

**PROKIRÁLIS KETONOK HETEROGÉN KATALITIKUS
ENANTIOSZELEKTÍV HIDROGÉNEZÉSE**

Ph.D ÉRTEKEZÉS

BALÁZSIK KATALIN

Témavezető:
Dr. Bartók Mihály

MTA-SZTE Organikus Katalízis Kutatócsoport
SZTE Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2001

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok Dr. Bartók Mihály egyetemi tanárnak, az MTA rendes tagjának a témavezetésért, a témaadásért, továbbá, hogy biztosította a munkám elvégzéséhez szükséges feltételeket, valamint a hasznos tanácsokért, melyekkel munkámat segítette.

Köszönetem fejezem ki Dr. Török Béla tudományos főmunkatársnak a téma vezetésében való közreműködésért, valamint a gyakorlati irányításért, mellyel munkámat és az értekezés megírását segítette, köszönöm a velem szemben tanúsított végtelen türelmét.

Köszönöm Dr. Szakonyi Gerdának a TEM felvételek elkészítésében, Dr. Török Mariannának az UV-VIS mérésekben, Dr. Rózsa-Tarjáni Máriának a MAS-NMR felvétel elkészítésében, Barna Ferencnének (SZTE Alkalmazott Kémiai Tanszék) a termoanalitikai mérésekben, Dr. Bartók Mihálynének a CHN-analízis során, és Ráczné Kuhn Klárának (SZTE Kolloid Kémiai Tanszék) a röntgenvizsgálatok során nyújtott segítségét.

Köszönetet mondok az Organikus Katalízis Kutatócsoport tagjainak, és a tanszék dolgozóinak, akik a munkám, és az értekezés megírása közben felmerült problémák megoldásában segítséget nyújtottak.

Köszönöm a Soros Alapítványnak a disszertációm megírásához nyújtott támogatását.

Köszönöm Dr. Molnár Árpád tanszékvezető egyetemi tanárnak és Varga Mónikának végtelen türelmüket, a lelki támogatást, a hasznos tanácsokat és a gyakorlati segítséget.

Végül, de nem utolsó sorban mérhetetlen köszönettel tartozom Szüleimnek.

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi összefoglalás	3
2.1. <i>Történeti áttekintés</i>	4
2.2. <i>Cinkona alkaloidokkal módosított platinakatalizátorok</i>	5
2.2.1. A katalizátor	6
2.2.2. A módosító	7
2.2.3. Az oldószer és az adalékok hatása	9
2.2.4. A katalizátor-módosító-reaktáns kölcsönhatás	10
2.2.5. Új királis módosítók	15
2.2.6. Az eddig vizsgált szubsztrátok	17
2.3. <i>Szonokémia</i>	19
2.3.1. Az ultrahang fizikai alapjai	19
2.3.2. Az ultrahang katalitikus alkalmazásai, szonokatalízis	20
3. Kísérleti rész	24
3.1. <i>Felhasznált anyagok</i>	24
3.2. <i>A királisan módosított agyagásvány-hordozós fémkatalizátorok előállítása</i>	24
3.2.1. A K-10 montmorillonit hordozós katalizátorok előállítása	24
3.2.2. A Bentolit-H- és Laponit-RD-hordozós katalizátorok előállítása	26
3.3. <i>Vizsgálati módszerek, készülékek</i>	27
3.3.1. A katalizátorok jellemzése	27
3.3.2. A katalizátorok előkezelése	28
3.3.3. Az enantioszelektív hidrogénezések	28
3.3.4. A termékösszetétel meghatározása	29
4. Eredmények és értékelésük	30
4.1. <i>Királisan módosított agyagásvány-hordozós fémkatalizátorok vizsgálata</i>	30
4.1.1. A K-10 montmorillonit hordozós katalizátorok jellemzése	30
4.1.2. A K-10-hordozós katalizátorok alkalmazása enantioszelektív hidrogénezési reakcióban	37
4.1.3. A Bentolit-H-, és Laponit-RD-hordozós katalizátorok jellemzése és alkalmazása enantioszelektív hidrogénezési reakcióban	39
4.1.4. A királisan módosított agyagásvány-hordozós fémkatalizátorok vizsgálatának összefoglalása	42
4.2. <i>Az ultrahangos aktiválás hatása α-ketoészterek és rokon vegyületek hidrogénezésére</i>	43
4.2.1. Az ultrahanggal kapcsolatos és a hagyományos változók hatása	43
4.2.1.1. Az ultrahangforrás típusa	44
4.2.1.2. Az ultrahang frekvenciája	45
4.2.1.3. A besugárzási idő	46
4.2.1.4. A hidrogénnyomás	47
4.2.1.5. A módosító szerkezete	47

4.2.2. A katalizátor-módosító rendszer változása az ultrahangos előkezelés hatására...	48
4.2.2.1. Az ultrahangos besugárzással előkezelt 5 % Pt/Al ₂ O ₃ katalizátorok TEM vizsgálata	49
4.2.2.2. A Pt/Al ₂ O ₃ –CD katalizátorrendszer vizsgálata UV-VIS spektroszkópiával..	51
4.2.3. Trifluormetil-kezonok enantioszelektív hidrogénezése	54
4.2.4. A szonokémiai hatás összefoglalása	58
4.3. Új szubsztrátok vizsgálata	59
4.3.1. A metilglioxál-1,1-dimetil-acetál enantioszelektív hidrogénezése.....	59
4.3.2. Az etil-5-oxotetrahidrofurán-2-karboxilátok aszimmetrikus szintézise.....	62
5. Az eredmények összefoglalása	66
6. Irodalomjegyzék.....	70
Summary (angol nyelvű összefoglaló)	74

Az értekezésben előforduló rövidítések jegyzéke

AcOH	ecetsav
BN	Bentolit-H
CD	cinkonidin
CN	cinkonin
DCB	diklórbenzol
ee	enantiomer felesleg (enantiomeric excess)
EtBf	etil-benzoilformát
EtOH	etanol
EtPhB	etil-4-fenil-2-oxobutirát
EtPy	etil-piruvát
FTFA	3-fenil-1,1,1-trifluoraceton
KGDEÉ	dietil- 2-ketoglutarát
LP	Laponit RD
MeOHCD	10,11-dihidro-9-O-metil-cinkonidin
MGDMA	metilglioxál-1,1-dimetil-acetál
QD	kinidin
TFAF	α,α,α -trifluoracetofenon

1. BEVEZETÉS

Az optikailag tiszta királis anyagok (gyógyszerek, növényvédő szerek, illatanyagok, színezékek) iránti igény napjainkban fokozatosan növekszik. Ennek legfőbb oka, hogy egy aszimmetrikus vegyület két enantiomerje (tükörképi módosulata) biológiai rendszerekben teljesen eltérően viselkedhet. Szerencsés esetben a hatás szempontjából inaktív vegyület csak mint felesleges ballasztanyag van jelen a hatékony mellett, az esetek nagy részében azonban az enantiomerek eltérő hatást fejtenek ki az élő szervezetekre. Erre a tényre az 1960-as években hírhedtté vált Contergan® nevű gyógyszer hívta fel a figyelmet. Ez a gyógyszer hatékony nyugtatóként került forgalomba, és a fogyasztók között voltak olyanok is, akik a terhesség kezdeti szakaszában kapták. Amikor kiderült, hogy hatására a fejlődési rendellenességgel született csecsemők száma jelentősen megnőtt, alapos vizsgálatnak vetették alá a készítményt. Kiderült, hogy a *racém* formában forgalmazott hatóanyag, a thalidomid (*R*)-izomerje igen hatékony nyugtató, azonban az (*S*)-enantiomer erősen teratogén hatású.

A tiszta enantiomerek előállítására alapvetően kétféle módszer áll rendelkezésre. Igen népszerű a *racém* vegyület rezolválása megfelelő segédanyaggal. Ebben az esetben azonban a rezolválás után az egyik, a nem kívánatos enantiomert elveszítjük, azaz a hozam legjobb esetben is csak 50 %. Ennek ellenére a rezolválás bizonyos esetekben ipari méretekben is gazdaságosan használható.

Egy másik lehetőség az aszimmetrikus szintézis, amely a megfelelően szubsztituált (prokirális) C=C-, C=O-, C=N-csoportok redukcióját, a C=C kötés oxidációját (epoxidálás, dehidroxilezés), illetve a C-C egyszeres kötést kialakító reakciókat (aldol reakció, Diels-Alder reakció, hidroformilezés, stb.) foglalja magában. A reakciók nagy része magas enantioszelektivitással valósítható meg homogén katalizátorokkal, illetve enzimekkel, de ezek aktivitása és stabilitása nem mindig megfelelő. A heterogén katalizátorok azonban sok előnnyel rendelkeznek: könnyen eltávolíthatók a reakcióelegyből, újra felhasználhatók és környezetbarátok.

Az optikailag aktív vegyületek előállítása történhet enantioszelektív heterogén katalitikus eljárással. Ezzel a módszerrel prokirális anyagból kiindulva megfelelő királis módosító jelenlétében kapjuk meg a szükséges izomert. A gond az, hogy hasonlóan a többi enantioszelektív módszerhez (enzimkatalizált, homogén) ez is szubsztrátspecifikus, vagyis az adott katalizátor/módosító rendszer csak meghatározott szerkezetű kiindulási anyagoknál használható. A két legjobban működő, jelenleg ismert rendszer a borkósavval (és NaBr-dal) módosított Raney-Ni [1], amellyel β -ketoészterek és β -diketonok aszimmetrikus hidrogénezése, illetve a cinkona alkaloidokkal módosított, hordozós Pt-katalizátorok [2], melyekkel α -ketoészterek és rokon vegyületek redukciója valósítható meg magas enantioszelektivitással [3, 4] (ee: 94 %, ill. 95 %, ahol az ee (enantiomer felesleg)= $100 \times ([R] - [S]) / ([R] + [S])$, az [R] az (*R*)-enantiomer, az [S] pedig az (*S*)-enantiomer koncentrációja).

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő MTA-Organikus Katalízis Kutatócsoport 1997-ben kezdte el vizsgálni az etil-piruvát heterogén katalitikus hidrogénezési reakcióját, valamint az ultrahangos besugárzás hatását az említett reakcióban használt katalizátorok előkezelése során [5]. A légköri nyomáson végzett reakciók során kapott kedvező eredmények alapján a további vizsgálatokkal célunk az ultrahang hatásának alaposabb megismerése volt, emellett bővíteni kívántuk a magas enantioszelektivitással hidrogénezhető vegyületek körét. Továbbá, vizsgálataink során céljaink között szerepelt a jelenleg is vitatott mechanisztikus kép jobb megismerése, illetve pontosítása is.

2. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÁS

Mint a bevezetőben már említettük, napjainkban egyre nagyobb az igény az optikailag tiszta enantiomerek előállítására. Ennek elérésére alapvetően két eszköz áll rendelkezésünkre. Az egyik a rezolválás, amikor egy reakció eredményeként kapott *racém* elegyet megfelelő királis reaktánssal diasztereomerekké alakítjuk át. Tekintettel arra, hogy az enantiomerektől eltérően ezen izomer párok fizikai tulajdonságai (adszorpció, kristályosodás, stb.) különbözőek, a hagyományos elválasztási módszerek valamelyikét alkalmazva tiszta formában kaphatjuk meg a célvegyületet. A módszer hátránya, hogy a nem kívánatos enantiomer (többnyire a termék fele) veszteséggént jelentkezik.

A királis vegyületek előállításának másik, elvileg leggazdaságosabb és legelegánsabb módja az aszimmetrikus szintézis. Ekkor a reakciót egy királis segédanyag jelenlétében hajtjuk végre, mivel ennek hiányában nem képződhet optikailag aktív termék. Az aszimmetrikus szintézismódszerek lehetnek sztöchiometrikus és katalitikus eljárások. A segédanyag árát figyelembe véve az utóbbi módszer a kedvezményezett. A katalitikus reakciók végrehajthatók homogén vagy heterogén fázisban. Bár a homogén katalitikus szintézisek általában igen magas enantioszelektivitással adják a kívánt terméket, a katalizátorként használt királis fémkomplexek sok esetben nehezen regenerálhatók.

Gazdasági, környezetvédelmi és kezelhetőségi szempontokat figyelembe véve legcélszerűbb a heterogén katalizátorok alkalmazása. A hagyományos, hordozós fémkatalizátorok királis környezet hiányában *racém* terméket eredményeznek. Az optikailag aktív anyagok előállítása történhet olyan katalizátorral, ahol vagy maga a hordozó királis, illetve hagyományos fémkatalizátorokkal királis módosító segítségével. Napjainkban ez utóbbi módszer a kedvezményezett.

2.1. Történeti áttekintés

Az első enantioszelektív katalitikus reakció Erlenmeyer nevéhez fűződik (1922), aki fahéjsavra történő Br_2 -addíciót hajtott végre ZnO /fruktóz katalizátorral 50 %-os enantioszelektivitással [6]. Királis hordozót először Schwab alkalmazott, aki a *racém*-2-butanol dehidrogénezését valósította meg Cu -, Ni -, Pd - és Pt -tartalmú kvarc katalizátorokkal ($ee \approx 10\%$) [7, 8]. Magasabb enantiomer tisztaságot (66 %) értek el Akabori és munkatársai [9-11], illetve Isoda és munkatársai [12], akik benzilidén-oxazolint hidrogénezték Pd /selyemszál katalizátorral.

Legjobban azonban azok a módszerek terjedtek el, amelyeknél a hagyományos heterogén katalizátorok felületét módosították királis anyagok adszorpciójával. Ennek bevezetése Lipkin és Stewart nevéhez fűződik, akik glükózzal módosított Raney-nikkel-, és a cinkona alkaloiddal módosított hordozós platina-katalizátorokat alkalmaztak enantioszelektív hidrogénezési reakciókban [13]. Nakamura (1940) [14], majd Izumi [1] királis savakkal módosított Ni - és Pt -katalizátorokat használtak. Ezen kutatások vezettek el az egyik leghatékonyabbnak számító katalizátorrendszer (Raney- Ni /borkősav/ NaBr) kidolgozásához, melyet β -ketoészterek, β -diketonok és metil-ke-tonok enantioszelektív hidrogénezésénél alkalmaztak [15]. Szintetikus poliaminok használatáról először Tsuboyama számolt be 1962-ben, az ebből kifejlesztett polipeptideket kalcin epoxidálási reakciójában alkalmazták 99 % körüli optikai tisztasággal [16]. 1979-ben Orito írta le a másik, a módosított Raney- Ni -katalizátorhoz hasonlóan nagy hatékonysággal működő cinkona alkaloidokkal módosított Pt -katalizátort [2]. Különösen cinkonidin alkalmazása esetén értek el jó enantioszelektivitást (79-80 %) α -ketoészterek aszimmetrikus hidrogénezési reakciója esetén. Tekintettel arra, hogy munkánk során ez utóbbi rendszer vizsgálatát tűztük ki célul, ezért részletesen csak ennek irodalmát tekintjük át.

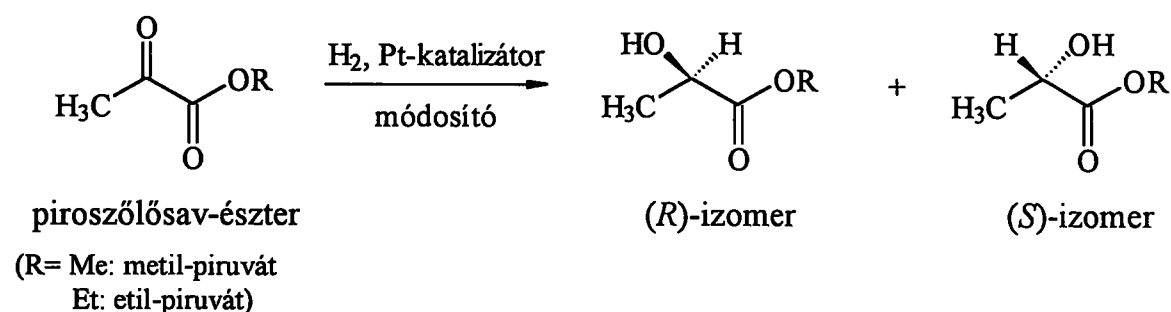
Mint az előzőekben már említettük, a Raney- Ni /borkősav/ NaBr rendszer, amellyel β -ketoészterek (ee : 94 %) [3], β -diketonok (ee : 91 %) [3, 17] és metil-ke-tonok (ee : 85 %) [18, 19] aszimmetrikus hidrogénezése valósítható meg.



magas enantioszelektivitással, az egyik legszélesebb körben vizsgált enantioszelektív heterogén katalitikus rendszer. Több kutatócsoport foglalkozott a rendszer optimalizálásával, a kísérleti körülmények pontosításával és a reakció mechanizmusának felderítésével, melyekkel kapcsolatban több összefoglaló közlemény is megjelent [14, 20-25].

