT19 ^f	–	–	–	–	–	90	82	91	93	58; 4,1
KT19-1	KT19	120	4	40	97	98	99	99	88	38; 4,1

^a Reakciókörülmények: 600 mg polimer, 25-40 m/m% NaOH oldat, 80-160°C, 1-64 h, 800 rpm

^b Hozam

^c Dezacilezettségi fok

^d Átlagos molekulatömeg – viszkozitásmérés alapján

^e Kristályossági fok; látszólagos kristályméret – XRD alapján

^f Kereskedelmi forgalomból

^g Egy nem azonosított kristályos anyag szennyezte a mintát

^h Forrponton tartott reakció, visszafolyós hűtő alkalmazásával

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásunk célja egy, az aszimmetrikus transzfer hidrogénezésekben sikeresen alkalmazható, környezetkímélő katalitikus rendszer fejlesztése és részletes megismerése volt. A fenntartható megvalósítás érdekében vizes közegben hajtottuk végre a reakciókat, természetes biopolimert alkalmazva kiralitásforrásként. A reakciókörülmények optimalizálását acetofenonnal és trifluormetil-szubsztituált származékaival végeztük el, mely során a legjobb oldószernek a $\text{H}_2\text{O}/\text{PrOH}$ 4/1 elegy bizonyult, HCOONa hidrogéndonor alkalmazásával. Ezt követően további 64, változatos szerkezetű keton aszimmetrikus transzfer hidrogénezését hajtottuk végre Ru(II) -kitozán katalizátor használatával. Az aril-metil-ketonok jó eredménnyel transzfer hidrogénezhetők, azonban az alifás lánc erős elektronszívó csoportra cserélése nem kedvez a reakciónak, akárcsak a hosszabb, illetve elágazó láncok szterikus gátlása. Amennyiben, ha az alifás lánc az aromás ciklussal kondenzált gyűrűt alkot, a megfelelő szénatomszám esetén irányítottabb lehet a hidrogénátadás. A heterociklust tartalmazó vegyületek reakciói során megfigyeltük, hogy a heteroatom és a ketoncsoport helyzete döntő jelentőségű, a legjobb eredményeket a 4-kromanonhoz hasonló szerkezetű vegyületekkel értük el. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a heteroatomok másodlagos kötések alakíthatnak ki a királis ligandum funkcióscsoportjaival, ezzel segítve és irányítva a keton koordinációját az aktív centrumhoz. A nitrogén erős fémhez való kötődése ezzel szemben dezaktiválhatja a katalizátort. A N-Ru kölcsönhatás kialakulása egy, a nitrogénre kapcsolt védőcsoporttal, vagy a közelében elhelyezkedő szubsztituenssel gátolható. A heterociklusos ketonokkal elért eredmények alapján előállítottunk két heteroatomot tartalmazó biciklusos vegyületek is, melyek reakciója során elért eredmények arra engednek következtetni, hogy az átmeneti állapotban telített ciklus heteroatomja kifejti irányító hatását, másodlagos kölcsönhatások révén.

A katalizátor-komplex kialakulásának és működésének ismerete igen fontos további rendszerek megtervezéséhez. Különböző mértékben szubsztituált kitozán származékok, kitin, valamint monomer cukoregységek alkalmazásával feltérképeztük a hidroxil-, illetve aminocsoportok szerepét a komplex kialakulásában, valamint a polimerlánc jelentőségét a katalízis során. Vizsgálataink eredményei arra engedtek következtetni, hogy a szabad aminocsoportok jelenléte fontosabb az aktív prekatalizátor

létrejötté szempontjából, mint a hidroxilcsoportoké, valamint a polimerlánc megléte is döntő jelentőségűnek bizonyult. A Ru/kitozán arány változtatásával kapott eredmények azt mutatták, hogy kevés ligandum esetén is kialakul egy aktív komplex, melyben feltehetően csak egy Ru-kitozán kötés található, azonban ennél szelektívebb, a megfelelő polimer mennyiség alkalmazásával kapható, 2 monomeregységgel kapcsolódó ligandumot tartalmazó komplex.

Ezt követően fontosnak tartottuk további vizsgálatok elvégzését, melyek segítségével képet kaphattunk a komplexben, valamint az átmeneti állapotban kialakuló kölcsönhatásokról. Deuterált reakciókomponensek alkalmazásával elért eredményeink alátámasztották, hogy az általunk alkalmazott Ru(II)-kitozán komplex hasonlóan működik, mint a Noyori-Ikariya-féle katalizátor (Ru(II)-TsDPEN), valamint hogy ebben az esetben is a hidridátadás a sebességmeghatározó lépés. Az aktív centrum körül a polimer által kialakított királis környezet szerepét és irányító hatását oxidatív kinetikus rezolválással térképeztük fel. Láthattuk, hogy az (*S*)-enantiomerek oxidációs sebessége nagyobb, mint az (*R*)-alkoholoké, valamint a heterociklus pozitív hatása ebben az esetben is megfigyelhető. Bár az oxidációs folyamatok során is tapasztaltunk enantiodifferenciálást, az aszimmetrikus transzfer hidrogénezés sztereospecifikusabbnak bizonyult a reakcióban részt vevő C=O, valamint az oxidációban reagáló C-OH eltérő geometriája miatt.

