

Ph.D. értekezés tézisei

**Izocinkona alkaloidok
a heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezésben**

Sutyinszki Mária

Témavezető:

Dr. Bartók Mihály

MTA-SZTE Organikus Katalízis Kutatócsoport

SZTE Szerves Kémia Tanszék

Szeged

2004

I. Előzmények, célkitűzések

Az optikailag tiszta királis anyagok előállítása egyre inkább alapkövetelmény a gyógyszeripar, az agrokémiai ipar és az élelmiszeripar területén egyaránt. Az élő szervezettel kölcsönhatásba lépve a különböző enantiomerek eltérő élettani hatást válthatnak ki. Egy ártalmatlan példa erre a limonén molekula, melynek (*R*) enantiomerje citrom, míg (*S*) enantiomerje narancs illatú. Azonban az 1960-as években elhíresült Contergan[®] gyógyszer esetén a nem kívánt enantiomer magzatkárosodást okozott azoknál, akik a terhesség kezdeti szakaszában nyugtató hatása miatt szedték a készítményt.

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

Sokkal előnyösebb ebből a szempontból a heterogén katalitikus aszimmetrikus szintézis, amely magában hordozza a szilárd fázisú katalízis előnyeit, enantioszelektivitást pedig a rendszerhez adagolt királis molekulával vagy királis fémkomplexek felületen rögzítésével lehet elérni. Két olyan katalizátor-rendszer ismeretes, amelyekkel 95%-nál nagyobb

enantiomertisztaságot kaptak. Az egyik, a borkősavval és NaBr-dal módosított Raney-Ni, amellyel β -ketoészterek és β -diketonok aszimmetrikus hidrogénezése hajtható végre, a másik a cinkona alkaloidokkal módosított hordozós Pt, amellyel α -ketoészterek, és egyéb aktivált ketonok redukciója valósítható meg nagy enantioszelektivitással.

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémia Tanszékén működő Magyar Tudományos Akadémia Organikus Katalízis Kutatócsoport 1997 óta foglalkozik a piroszőlősav-etil-észter heterogén katalitikus hidrogénezési reakciójának vizsgálatával. Ez a molekula szolgál modellvegyületként a cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátor rendszer vizsgálatára.

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

II. Vizsgálati módszerek

A hidrogénezésekhez az irodalmi adatok alapján leggyakrabban használt Engelhard 4759 jelű Al_2O_3 -hordozós 5%-os platinakatalizátort (E4759) használtuk redukciós előkezelés után.

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

A hidrogénezési reakciók végrehajtása után a reakcióelegyek elemzéséhez több nagyműszeres eljárást is alkalmaztunk. A használt cinkona alkaloidokat és származékaikat vizsgáltuk HPLC, HPLC-MS, HPLC-ESI-ioncsapdás MS, NMR és UV műszerek segítségével.

III. Az új tudományos eredmények összefoglalása

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

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

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

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

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

oldószerfüggő változására utal. Javaslatot tettünk az átmeneti komplex szerkezetére.

6. ESI-MS és ESI-MS/MS mérések alapján a hidrogénezés enyhe kísérleti körülményei között (1bar H_2 nyomás, 273 K alatt) oldatfázisban nincsenek jelen kimutatható mennyiségben DHCN illetve továbbhidrogéneződött származékai, azaz nem játszódtott le az éteres gyűrű hidrogenolízise. Indokoltan tételezhető fel, hogy a királis indukcióért az α -ICN és a β -ICN a felelősek. HPLC-MS-MS valamint NMR mérések a fentieket megerősítették, tekintettel arra, hogy a vizsgált körülmények között ezek a királis módosítók nem izomerizálódnak más vegyületté.