2.2. Cinkona alkaloidokkal módosított platínakatalizátorok

1979-ben Orito és munkatársai számoltak be arról, hogy a cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátorokat sikeresen alkalmazták α -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezési reakciójában [2]. A metil-piruvát aszimmetrikus redukcióját Pt/C-katalizátoron, cinkonidin jelenlétében, 70 bar hidrogénnyomáson, szobahőmérsékleten 79-80 % enantioszelektivitással valósították meg. Azóta a világon több kutatócsoport foglalkozott részletesen a piroszőlősav-észterek (főleg a metil- és az etil-piruvát) aszimmetrikus hidrogénezési reakciójával (1. ábra), és ezzel kapcsolatosan még az elmúlt öt évben is több összefoglaló mű jelent meg [26-31].



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

Tekintettel a bevezetőben már megfogalmazott céljainkra, melyben e rendszer vizsgálatát tűztük ki feladatul, a továbbiakban röviden áttekintjük az ezzel kapcsolatos eddigi ismereteket. Elsőként a reakció paramétereinek vizsgálatával kapcsolatban elért főbb eredményeket, majd ezen ismeretek alapján levont mechanisztikus elképzeléseket ismertetjük.

2.2.1. A katalizátor

Az α -ketoészterek és származékaik enantioszelektív hidrogénezésében az 5 % fémeket tartalmazó, hordozós platinakatalizátorok használata a leggyakoribb [2, 26-38]. Az alumínium-oxidon kívül kedvelt hordozó még a SiO_2 , a C és a TiO_2 [2, 32], de találunk utalást zeolitok alkalmazására is [39, 40]. Az átmeneti fémek közül a palládium [32, 41-43], a ródium és az irídium [32] esetén igen alacsony enantioszelektivitás érhető el, a ruténium- és a nikkelkatalizátorok [32] a vizsgált reakcióban nem aktívak.

Az enantioszelektivitás szempontjából igen meghatározó paraméter a katalizátor diszperzitása, tehát a felületen levő és az összes fématom aránya (ill. a részecskeméret). Baiker és Blaser [34-36] végeztek vizsgálatokat olyan hordozós platinakatalizátorokkal, amelyek diszperzitása 4-50 % között változott (ez 24-2 nm részecskeméretnek felel meg). Tapasztalatuk az volt, hogy a fémszemcsék méretének változtatása az enantioszelektivitás változását eredményezi, rámutatva ezzel a reakció szerkezetérzékeny jellegére. A reakcióban a 3-4 nm részecskeméretű katalizátorok alkalmazásával kapták legjobb szelektivitással az (*R*)-enantiomert [36]. A pontos ok még nem tisztázott, de feltehetően a magasabb koordinációjú helyeken nagyobb valószínűséggel következik be a cinkonidin adszorpciója.

A katalizátor magas hőmérsékletű előkezelése (673 K, 90 perc, H_2 -áram) az enantioszelektivitás növekedését okozta [27, 28], ugyanis a redukzív hőkezelés megnöveli a platina redukáltságának mértékét, és eltávolítja a felületről a szennyeződések [27, 28]. A részecskeméreten kívül más, katalizátorral kapcsolatos paraméter is hatással van a reakcióra, ilyen például a platinaszemcsék alakja, azok a szennyeződések, melyek a katalizátor előállítása során a felületen maradtak, valamint a redukciós módszer is [36].

Másfajta, kezelhetőségi szempontból kedvezőbb katalizátor alkalmazásával próbálkoztak Blaser és munkatársai, akik norcinchol-származékot kötöttek meg a Pt/SiO_2 -katalizátoron, a hordozó felületén [26, 44]. Az enantioszelektivitás és a reakció sebessége hasonló volt a hagyományosan használt rendszer esetén kapottal,

azonban a katalizátor ismételt reakcióban elveszítette aktivitását és szelektivitását. Bhaduri és munkatársai Pt-anionokat, illetve Ru-karbonil-klasztereket rögzítettek polisztirol-vázban kvaterner cinkona alkaloidokkal [45]. A katalizátor aktívnek bizonyult α -ketoészterek hidrogénezési reakciójában, de az újrahasználatossággal kapcsolatos eredményekre vonatkozóan nem találunk utalást, és ezek az eredmények máig nem nyertek megerősítést. Ígéretesnek bizonyult a platínakolloid-katalizátorok alkalmazása, hiszen a dihidrocinkonidinnel stabilizált katalizátorral 80 % [46, 47], míg poli(vinil-piridin) stabilizálttal 98 % enantioszelektivitást értek el [48] a metil-piruvát hidrogénezése során.

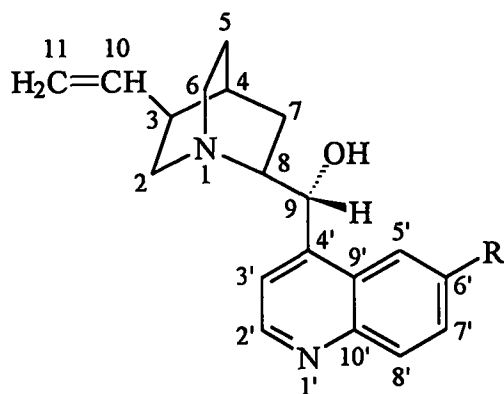
2.2.2. A módosító

Napjainkban kiterjedt vizsgálatok folynak a reakció mechanizmusának feltérképezésére, a módosító szerepének meghatározására, illetve új, hatékony királis segédanyagok tervezésére. Az enantioszelektivitás és a módosító szerkezete közötti összefüggések vizsgálata [49] segíthet azoknak a régióknak a feltérképezésében, melyekkel egy hatékony módosítónak rendelkeznie kell, illetve elősegítik a reakció mechanizmusának megismerését is.

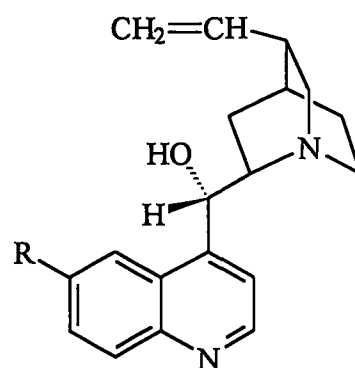
Az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában legmagasabb enantioszelektivitást eredményező módosítók a cinkonidin (CD), a 10,11-dihidrocinkonidin (DHCD) [32, 50] és ennek a 9-*O*-metoxi-származéka (MeOHCD) [4]. Egyéb, természetben előforduló királis, nitrogéntartalmú anyagok, mint például a kodein, sztrichnin, brucin, efedrin [51], vagy a dihidrovinpocetin [52, 53] esetén elérhető szelektivitás elmarad az előbb említett módosítókkal kapottakhoz képest.

A cinkona alkaloidok szerkezete (2. ábra) 3 fő részre osztható: a síkalkatú, aromás kinolinváz, melynek π -elektronrendszerén keresztül a molekula adszorbeálódik a katalizátor felületén; a C8-C9 szénatomok által alkotott aszimmetrikus régió, ami eddigi ismereteink szerint meghatározza a termék

kiralitását; valamint a kinuklidinváz, amely tercier nitrogénatomján keresztül a módosító kölcsönhatásba kerülhet a reaktáns α -ketoészterrel.



R = H cinkonidin (CD)
R = OCH₃ kinin



cinkonin (CN)
kinidin

2. ábra A cinkona alkaloidok szerkezete

Ugyan a cinkona alkaloidokban 5 aszimmetria centrum található (C3, C4, C8, C9 szénatomok, valamint a kinuklidin-N), különbség csak a C8 és C9 szénatomok konfigurációjában figyelhető meg, a cinkonidin és a kinin C8(*S*)-C9(*R*), a cinkonin és a kinidin pedig C8(*R*)-C9(*S*) konfigurációjú. Az előbbi módosítók esetén az (*R*)-laktát, az utóbbiak esetén pedig az (*S*)-izomer képződik nagyobb mennyiségben, tehát a C8-C9 régió konfigurációjának változásával a termék kiralitása is változik [22, 50, 54]. Kezdetben ezen kísérleti eredmény alapján azt feltételezték, hogy a hidroxilcsoport és az α -ketoészter között kialakuló kölcsönhatás felelős a királis indukcióért [49, 55], aminek azonban ellentmond egyrészt az, hogy a legjobb eredményt azokban az esetekben érték el, amikor az említett szénatomon metoxicsoport volt, tehát a hidroxilcsoport hidrogénjének hiánya miatt nincs mód a szubsztrát és az OH-csoport közötti hidrogénhidkötés kialakulására (más csoportok beépítése általában az enantioszelektivitás csökkenését okozták). Másrészt ellentmond az a tény is, hogy a kinuklidinváz nitrogénatomjának alkilezése *racém* termék képződését eredményezte [49, 56]. Ez rámutatott arra, hogy valójában a bázikus nitrogénatom az, ami kölcsönhatásba kerülve a reaktáns molekulával

elősegíti a magas enantioszelektivitás elérését. A kinolinváz változtatása, mégpedig az aromás rendszer megszüntetése, az enantioszelektivitás csökkenését okozta. Úgy tűnik, hogy a kinuklidinvázhoz kapcsolódó telítetlen oldallánc nem befolyásolja jelentős mértékben a királis indukciót, hiszen a kettős kötés a reakció körülményei között igen gyorsan telítődik [49].

A reakció fontos jellemzője, hogy már igen kis mennyiségű módosító hatására enantioszelektíven játszódik le [57-59], és emellett jelentős (az oldószertől függően 20-100-szoros) reakciósebesség növekedés is tapasztalható a *racém* hidrogénezéshez képest [32, 34, 37, 54]. Ennek egyik lehetséges magyarázata az, hogy a módosító és a reaktáns között kialakuló kölcsönhatás stabilizálja a félig hidrogénezett köztterméket, emiatt a királis hidrogénezés gyorsabban játszódik le, mint a módosítatlan katalizátorfelületen végbemenő, *racém* terméket eredményező reakció.

Megállapították, hogy az alkaloid konformációs viszonyai jelentősen befolyásolják a reakció enantioszelektivitását. Tekintettel azonban arra, hogy ez a kérdés a mechanizmus-vizsgálatok során központi szerepet tölt be, ismertetésükre ott térünk vissza.

2.2.3. Az oldószer és az adalékok hatása

Az oldószer dielektromos állandójának változása nagymértékben befolyásolja az etil-piruvát hidrogénezésének sebességét és az enantioszelektivitást, mégpedig úgy, hogy a növekvő polaritás az előbbi paraméterek csökkenését okozza [4, 35, 60]. A szisztematikus vizsgálatok során megállapították, hogy a reakció kivitelezésére azok a poláris oldószerek a legalkalmasabbak, melyek dielektromos állandója 2 és 10 között van [35, 60, 61]. Az eddigi vizsgálatok alapján legjobb oldószernek az ecetsav bizonyult, amely protonálja a módosító kinuklidin-N atomját, de szabadon hagyja a kinolinváz nitrogénjét [62], így lehetővé válik, hogy a módosító és a szubsztrát között kölcsönhatás alakuljon ki, ami – a későbbiekben bemutatandó okok miatt – elengedhetetlen feltétele a magas enantioszelektivitás elérésének. Ecetsav képződése a magyarázat arra is, hogy az etanolos reakcióelegy oxidatív előkezelése az optikai

aktivitás növekedését okozta [60, 61]. Jó szelektivitás érhető el apoláris oldószerekben (toluol), valamint primer alkoholokban, bár ez utóbbiak hátránya, hogy acetált képezve reakcióba lépnek a kiindulási anyaggal [60].

A szuperkritikus anyagok hatását vizsgálva Baiker és munkatársai megállapították, hogy az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezése szuperkritikus etánban háromszor gyorsabban, és ugyanolyan enantioszelektivitással játszódott le, mint toluolban vagy etanolban. [63]. Ezzel ellentétben a szuperkritikus CO₂ oldószerként történő alkalmazása nem bizonyult célravezetőnek, hiszen a reakciókörülmények között belőle keletkezett CO erősen mérgezte a katalizátor felületét [63].

Blaser és munkatársai különböző savas és bázikus anyagok adalékként történő alkalmazásakor megállapították, hogy a hangyasav, a pivalinsav és a trifluorecetsav kivételével a szerves savak jól használhatóak az etil-piruvát hidrogénezésénél, azonban a bázikus adalékok, az acetonitril és a kinolin kivételével, a reakciósebesség csökkenését és az enantioszelektivitás teljes megszűnését okozták [4]. Margitfalvi és munkatársai mutattak rá arra, hogy toluolban és etanolban már kis mennyiségű ecetsav hozzáadásával a tiszta oldószerhez hasonló magas enantioszelektivitás érhető el [64]. Szelektivitás és reakciósebesség növekedést tapasztaltak abban ez esetben is, amikor a reakcióelegy a módosító mellett akirális tercier-aminokat (trietyl-amin, kinuklidin) tartalmazott [65].

2.2.4. A katalizátor-módosító-reaktáns kölcsönhatás

Mivel az etil-piruvát aszimmetrikus redukciója egyike az igen magas enantioszelektivitással lejáró heterogén katalitikus hidrogénezéseknek, széles körű vizsgálatok folytak, és vannak jelenleg is folyamatban a reakció mechanizmusának feltérképezésére. Az elmúlt évek kísérleti eredményei alapján összegyűlt tapasztalatok közül a mechanizmus magyarázata szempontjából a következők a legfontosabbak [66]. A magas enantioszelektivitás mellett lényeges, hogy a módosító jelenlétében a reakció a *racém* hidrogénezéshez képest jelentős (20-

100-szoros) reakciósebesség növekedéssel játszódik le [32, 34, 37, 54]. A kinuklidinváz nitrogénjének alkilezése *racém* termék képződését eredményezte. Ez rávilágított arra, hogy a nitrogén nemkötő elektronpárja és a karbonilcsoport szénatomja között kialakuló kölcsönhatás fontosabb, mint a C9 szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoport és a szubsztrát oxocsoportja között létrejövő hidrogénhídkötés, amit a 9-*O*-metoxi-10,11-dihidrocinkonidin (MeOHCD) alkalmazása esetén elért magas enantioszelektivitás bizonyít [49]. Ismert az is, hogy cinkonidin alkalmazása esetén az (*R*)-, míg cinkonin jelenlétében az (*S*)-enantiomer képződik nagyobb mennyiségben, vagyis a C8 és C9 szénatomok konfigurációjának felcserélésével a termék forgatása is megváltozik [2, 4, 54].

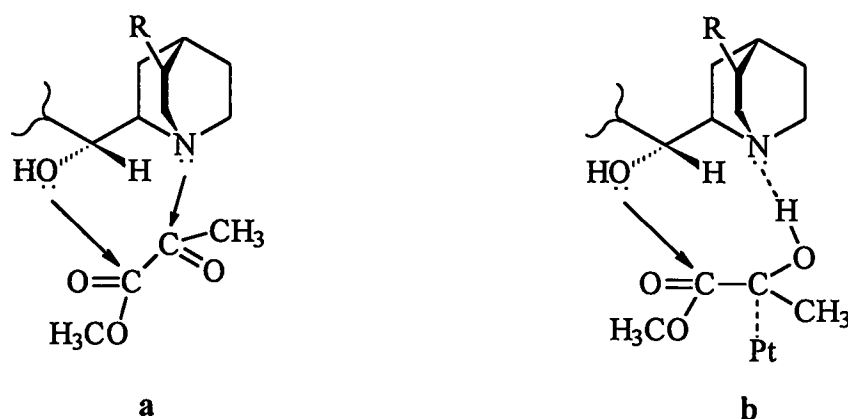
Az irodalomban fellelhető mechanizmus-elképzelésekben általánosan elfogadott tény, hogy igen specifikus kölcsönhatás alakul ki a módosító és a reaktáns között, azonban az átmeneti termék szerkezete, valamint a Pt-felület szerepe vitatott. Mostanra két különböző elképzelés verseng egymással. Ezek közül az egyik a "*módosított katalizátor*" modell, a másik pedig Margitfalvi és munkatársai által kidolgozott "*módosított szubsztrát*" modell.