A Ru(II)-kitozán prekatalizátor *ex situ* előállításával számos vizsgálatra nyílt lehetőségünk. Az előre előállított komplex lemezes szerkezete kiválón megfigyelhető pásztázó elektronmikroszkópia segítségével, valamint energiadiszperzív röntgenanalízis révén a rendszerben található N és Ru egyenletes eloszlásáról is megbizonyosodhattunk. A komplexben kialakuló kölcsönhatásokat infravörös spektroszkópiával határoztuk meg, a minták színeképeit széles hullámszám tartományban vizsgáltuk. A [Ru(*para*-cimol)Cl₂]₂, a kitozán és az *ex situ* előállított prekatalizátor spektrumai alapján meggyőződünk arról, hogy a prekursor dimer felhasad a komplex kialakulása során. A színeképek részletes elemzésével megállapítottuk, hogy a kitozán elsősorban aminocsoportokon keresztül kapcsolódik a központi fématomhoz. NMR vizsgálatok segítségével kívántuk meghatározni a kapcsolódó monomeregységek egymáshoz viszonyított helyzetét. A *para*-cimol ligandumhoz rendelhető két eltérő jelcsoport egy merev és egy flexibilis szerkezetre

utal. Előbbiben a polimer egy-egy monomere bidentát ligandumként viselkedhet, de akár két szomszédos cukoregység kapcsolódásával is létrejöhet a komplex. A flexibilis szerkezet a polimerláncon távol eső monomerek, vagy több poliszacharidlánc koordinációjával jön létre.

Tapasztalataink és a szakirodalomban leírt eredmények alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a Ru(II)-kitozán komplex hasonlóan működik a katalitikus ciklusban, mint a Noyori-Ikariya-féle ligandummal képzett katalizátor. A reakció a külső koordinációs szférában játszódik le, hattagú periciklusos átmeneti állapoton keresztül, azonban a folyamat szekvenciális, nem koncertikus. A különböző ketonokkal elért eredmények alapján az átmeneti állapotban kialakuló, irányító kölcsönhatásokra is tettünk következtetéseket a katalitikus ciklus megállapítása során.

A kitin és a kitozán megnevezés nem egy-egy adott poliszacharidot jelöl, általánosan a D-glükózamin és az N-acetil-D-glükózamin monomeregységekből, változatos arányban felépülő polimerek gyűjtőneveként használjuk. Mivel ez számos variációt jelent mind a dezacilezettségi fokot, mind a láncosszát tekintve, igen fontos a kitozánok szerkezeti tulajdonságainak hatását is megvizsgálni. A lúgos hidrolízis reakciókörülményeinek változtatásával a termékpolimerek szerkezeti tulajdonságai finomhangolhatók. A dezacilezettség mértékét (DAF: dezacilezettségi fok) NMR, IR és UV-Vis spektroszkópiai módszerek segítségével határoztuk meg, a polimerlánc hosszára viszkozitásmérés alapján számolt átlagos molekulatömegekből (MT) következtettünk. A transzfer hidrogénezések során azt tapasztaltuk, hogy nem a közel teljes mértékben dezacilezett polimerek biztosítják a legjobb eredményeket, emellett a poliszacharidok láncossza is döntő jelentőségű. Az előállított kitozánok a DAF-MT párok változatos és széles skáláját biztosították, azonban a reakciók során jól látható, hogy csak bizonyos mértékben dezacilezett (DAF 80-95%), szűk molekulatömeg-tartományba (210-230 kDa) eső anyagok adtak jó eredményeket. Hasonló következtetésekre jutottunk az oxidatív kinetikus rezolválások során. Ezzel ellentétben a kristályossági fok és a látszólagos kristálméret nem befolyásolta a reakció kimenetelét.

A kitozánok részletes vizsgálatát követően képet kaphattunk a katalizátor lehetséges működéséről, mely kiváló kiindulópont a rendszer további fejlesztésére, így újabb lépéseket tettünk a környezetkímélő megvalósítás felé. A rendelkezésünkre álló alternatív energiaközlési módszerek közül mind a Ru-kitozán, mind a Ru(II)-(R,R)-TsDPEN

komplex alkalmazásával a golyósmalomban történő őrlés révén keletkező mechanikai energia biztosította a legjobb eredményeket. A módszer előnye, hogy általában oldószermentesen hajthatók végre a reakciók, a hozzáadott folyadék elsősorban az energia közvetítését biztosítja. Esetünkben is nagymértékben csökkenthető volt a szükséges oldószer mennyisége, azonban a folyamat nem nevezhető a szó szoros értelmében folyadék által segített őrlésnek, hiszen a komplex kialakulásához és a megfelelő keveréshez a szokásosnál kissé több oldószerre volt szükség. Ez azonban nem vesz el a rendszer környezetkímélő értékéből, hiszen mindkét esetben vizes közeget alkalmaztunk. A feldolgozás során használt szerves oldószer mennyisége is csökkenthető a hagyományos reakciókhoz képest, amellet, hogy a szükséges reakcióidő töredéke a mágnesesen kevertetett folyamatokénak.

A reakciókörülmények sikeres optimalizálását követően az alkalmazott ketonok körét is kibővítettük, a hagyományos reakciókban alkalmazott kiindulási anyagok közül 23 választott vegyületre. A legtöbb prokirális keton jó átalakulási frekvenciával redukálható, a termék minden esetben a katalizátor által meghatározott enantiomerben gazdag alkohol volt. A módszer sikerességét a szintetikus alkalmazhatóság vizsgálatának érdekében végrehajtott méretnövelés is alátámasztja. Mind a hagyományosan kevertetett, mind a mechanokémiai energiaközlés révén végrehajtott aszimmetrikus transzfer hidrogénezés jó hozammal és kiváló enantioszelektivitással biztosítja a kívánt királis alkoholokat. A szilárd termékek átkristályosítással történő tisztítása pedig optikailag tiszta vegyületekhez vezetett.