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

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

IV. Publikációs jegyzék

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. M. Bartók, **M. Sutyinszki**, K. Felföldi, G. Szöllösi:
Unexpected change of the sense of the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by a Pt-alumina-cinchona alkaloid system,
Chem. Commun., **2002** 1130. IF = 3,902
2. K. Szőri, **M. Sutyinszki**, K. Felföldi, M. Bartók:
Heterogeneous asymmetric reactions 28. Efficient and practical method for the preparation of (*R*)- and (*S*)- α -hydroxy esters by the enantioselective heterogeneous catalytic hydrogenation of α -ketoesters,
Applied Catal. A: General **237**, (2002) 275. IF = 2,258
3. M. Bartók, **M. Sutyinszki**, K. Felföldi:
Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by α - and β -isocinchonine-modified Pt/Al₂O₃ in acetic acid,
J. Catal. **220** (2003) 207. IF = 3,293
4. M. Bartók, Z. Kele, **M. Sutyinszki**, I. Bucsí, K. Felföldi:
Investigation of chiral reactions: the structural detection of new hydrogenated isocinchona alkaloids from mixtures without isolation using electrospray ionization tandem mass spectrometry,
Rapid Commun. Mass Spectrom. **18** (2004) 1352. IF = 2,478
5. M. Bartók, **M. Sutyinszki**, K. Felföldi, I. Bucsí, Gy. Szöllösi, T. Bartók: Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by α - and β -isocinchonine modified Pt/Al₂O₃ in toluene: inversion of enantioselectivity,
J. Catal. (Közlésre beküldve).

Egyéb közlemények:

1. **M. Sutyinszki**, K. Szőri, K. Felföldi, M. Bartók:
Heterogeneous asymmetric reactions 29. Enantioselective hydrogenation of ethyl benzoylformate over dihydrocinchonidine-modified platinum-alumina catalyst in acetic acid,
Catal. Letters, **81** (2002) 281 IF = 1,852
2. **M. Sutyinszki**, K. Szőri, K. Felföldi, M. Bartók:
98% Enantioselectivity in the asymmetric synthesis of a useful chiral building block by heterogeneous method: enantioselective hydrogenation of ethyl-benzoylformate over cinchona modified Pt/Al₂O₃ catalysts in the acetic acid,
Catal. Commun., **3** (2002) 125. IF = ?
3. K. Felföldi, **M. Sutyinszki**, N. Nagy, I. Pálkó:
Synthesis of *E*- and *Z*-methoxy-substituted 2,3-diphenylpropenoic acids and its methyl esters,
Synth. Comm., **30**, 1543 (2000). IF = 0,912

Előadások, poszterek

1. **Sutyinszki M.**, Felföldi K., Bartók M.:
Piroszölősav-etil-észter enantioszelektív hidrogénezése Pt/Al₂O₃ katalizátoron α -izocinkonin királis módosító jelenlétében,
MKE Vegyészkonferencia, 2001. Poszter.
Előadásvázlatok, 113.o. (P-79).

2. **Sutyinszki M.,** Felföldi K., Bartók M.:
Piroszölősav-etil-észter enantioszelektív hidrogénezése α - és β -izocinkoninnal módosított Pt/Al₂O₃ katalizátoron,
MKE Vegyészkonferencia, 2003. Poszter.
Előadásvázlatok 143. o. (P-95).
3. **Sutyinszki Mária:**
Nagy enantioszelektivitású aszimmetrikus szintézis. α - és β -
izocinkonin szintézise és kipróbálása Pt/Al₂O₃ katalizátoron,
Szegedi Ifjú Kémikusok Támogatásáért Alapítvány
tudományos előadóülése, első díj 2003.
4. **M. Sutyinszki, K. Felföldi, M. Bartók:**
Chiral induction by isocinchona alkaloids in enantioselective
hydrogenation of ethyl pyruvate,
EFCATS VI. Nemzetközi konferencia, 2003. Innsbruck.
Poster Program A3.032.
5. **M. Sutyinszki:**
 α -Oxo-karbonsav-észterek enantioszelektív, heterogén
katalitikus hidrogénezéséről α - és β -izocinkonin módosítók
jelenlétében,
Katalízis Munkabizottsági Ülés, 2003. október, Szeged.