Az első csoportba tartozik Wells és munkatársai által megalkotott, majd később korrigált *templát modell*, amely a következőket tartalmazza [37]. A cinkonidinmolekulák kinolinvázukon keresztül, rendezetten adszorbeálódnak a katalizátor felületén olyan geometriában, hogy a sorok között szabadon maradt, módosítatlan platinaatomokon csak az (*R*)-(+)-metil-laktátot eredményező forma megkötődése kedvezményezett. A másik enantiomer képződése a metil- és a metoxicsoport felől fellépő térgátlás miatt kedvezőtlen. A kinuklidin-N szerepének felismerése után ezt az elképzelést a szerzők úgy finomították, hogy a kiindulási molekula adszorpciója során a karbonilcsoport a kinuklidin-N közelébe kerül, ez hidrogénhídkötést kialakítva stabilizálja a félig hidrogénezett köztiterméket [67, 68].

A templát modellel ellentétben a többi mechanizmus-elképzelésben a királis indukciót a módosító és a szubsztrát között kialakuló 1:1 komplex jelenlétével magyarázták.

Augustine [55, 69] és munkatársai véleménye szerint a cinkonidin adszorbeálódhat egyrészt az aromás π -elektronszextetten keresztül a Pt-kristályok csúcsatomjainak a közelében, másrészt a felületre merőlegesen a kinolinváz nitrogénatomján keresztül a felületi adatomok mellett. Elképzelésük szerint ezekhez a csúcs-, illetve adatomokhoz kapcsolódik mind a hidrogén, mind pedig a kiindulási anyag.

Feltételezésük szerint az adszorbeálódott módosító kinuklidin-N atomján levő kötetlen elektronpárja és a metil-piruvát elektronhiányos karbonil-szénatomja között kölcsönhatás alakul ki, ugyanez történik a C9 hidroxilcsoport oxigénje és a karboxilcsoport szénatomja között is (3. ábra a), és a kialakuló ál-hatos gyűrűs szerkezet megfelelő geometriában stabilizálja a metil-piruvátot. Egy hidrogén felvétele után a helyzet hasonló, de ebben az esetben a kinuklidin-N és a karbonilcsoportból újonnan kialakult hidroxilcsoport között jön létre hidrogénhídkötés (3. ábra b).



3. ábra Augustine által javasolt mechanizmusban szereplő két intermedier

Cinkonidin esetén azért képződik inkább az (*R*)-enantiomer, mert az (*S*)-(-)-metil-laktáthoz vezető intermedier a karbonil-szén és a hidroxilcsoport oxigénje között kialakuló másodlagos kötés hiánya miatt kevésbé stabilis. Hasonló (de fordított) a helyzet cinkoninnel módosított reakció esetén. Tekintettel azonban arra, hogy a reakció a C9-OH-csoporton metilszubsztituenst tartalmazó MeOHCD

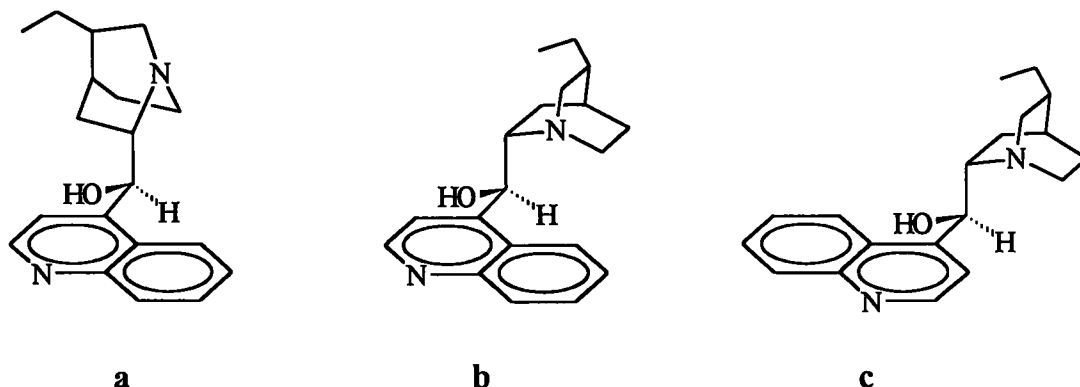
jelenlétében is igen jó szelektivitással játszódik le, a szabad hidroxilcsoportot igénylő gyűrűs intermedierek kialakulása kétséges.

Baiker és munkatársai [50] javaslatának alapja az a megfigyelés volt, hogy a kinuklidin-N alkilezése az enantioszelektivitás teljes elvesztését eredményezte. A nitrogén nemkötő elektronpárja révén szerepelhet mint nukleofil, illetve protonálódás után mint elektrofil centrum. A legnagyobb enantioszelektivitást ecetsavban érték el, ami arra utalt, hogy a kinuklidin-N protonált formában van jelen, és lép kölcsönhatásba a szubsztráttal. Az elképzelést az optimális szerkezetet és a komplexképződési energiákat is figyelembe vevő számítások igazolták [61]. A szerzők véleménye szerint a cinkonidin a kinolinváz aromás π -elektronrendszerén keresztül kötődik a katalizátor felületéhez, majd protonálódva hidrogénhidrkötésen keresztül kölcsönhatásba lép a metil-piruvát karbonilcsoportjával. Az (R)-(+)-metil-laktát képződése energetikailag kedvezményezettebb, hiszen az (S)-(-)-metil-laktátot eredményező átmeneti forma az észtercsoport felől fellépő sztérikus gátlás miatt kevésbé stabil [70].

A mechanizmus-elképzelés további pontosításához szükséges volt a módosító azon konformációinak meghatározása, melyek szerepet játszhatnak a királis indukció alakulásában. Mivel a cinkona alkaloidok vázát két merev gyűrűs rendszer alkotja, melyek egy szénatomon keresztül kapcsolódnak, szabad rotáció csak a C4'-C9 és C8-C9 (2. ábra) tengelyek körül lehetséges. A számítások alapján, a diéderes szögek változtatásával hat energiaminimummal rendelkező konformációt sikerült meghatározni [71].

A konformerek közül azt a kettőt, amelynél a kinuklidinváz nitrogénatomja az aromás gyűrű irányába helyezkedik el "zárt" konformációknak nevezik (4. ábra b, c). A "nyitott" konformációk esetén az említett atom a kinolinváztól elfordulva található. A (dihidro)cinkonidin három, szobahőmérsékleten létező, energetikailag legkedvezőbb konformációját a 4. ábrán tüntettük fel. Az NMR-adatok és az *ab initio* számítások alapján ezek közül a "nyitott(3)" (4. ábra a) a legstabilisabb [71-73], és apoláris oldószerben a molekulák igen nagy hányada ebben a konformációban található. Az oldószer polaritásának növekedésével azonban, nagyobb dipólus

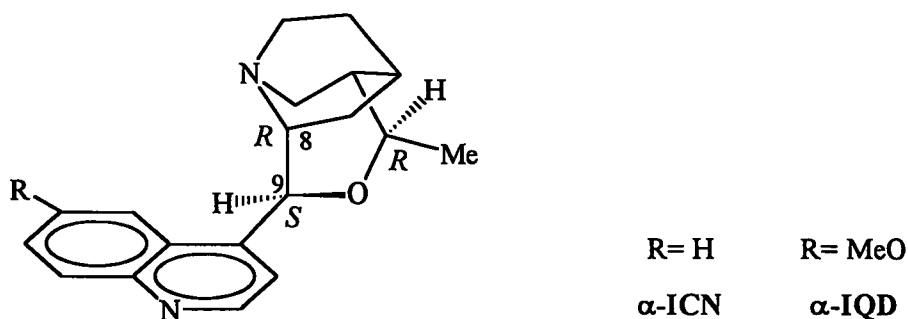
momentumuk miatt, növekszik a zárt konformációkban (4. ábra b, c) levő molekulák relatív stabilitása, ezzel párhuzamosan csökken a "nyitott(3)" konformációban levő molekuláké.



4. ábra *A (dihidro)cinkonidin három legstabilisabb konformációja*

Baiker és munkatársai a 2.2.3. részben bemutatott oldószerfüggést, tehát azt, hogy a dielektromos állandó növekedésével csökken az enantioszelektivitás, a "nyitott(3)" konformer mennyiségének csökkenésével magyarázták [73]. Ez a megfigyelés alátámasztja azt a korábbi feltételezést, mely szerint a módosító "nyitott(3)" konformációban található a királis indukcióért felelős átmeneti komplexben [27].

Az előbbieken bemutatott feltételezést igazolják azoknak a kísérleteknek az eredménye is, melyekben módosítóként olyan cinkona izomereket használtak, ahol a C10 szénatom és a C9-OH-csoport (2. ábra) között kialakuló kötés miatt nincs mód a C8-C9 tengely körüli rotációra (5. ábra).



5. ábra *Az α -izocinkona alkaloidok (α -izocinkonin, α -izokinidin) szerkezete*

Ezek a merev vázat tartalmazó izomerek, az α -izocinkonin (α -ICN) és az α -izokinidin (α -IQD), csak "nyitott" konformációban létezhetnek. Az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában történő felhasználásukkor magas enantioszelektivitással (85-88 %) képződött az (*S*)-hidroxi-származék [74].

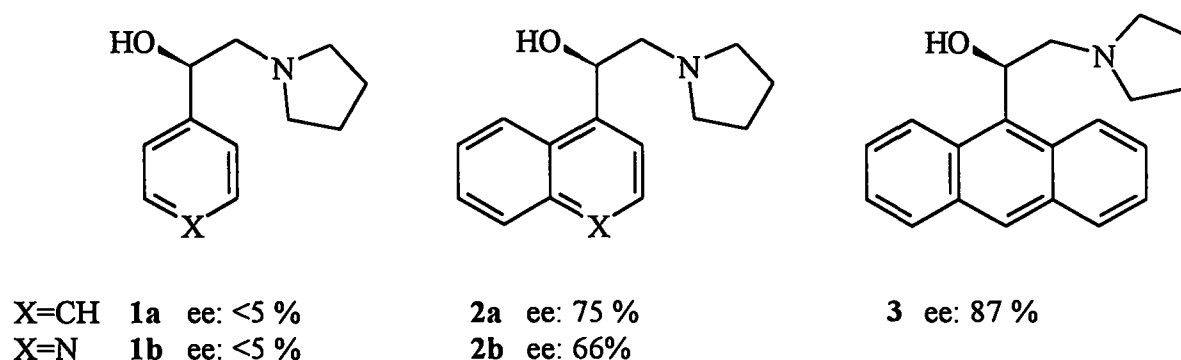
A mechanizmus-elképzelések másik csoportja a *módosított szubsztrátot* feltételező modell. Margitfalvi és munkatársai által javasolt mechanizmus [75, 76], az ún. "shielding effect"-en, az árnyékoló hatáson alapul. Ez azt jelenti, hogy egy királis templátmolekula a szubsztrát egyik oldalát szelektív kölcsönhatás során leárnyékolja, így a hidrogén csak a szabadon maradt oldal felől léphet be. Ez magyarázhatja azt a kísérleti eredményt, hogy az α -ketoészterek esetén királis indukció csak nagy aromás részt tartalmazó módosítók használatakor figyelhető meg, valamint azt, hogy a cinkonidin kinolinvázának fenilcsoportra történő cseréje, vagy teljes hidrogénezése az optikai aktivitás megszűnését eredményezte. A modell szerint tehát a hatékony módosítónak rendelkezni kell egy nagyobb funkciós csoporttal, amely gyenge kölcsönhatást létesít a szubsztráttal, valamint természetesen egy királis résszel. Az enantioszelektivitás feltétele még az, hogy a reaktáns molekulában legyen konjugált kettős kötés, amelyen keresztül a szubsztrát a kinuklidin-N-hez, illetve az aromás rendszerhez kapcsolódik. Ez csak a módosító "zárt" konformációja esetén valósulhat meg, és a kialakuló kétpontos kapcsolat gátolja a szabad rotációt és stabilizálja a reaktáns legkedvezőbb térállását. Az aktivált 1:1 komplex hidrogénezése a szerzők szerint kétféle módon történhet, egyrészt a platinán adszorbeálódott hidrogén felvételével [75], illetve úgy is, hogy a komplex a szubsztrát árnyékolatlan oldalán keresztül a felülethez kötődik, ahol a reakció lejátsszódik [76].

2.2.5. Új királis módosítók

Mint azt a módosító szerkezetének tárgyalásakor említettük, az etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezésében eddig ismert leghatékonyabb módosító három fő szerkezeti egységre osztható. A kiterjedt aromás rendszer, melynek segítségével a molekula a katalizátor felületén adszorbeálódik; a királis információt hordozó C8-C9

régió; valamint a kinuklidinváz tercier nitrogénatomja, amely kölcsönhatásba képes lépni a reaktáns molekulával.

Ezen ismeretek figyelembevételével Baiker és munkatársai a cinkonidinhez hasonló szerkezetű királis aminoalkoholok szintézisét és vizsgálatát valósították meg [77-81].

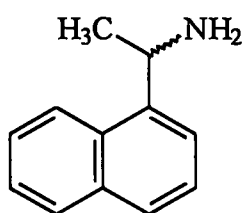


6. ábra A 2-(1-pirrolidinil)-1-(1-aril)-etanol származékok szerkezete és az etil-piruvát hidrogénezése során elért enantioszelektivitások

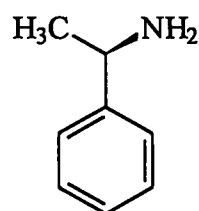
A 6. ábrán bemutatott 2-(1-pirrolidinil)-1-(1-aril)-etanol származékok vizsgálata ismét rávilágított a kiterjedt aromás rendszer fontosságára, hiszen az antracénvázat tartalmazó származék (6. ábra 3) esetén az enantioszelektivitás jelentős mértékben megnövekedett a hasonló szerkezetű, de naftilcsoportot tartalmazó molekulához (6. ábra 2) képest, a fenilcsoportot tartalmazó vegyület (6. ábra 1) pedig lényegében *racém* terméket eredményezett. A jelenség magyarázata az, hogy az aromás rendszer méretének csökkenésével csökken a módosító adszorpciójának erőssége is. A heteroatom jelenléte, illetve hiánya nem befolyásolta lényegesen az enantioszelektivitást (ld. 6. ábra 1a és b, ill. 2a és b), igazolva, hogy az adszorpció a π -elektronszextetten keresztül valósul meg, nem pedig a kinolinváz nitrogénatomja segítségével.

Különböző nitrogéntartalmú, királis vegyület vizsgálatakor kiderült, hogy a cinkona alkaloidokban (2. ábra) található N(1)-C8-C9-OH atomok által alkotott szerkezeti egység megléte nem szükséges feltétele a magas enantioszelektivitásnak.

Az 1-(1-naftil)-etilamin (7. ábra 4) és az ebből redukzív aminálással előállított származékok [80-83] az aminoalkohol-típusú módosítókkal ellentétben nem tartalmaznak hidroxilcsoportot, mégis mind az (*R*)-, mind pedig az (*S*)-1-(1-naftil)-etilamin esetén 82 % enantiomer felesleg érhető el [83]. A naftilcsoport (7. ábra 4) fenilcsoportra (7. ábra 5) történő cseréje ebben az esetben is, az előzőekkel összhangban, az enantioszelektivitás megszűnését eredményezte.