Összefoglalva, munkánk során jelentős lépéseket tettünk az aszimmetrikus transzfer hidrogénezések környezetkímélő megvalósítása felé. Részletesen kitértünk a rendszer optimalizálására, vizsgáltuk a kiindulási vegyületek és a királis ligandum szerkezetének hatását. Az alkalmazott biopolimer előállításának finomhangolása, valamint szerkezeti jellemzőinek a reakciók során tapasztalható szerepének vizsgálata tanulmányunk szerves részét képezte. A vizes közegben alkalmazható Ru(II)-kitozán katalizátor részletes ismeretének tükrében lehetőség nyílik további, környezetkímélő fejlesztések kivitelezésére. Az értekezés keretein belül tárgyalt mechanokémiai aszimmetrikus transzfer hidrogénezések egyedülállóak a szakirodalomban. Reméljük, hogy munkánk a jövőben további laboratóriumi kutatások, majd később ipari alkalmazások alapkövei lehetnek.

SUMMARY

The main goal of our research was the development and thorough study of an environmentally benign catalytic system for the transfer hydrogenation of prochiral ketones. To achieve a sustainable method, the reactions were carried out in aqueous media in the presence of a natural biopolymer, chitosan, as the chirality source. The reaction conditions were optimized using the asymmetric transfer hydrogenations of acetophenone and its trifluoromethyl-substituted derivatives. In this process, the mixture of H₂O/PrOH 4/1 was proved to be the best solvent, while the application of HCOONa as the hydrogen donor provided great results. Next, we extended the scope of the Ru(II)-chitosan catalysed reaction to additional 64 prochiral ketones with various structural properties. The aryl-methyl-ketones gave good results, although the change of the aliphatic chain to strong electron-withdrawing, long or branching groups had a negative effect on the reaction. However, if the aliphatic chain is closed into a ring, condensed ring to the aromatic cycle, the hydrogen transfer is more directed. Even higher enantiodifferentiation can be achieved by using heterocyclic ketones. In the reaction of these molecules, we observed that the position of the heteroatom is crucial, as the best results were achieved in the reaction of 4-choramones and its analogues. Based on the results, we came to the conclusion that the heteroatoms of the starting ketone may form secondary bonds with the -OH and -NH₂ groups of the chiral ligand, assisting and directing the coordination of the starting compounds to the active centre. In contrast, the strong bonding of the N atom to the metal may deactivate the catalyst. A protecting group on the N or a bulky substituent near the heteroatom can hinder the detrimental N-Ru interaction. Based on the results achieved in the reactions of the heterocyclic compounds we synthesized two bicyclic ketones containing a heteroatom in each ring. The transfer hydrogenation of these provided outstanding results, which show that heteroatoms exert their controlling effect via secondary bonds, in such molecules as well.

To further develop the catalytic system, we aimed to study the formation and the structure of the complex. By using chitin, chitosan derivatives and amino sugar monomers, the role of the hydroxyl and amino groups were studied in the complex formation process as well as the importance of the polymer chain during the catalysis.

Based on the results, we conclude that the amino groups have a major role in the coordination of the chiral ligand to the Ru centre, forming the active pre-catalyst. The results of the reactions carried out using various Ru/chitosan ratios led to the conclusion that in the presence of only a small amount of polymer an active complex can be achieved, in which probably just one Ru-chitosan bond is formed. Although this complex is active, a more stereospecific catalyst can be obtained if the chitosan concentration is high enough to create a complex having two Ru-monomer bonds.

Next, further measurements were carried out to study interactions between the complex and the starting ketone in the intermediate state of the catalytic cycle. The results obtained by the use of deuterated components have confirmed that the Ru(II)-chitosan complex works similarly to the Noyori-Ikariya type catalysts (*i.e.* Ru(II)-TsDPEN) and the rate-limiting step is the hydride transfer in this system as well. The role of the chiral environment of the active centre created by the polymer chain was studied by oxidative kinetic resolution. We observed that the oxidation rate of the (*S*)-enantiomer is higher than the (*R*)-alcohols' and the heteroatom has a positive effect in these reactions too. Enantiodifferentiation can be observed in the oxidation reactions, although the asymmetric transfer hydrogenation is more stereospecific due to the different geometry of the reacting C-OH and C=O groups.

The *ex situ* preparation of the Ru(II)-chitosan pre-catalyst gave the opportunity to further characterize the complex. The plate structure of the dried material can be observed by scanning electron microscopy. Using energy dispersive X-ray analysis the even distribution of the N and Ru in the system was determined. To study the bonds in the pre-catalyst, the spectra of the complex, the [Ru(*para*-cymene)Cl₂]₂ pre-cursor and the commercial chitosan in middle- and far-infrared range were compared. Based on the spectra, we conclude that the pre-cursor dimer splits during the complex formation and the polymer bonds to the metal centre primarily through its amino groups. The relative position of the interacting monomers was studied by NMR spectroscopy. The signals corresponding to the *para*-cymene ligand split into two different groups. A rigid structure was observed in which the monomer may act as a bidentate ligand or two neighbouring sugar units interact with the metal. A more flexible complex may be formed by the interaction of two separate polymer chains or the coordination of distant monomer units.

