Alifás α,β-telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése módosított Pd katalizátoron

Makra Zsolt

Doktori értekezés tézisei

Témavezető: Dr. Szőllősi György
MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

Kémia Doktori Iskola
Szegedi Tudományegyetem
Szeged
2014

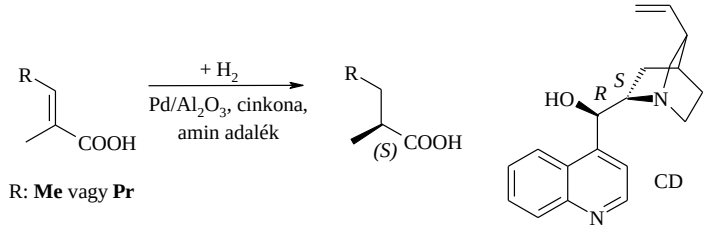
1. Bevezetés

Napjainkra megnövekedett az igény a királis vegyületek előállítása iránt. Tiszta enantiomerek előállítására lehetséges módszer a heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezések.

A cinkona alkaloidokkal módosított fémkatalizátorokat és ezek alkalmazását enantioszelektív hidrogénezésekben először Orito és munkatársai írták le.

Ezután Nitta és munkatársai *(E)*-α-fenilfahéjsav hidrogénezésével 72%-os optikai tisztasággal állították elő az *(S)*-(+)-2,3-difenilpropionsavat, 100%-os konverzió mellett, TiO_2 hordozós 5 % Pd-ot tartalmazó katalizátoron, CD módosító jelenlétében. Ezután a α,β-telítetlen karbonsavak enantioszelektív heterogén katalitikus reakcióinak vizsgálata intenzíven kutatott területté vált. Kimutatták, hogy akirális aminok (benzil-amin) használatával növelhető az enantiomer felesleg és a reakciósebesség.

Az aromás telítetlen karbonsavakkal szinte egy időben, alifás α,β-telítetlen karbonsav származékok aszimmetrikus hidrogénezése is előtérbe került. Bebizonyosodott, hogy benzil-amin jelenléte sok esetben növelte az enantioszelektivitást. Az alifás α,β-telítetlen karbonsavak enentioszelektív katalitikus hidrogénezése az 1. ábrán látható.



1. ábra Alifás α,β-telítetlen karbonsav enantioszelektív hidrogénezése amin adalékok jelenlétében

Az aminok szerepe az alifás α,β-telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésében még nem tisztázott, ezért ennek felderítésével közelebb kerülhetünk a felületen kialakuló, enantio differenciálódásért felelős átmeneti komplex szerkezetének pontosításához.

2. Kísérletek

A vizsgálatok során kereskedelmi forgalomban kapható reaktánsokat használtam, a többi szubsztrátot ismert recept alapján állítottam elő. Kiindulási anyagként az *(E)*-2-metil-2-buténsavat (TIG, tiglinsav) és az *(E)*-2-metil-2-hexénsavat (MHS) választottam (1. ábra). A katalitikus hidrogénezéseket magas nyomáson üveg betétcsővel ellátott acél autoklávban végeztem. A reakcióelegyet mágneses keverővel kevertettem és nyomástávadót használtam a hidrogén nyomáscsökkenésének a követésére. A megadott reakcióidő után, az oldatot szűrtem a katalizátor eltávolítása céljából, majd analizáltam a termékeket. A termékek azonosítását GC-MSD, a termékek mennyiségi analízisét GC-FID készülékkel végeztem.

Az enantioszelektivitásokat (ee) a kromatográfiás eredmények alapján a következő képlettel számoltam ki: ee % = 100 × |[*S*]-[*R*]|/([*S*]+[*R*]), ahol [*S*] és [*R*] a hidrogénezett termékek, *(S)* és *(R)* abszolút konfigurációjú enantiomereinek a koncentrációi. A nyomástávadóval kapott H_2 fogyást korrigáltam, a sav nélküli mérés hidrogén felvétel értékével. Majd a kezdeti reakciósebességet (R_i, mmol $h^{-1}g^{-1}$) a hidrogén fogyási görbékből számoltam 40 ± 3 %-os konverziós értékig. A reprodukálhatóság az R_i értékek esetében ± 10 mmol h^{-1} g^{-1}, a ee esetében ± 1%.

3. Új tudományos eredmények

Amin adalékok szerkezetének hatása [1,2]

I. Vizsgálataim eredményei kimutatták, hogy az α,β-telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésében mind a primer mind a szekunder aminok használata adalékként jelentősen megnövelte az enantioszelektivitást.