4 ee: 82 %



5 ee: 0 %

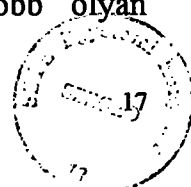
7. ábra Az 1-(1-naftil)- és az 1-(1-fenil)-etilamin szerkezete és az etil-piruvát hidrogénezése során elért enantioszelektivitások

2.2.6. Az eddig vizsgált szubsztrátok

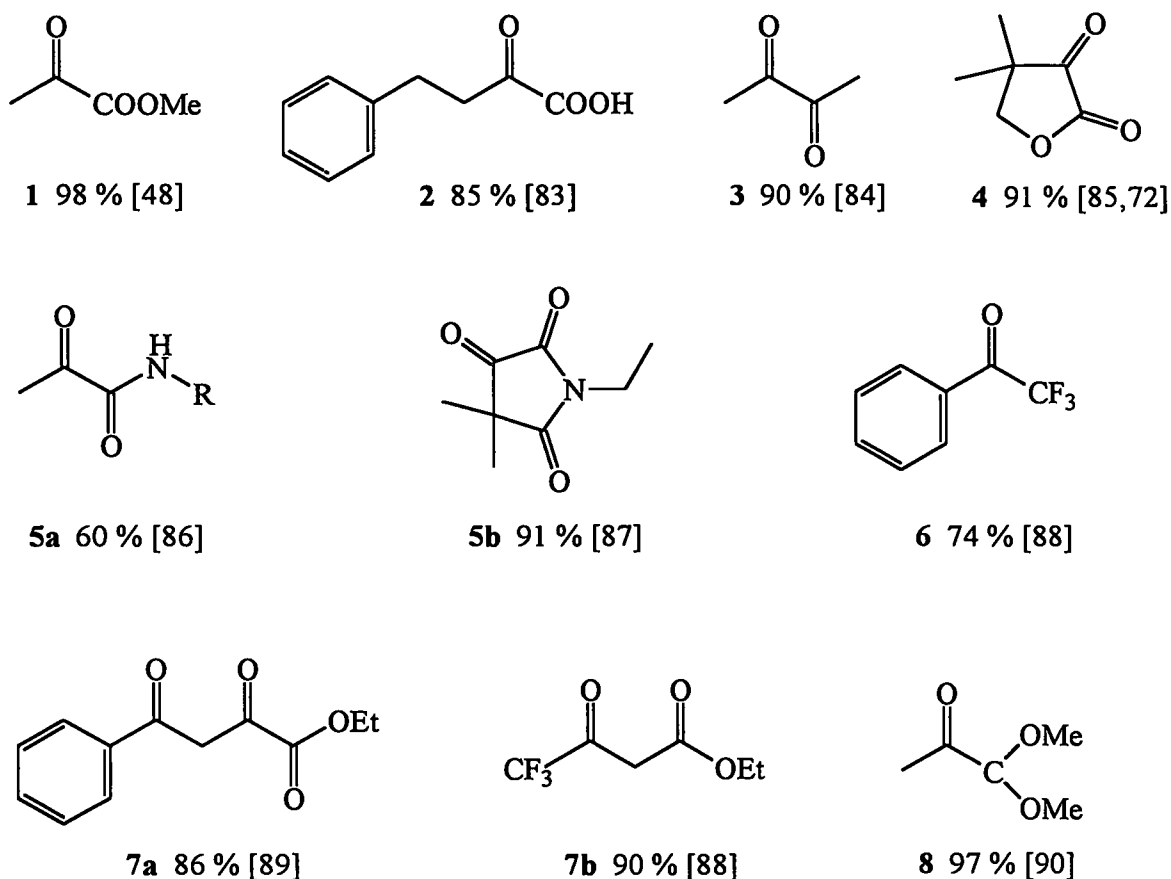
Orito első közleménye óta [2] a nagyon specifikusnak hitt Pt-cinkona alkaloid rendszerről kiderült, hogy az α -ketoésztereken (8. ábra 1) és α -ketosavakon (8. ábra 2) kívül, az ezektől eltérő szerkezetű, aktivált karbonilcsoportot tartalmazó vegyületek esetén is hatékony.

A cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátorral legalább közepes enantioszelektivitással hidrogénezhető vegyülettípusok a következők (az egyes csoportokon belül azokat a vegyületeket, amelyek redukciója a legmagasabb szelektivitással játszódik le, a 8. ábrán mutatjuk be): α -diketonok (8. ábra 3); α -ketolaktonok (8. ábra 4); lineáris, és ciklusos ketoamidok (8. ábra 5); α,α,α -trifluormetil-ketonok (8. ábra 6); 2,4-dioxo-karbonsav-észterek (8. ábra 7) és ezek trifluormetil-származékaik; valamint az α -ketoacetálok (8. ábra 8).

Ugyan az etil-piruváttal elért 98 % [48] enantioszelektivitásnál nagyobb egyik szubsztrát hidrogénezésekor sem sikerült elérni, de egyre több olyan



vegyületről olvashatunk az irodalomban, melyek aszimmetrikus hidrogénezésekor az egyik enantiomer 90 % feletti enantiomer felesleggel képződik (ld.: 8. ábra 3, 4, 5b, 7a, 8).



8. ábra A Pt-cinkona alkaloid rendszerrel legalább közepes enantioszelektivitással hidrogénezhető, aktivált karbonilcsoportot tartalmazó reaktánsok

A 8. ábrán látható molekulák közül külön említést érdemelnek a trifluormetil-származékok (6, 7a), és a metilglioxál-1,1-dimetil-acetál (8), hiszen ezek aszimmetrikus hidrogénezése szolgáltatta az első kísérleti bizonyítékot arra, hogy a konjugált kettőskötés-rendszer nem feltétele a magas szelektitásnak, ehhez elegendő az is, ha a molekula α -helyzetben elektronvonzó csoportot tartalmaz.

2.3. Szonokémia

Munkánk során – noha a fő hangsúly minden esetben az enantioszelektív hidrogénezéseken volt – bizonyos esetekben ultrahangos előkezelést is alkalmaztunk. Tekintettel arra, hogy az ultrahang kémiai alkalmazása napjainkra egyre népszerűbbé vált, röviden összefoglaljuk e tématerület irodalmát is. Természetesen ebben az esetben is elsősorban az általunk használt heterogén katalitikus területekre terjed ki az ismertetés.

2.3.1. Az ultrahang fizikai alapjai

Bár a piezoelektromosság jelenségét a Curie-házaspár már 1880-ban felfedezte, az ultrahangot kémiai eljárásokban csak a század elejétől kezdték alkalmazni. Közel 70 éve ismert az a tény, hogy az ultrahang hatással van a kémiai rendszerekre és biológiai folyamatokra, széles körű elterjedésére mégis az 1980-as évekig várni kellett. Napjainkban széles körben használják az orvosi gyakorlatban, víz alatti mélységméréseknél, leggyakoribb laboratóriumi felhasználását azonban még ma is a szilárd felületek tisztítása jelenti. Ennek megfelelően az 1980-as évek közepétől tekinthetjük a szonokémiát önálló tudományágnak.

Ma szonokémiának az ultrahang hatására lejátszódó kémiai átalakulásokat leíró tudományterületet nevezzük. Az ultrahang az emberi hallás határán kívül eső hangfrekvenciás tartományt jelöli, 20–10000 kHz között. Az ultrahang kémiai reakciókra kifejtett hatását a következőképpen magyarázzák. Az ultrahang gerjeszti a molekulák longitudinális rezgéseit, melynek következtében kompressziók és ritkulások sorozata jön létre a folyadékban. Ha az ultrahang intenzitása megfelelően nagy, a molekulák között ható erők megszűnnek és a folyadékban üregek, buborékok keletkeznek. Ezt a jelenséget (akusztikus) kavitációnak nevezik. Ezen belül megkülönböztetnek stabilis és átmeneti kavitációt. Az előbbit a viszonylag nagy méretű buborékok okozzák, melyek stabilisak, élettartamuk hosszú. Ezek a hanghullámokkal oszcillálnak, így nem fejtenek ki lényeges hatást a rendszerre. A kis buborékok szintén hatástalanok, hiszen ezek nagy sebességgel képződnek, és ugyanilyen gyorsan fel is oldódnak.

A kémiai reakciók lejátszódását a közepes buborékok befolyásolják. Néhány ciklusos élettartamuk alatt kiindulási méretük két-háromszorosára tágulhatnak. Mivel a buborékok belsejében uralkodó nyomás kezdetben is az adott hőmérsékletnek megfelelő telített gőznyomás alatt van, a tágulás miatt bizonyos méret elérése után összeroppannak. Ennek környezetében extrém magas hőmérséklet (1000-3000 K) és nyomás (10^5 kPa) alakul ki. Ezt nevezik átmeneti kavitációnak.

Pontosan még nem ismert, hogy az ultrahang, azaz a kavitáció hogyan befolyásolja a kémiai reakciókat, jelenleg is két elmélet (elektromos és termikus) verseng, amelyek magyarázattal szolgálhatnak. Az elektromos értelmezés lényege a következő. A folyadékban kialakuló buborék fázishatárán elektromos kettősréteg alakul ki, a buborék töltéssel rendelkezik. Amikor a nagyobb buborékból egy kisebb válik le, töltésszeparáció következik be, és a két buborék eltérő töltésűvé válik, köztük vonzó kölcsönhatás lép fel, majd elektromos kisülés közben egyesülnek. Ezek alapján a lejátszódó reakciókat elektrokémiai természetűnek tartották [92, 93].

A hatás magyarázatára ma leginkább elfogadott az ún. forró pont (hot spot) modell [94, 95]. Amikor a buborékok mérete a kavitációs ciklus alatt lecsökken, a benne található gáz összenyomódik, ami a buborék összeroppanásakor bekövetkező térfogat növekedés hatására hirtelen felmelegszik. A folyadékban ekkor lokálisan igen magas hőmérséklet alakul ki, ami mikroszkopikus hőátadás révén aktiválja a reakcióban résztvevő anyagokat. Ezzel az elmélettel a poláris és apoláris oldószerben lejátszódó reakciók is értelmezhetők.

2.3.2. Az ultrahang katalitikus alkalmazásai, szonokatalízis

Az 1980-as évek közepétől kezdve rendszeresen jelennek meg összefoglaló cikkek, monográfiák [96-99], és a tárgykörnek saját folyóiratai is vannak. A kémia számos területén használják az ultrahang aktiváló hatását. Tekintettel azonban arra, hogy a dolgozat heterogén katalitikus reakciókkal foglalkozik, ezért a következőkben csak az ezzel kapcsolatos szonokémiai eredményeket, és alkalmazási lehetőségeket mutatjuk be néhány példán keresztül. Elsőként a katalizátorok készítése során a

módszer alkalmazásából eredő előnyöket, majd a kémiai reakciók esetén történő direkt felhasználást tárgyaljuk.

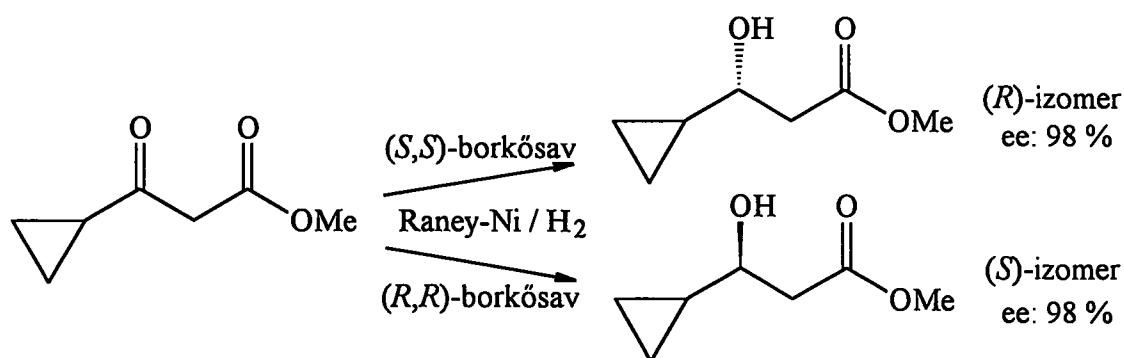
Az ultrahangos besugárzás alkalmazható a katalitikus vizsgálatokhoz használt fém-, illetve savkatalizátorok előállításakor. A hagyományos redukcióval előállított katalizátoroknál aktívabbak nyerhetők abban az esetben, ha a hordozómentes fémkatalizátorok előállítása során a formaldehydes redukció ultrahang alkalmazása mellett történik. Mason és Lindley Pt-, illetve Pd-kormot készítettek ilyen módon. Az ún. csendes redukcióhoz képest a fémkormok felülete a ultrahangos besugárzás hatására megnőtt, ami a katalizátorok aktivitásának jelentős növekedését eredményezte [100, 101]. Hasonló jelenséget figyeltek meg Al_2O_3 -hordozós Cu-Zn-katalizátorok előállításánál is [102]. A módszert nanorészecskés katalizátorok készítésére is alkalmasnak találták [103, 104], hiszen molibdén-hexakarbonilból kiindulva ultrahangos besugárzással készített nanorészecskés Mo_2C a platínával összemérhető dehidrogénező aktivitást mutatott [104].

A kész katalizátorok szerkezete is módosítható ezzel az eljárással. Ragaini és munkatársai ruténiumtartalmú Al_2O_3 -hordozós katalizátorokat vizsgáltak és megállapították, hogy, noha a BET felület nem változott lényegesen, a diszperzitás átlagosan 20-30 %-kal megnőtt az ultrahangos besugárzás hatására, ami ebben az esetben is az aktivitás növekedését eredményezte [105]. Ezekből a példákból jól látható, hogy az ultrahangos besugárzás a fémfelület növelése révén a katalizátor aktivitásának javulását és a folyamat szelektivitásának változását eredményezheti.

Az ultrahangos kezelés előnyösen alkalmazható a kémiai reakciók során is. Cheng és munkatársai a benzol szilárd savak által katalizált alkilezési reakcióját vizsgálva megállapították, hogy az ultrahangos besugárzás a reakciósebesség növekedését eredményezi [106]. Hasonló eredményre vezetett az ultrahang alkalmazása aromás és heteroaromás vegyületek N-bróm- és N-klór-szukcinimiddel végrehajtott, szilárd savak által katalizált halogénezési reakciója esetén is [107]. Tanszékünkön egy α,β -telítetlen aldehid, a fahéjaldehid kemoszелеktív hidrogénezési reakcióját vizsgálták platínakatalizátorokon, ahol a cél a karbonilcsoport szelektív hidrogénezése volt [108]. A fém ultrahangos besugárzás hatására bekövetkező

részecskeméret csökkenése, a SiO_2 -hordozós katalizátorok kivételével, minden esetben a $\text{C}=\text{C}$ kettős kötés hidrogénezésének kedvezett. A SiO_2 -hordozós katalizátor esetén azonban a karbonilfunkció redukciójával képződő telítetlen hidroxiszármazék mennyisége 40 %-ról 80 %-ra emelkedett, ami a fém-hordozó határfelület növekedésével magyarázható [108]. Boudjuk és munkatársai olefinek palládiumkatalizálta transzfer hidrogénezése során használták az ultrahangos besugárzást, az előzőekkel összhangban ők is a katalizátor aktivitásának növekedését tapasztalták [109].

Az ultrahang hatásának vizsgálatára az enantioszelektív hidrogénezési reakciók során is találunk példát. Tai és munkatársai vezették be az ultrahangos előkezelést a Raney-Ni-katalizátor borkósavval végrehajtott módosítási lépése előtt. Kedvező hatását azzal magyarázták, hogy az ultrahang eltávolítja a Raney-Ni felületéről a reakció számára kedvezőtlen, alumíniumban gazdag nikkel domének [17]. Mivel ezeken a helyeken a módosító nem képes megkötődni, így itt *racém* hidrogénezés játszódik le [20]. Ezen helyek jellemzője, hogy igen érzékenyek, ezért kémiai vagy fizikai behatással egyszerűen eltávolíthatóak a katalizátor felületéről. Az így előállított katalizátorral a heterogén katalitikus rendszerben eddig mért legmagasabb enantioszelektivitást (98 %) érték el a metil-3-ciklopropil-3-oxopropanát aszimmetrikus hidrogénezése során (9. ábra) [110].



9. ábra A metil-3-ciklopropil-3-oxopropanát és módosított Raney-Ni-katalizátoron lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezése során képződött termékek szerkezete

A másik jól működő enantioszelektív heterogén katalitikus rendszernél (Pt/Al₂O₃-cinkona alkaloidok) is vizsgálták az ultrahangos besugárzás hatását. Bönnemann és Braun cinkona alkaloidokkal stabilizált Pt-kolloidot állítottak elő ultrahang segítségével, és ezt alkalmazva az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában 81 % enantioszelektivitást értek el [46, 47]. Tanszékünkön kezdődött az első olyan kísérletsorozat, amelyben az etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezési reakcióját olyan cinkonidinnel módosított hordozós platinakatalizátorok (Pt/C, Pt/SiO₂ és Pt/K-10) segítségével hajtották végre, amelyeket előzőleg ultrahanggal aktiváltak. Oldószertől és katalizátortól függetlenül minden esetben a reakciósebesség és enantioszelektivitás jelentős növekedését tapasztalták [5].