Based on our experiences and the detailed study of the literature we can conclude that the catalytic cycle of reaction promoted by the Ru(II)-chitosan complex is similar to the one determined for the Noyori-Ikariya-type catalysts. The reaction takes place in the outer-sphere, through a six-membered pericyclic state, though the mechanism is stepwise, not concerted. The study of the catalytic cycle included the determination of the possible stereocontrolling interactions between the ketones and the complex.

It is important to mention that the terms 'chitin' and 'chitosan' are used to denote polysaccharides built up by *N*-acetyl-D-glucosamine and D-glucosamine monomers in various ratios. It means numerous variations of possible polymers with different degrees of deacetylation and crystallinity or molecular weights are available, thus it is important to study the effect of the structure of the polymer on the reactions. By varying the conditions used in the alkaline deacetylation process, different polymers can be obtained. To characterise the product chitosans several analytical methods are available such as NMR, IR, and UV-Vis spectroscopy to determine the degree of deacetylation, or viscosimetry to study the average chain length. Based on the results obtained in the asymmetric transfer hydrogenations we conclude that the best performances can be achieved by applying chitosans having a limited degree of deacetylation (80-95%) and fitting into a small range of molecular weights (210-230 kDa). Similar conclusions were drawn based on the results obtained in the oxidative kinetic resolutions. In contrast, the crystallinity and the apparent crystallite size did not affect the reactions.

The detailed study of the prepared chitosans provided an insight into the catalytic cycle, which is a great starting point to further develop the system to achieve an environmentally benign process. Various activation methods were studied, both the Ru(II)-chitosan and Ru(II)-(R,R)-TsDPEN catalysts gave the best result in reactions carried out in a mixing mill. The mechanochemical implementation of the synthetic processes has many advantages such as the reactions can be carried out neat, or in the presence of a small amount of liquid which has an energy mediating role. In our reactions the amount of the solvent was decreased significantly, although this system is not literally liquid assisted grinding, as to promote the complex formation and to ensure the proper mixing, slightly higher, than the usual amount of solvent was necessary. This on the other hand, did not take away from the environmentally friendly aspect of the developed system, as aqueous media was used in both catalytic reactions. The amount

of organic solvent applied during work-up and the reaction time was decreased as well in the mechanochemical asymmetric transfer hydrogenations compared to the magnetically stirred reactions.

After the successful optimization of the reaction conditions, we extended the scope of the mechanochemical method to further 23 ketones which were previously studied in the magnetically stirred system as well. Most of these prochiral compounds can be transformed with high turnover frequency, in every case the product alcohols were rich in the enantiomer determined by the applied catalyst. The success of the methods were supported by studying their synthetic applicability. Both the magnetically stirred and the mechanochemical transfer hydrogenations were carried out at larger scale achieving good yields and enantioselectivities. The solid products could be purified by crystallisation to enhance the optical purity of the alcohols.

In summary, during our study we made significant steps towards the environmentally friendly implementation of the asymmetric transfer hydrogenations using a natural, biodegradable chirality source, chitosan. The present research includes the optimization of the catalytic method, the exploration of the effect of the starting ketones' and the chiral ligands structural properties. The fine-tuning of the deacetylation conditions and the characterisation of the chitosan products were also in the focus of our work. The detailed study of the Ru(II)-chitosan catalyst allowed the development of a sustainable catalytic system using aqueous media and an alternative activation method in the asymmetric transfer hydrogenation. The enantioselective transfer hydrogenations described in this thesis are unique in the literature. We hope our investigations may be the cornerstones of further research and industrial applications.

6. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] *Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural products* (Szerk.: Nag, A.) Taylor & Francis Group, CPR Press, Boca Raton, **2018**.
- [2] Patel, R. S. *Biomolecules* **2013**, *3*, 741-777.
- [3] Xu, L.; Huang, Z.-H.; Sandoval, C. A.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1137-1141.
- [4] Bosch, R. F.; Gaspo, R.; Busch, A. E.; Lang, H. J.; Li, G.-R.; Nattel, S. *Cardiovascular Res.* **1998**, *38*, 441-450.
- [5] *Chitin Handbook* (Szerk.: Muzzarelli, R. A. A.; Peter, G. M.) Atec Edizioni, Grottammare, **1997**.
- [6] *Chitin, Fulfilling a Biometarials Promise* (Szerk.: Khor, E.; Wan, A, C. A.) Elsevier, Waltham, 3. kiadás, **2014**.
- [7] Molnár, Á. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *388*, 126-171.
- [8] *Ball Milling Towards Green Synthesis: Application, Projects, Challanges* (Szerk.: Ranu, B.; Stolle, A.) Royal Chemical Society, Cambridge, **2015**.
- [9] Avila-Oritz, C. G.; Juaristi, E. *Molecules* **2020**, *25*, 3579.
- [10] Egorov, I. N.; Santra, S.; Kopchuk, D.; Kovalev, I. S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Ranu, B. C.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Green Chem.* **2020**, *22*, 302-315.
- [11] *Catalysts for Fine Chemical Synthesis: Hydrogenation, Oxidation and Reduction* (Szerk.: Roberts, S. M.; Pognant, G.) 1. kötet, Jown Wiley & Sons, Chichester, **2002**.
- [12] Shang, G.; Li, W.; Zhang, X. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, (Szerk.: Ojima, I.) 3. kiadás; John Wiley & Sons, Hoboken, **2010**, 7. fejezet, 343-436.
- [13] Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [14] Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
- [15] Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Szerk.: Ojima, I.) 2. kiadás; Wiley-VCH, New York, **2000**, 1. fejezet, 1-110.
- [16] Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627.
- [17] Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.
- [18] Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138.
- [19] Cobey, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195-201.
- [20] Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Watanabe, M.; Murata, K.; Arai, N.; Kurono, N.; Ohkuma, T. *Heterocycles* **2010**, *80*, 141-147.
- [21] Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621-6686.
- [22] Trocha-Grimshaw, J.; Henbest, H. B. *Chem. Commun.* **1967**, 544.