II. Ellentétben az aromás szubsztituenseket tartalmazó telítetlen karbonsavak hidrogénezésével szekunder aminok esetében is hasonló vagy még nagyobb enantioszelektivitást lehetett elérni mint primer aminokkal, míg tercier aminok alig növelték a termék optikai tisztaságát.

III. Az amin szerkezete is nagymértékben befolyásolta a kapott optikai tisztaságot. A tapasztaltak alapján egy királis aminnal, az RMBA használatával kaptam a legnagyobb enantioszelektivitásokat, amely értékek meghaladták a más szerkezetű karbonsavak esetében optimálisnak bizonyult benzil-aminnal elérteket.

IV. Az amin bonyolult szerepének tisztásában kiderült, hogy az adalék bázis erőssége mellett, a sav-amin só és az adszorbeált módosító kapcsolata szerepet játszik, amely értelmezés részben magyarázatot ad az aminok szerkezetének sztérikus okokból adódó hatására.

Hőmérséklet csökkentés hatása [2]

V. A hőmérséklet csökkentése tovább növelte az enantioszelektivitást, így alifás karbonsavak esetében az eddig elért legnagyobb értékeket sikerült elérnem: ee 67 % tiglinsav és ee 73 % (E)-2-metil-2-hexénsav hidrogénezésében.

Amin mennyiség hatása [2]

VI. A primer és szekunder aminok mennyiségi hatása eltért. Míg BA-nál a szubsztráthoz viszonyított 1 ekvivalens, addig NMBA-nál 1,5 ekvivalens amin mennyiség szolgáltatta a legjobb ee-t.

Katalizátor mennyiség hatása [2]

VII. Az aminok szerepének további tisztázása érdekében elvégzett méréseim bizonyították, hogy tipikus reakciókörülmények között kinetikusan kontrolláltan megy végbe a hidrogénezési reakció. Mivel aminok jelenlétében csökkent az aktív helyek száma ezért feltételezhető, hogy azok szerepet játszhatnak a felületi intermedier komplex kialakításában.

Oldószer függés hatása [3]

VIII. További közvetett bizonyítékul szolgáltak a különböző oldószer típusokkal végzett méréseim, melyek során a kezdeti reakciósebesség oldószertől való függése aminok jelenlétében rávilágított arra, hogy az aminok is részt vesznek a reagáló felületi komplexben.

IX. Az eddig általánosan használt apoláris oldószerek mellett, sikerült kimutatni, hogy poláris oldószerekkel is hasonló eredmények érhetők el. Az aprotikus és protikus oldószerekkel elért eredményeiből valószínűsíthető, hogy a reakcióban a szubsztrát dimerek formájában van jelen, kivétel ez alól az amin additív nélküli protikus oldószerekben végbemenő reakciók.

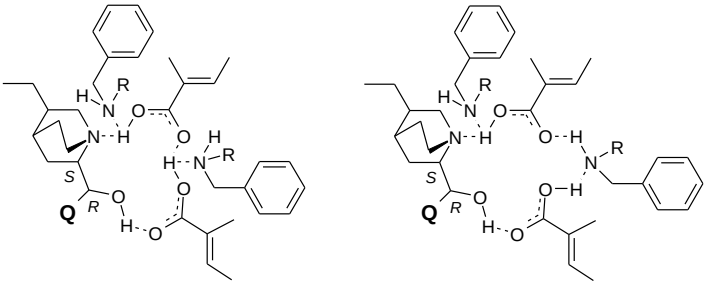
Cinkona alkaloidok hatása [3]

X. A módosító koncentrciójának változásakor észlelt ee változás aminok jelenlétében szintén azt sugallja, hogy az aminok részt

vesznek a felületi átmeneti komplex kialakításában, amely felelős az enantioszelekcióért.

XI. Nem-lineáris viselkedés fokozódás tapasztalható a cinkona elegyekkel végzett mérések során aminok adalékok jelenlétében.

XII. A nem királis aminokról megállapítható, hogy lefedik a racém helyeket, ezáltal hozzájárulnak az enantioszelektivitás növeléséhez, valamint kölcsönhatnak a telítetlen karbonsavval és részt vesznek a királis indukcióban. Továbbá, részt vesznek a felületi-átmeneti komplex kialakításában, ami felelős az enantiodiszkriminációért. A kutatócsoportunk által feltételezett átmeneti komplexek szerkezete a 2. ábrán látható, amiben szerepet játszik a nem királis amin adalék is.