3. KÍSÉRLETI RÉSZ

3.1. Felhasznált anyagok

A hidrogénezésekhez 5 % Pt/Al₂O₃ (Engelhard 40655 (E40655), Engelhard 4759 (E4759), Johnson Matthey 94 (JMC94)), illetve az általunk előállított K-10- (Aldrich), Bentolit-H-, Laponit-RD-hordozós (SCP, Texas) Pt-katalizátorokat használtunk. Az agyagásvány-hordozós katalizátorok előállításánál alkalmazott fémprekurzorok (H₂[PtCl₆], K₂[PtCl₆], PdCl₂, RhCl₃) Reanal és Stern termékek voltak. Az előállítás körülményeinek leírását a 3.2. alfejezet tartalmazza.

Az oldószerek (toluol, ecetsav, etanol) Fluka (Busch, Svájc), és Reanal (Budapest, Magyarország) termékek voltak, tisztaságuk minimálisan 99,5 % volt.

A cinkonidin és a cinkonin módosítók Fluka gyártmányok (minimális tisztaság: 98 %) voltak, a 9-*O*-metoxi-10,11-dihidrocinkonidin (99 %) pedig Dr. Martin Studer (Novartis, Basel, Svájc) laboratóriumából származott.

A felhasznált reaktánsok közül az etil-piruvát, az etil-4-fenil-2-oxobutirát, a metilglioxál-1,1-dimetil-acetál, és a 2-ketoglutársav Fluka, az etil-benzoilformát, az α,α,α -trifluoracetofenon, és a 3-fenil-1,1,1-trifluoraceton pedig Aldrich termékek voltak, tisztaságuk minimálisan 99 % volt. A dietil-2-ketoglutarát előállítását 2-ketoglutársavból kiindulva valósítottuk meg [111].

3.2. A királisan módosított agyagásvány-hordozós fémkatalizátorok előállítása

3.2.1. A K-10 montmorillonit hordozós katalizátorok előállítása

Ebben az alfejezetben ismertetett módszerekkel 12 különböző K-10-hordozós, királisan módosított Pt-, Pd-, Rh-katalizátort állítottunk elő. Az I. módszer esetén első lépésként a K-10 módosítása történt meg egyrészt cinkonidinnel történő felületi sav-bázis reakcióval, másrészt ioncserével cinkonidínium-hidroklorid alkalmazásával, amit a megfelelő fémprekurzorral végzett impregnálás és a fémionok

redukciója követett. A II. módszer esetén az előzővel ellentétben először a hordozó impregnálása történt meg a prekúrral, majd a redukció következett. Ezután történt meg a módosító felülethez rögzítése sav-bázis reakcióval, illetve ioncserével. Az előállítás pontos körülményeit a Pt-tartalmú katalizátorokra mutatjuk be részletesen. Hasonló módon történt a másik két fém tartalmazó katalizátorok előállítása is. A Pd-tartalmúak előállításához PdCl_2 -ot, míg a Rh-tartalmúakhoz RhCl_3 -ot használtunk. A kész katalizátor hordozóra számított fémtartalma minden esetben 5 % volt.

I. módszer

5 % Pt/K-10 (CD)_f. 2,5 g K-10 montmorillonitot 40 ml 75 %-os vizes etanolban szuszpendáltunk, majd keverés közben hozzáadtunk 1,1055 g (3,75 mmol) cinkonidint (az irodalomban agyagásványokra megadott átlagos ioncsere-kapacitás 1,5-szerese). Az így kapott szuszpenziót 24 órán keresztül kevertük szobahőmérsékleten, majd szűrtük, mostuk 3×10 ml 75 %-os vizes etanollal és szárítottuk. Ezután 1 g száraz anyagot 2 ml desztillált vízben szuszpendáltunk, és keverés közben hozzáadtunk 0,1310 g (0,25 mmol) $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ -ot 30 ml desztillált vízben oldva. Egy éjszakán át kevertük, majd a vizet vákuumbepárlóval eltávolítottuk (3,9 kPa, 358 K). A katalizátorprekúrral redukciója 10 ml etilén-glikolban történt (4h) [11]. A kész katalizátort szűrtük, mostuk 3×10 ml etanollal és szárítottuk.

5 % Pt/K-10 (CDHCl)_f. 2,5 g K-10 montmorillonitot 40 ml desztillált vízben szuszpendáltunk, majd keverés közben hozzáadtunk 1,2382 g (0,75 mmol) cinkonidínium-hidrokloridot. Az így kapott szuszpenziót 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd szűrtük, és addig mostuk desztillált vízzel, amíg a lecsepegő szűrletet AgNO_3 -oldattal vizsgálva kloridionokat kimutatni nem tudtunk. Szárítás után 0,5 g anyagot 1 ml desztillált vízben szuszpendáltunk, és keverés közben hozzáadtunk 0,0673 g (0,13 mmol) $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ -ot 15 ml desztillált vízben oldva. Egy éjszakán át kevertük, majd a vizet vákuumbepárlóval eltávolítottuk

(3,9 kPa, 358 K). A katalizátorprekurzor redukciója 10 ml etilén-glikolban történt (4h) [112]. A kész katalizátort szűrtük, mostuk 3×10 ml etanollal és szárítottuk.

II. módszer

5 % Pt/K-10. 0,6900 g (1,33 mmol) $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ 30 ml vizes oldatában 5 g K-10 montmorillonit hordozót szuszpendáltunk, majd egy éjszakán át kevertük. Bepárlás után 30 ml 6:1 arányú etanol/etilén-glikol elegyben redukáltuk a fémet. A katalizátort szűrtük, mostuk 3×10 ml etanollal és szárítottuk.

5 % Pt/K-10 (CD)_{II}. 0,2243 g (0,76 mmol) cinkonidint feloldottunk 10 ml 75 % vizes etanolban és keverés közben hozzáadtunk 0,5 g 5 % Pt/K-10 katalizátort. 24 órás keverés után a szuszpenziót szűrtük, mostuk 3×5 ml etanollal és szárítottuk.

5 % Pt/K-10 (CDHCl)_{II}. 0,2500 g (0,76 mmol) cinkonidínium-hidrokloridot feloldottunk 10 ml desztillált vízben és keverés közben hozzáadtunk 0,5 mg 5 % Pt/K-10-katalizátort. 24 órás keverés után a szuszpenziót szűrtük, és addig mostuk desztillált vízzel, amíg a lecsepegő szűrletet AgNO_3 -oldattal vizsgálva kloridionokat kimutatni nem tudtunk, majd a katalizátort szárítottuk.

3.2.2. A Bentolit-H- és Laponit-RD-hordozós katalizátorok előállítása

Az előbbieken bemutatott katalizátorokkal végzett mérések eredményeinek ismeretében az itt ismertetett módon hat különböző Bentolit-H- (BN), Laponit-RD- (LP), és K-10-hordozós Pt-katalizátort állítottunk elő. Fémprekurzorként egyrészt $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ -ot (jelölése: Pt_H), másrészt $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$ -ot (jelölése: Pt_K) használtunk. Az előállítás menete a következő volt.

4 g agyagásványt számított mennyiségű, 1 % fémprekurzort tartalmazó oldatban szuszpendáltunk, majd 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertünk. A víz eltávolítása után a redukciót 40 ml 95 %-os etanolban hajtottuk végre (6 óra), majd a katalizátort szűrtük, mostuk 3×10 ml desztillált vízzel és szárítottuk. A királis módosításhoz 0,4 g katalizátort 2 ml desztillált vízben szuszpendáltunk és kevertünk 1 órán keresztül, majd hozzáadtunk 3 ml desztillált vízben oldott 0,1588 g (0,48 mmol) cinkonidínium-hidrokloridot. A szuszpenziót 1 napig kevertük

szobahőmérsékleten, majd szűrtük, és addig mostuk desztillált vízzel, amíg a lecsepegő szűrletet AgNO_3 -oldattal vizsgálva kloridionokat kimutatni nem tudtunk, majd a katalizátort szárítottuk.

3.3. Vizsgálati módszerek, készülékek

3.3.1. A katalizátorok jellemzése

A katalizátorok *széntartalmának* meghatározása CHN-1 magas hőmérsékletű szénanalizátorral történt (LP, Prága).

^{29}Si MAS NMR spektrumot Bruker AM400 spektrométerrel vettük fel, belső standardként tetrametil-szilánt alkalmazva, 7 mm-es rotorral, 3,8 kHz frekvenciával, és 6 másodperc késleltetési idővel.

Transmissziós elektronmikroszkópia (TEM) A méréseket Philips CM10 elektronmikroszkóppal végeztük 90 kV feszültségen, 300000-szeres nagyítás mellett. A mintákat toluolban diszpergáltuk, majd Formvar hordozós műanyag filmre cseppentettük és levegőn szárítottuk. Meghatároztuk a fém részecskeméret-eloszlását, az átlagos részecskeátmérőt pedig az egyedi részecskék átmérőjének átlagából számítottuk ($\Sigma n_i d_i / \Sigma n_i$, $n = 10^3$).

Röntgendiffrakció (XRD) A hordozó szerkezetét, valamint a fém és a módosító elhelyezkedését Philips PW 1820 diffraktométerrel ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 0,154$ nm, PW1830 Philips generátor) vizsgáltuk. A rétegtávolságot a Bragg-egyenlettel számítottuk PW 1877 automatizált pordiffrakciós-módszer segítségével (pontosság: $\pm 0,01$ nm).

Termikus analízis (TG, DTG, DTA) A mérések MOM Derivatograph-Q készülékkel készültek a következő paraméterek alkalmazásával: 100 mg minta, 10 K/perc fűtési sebesség, 298-1300 K hőmérséklet intervallum. A TG, DTA görbék felvétele nitrogén és levegő jelenlétében történt.

UV-VIS méréseket Hitachi UV-2000 spektrométerrel végeztük el.

3.3.2. A katalizátorok előkezelése

Reduktív hőkezelés

Az 5 % Pt/Al₂O₃-katalizátor (E4759) folyadékfázisú előkezelését magas hőmérsékletű reduktív kezelés előzte meg, amit az irodalmi eljárásnak megfelelően a következőképpen végeztünk [113]. A katalizátort héliumáramban 673 K-re melegítettük, ezt követően 30 ml/perc sebességgel áramló hidrogénben 100 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd hidrogénáramban lehűtöttük.

Ultrahangos előkezelés

Az ultrahangos aktiválást olyan 20 ml-es Schlenk-típusú üvegreaktorban végeztük, amely tartalmazott egy hidrogénbevezető csapot és egy gumiszeptumot. Az oldószerben szuszpendált/feloldott katalizátor-CD rendszert áramló hidrogénnel 15 percen keresztül oxigénmentesítettük, majd 30 percig zárt hidrogén atmoszférában ultrahanggal besugároztuk. Ehhez Realsonic (Budapest, Magyarország) 40SF (20 kHz, 30W), Donau-Lab-Sonic DLS-310-T (35 kHz, 30W) és Cole-Palmer 8892 (47 kHz, 105W) ultrahangos tisztítókat használtunk. A reaktort a kád közepében helyeztük el úgy, hogy az oldószer szintje 2 cm-rel a vízszint alatt volt. Az elegy autoklávba történő töltését nitrogén atmoszférában, levegő kizárásával valósítottuk meg.

3.3.3. Az enantioszelektív hidrogénezések

A hidrogénezéseket sztatikus reaktorban légköri nyomáson, illetve 30 ml rozsdamentes acél autoklávban teflonbetét alkalmazásával szobahőmérsékleten (298 K) végeztük. Az 50 mg katalizátort, 5 mg módosítót és 5 ml oldószert magába foglaló katalitikus rendszer aktiválása keverés (800 rpm) mellett 1 órán keresztül történt hidrogén jelenlétében (ezt az előkezelési módot a dolgozatban többnyire "hagyományos" előkezelésként fogjuk említeni). Az enantioszelektív hidrogénezési reakciókat 2,24 mmol szubsztrát felhasználásával valósítottuk meg. (Amennyiben a használt mennyiségek, vagy az előkezelés körülményei ettől eltérőek, azt külön említjük meg.) A légköri nyomáson végzett méréseknél a reakcióedényt 15 percen

keresztül áramló hidrogénnel oxigénmentesítettük, a nyomás alatt végzett vizsgálatok esetén pedig az előkezelés előtt az autoklávot ötször hidrogénnel átöblítettük, majd feltöltöttük a reakciónak megfelelő nyomásra. Ezen a nyomáson 1 óra keveréssel aktiváltuk a katalizátort, majd hozzáadtuk a szubsztrátot a rendszerhez és a meghatározott ideig kevertük.

3.3.4. A termékösszetétel meghatározása

A termékek azonosítása HP 5890 GC-HP 5970 MS tömegspektrométerrel 50 m hosszú HP-1 kapilláris kolonnával történt. A kvantitatív analízis – a konverzió és az ún. enantiomer felesleg ($ee = 100 \times ([R] - [S]) / ([R] + [S])$), ahol [R] az (*R*)-enantiomer, [S] pedig az (*S*)-enantiomer koncentrációja) – meghatározása, valamint a termékek elválasztása királis gázkromatográfiával (HP 5890 GC-FID) történt, 30 m hosszú Lipodex-A (Macherey-Nagel, Düren, Németország) vagy 30 m hosszú Cyclodex-B (J&W Scientific, Folsom, CA) kapilláris kolonnák alkalmazásával. A kromatogrammok felvételéhez és kiértékeléséhez a Chromarography Station for Windows™ V1.5 (DataApex Ltd., Prága, Csehország) programcsomagot használtunk. A termékanalízis pontos körülményeit, az alkalmazott kolonnákat, és a retenciós időket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat *A gázkromatográfiás termékanalízis körülményei HP-5890 GC esetén lángionizációs detektálással*

Molekula	Kolonna	Áramlási sebesség (ml/perc)	Hőmérséklet (K)	Retenciós idő (perc)	
				<i>R</i>	<i>S</i>
Etil-piruvát	Lipodex-A	1,5	318	10	11
Etil-4-fenil-2-oxobutirát	Cyclodex-B	1,5	408	62	63
Etil-benzoilformát	Lipodex-A	1,5	363	60	61
1,1,1-trifluoracetofenon	Lipodex-A	2,2	353	30	31
3-fenil-1,1,1-trifluoraceton	Lipodex-A	1,8	373	14	15
Metilglioxál-1,1-dimetil-acetál	Lipodex-A	0,7	318	9	11
Dietil-2-ketoglutarát	Cyclodex-B	1,8	398	33	32

4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELEÉSÜK

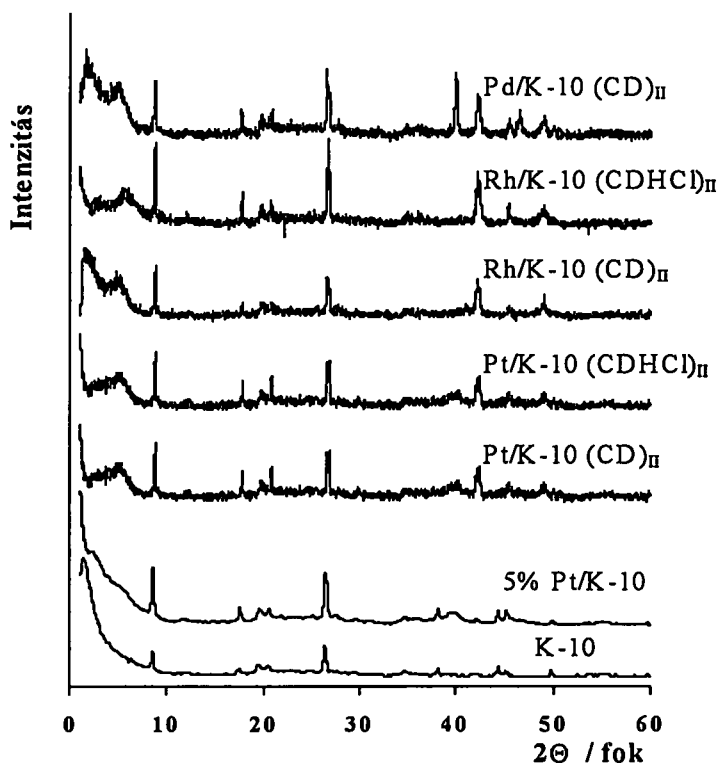
4.1. Királisan módosított agyagásvány-hordozós fémkatalizátorok vizsgálata

A Kísérleti részben (3.2.1. alfejezet) leírt módszerekkel 12 db Pt-, Pd- és Rh-tartalmú cinkonidinnel módosított K-10-hordozós katalizátort állítottunk elő. A katalizátorok fémtartalma minden esetben 5 % volt, a felülethez kötött cinkonidin mennyisége pedig az alkalmazott módszertől függően változott. A hordozó jellemzését ^{29}Si MAS NMR segítségével végeztük. A kész katalizátorok szerkezetét, stabilitását és a fémek diszperzitását XRD, TEM és termoanalitikai (TG, DTG, DTA) módszerekkel vizsgáltuk. A szerves anyag mennyiségének meghatározására CHN-analízist alkalmaztunk. A katalizátorok viszonylag nagy száma miatt csak azoknak a jellemzése történt meg, amelyek az etil-piruvát hidrogénezési reakciójában megfelelően aktívnak és szelektívnek bizonyultak. A K-10-hordozós katalizátorokkal elért eredményeink ismeretében a 3.2.2. alfejezetben bemutatott módszerrel Bentolit-H-, és Laponit-RD-hordozós Pt-katalizátorokat állítottunk el, és vizsgáltuk az etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezési reakciójában.