- [23] Bianchi, M.; Matteol, U.; Menchi, G.; Frediani, P.; Pratesi, U.; Piacenti, F.; Botteghi, C. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *198*, 73-80.
- [24] Ikariya, T.; Murata, K.; Watanabe, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1712-1715.
- [25] Cavinet, J.; Labat, G.; Stoeckli-Evans, H.; Süss-Fink, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4493-4500.
- [26] Cavinet, J.; Süss-Fink, G. *Green Chem.* **2007**, *9*, 391-397.
- [27] Ma, Y.; Liu, H.; Chen, L.; Cui, X.; Zhu, J.; Deng, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2103-2106.
- [28] Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- [29] Wu, J.; Wang, F.; Ma, Y.; Cui, X.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2006**, 1766-1768.
- [30] Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300-1308.
- [31] Wu, X.; Wang, C.; Xiao, J. *Platinum Met. Rev.* **2010**, *54*, 3-19.
- [32] Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821.
- [33] Mohar, B.; Valleix, A.; Dermurs, J.-R.; Felemez, M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem. Commun.* **2001**, 2572-2573.
- [34] Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Seest, E. P.; Dolak, L. A.; Han, F.; Watt, W.; Morris, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7851-7859.
- [35] Collomb, P.; von Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3911-3917.
- [36] Okano, K.; Murata, K.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9277-9280.
- [37] Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393-406.
- [38] Rowan, A. S.; Moody, T. S.; Howard, R. M.; Underwood, T. J.; Miskelly, I. R.; He, Y.; Wang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1369-1381.
- [39] Houze, J. B.; Dransfield, P.; Pattaropong, V.; Du, X.; Fu, Z és munkatársak *Array Biopharma Inc., Amgen Inc.* **2013**, WO 2013/086397 A1.
- [40] Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.-I.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285-288.
- [41] Yamakawa, M.; Yamasa, I.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818-2821.
- [41] Casey, C. P.; Johnson, J.B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1998-2001.
- [43] Alonso, D. A.; Brandt, P.; Nordin, S. J. M.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580-9588.
- [44] Dub, P. A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2604-2619.
- [45] Handgraaf, J.-W.; Meijer, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3099-3103.
- [46] Wu, X.; Liu, J.; Di Tommaso, D.; Iggo, J. A.; Catlow, C. R. A.; Bacsá, J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7699-7715.
- [47] Pavlova, A.; Meijer, E. J. *ChemPhysChem.* **2012**, *13*, 3492-3496.

- [48] Dub, P. A.; Gordon, J. C. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 6756-6781.
- [49] Gridnev, I. D.; Dub, P. A. *Enantioselection in Asymmetric Catalysis*, CRC Press, Boca Raton, **2017**.
- [50] Dub, P. A.; Tkachenko, N. V.; Vyas, V. K.; Wills, M.; Smith, J. S.; Tretiak, S. *Organometallics* **2021**, 40, 1402-1410.
- [51] Boukachabia, M.; Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J.-C.; Zouioueche, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1485-1489.
- [52] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J.-C.; Zouioueche, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1211-1215.
- [53] Wei, H.; Bangle, Z.; Peng, L.; Xiaoli, S.; Sengyong, Z. *Chin. J. Catal.* **2006**, 27, 527-531.
- [54] Santosh, S.; Matthew, P. T. *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, 8, 389-385.
- [55] *Chitin and Chitosan: History, Fundamentals and Innovations* (Szerk.: Crini, G.; Lichtfouse, E.); Sustainable Agriculture Reviews 35. kötet; Springer Nature: Cham, Svájc, **2019**.
- [56] *Chitin and Chitosan Derivatives: Advances in Drug Discovery and Development* (Szerk.: Kim, S.-K. E.); CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, **2014**.
- [57] Ajavakom, A.; Supsvetson, S.; Somboot, A.; Sukwattanasinitt, M. *Carbohydr. Polym.* **2012**, 90, 73-77.
- [58] Bertuzzi, D. L.; Becher, T. B.; Capreti, N. M. R.; Amorin, J.; Jurberg, I. D.; Megiatto Jr, J. D.; Ornelas, C. *Global Challenges*, **2018**, 2, 1800046-180051.
- [59] *Chitosan: Manufacture, Properties and Usage* (Szerk.: Davis, S. P.); Nova Science Pub. Inc., New York, **2011**.
- [60] *Chitin and Chitosan for Regenerative Medicine* (Szerk.: Dutta, P. K.); Springer, New Delhi, **2016**.
- [61] *Chitosan Based Materials and its Applications* (Szerk.: Dotto, G. L.; Campana-Filho, S. P.; de Almeida Pinto, L. A.); Frontiers in Biomaterial 3. kötet, Bentham Science Publ., Sharjah, **2017**.
- [62] Novikov, V. Y. *J. Appl. Chem.* **2004**, 77, 484-487.
- [63] Abidin, M. Z.; Junqueira-Gonçalves, M. P.; Kutoryansky, V. V.; Niranjana, K. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2017**, 92, 2787-2798.
- [64] Kurita, K.; Sannan, T.; Iwakura, Y. *Macromol. Chem.* **1977**, 178, 3197-3202.
- [65] Kurita, K.; Tomita, K.; Tada, T.; Ishii, S.; Nishimura, S.-I. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1993**, 31, 485-491.
- [66] Peker, I.; Oktar, F. N.; Senol, M.; Eroglu, M. *Key. Eng. Mater.* **2006**, 309-311, 473-476.
- [67] Younes, I.; Ghorbel-Bellaj, O.; Chaabouni, M.; Rinuado, M.; Souard, F.; Vanhaverbeke, C.; Jellouli, K.; Nasri, M. *Int. J. Biol. Macromol.* **2014**, 70, 385-390.
- [68] Yuan, Y.; Chesnutt, B. M.; Haggard, W. O.; Bumgardner, J. D. *Materials* **2011**, 4, 1399-1416.
- [69] Rafiee, F. *Curr. Org. Chem.* **2019**, 23, 390-408.
- [70] Macquarrie, D. J.; Hardy, J. J. E. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 8499-8520.
- [71] Agarwal, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10747-10752.