2. ábra Feltételezett felületi átmeneti komplexek szerkezete. Q-kinolin.

4. A doktori értékezéshez kapcsolódó publikációk

[1] Gy. Szőllősi, Zs. Makra, M. Bartók: Enantioselective hydrogenation of *(E)*-2-methyl-2-butenoic acid over cinchonidine modified pd catalyst. Effect of the structure of achiral amine additives

React. Kinet. Mech. Catal. **96** (2009) 319.

IF.: 0.557

[2] Zs. Makra, Gy. Szőllősi, M. Bartók: Achiral amine additives in the enantioselective hydrogenation of aliphatic α,β-unsaturated acids over cinchonidine-modified Pd/Al_2O_3 catalyst

Catal. Today **181** (2012) 56.

IF.: 2.980

[3] Zs. Makra, Gy. Szőllősi: Hydrogenation of *(E)*-2-methyl-2-butenoic acid over cinchona-modified Pd catalyst in the presence of achiral amines: Solvent and modifier effect

Catal. Commun. **46** (2014) 113.

IF.: 2.915

5. Az értékezéshez kapcsolódó előadások és poszterek

1. Makra Zs.: Amin adalékok hatása alifás α,β-telítetlen karbonsavak heterogén enantioszelektív hidrogénezésére

XXXI. Kémiai Előadói Napok, Szeged, **2008.**

2. Szőllősi Gy., Makra Zs.: Effect of amine additives on the heterogeneous enantioselective hydrogenations of aliphatic α,β-unsaturated carboxylic acids

Tenth International Syposium on Heterogeneous Catalysis, Varna, Bulgaria, **2008.**

3. Makra Zs.: Amin adalékok hatása alifás α,β-telítetlen karbonsavak heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezésére

A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 9. tudományos előadóülése, Szeged, **2009.**

4. Makra Zs.: Telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése heterogén katalizátoron

XXXII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, **2009.**

5. Makra Zs., Szőllősi Gy., Bartók M.: Telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése heterogén katalizátoron amin adalékok jelenlétében

MKE 1. Nemzeti Konferencia, Sopron, **2011.**

6. Makra Zs.: Alifás α,β-telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése módosított Pd-katalizátoron

Katalízis Munkabizottság, Budapest, **2013.**

6. Az értekezésben nem szereplő publikációk

[1] Gy. Szőllősi, Zs. Makra, F. Fülöp, M. Bartók: The first case of competitive heterogeneously catalyzed hydrogenation using continuous-flow fixed-bed reactor system: hydrogenation of binary mixtures of activated ketones on Pt-alumina and on Pt-alumina-cinchonidine Catalysts

Catal Lett. **141** (2011) 1616.

IF.: 2.242

[2] Gy. Szőllősi, Zs. Makra, M. Fekete, F. Fülöp, M. Bartók: Heterogeneous enantioselective hydrogenation in a continuousflow fixed-bed reactor system: hydrogenation of activated ketones and their binary mixtures on Pt–alumina–cinchona alkaloid catalysts

Catal Lett. **142** (2012) 889.

IF.: 2.244

[3] Gy. Szőllősi, Zs. Makra, L. Kovács, F. Fülöp, M. Bartók: Preparation of optically enriched 3-hydroxy-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-ones by heterogeneous catalytic cascade reaction over supported platinum catalyst

Adv. Synth. Catal. **355** (2013) 1623.

IF.: 5.535

7. Az értekezéshez nem kapcsolódó előadások és poszterek

1. Makra Zs.: Aktivált ketonok kompetitív hidrogénezése átáramlásos rendszerben

XXXIV. Kémiai Előadói Napok, Szeged, **2011.**

2. Makra Zs., Szőllősi Gy., Bartók M.: Heterogeneous enantioselective hydrogenations in a continuous-flow fixed-bed reactor system

11th Pannonian International Symposium on Catalysis, Obergurgl, Austria, **2012.**

8. Összesített Impakt faktorok

Az értekezést alkotó publikációk összesített impakt faktora: **6,452**

Az értekezésben nem szerelő publikációk összesített impakt faktora: **10,021**

Az összes publikáció összesített impakt faktora: **16,473**

Az összes hivatkozások száma (MTMT, 2014.05.24): **36**

Az önhivatkozás nélküli hivatkozás szám: **24**