4.1.1. A K-10 montmorillonit hordozós katalizátorok jellemzése

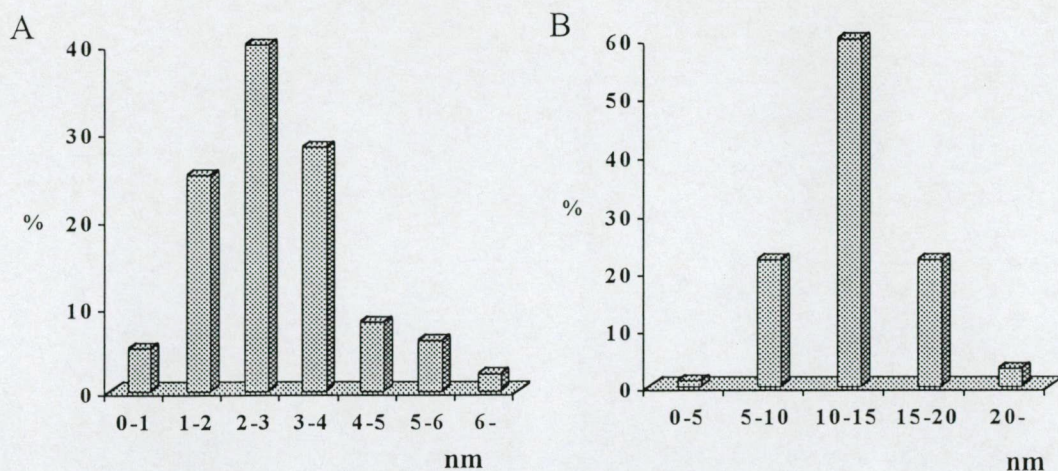
A jellemzést a katalizátorkészítés során a hordozó szerkezetében bekövetkező változásokról információt szolgáltató röntgendiffrakciós vizsgálat eredményeinek bemutatásával kezdjük. A 10. ábrán látható görbék közül az alsó kettő, tehát a hordozóként használt K-10-, és a Pt/K-10-minták röntgendiffraktogramjának összehasonlításakor megállapítottuk, hogy fém felvitele nem módosította jelentős mértékben a hordozó szerkezetét, hiszen a K-10-re jellemző csúcsok nem változtak. Mindebből arra következtettünk, hogy a fém a katalizátor felületére, nem pedig a rétegek közé épült be. A módosítót tartalmazó katalizátorok esetén azonban $5^\circ 2\theta$ értéknél egy új csúcs jelent meg, ami arra utal, hogy a rétegek távolsága 1,5 nm-re növekedett. Mivel emellett megmaradt az eredeti, 1 nm rétegtávolságnak megfelelő

csúcs ($9^\circ 2\Theta$ érték környékén), megállapíthatjuk, hogy a cinkonidin egy része ugyan a rétegek között található, azonban többnyire a hordozó felületéhez kötötten helyezkedik el.



10. ábra A K-10-hordozós királisan módosított fémkatalizátorok XRD-görbéi

A katalizátorprekursorok redukcióját folyadékfázisban hajtottuk végre (etanol, vagy etilén-glikol) [112], mivel a hidrogénáramban végzett magas hőmérsékletű (673 K) redukció igen kis aktivitású katalizátort eredményezett. A katalizátorok előállításának módja nagymértékben befolyásolta a fémrészecskék méretét és a felülethez kötődött módosító mennyiségét is. Az előbbi TEM segítségével, az utóbbit pedig CHN-analízissel határoztuk meg. E vizsgálatok eredményeit, valamint az XRD alapján meghatározott rétegtávolság adatokat a 2. táblázatban foglaltuk össze, míg az 5 % Pt/K-10 (CD)_{II} és az 5 % Pt/K-10 (CDHCl)_{II} katalizátorok, mint reprezentatív példák, részecskeméret-eloszlása a 11. ábrán látható.



11. ábra Részecskeméret-eloszlás (A) 5% Pt/K-10 (CD)_{II} és (B) 5 % Pt/K-10 (CDHCl)_{II} katalizátorok esetén

Mint ahogy az a 11. ábrán bemutatott részecskeméret-eloszlásból, valamint a 2. táblázat adataiból is jól látható, lényeges különbség mutatkozott a két különböző eljárással (felületi sav-bázis reakció, ill. ioncsere) módosított katalizátor részecskeméret-eloszlása és átlagos részecskemérete között.

2. táblázat Néhány cinkonidinnel módosított K-10-hordozós fémkatalizátor TEM, XRD és CHN-analízis adata

Katalizátor	Átlagos részecske átmérő (nm)	C-tartalom (g kg ⁻¹)	Módosító (mmol kg ⁻¹)	d (001) (nm)
Eredeti K-10	-	-	-	1,01
5% Pt/K-10	3,8	-	-	1,01
Pt/K-10 (CDHCl) _I	-	9,9	33,7	1,00
Pt/K-10 (CD) _{II}	2,9	60,5	205,8	1,70; 1,01
Pt/K-10 (CDHCl) _{II}	12,9	28,4	96,6	1,61; 1,01
Rh/K-10 (CD) _I	-	6,2	20,9	1,48; 1,01
Rh/K-10 (CD) _{II}	-	23,1	78,6	1,75; 1,00

A Pt/K-10 (CD)_{II} esetén az átlagos fémrészecske átmérő 2,9 nm, míg a Pt/K-10 (CDHCl)_{II}-nél 12,9 nm volt. Összehasonlításként megemlítjük, hogy az eredeti, cinkonidinmentes Pt/K-10-katalizátor esetén ez az érték 3,8 nm. Ez a részecskeméretben bekövetkező nagymértékű változás azzal magyarázható, hogy

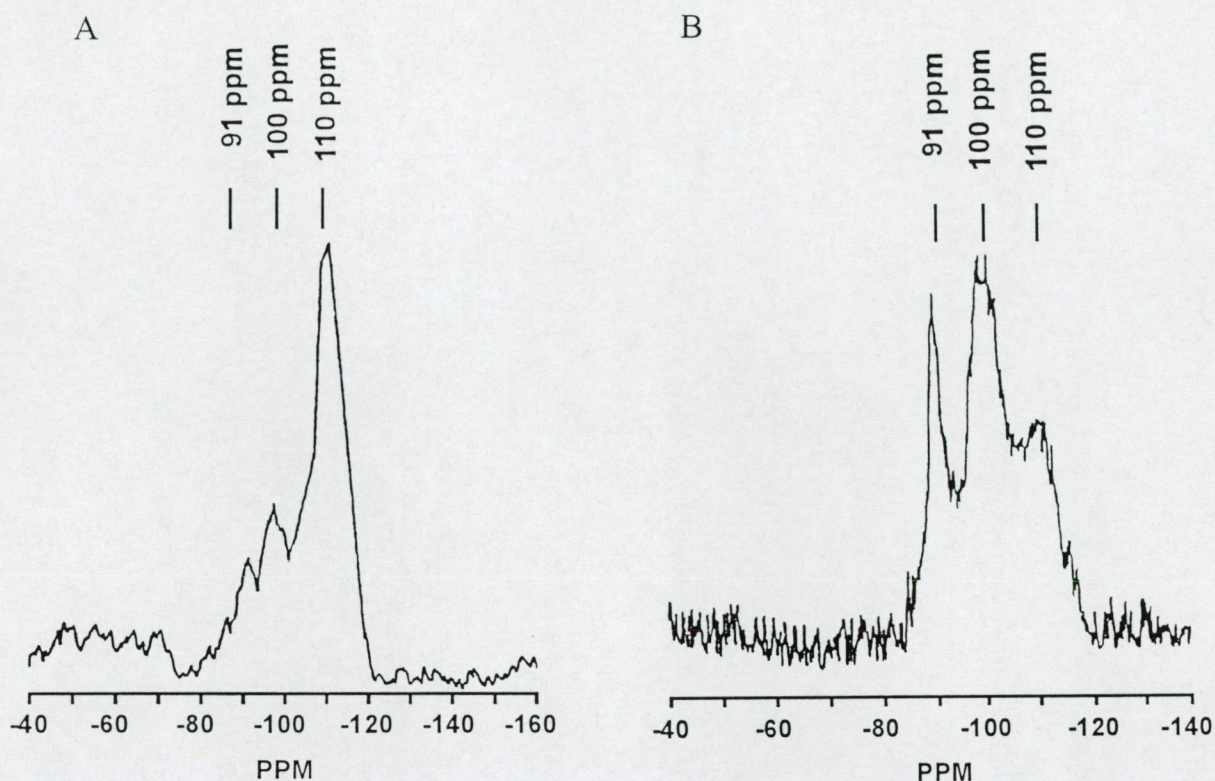
azokban az esetekben, amikor a módosítót ioncserével kötöttük a felülethez (cinkonidínium-hidroklorid formában), HCl szabadult fel, ami aggregációt, a részecskeméret növekedését okozta. Ez összhangban van Guillemot és munkatársai megfigyelésével, akik megállapítottak, hogy a katalizátor savtartalma erősen befolyásolja a fémrészecskék méretét [114].

A fiziszorbeálódott cinkonidin eltávolítása után a katalizátorok szerves anyagtartalmát elemi CHN-analízissel határoztuk meg (2. táblázat). Mivel az előzetes tesztreakcióban csak a Pt- és Rh-katalizátorok voltak aktívak, a részletes vizsgálatot csak ezekkel végeztük el. Összehasonlítva a két különböző módszerrel készített katalizátort látható, hogy jelentős különbség van a sav-bázis reakcióval, illetve az ioncserével felületen rögzíthető módosító mennyisége között. Ugyan az előbbi módszer hatékonyabb, de a K-10 ioncsere-kapacitása még itt is messze alatta maradt a várható értéknek. A módosítás szempontjából előnyösebbnek bizonyult az a módszer, amikor elsőként a fém felvitele történt meg, tehát a katalizátort a II. módszerrel (ld. 3.2.1. alfejezet) állítottuk elő. Ellenkező esetben ugyanis a redukció során felszabaduló sav leszorította a felületről a szerves kationt, ami só formájában távozva, csökkentette a cinkona alkaloid koncentrációját.

Az eredmények értékelésekor felmerült a kérdés, hogy vajon mi okozza a vártnál kisebb ioncsere-kapacitást. A hordozó 12. ábrán (A) bemutatott ^{29}Si MAS NMR spektruma, összehasonlítva a Süd Chemie cég által előállított K-10-nél kapottakkal (12. ábra B), magyarázatul szolgálhat erre.

Mindkét spektrum három csúcsot tartalmaz -91, -100 és -110 ppm értékeknél, melyek a K-10-ben jelen levő montmorillonitra (-91), kaolinitre (-100), illetve a kvarcra és egyéb, Si-tartalmú komponensekre (-110) jellemzőek. Az eltolódás értékek ugyan megegyeznek az irodalomban közölt, a Süd Chemie cég által előállított K-10-nél kapottakkal [115], de a csúcsok intenzitása között nagy különbség adódott. Látható, hogy az általunk használt, az Aldrich cég által forgalmazott K-10 főleg kvarcszerű-anyagokból tevődött össze, míg a másokban a lamellás szerkezetű egységek (kaolinit, montmorillonit) dominálnak. Ennek oka az lehet, hogy a savas kezelés körülményei eltérőek voltak a két minta esetén, ami az

összeomlásához vezetett. Ezt a feltételezést támasztja alá az, hogy a montmorillonit 20 órás savas kezelése után kapott ^{29}Si MAS NMR spektruma nagyon hasonló a 12. ábrán bemutatottal [116].

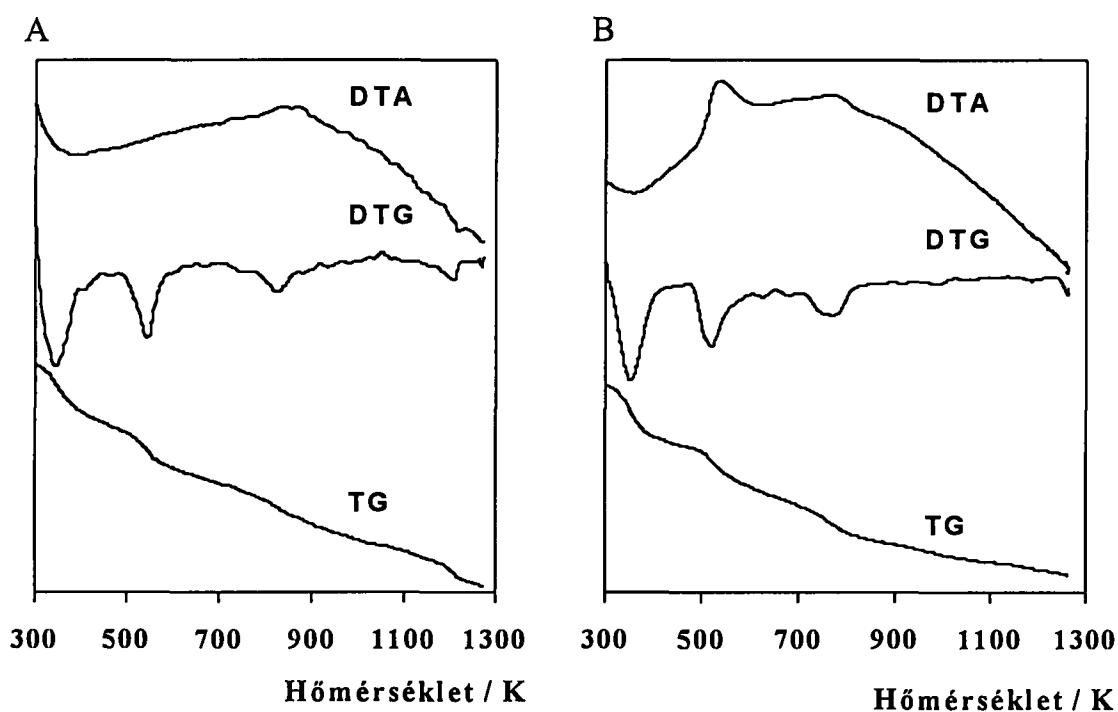


12. ábra Az (A) Aldrich és a (B) Süd Chemie [115] által forgalmazott K-10 montmorillonit ^{29}Si MAS NMR spektruma

Az előállított katalizátorok termikus stabilitásának jellemzésére termoanalitikai módszereket, termogravimetriát (TG), differenciál termogravimetriát (DTG) és differenciál termoanalízist (DTA) alkalmaztunk. A méréseket inert (N_2) atmoszférában és levegő jelenlétében végeztük. A nagyszámú mintára való tekintettel csak a Rh/K-10 (CDHCl)_{II} katalizátor vizsgálatokor kapott görbéket mutatjuk be (13. ábra A, B) illusztrációként, a többi adatot a 3. táblázat tartalmazza.

A TG és DTG görbéken látható, hogy az alkalmazott körülményektől (oxidatív, ill. inert atmoszféra) függetlenül három tömegvesztésre utaló csúcs található 1000 K-ig, és egy negyedik 1300 K környékén. A K-10 viszonylag nagy felülete ($S_{\text{BET}}=250 \text{ m}^2/\text{g}$ [91]) miatt nagy mennyiségű vizet képes megkötni a

felülete ($S_{\text{BET}}=250 \text{ m}^2/\text{g}$ [91]) miatt nagy mennyiségű vizet képes megkötni a felületén, illetve a rétegek között. 400 K-ig ez az adszorbeált víz távozik, 450-500 K között pedig a cinkonidin bomlása nyomán bekövetkező tömegveszteségre utaló csúcsot láthatunk. A harmadik, 700-800 K között megjelenő csúcs jelzi a szilikát-struktúrában bekövetkező szerkezeti változást. Ez a hőmérsékletintervallum alacsonyabb, mint amit az ún. "ideális" montmorillonitok esetében tapasztaltak (970-1000 K), és közel van az ún. "nem ideális" montmorillonitok esetén mért értékhez (823-863 K) [117].