- [72] Pan, D.; Ganguly, J. *Curr. Organocatal* **2019**, *6*, 106-138,
- [73] Aguilera, D. A.; Tanchoux, N.; Fochi, M.; Bernardi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3779-3795.
- [74] Meninno, S. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 439-468.
- [75] Ricci, A.; Bernardi, L.; Gioia, C.; Vierucci, S.; Robitzer, M.; Quignard, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6288-6290.
- [76] Varna, R. S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 6458-6470.
- [77] Guibal, E. E. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 71-109.
- [78] Yin, M.-Y.; Yuan, G.-L.; Wu, Y.-Q.; Huang, M.-Y.; Jiang, Y.-Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *147*, 93-98.
- [79] Zhou, D.-Q.; He, M.; Zhang, Y.-H.; Huang, M.-Y.; Jiang, Y.-Y. *Polym. Adv. Technol.* **2003**, *14*, 287-291.
- [80] Wei, W.-L.; Hao, S.-J.; Zhou, J.; Huang, M.-Y.; Jiang, Y.-Y. *Polym. Adv. Technol.* **2004**, *15*, 287-290.
- [81] Zhou, D.-Q.; Zhou, D.-J.; Cui, X.-H.; Wang, F.-M.; Huang, M.-Y.; Jiang, Y.-Y. *Polym. Adv. Technol.* **2004**, *15*, 350-354.
- [82] Sun, Y.; Guo, Y.; Lu, Q.; Meng, X.; Xiaohua, W.; Guo, Y.; Wang, Y.; Liu, X.; Zhang, Z. *Catal. Lett.* **2005**, *100*, 213-217.
- [83] Babin, M.; Clément, R.; Gagnon, J.; Fontaine, F.-G. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1548-1551.
- [84] Liu, B.; Zhou, H.; Li, Y.; Wang, J. *Chinese J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2554-2558.
- [85] Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2449-2466.
- [86] *Sustainable Synthesis of Pharmaceuticals Using Transition Metal Complexes as Catalyst* (Szerk.: Pereira, M. M.; Calvete, M. J. F.); The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2018**.
- [87] Patti, A. *Green Approaches to Asymmetric Catalytic Synthesis*, Springer, Dordrecht, **2011**.
- [88] James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413-447.
- [89] Wang, G.-W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668-7700.
- [90] Margetić, D.; Štrukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, **2016**.
- [91] Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J. *Green. Chem.* **2009**, *11*, 1821-1825.
- [92] Mack, J.; Shumba, M. *Green Chem.* **2007**, *9*, 328-330.
- [93] Portada, T.; Margetić, D.; Štrukil, V. *Molecules* **2018**, *23*, 3163.
- [94] Bolm, C.; Hernández, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3285-3299.
- [95] Zhang, Z.; Gao, J.; Xia, J.-J.; Wang, G.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1617-1619.
- [96] Sawama, Y.; Kawajiri, T.; Niikawa, M.; Goto, R.; Yabe, Y.; Takahashi, T.; Marumoto, T.; Itoh, M.; Kimura, Y.; Monguchi, I.; Kondo, S.-I.; Sajiki, H. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 3773-3776.