13. ábra Az 5 % Rh/K-10 (CDHCl)_{II} katalizátor termoanalitikai görbéi (A) inert atmoszférában és (B) levegőn

Hasonló eredményre vezetett a DTA görbék elemzése is. Azonban ezeknél jelentős különbség mutatkozik a különböző módon felvett görbék között. Nitrogén atmoszférában (13. ábra A) hevítve a mintát egy széles csúcs látható, míg a levegős minták esetén (13. ábra B) megjelenik egy másik, élesebb csúcs is 400-450 K között. Összevetve a TG, DTG adatokkal, ez a szerves módosító oxidatív körülmények között bekövetkező bomlásához kapcsolható. 700 K felett következik be a hordozó

teljes dehidroxileződése és a rétegszerkezet összeomlása, összhangban az ún. "nem ideális" montmorillonitoknál kapott eredményekkel [117], igazolván az előbbieken említetteket.

A 3. táblázatban foglaltuk össze a termoanalitikai módszerekkel jellemzett katalizátorokat, illetve azokat a hőmérsékleteket, ahol a tömegvesztés bekövetkezett inert (3/a táblázat) és oxidatív (3/b táblázat) atmoszféra alkalmazása esetén.

3/a. táblázat *Néhány cinkonidin tartalmú K-10-hordozós katalizátor termoanalitikai adata inert (N_2) atmoszférában*

Katalizátor	A tömegvesztés hőmérséklete (K)			DTA (K)
	T_1	T_2	T_3	T
Pt/K-10 (CD) _{II}	329	625	842	773
Pt/K-10 (CDHCl) _{II}	335	605	835	770
Pd/K-10 (CD) _{II}	337	603	835	776
Rh/K-10 (CD) _{II}	336	610	-	794
Rh/K-10 (CDHCl) _{II}	344	554	825	848

3/b. táblázat *Néhány cinkonidin tartalmú K-10-hordozós katalizátor termoanalitikai adata oxidatív (levegő) atmoszférában*

Katalizátor	A tömegvesztés hőmérséklete (K)			DTA (K)	
	T_1	T_2	T_3	T_1	T_2
Pt/K-10 (CD) _{II}	349	552	781	573	753
Pt/K-10 (CDHCl) _{II}	349	521	768	536	764
Pd/K-10 (CD) _{II}	350	613	814	628	835
Rh/K-10 (CD) _{II}	351	665	777	675	773
Rh/K-10 (CDHCl) _{II}	357	665	797	673	782

4.1.2. A K-10-hordozós katalizátorok alkalmazása enantioszelektív hidrogénezési reakcióban

A fémek, illetve a katalizátor előállítási módszerek hatásának vizsgálatára tesztreakcióként az etil-piruvát (EtPy) enantioszelektív hidrogénezési reakcióját választottuk. Mivel célunk az volt, hogy a reakciót immobilizált, felülethez kötött cinkonidinnel hajtsuk végre, ezért a reakció közbeni ioncsere kiküszöbölése céljából oldószerként toluolt (aprotikus) alkalmaztunk. Az általában legkedvezőbbnek tartott ecetsav alkalmazása esetén a cinkonidin ioncsere révén az oldatba kerülhetett volna. A reakciókat 20 bar hidrogénnyomáson hajtottuk végre, 50 mg katalizátor jelenlétében. Az eredményeket (konverzió és enantioszelektivitás) a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat Az etil-piruvát immobilizált cinkonidint tartalmazó K-10-hordozós fémkatalizátorokon lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezési reakciójának konverziója és enantioszelektivitása (toluol, 298 K, 20 bar)

Katalizátor	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	ee (%)
Pt/K-10 + CD ^a	20	100	68
Rh/K-10 + CD ^a	22	32	6
Pt/K-10 (CD) _I	45	1	-
Pt/K-10 (CD) _{II}	22	100	74
Pt/K-10 (CDHCl) _I	22	100	24
Pt/K-10 (CDHCl) _{II}	22	52	40
Pd/K-10 (CD) _I	-	-	-
Pd/K-10 (CD) _{II}	22	-	-
Pd/K-10 (CDHCl) _I	-	-	-
Pd/K-10 (CDHCl) _{II}	48	4	-
Rh/K-10 (CD) _I	-	-	-
Rh/K-10 (CD) _{II}	48	2	28
Rh/K-10 (CDHCl) _I	28	13	-
Rh/K-10 (CDHCl) _{II}	28	34	8

^a A módosítót a reakcióelegyhez adtuk.

A táblázat adataiból látható, hogy a tesztreakcióban csak a Pt-, és Rh-tartalmú katalizátorok voltak aktívak, különösen azok, melyeket a II. módszerrel készítettük. Ha összehasonlítjuk a katalizátorok felületéhez rögzített módosító mennyiségét

(2. táblázat) és az adott katalizátorral kapott enantioszelektivitásokat, megállapíthatjuk, hogy a módosító mennyiségének növekedése az enantioszelektivitás növekedését eredményezte. A felületen rögzíthető módosító mennyiségének azonban határt szab a K-10-ioncsere kapacitása, ami (ahogy azt korábban bemutattuk) elmaradt a várt értéktől.

Az ipari alkalmazásoknál általában követelmény, hogy a katalizátor ismételt reakciókban is aktív maradjon, ezért megvizsgáltuk a legjobban működő 5 % Pt/K-10 (CD)_{II} viselkedését újabb reakciók esetén. Az első reakció lejátszódása után a katalizátort szűrtük, mostuk 3x5 ml toluollal, majd a lemért anyaghoz friss oldószert (5 ml) adva 1 órán keresztül aktiváltuk. A szűrésből eredő katalizátorvesztéseket úgy próbáltuk kiküszöbölni, hogy a reaktáns és a katalizátor mennyiségének arányát állandó értéken tartottuk. A fenti művelet háromszor ismételtük. A méréseket 20 bar hidrogénnyomáson hajtottuk végre, a reakcióidő pedig minden esetben 22 óra volt. Az eredményeket (konverzió és enantioszelektivitás), valamint az anyagmennyiségeket az 5. táblázatban foglaltuk össze.

5. táblázat *Az etil-piruvát (EtPy) Pt/K-10 (CD)_{II} katalizátoron lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezési reakciójának konverziója és enantioszelektivitása ismételt reakciók esetén (toluol, 298 K, 20 bar)*

Körülmények	Konverzió (%)	ee (%)
100 mg kat., 0,25 ml EtPy	100	75
65 mg kat., 0,165 ml EtPy	100	56
47 mg kat., 0,120 ml EtPy	83	47
40 mg kat., 0,100 ml EtPy	46	34

A katalizátor aktivitása és szelektivitása ugyan csökkent az ismételt reakciók alkalmával, de teljesen az utolsóban sem szűnt meg. Az általunk előállított Pt/K-10 (CD)_{II} katalizátor tehát stabilisabb, mint Blaser és munkatársai által készített SiO₂-hordozós Pt-norcinchol M3, hiszen ez a katalizátor már a második felhasználásnál teljesen elvesztette az aktivitását [26].

4.1.3. A Bentolit-H-, és Laponit-RD-hordozós katalizátorok jellemzése és alkalmazása enantioszelektív hidrogénezési reakcióban

A jobb ioncsere-kapacitás és a stabilisabb katalizátor előállításának reményében vizsgálatainkat kiterjesztettük Laponit-RD (LP) és Bentolit-H (BN) hordozós Pt-katalizátorokra is, melyek hordozóra számított fémtartalma 3 % volt. A Pt_H-jelű katalizátoroknál H₂[PtCl₆]-prekuzort, még a Pt_K-jelűeknél K₂[PtCl₆]-ot alkalmaztunk, az előállítás pontos körülményeit a 3.2.2. alfejezetben ismertettük. A módosító rögzítése minden esetben ioncserével, cinkonidínium-hidroklorid segítségével történt. Az immobilizált módosító mennyiségének és az átlagos részecskeméretnek a meghatározása az újonnan előállított anyagoknál is megtörtént, ennek eredményét a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat A cinkonidinnel módosított K-10-, Bentolit-H-, Laponit-RD-hordozós Pt-katalizátorok TEM és CHN-analízis adatai

Katalizátor	Átlagos fémrészecske átmérő (nm)	C-tartalom (g kg ⁻¹)	Módosító (mmol kg ⁻¹)
Pt _H /K-10 (CDHCl) _{II}	12,3 ^a (8,8 ^b)	40,4	137
Pt _K /K-10 (CDHCl) _{II}	5,2 ^b	41,2	140
Pt _H /BN (CDHCl) _{II}	9,5 ^b	84,2	286
Pt _K /BN (CDHCl) _{II}	8,0 ^a (7,1 ^b)	93,3	317
Pt _H /LP (CDHCl) _{II}	8,3 ^a (5,1 ^b)	102,1	347
Pt _K /LP (CDHCl) _{II}	8,3 ^b	93,8	319

Az átlagos részecskeméret ^a-ioncsere után, ^b-ioncsere előtt.

Az etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezése esetén Blaser és munkatársai kimutatták, hogy a reakció szerkezetérzékeny, és 4 nm körüli értéket adtak meg, mint kívánatos fémrészecske-méret [36]. A TEM adatokból kitűnik, hogy az általunk előállított katalizátorok részecskemérete 5-12 nm között változott, vagyis a katalizátorok az optimálisnál nagyobb méretű fémszemcséket tartalmaztak. A módosító megkötése, tehát az ioncsere-reakció után ezeknél a katalizátoroknál is tapasztaltuk fémszemcsék méretének növekedését, azonban ez sokkal kisebb mértékű volt, amint az előzőekben bemutatott esetben. A CHN-analízis

eredményeiből látható, hogy a Laponit-RD-, és Bentolit-H-hordozók magasabb ioncsere-kapacitásuk miatt nagyobb mennyiségű cinkonidint képesek a felületükön megkötni, mint a K-10-hordozós katalizátorok.

A 7. táblázat adataiból látható, hogy mindezek a változások hogyan befolyásolják az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójának sebességét és az enantioszelektivitást. A vizsgálatokat a K-10-hordozós katalizátorokhoz hasonlóan 20 bar hidrogénnyomáson, toluolban hajtottuk végre, ugyanis ebben az oldószerben megakadályozható, hogy a rögzített módosítót az oldószer leszorítsa a felületről. Összehasonlításként megvizsgáltuk a módosítót nem tartalmazó katalizátorokat is.

7. táblázat Az etil-piruvát immobilizált módosítót tartalmazó K-10-, Bentolit-H-, Laponit-RD-hordozós Pt-katalizátorokon lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezési reakciójának konverziója és enantioszelektivitása (toluol, 298K, 20 bar)

Sor	Katalizátor	Reakció idő (perc)	Konverzió (%)	ee (%)
1	Pt/K-10 + CD*	35	59	49
2	Pt/BN + CD*	25	68	43
3	Pt/LP + CD*	60	95	41
4	Pt _H /K-10 (CDHCl) _{II}	360	78	49
5	Pt _K /K-10 (CDHCl) _{II}	360	64	43
6	Pt _H /BN (CDHCl) _{II}	90	100	56
7	Pt _K /BN (CDHCl) _{II}	360	82	42
8	Pt _H /LP (CDHCl) _{II}	300	100	48
9	Pt _K /LP (CDHCl) _{II}	300	100	33

*A módosítót külön adagoltuk a reakcióelegyhez.

A táblázat adatai alapján megállapítottuk, hogy az immobilizált módosítót tartalmazó katalizátorok közül mindhárom hordozó esetén a H₂[PtCl₆]-prekursor alkalmazásával készültek eredményezték nagyobb mennyiségben az (R)-izomert. A Bentolit-H-, és Laponit-RD-hordozós katalizátorok esetén, a K-10-hordozósokkal ellentétben, a módosító ioncserével történő rögzítése az enantioszelektivitás

növekedését eredményezte. Legnagyobb mértékű növekedés a $\text{Pt}_\text{H}/\text{BN}(\text{CDHCl})_\text{II}$ katalizátornál következett be (43 %→56 %). A TEM adatok (6. táblázat) alapján a közepes enantioszelektivitás magyarázata lehet az, hogy a katalizátorok fémrészecske-mérete nagyobb, mint az ideális érték (4-5 nm). Megállapítottuk azt is, hogy a katalizátoron rögzített módosító mennyisége és az enantioszelektivitás között jelen esetben nincs összefüggés.

Az előzőekhez hasonlóan ebben az esetben is megvizsgáltuk a katalizátor újrahasznosításának lehetőségét, melyhez a legjobban működő $\text{Pt}_\text{H}/\text{BN}(\text{CDHCl})_\text{II}$ katalizátort választottuk. Ebben az esetben is az első reakció a hagyományos módon történt (ld. 3.3.3. alfejezet), majd a reakcióelegy eltávolítása után a katalizátort szűrtük, és mostuk 3x5 ml toluollal. Ezután friss oldószerben aktiváltuk a katalizátort, és elvégeztük a hidrogénezési reakciót. A katalizátort hat, egymást követő reakcióban használtuk fel, a reakcióidő minden esetben 1,5 óra volt. Az eredményeket (konverzió és enantioszelektivitás) a 8. táblázatban foglaltuk össze.

8. táblázat *Az etil-piruvát $\text{Pt}_\text{H}/\text{BN}(\text{CDHCl})_\text{II}$ katalizátoron lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezési reakciójának konverziója és enantioszelektivitása ismételt reakciók esetén (toluol, 298 K, 20 bar)*

Reakció	Konverzió (%)	ee (%)
1	100	54
2	100	55
3	100	54
4	100	56
5	100	56
6	37	47

Ahogy azt az adatok mutatják, a hatodik reakcióig sem a konverzió, sem pedig az enantioszelektivitás nem csökkent az ismételt reakciók alatt. A Bentolit-H magasabb ioncsere-kapacitása miatt tehát stabilisabb katalizátort eredményez, mint az elsőként vizsgált $\text{Pt}/\text{K}-10(\text{CD})_\text{II}$, így a katalizátor még a 5. reakcióban is aktív maradt, és megőrizte eredeti szelektivitását.

4.1.4. A királisan módosított agyagásvány-hordozós fémkatalizátorok vizsgálatának összefoglalása

Különböző módszerekkel immobilizált cinkonidint tartalmazó K-10-hordozós Pt-, Pd-, Rh-katalizátorokat állítottunk elő. A katalizátorok, illetve az előállítási módszerek hatásának vizsgálatára az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját választottuk. A legjobb katalitikus tulajdonságokkal a Pt/K10 (CD)_{II} katalizátor rendelkezett, ami az ismételt reakciók során veszített ugyan aktivitásából és szelektivitásából, ennek ellenére azonban még a negyedik reakcióban is kielégítően stabilisnak bizonyult. A csökkenést a K-10-hordozó vártnál kisebb ioncsere-kapacitásával magyaráztuk. Ezen tapasztalatok alapján más, nagyobb ioncsere-kapacitású agyagásványt (Bentolit-H, Laponit-RD) is alkalmaztunk hordozóként. Ezek közül a legjobban működő Pt_H/BN (CDHCl)_{II} katalizátor a reakció körülményei között igen stabilisnak bizonyult, hiszen még az ötödik reakcióban is változatlan aktivitással és szelektivitással szolgáltatva az (*R*)-izomert.

Ez a kísérleti tény lehetővé tette, hogy az irodalomban jelenleg is vitatott mechanizmus-elképzelések egyikét igazoljuk. Az immobilizált módosítót tartalmazó agyagásvány hordozós Pt-katalizátorokkal elért eredményeink a "módosított katalizátort" feltételező mechanizmust támasztják alá.