- [97] Sawama, Y.; Yasukawa, N.; Ban, K.; Goto, R.; Niikawa, M.; Monduchi, Y.; Itoh, M.; Sajiki, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2892-2896.
- [98] Sawama, Y.; Niikawa, M.; Sajiki, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2019**, *77*, 1070-1077.
- [99] Li, A. Y.; Segalla, A.; Li, C.-J.; Moores, A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 11752-11760.
- [100] Solá, R.; Sutcliffe, O. B.; Banks, C. E.; Maciá, B. *Sustain. Chem. Pharm.* **2017**, *5*, 14-21.
- [101] Rodríguez, B.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6924-6926.
- [102] Rodríguez, B.; Brukmann, A.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4710-4722.
- [103] Chauhan, P.; Chimni, S. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2132-2141.
- [104] Li, Z.; Jiang, Z.; Su, W. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2330-2334.
- [105] Wang, Y.; Wang, H.; Jiang, Y.; Zhang, C.; Shao, J.; Xu, D. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1674-1677.
- [106] Stalve, P.; Hernández, J. G.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9202-9205.
- [107] Andersen, J.; Brunemann, J.; Mack, J. *React. Chem. Eng.* **2018**, *4*, 1229-1236.
- [108] Yu, J.; Ying, P.; Wang, H.; Xiang, K.; Su, W. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 893-902.
- [109] Krištofiková, D.; Mečiarová, M.; Rakovský, E.; Šebesta, R. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 14417-14424.
- [110] Pérez-Venegas, M.; Juaristi, E. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 8881-8893.
- [111] Avila-Oritz, C. G.; Pérez-Venegas, M.; Varges-Caporali, J.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1749-1757.
- [112] Herdández, J. G.; Frings, M.; Bolm, C. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1769-1772.
- [113] Gladiali, D.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236.
- [114] Wang, C.; Wu, X.; Xialo, J. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1750-1770.
- [115] Štefane, B.; Požgan, F. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **2014**, *56*, 82-174.
- [116] Hashiguchi, S.; Fuhii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
- [117] Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, 233-234.
- [118] Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- [119] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- [120] Li, J. J.; Johnson, D. S.; Sliskovic, D. R.; Roth, B. D., *Contemporary Drug Synthesis*, Wiley & Sons, Hoboken, NJ, **2004**.
- [121] *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions* (Szerk.: Blaser, H. U.; Schmidt, E.), Wiley-VHC, Weinheim, **2004**.
- [122] *Handbook of Chiral Chemicals* (Szerk.: Ager, D.), CRC Press, Boca raton, 2. kiadás, **2006**.
- [123] *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles* (Szerk.: Royer, J.), Wiley-VHC, Weinheim, **2009**.

- [124] *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Matrials, Techniques, and Applications* (Szerk.: Gruttadauria, M.; Giacalone, F.), Wiley & Sons, Hoboken, NJ, **2011**.
- [125] Mándity, I. M.; Ötvös, S. B.; Szöllősi, Gy.; Fülöp, F. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1018-1033.
- [126] Szöllősi, Gy. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 389-422.
- [127] Szöllősi, Gy., Kozma, V. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4362-4368.
- [128] Hashigu, S.; Fujii, A.; Haack, K.-J.; Matsumura, K.; Ikariya, T.; Noyori, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 288-290.
- [129] Dub, P. A.; Gordon, J. C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6635-6655.
- [130] Mekahlia, S.; Bouzid, B. *Physics Procedia* **2009**, *2*, 1045-1053.
- [131] Qu, J.; Hu, Q.; Shen, K.; Zhang, K.; Li, Y.; Li, H.; Zhang, Q.; Wang, J.; Quan, W. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 822-827.
- [132] Naeimi, H.; Lahouti, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *31*, e3732.
- [133] Gritsch, L.; Lovell, C.; Goldmann, W. H.; Boccaccini, A. R. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *179*, 370-378.
- [134] Marchetti, F.; Pettinari, C.; Pettinari, R.; Cerquetalla, A.; Di Nicola, C.; Macchioni, A.; Zuccaccia, D.; Monari, M.; Piccinelli, F. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11593-11603.
- [135] Cornell, J. B., *Far-Infrared Studies of Metal-Ligand Vibrations*, PhD értekezés, University of Leicester, **1968**.
- [136] Durig, J. R.; Omura, Y.; Mercer, E. E. *J. Mol. Struct.* **1975**, *29*, 53-56.
- [137] Xu, T.; Xin, M.; Li, M.; Huang, H.; Zhou, S.; Liu, J. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2445-2450.
- [138] Hirai, A.; Odani, H.; Nakajima, A. *Polym. Bull.* **1991**, *26*, 87-94.
- [139] Lavertu, M.; Xia, Z.; Serreqi, A. N.; Berrada, M.; Rodrigues, A.; Wang, D.; Buschmann, M. D.; Gupta, A. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, *32*, 1149-1158.
- [140] Zhang, C.; Ping, Q.; Zhang, H.; Shen, J. *Carbohydr. Polym.* **2003**, *54*, 137-141.
- [141] Johannesen, S. A.; Petersen, B. O.; Duus, J. Ø.; Skrydstrup, T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4326-4335.
- [142] Wang, Y.; Pitto-Barry, A.; Habtemariam, A.; Romero-Canelon, I.; Sadler, P. J.; Barry, N. P. E. *Inorg. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1058-1064.
- [143] Kramavera, N. V.; Stakheev, A. Y.; Tkachenko, O. P.; Klementiev, K. V.; Grünert, W.; Finashina, E. D.; Kustov, L. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *209*, 97-106.
- [144] Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.
- [145] Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201-2237.
- [146] Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248.
- [147] Zajac, A.; Hanuza, J.; Wandas, M.; Dymińska, L. *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, *134*, 114-120.
- [148] Biniaś, D.; Biniaś, W.; Janicki, J. *Fibres Text. East. Eur.* **2018**, *24*, 27-38.
- [149] Feng, F.; Liu, Y.; Hu, K. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2321-2324.

- [150] Balitaan, J. N. I.; Yeh, J.-M.; Santiago, K. S. *Int. Biol. Macromol.* **2020**, *154*, 1565-1575.
- [151] Ioelovics, M. *Res. Rev.: J. Chem.* **2014**, *3*, 7-14.
- [152] Zhang, Y.; Xue, Y.; Gao, R.; Zhang, X. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1914-1917.
- [153] Osorio-Madrado, A.; David, L.; Trombotto, S.; Lucas, J.-M.; Peniche-Covas, C.; Domard, A. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 1376-1386.
- [154] de Queiroz Antonio, R. S. C.; Lia Fook, B. R. P.; de Oliveira Lima, V. A.; de Faroas Rached, R. Í.; Lima, E. P. N.; da Silva Lima, R. J.; Covas, C. A. P.; Lia Fook, M. V. *Mar. Drugs* **2017**, *15*, 141.
- [155] Focher, B.; Beltrame, P. L.; Naggi, A.; Torri, G. *Carbohydr. Polym.* **1990**, *12*, 405-418.
- [156] Pinto Cruz, M. C.; Ravagnani, S. P.; Brogna, F. M. S.; Campana, S. P.; Cardenas Triviño, Luz Lisboa, A. C.; Innocenti Mei, L. H. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2004**, *40*, 243-253.
- [157] Prasad, D. N. V.; Theuerkauf, J. *Chem. Eng. Tehcnol.* **2009**, *32*, 1102-1106.
- [158] Prasad, D. N. V.; Theuerkauf, J. *Chem. Eng. Technol.* **2010**, *33*, 1433-1437.
- [159] Skov, A. B.; Broman, S. L.; Gertsen, A. S.; Elm, J.; Jervic, M.; Cacciarini, M.; Kadziola, A.; Mikkelsen, K. V.; Nielsen, M. B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *22*, 14567-14575.
- [160] Pirola, M.; Compostella, M. E.; Raimondi, L.; Puglisi, A.; Benaglia, M. *Synthesis* **2018**, *50*, 1430-1438.
- [161] Chen, Y.; Zheng, D.; Yang, M.; Li, K., *Faming Zhuanli Shenqing* **2014**, CN 2014-10202552.
- [162] Hekmatshoar, R.; Sadjadi, S.; Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Beheshtitha, Y. S.; Bamoharram, F. F. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1708-1716.
- [163] Huang, Y.; Hartmann, R. W. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1197-1200.
- [164] Zheng, Y.; Ma, Z.; Zhang, X.; Yang, N.; Yan, G. *Int. J. Chem.* **2011**, *3*, 42-46.
- [165] Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Badawneh, M.; Calderone, V.; Greco, R.; Manera, C.; Martinella, A.; Nieri, P.; Saccomani, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *53*, 815-826.
- [166] Ponda, M. P.; Breslow, J. L.; Selnick, H.; Egbertson, M; The Rockefeller University **2017**, WO 2017/205296 A1
- [167] Burgnerotto, J.; Lizard, J.; Goycoolea, F. M.; Argüelles-Monal, W.; Desbrières, J.; Rinaudo, M. *Polymer* **2001**, *42*, 3569-3580.
- [168] Liu, D.; Wei, Y.; Yao, P.; Jiang, L. *Carbohydrate Res.* **2006**, *341*, 782-785.
- [169] Vikhoreva, G.; A.; Gal'braikh, L. S. *Fibre Chem.* **1997**, *29*, 287-291.
- [170] Yacob, N.; Talip, N.; Mahmud, M.; Sani, N. A. I. M.; Samuddin, N. A.; Fabillah, N. A. *J Nuclear. Rel. Technol.* **2013**, *10*, 40-44.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ PUBLIKÁCIÓK

- [S1] Szöllősi, Gy.; Kolcsár, V. J. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 820-830.
- [S2] Kolcsár, V. J.; Fülöp, F.; Szöllősi, Gy. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2725-2731.
- [S3] Kolcsár, V. J.; Szöllősi, Gy. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 7652-7666.
- [S4] Kolcsár, V. J.; Szöllősi, Gy. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202101501.
- [S5] Kolcsár, V. J.; Szöllősi, Gy. *Mol. Catal.* **2022**, *520*, 112162.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek Dr. Szöllősi György tudományos tanácsadónak munkámban nyújtott segítségéért, szakmai tapasztalatainak átadásáért és a kiváló tanulási lehetőségért, melyre a kutatócsoport kereteink belül töltött 8 év alatt lehetőségem nyílt. Köszönet illeti a csoportunk további tagját, Kozma Viktóriát, a sok közös munkáért, tapasztalatért és segítségéért.

Köszönöm a Szerves Kémiai Tanszék vezetőjének, Prof. Wölfling Jánosnak és a tanszék összes dolgozójának az évek során nyújtott segítséget, továbbá a Szegedi Tudományegyetem Anyag- és oldatkémiai kutatócsoportjának, Dr. Varga Gábornak és Dr. Szabados Mártonnak az IR és Raman spektrumok, valamint a röntgendiffraktogramok felvételében nyújtott segítségért, illetve, hogy lehetőséget biztosítottak a golyósmalom használatához. Szeretném ezen felül megköszönni az Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszéknek, hogy lehetőséget biztosítottak a pásztázó és transzmissziós elektronmikroszkópok használatára. A Gyógyszerkémiai Tanszéknek és Prof. Fülöp Ferencnek szeretnék köszönetet mondani a munkám során nyújtott támogatásáért és az NMR spektrumok felvételéért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani a családomnak és a barátaimnak, hogy mindig biztos támaszpontként számíthattam rájuk, nélkülük tanulmányaim nem lehettek volna ilyen sikeresek.

Nyilatkozat

Alulírott **Kolcsár Vanessza Judit**, kijelentem, hogy a doktori értekezésemben foglaltak saját munkám eredményei, és csak a hivatkozott forrásokat (szakirodalom, eszközök, stb.) használtam fel.

Tudomásul veszem azt, hogy disszertációm a Szegedi Tudományegyetem könyvtárában, a kölcsönözhető könyvek között helyezik el.

aláírás

dátum