4.2. Az ultrahangos aktiválás hatása α -ketoészterek és rokon vegyületek hidrogénezésére

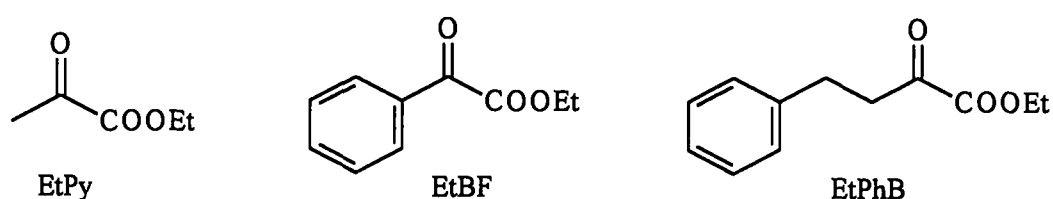
Napjainkban a szonokémiai módszereket széles körben alkalmazzák a kémiai szintézisekben [99], és természetesen aszimmetrikus reakciók során is. Ugyanakkor, mint a bevezető részben már említettük, az irodalomban csak egyetlen utalást találhatunk az ultrahang heterogén katalitikus aszimmetrikus szintézisekben történő alkalmazására. Tai és munkatársai β -oxovegyületek enantioszelektív hidrogénezése során azt tapasztalták, hogy a katalizátor módosítását ultrahangos besugárzás segítségével végezve az aktivitás és a szelektivitás jelentős növekedése érhető el [16].

Tanszékünkön kezdődött az első szisztematikus kísérletsorozat, amely az ultrahangos besugárzásnak a katalizátor hatékonyságára való hatását vizsgálta. Ehhez elsőként az irodalomban gyakran alkalmazott modellreakciót, az etil-piruvát cinkona alkaloidokkal módosított, Pt-katalizált enantioszelektív hidrogénezését választották. A kezdeti vizsgálatokból kiderült, hogy a katalizátorhordozótól (C, SiO_2 , K-10 és Al_2O_3) és az oldószertől (toluol, etanol és ecetsav) függetlenül az ultrahangos besugárzással történő előkezelés a reakciósebesség és az enantioszelektivitás növekedését eredményezi a hagyományos előkezeléshez képest [5]. Az irodalmi adatoknak megfelelően [49], a légköri nyomáson végzett hidrogénezési reakciók eredményei alapján a további vizsgálatokhoz legjobb oldószernek az ecetsav, katalizátornak pedig az 5 % Pt/ Al_2O_3 bizonyult.

4.2.1. Az ultrahanggal kapcsolatos és a hagyományos változók hatása

Az aktiválási körülmények optimalizálása, és az ultrahang hatásának alaposabb megismerése céljából megvizsgáltuk az ultrahanggal kapcsolatos kísérleti változók hatását, hiszen az irodalomban nem találtunk arra vonatkozó utalást, hogy ezek a faktorok hogyan befolyásolják a rendszer működését. A hatás általánosságának tanulmányozására az etil-piruvát (EtPy) mellett két másik α -ketoészter, az etil-benzoilformát (EtBF), és az etil-4-fenil-2-oxobutirát (EtPhB)

(14. ábra), enantioszelektív hidrogénezési reakcióját is vizsgáltuk. A méréseket 10 bar hidrogénnyomáson, 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátorok (E40655, illetve E4759) jelenlétében végeztük el, oldószerként ecetsavat (AcOH), módosítóként pedig cinkonidint (CD) használtunk. Az anyagok pontos mennyiségének, az ultrahangos és a hagyományos (keveréssel történő) aktiválás menetének pontos leírása a Kísérleti részben (3.3.2. és 3.3.3. alfejezetek) megtalálható, ezért a szövegben csak az attól eltérő körülményeket emeljük ki.



14. ábra Az enantioszelektív hidrogénezési reakciókban vizsgált α -ketoészterek: az etil-piruvát, az etil-benzoilformát, és az etil-4-fenil-2-oxobutirát szerkezete

4.2.1.1. Az ultrahangforrás típusa

Tekintettel az irodalomban használt ultrahangforrások igen eltérő jellegére, elsőként különböző típusú, de azonos teljesítményű (30 W) és frekvenciájú (20 kHz) forrásokat alkalmaztunk a fent említett szubsztrátok hidrogénezési reakciójában. Az egyik egy hagyományos, ultrahangos tisztító kád, a másik pedig egy bemerülő szondareaktor volt. Az atmoszférikus nyomáson kapott eredményeket (reakciósebesség és az enantioszelektivitás) a 9. táblázatban foglaltuk össze.

9. táblázat Különböző típusú ultrahangforrások hatása a reakciósebességre és a enantioszelektivitásra α -ketoészterek aszimmetrikus hidrogénezési reakciója során (AcOH, CD, 298 K, 1 bar)

Szubsztrát	r (mmol min ⁻¹ g _{cat} ⁻¹)			–	ee (%)	
	–	szonda ^c	kád ^c		szonda ^c	kád ^c
EtPy ^a	1,39	1,13	1,5	81	81	86
EtBF ^b	0,35	0,36	0,39	75	75	80
EtPhB ^b	0,69	0,82	1,05	76	78	85

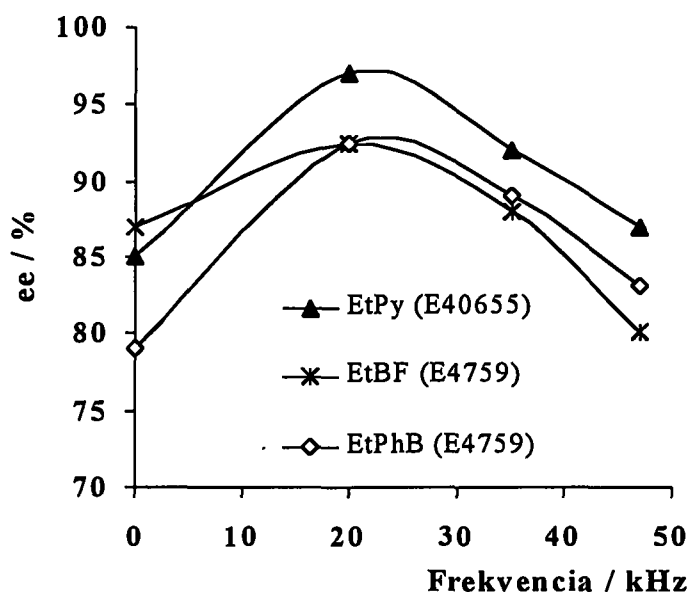
^a 5 % Pt/Al₂O₃ (E40655), ^b 5 % Pt/Al₂O₃ (E4759)

^c 30 min besugárzás (30W, 20 kHz)

Az eredmények alapján egyértelmű, hogy a szondareaktorral történő besugárzaskor sem a reakció sebessége, sem pedig az enantioszelektivitás nem változott jelentős mértékben. Amennyiben ultrahangos kádban végeztük az aktiválást, igen kedvező változást tapasztaltunk mindkét vizsgált paraméter tekintetében, hiszen például az enantioszelektivitások 5-9 %-kal növekedtek a hagyományos előkezeléssel kapottakhoz képest. Így a két forrás közül az ultrahangos kádat választottuk a további vizsgálatokhoz, és a körülmények további optimalizálásához.

4.2.1.2. Az ultrahang frekvenciája

Mivel az ultrahang, mint elektromágneses sugárzás, energiáját a frekvencia határozza meg, a katalizátorok aktiválását különböző frekvenciájú (20, 35, 47 kHz) ultrahangos kádakban végeztük el (30 perc besugárzási idő), majd az így aktivált katalizátorokat a három α -ketoészter hidrogénezési reakciójában teszteltük. Az enantioszelektivitás frekvenciától való függését a 15. ábra tartalmazza.



15. ábra Az ultrahangos frekvencia hatása az enantioszelektivitásra α -ketoészterek hidrogénezési reakciója során 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátorokon (AcOH, CD, 10 bar)

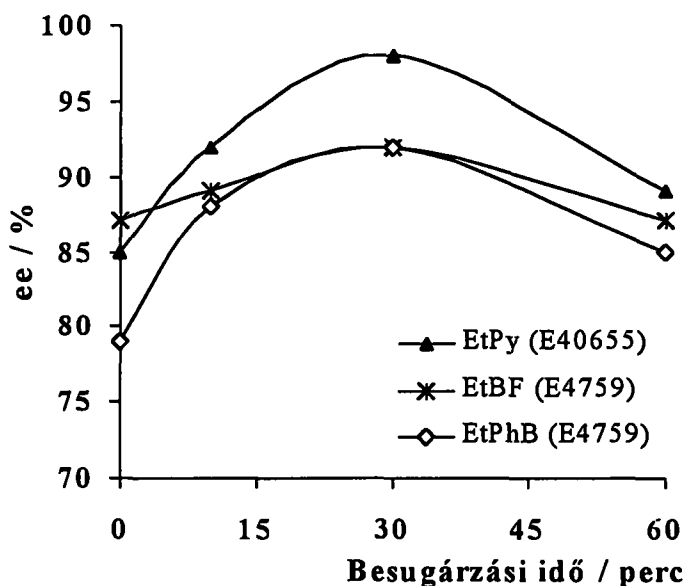
Látható, hogy az ultrahangos besugárzás az enantioszelektivitás növekedését eredményezte a hagyományos módon előkezelt rendszerhez képest. A maximumot

mindhárom szubsztrát esetén 20 kHz frekvenciával történő besugárzás során érték el. Az ultrahangos kád frekvenciájának, és ezzel párhuzamosan a közölt energia mennyiségének további növelésével azonban az enantioszelektivitás fokozatosan csökkent.

Figyelembe véve az energia és a frekvencia közötti kapcsolatot ($E=h\nu$), mindebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy létezik egy optimális energiamennyiség, amelynek a túllépése katalizátor hatékonyságának romlásához, és ezzel összhangban, az enantioszelektivitás csökkenéséhez vezet.

4.2.1.3. A besugárzási idő

A további optimalizálás céljából a besugárzási idő enantioszelektivitásra gyakorolt hatását is tanulmányoztuk. A vizsgálatokhoz a 20 kHz frekvenciájú ultrahangos kádat használtuk. Az így kapott enantioszelektivitásokat, és az alkalmazott katalizátorokat a 16. ábrán mutatjuk be, amelyen összehasonlításként feltüntettük a besugárzás nélkül aktivált katalizátorral kapott értékeket is.



16. ábra A besugárzási idő hatása az enantioszelektivitásra α -ketoészterek hidrogénezési reakciója során Pt/Al₂O₃-katalizátorokon (AcOH, CD, 10 bar)

Az ábrán látható, hogy a besugárzási idő függvényében az enantioszelektivitás mindhárom szubsztrát esetén maximum jellegű, a legmagasabb értéket a módosított

tartalmazó elegy 30 perces besugárzása esetén érték el. A továbbiakban a katalizátorok ultrahangos aktiválására ezt az időtartamot alkalmaztuk. Az ultrahangos előkezelés hatására az EtPy és az EtPhB esetén az enantioszelektivitás jelentős (12 %) növekedését tapasztaltunk.

Ez a kísérleti eredmény a frekvencia hatásánál levont következtetésünket igazolja, mégpedig azt, hogy az optimálisnál nagyobb energia közlése rontja a katalitikus rendszer szelektivitását.

4.2.1.4. A hidrogénnyomás

Blaser és munkatársai az etil-piruvát hidrogénezésekor azt tapasztalták, hogy a nyomás növelésével az enantioszelektivitás növekszik. A legjobb eredményeket 100 bar hidrogénnyomáson érték el [26, 28]. Szonokémiai aktiválás esetén, az irodalmi adatokkal ellentétben, már jóval alacsonyabb (10 bar) nyomás alkalmazásakor igen magas enantiomer felesleggel képződött az (*R*)-izomer mindegyik kiindulási α -ketoészter esetén, a nyomás további növelése fokozatos enantioszelektivitás csökkenést eredményezett.

4.2.1.5. A módosító szerkezete

Az ultrahang aktiváló hatásának vizsgálata során a cinkonidin (CD) mellett két másik, az etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezésében gyakran alkalmazott, módosítót, a cinkonint (CN) és 9-*O*-metoxi-10,11-dihidrocinkonidint (MeOHCD) is tanulmányoztuk. Az elvárásoknak megfelelően cinkonin esetén az (*S*)-, a másik két esetben az (*R*)-izomer képződött nagyobb mennyiségben. Az ultrahangos aktiválással előkezelt katalizátorokkal kapott enantioszelektivitásokat – összehasonlítva a hagyományos előkezelés során elértekkel – a 10. táblázatban tüntettük fel.

Az adatokból megállapítható, hogy az ultrahangos előkezelés a kiindulási α -ketoésztertől és az alkalmazott módosítótól függetlenül minden esetben az enantioszelektivitás növekedését eredményezte. Az etil-piruvát MeOHCD jelenlétében végrehajtott hidrogénezésekor kapott 98 %-os enantioszelektivitás az eddigi legmagasabb érték, amit cinkona alkaloidokkal módosított hordozós

Pt-katalizátorral, heterogén rendszerben valaha mértek. (Kínai szerzők poli(vinil-piridin)-nel stabilizált Pt-kolloid rendszer alkalmazása esetén írtak csak le hasonlóan magas értéket [48].) Az α -ketoészterek közül említést érdemel az EtPhB, amelynél az (*S*)-enantiomer is 90 % feletti enantioszelektivitással állítható elő megegyező reakciókörülmények között, cinkonidin módosító alkalmazásával.

10. táblázat Az α -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése ultrahangos besugárzással (20 kHz, 30 min) és hagyományos módon előkezelt 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátorokon különböző módosítók jelenlétében (AcOH, 10 bar)

Reaktáns	Módosító	Katalizátor	ee (%)	
			keverés	ultrahang
EtPy	CD	E40655	85	97
EtPy	CN	E40655	78	83
EtPy	MeOHCD	E40655	93	98
EtBF	CD	E4759	88	92
EtBF	CN	E4759	65	75
EtBF	MeOHCD	E4759	65	72
EtPhB	CD	E4759	79	92
EtPhB	CN	E4759	85	92
EtPhB	MeOHCD	E4759	83	96

A 10. táblázatban kiemelt számadatok a vizsgált szubsztrát esetén heterogén katalitikus rendszerben az adott módosítóval eddig mért legmagasabb enantioszelektivitás értékek, melyek közel vannak azokhoz, amelyek enzimatiskus módszerrel nyerhetők.

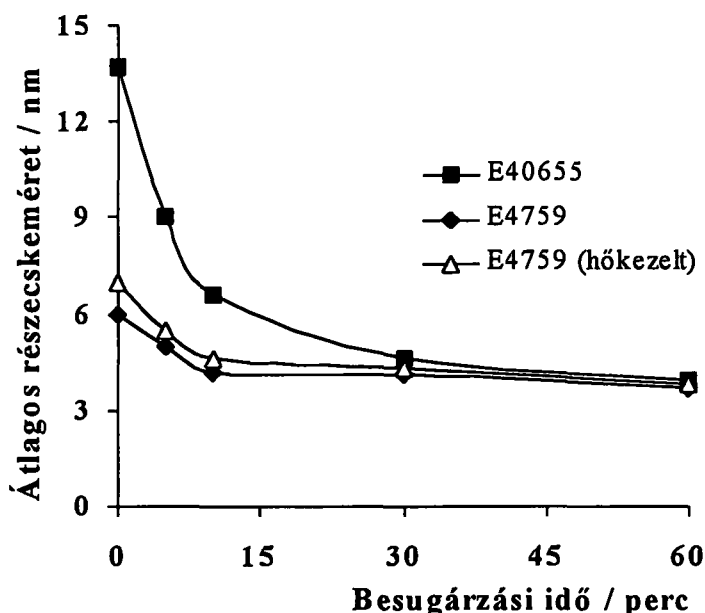
4.2.2. A katalizátor-módosító rendszer változása az ultrahangos előkezelés hatására

Az előzőekben bemutatott eredmények értékelése közben felmerült a kérdés, hogy vajon mik azok az ultrahangos besugárzás során bekövetkező változások, melyek hatására egy, az eddigiéknél hatékonyabban működő cinkona alkaloid–Pt-katalizátorrendszer alakul ki. Az irodalmi adatok ismeretében [101], mely szerint az ultrahang befolyásolja a szilárd szemcsék méretét, célszerűnek látszott az általunk

használt két katalizátor diszperzitásának vizsgálata az ultrahangos aktiválást követően. Mivel a TEM-adatok csak a katalizátor átlagos fémrészecske-méretének változásáról adnak felvilágosítást, nem kapunk információt arról, hogy a felület és a módosító közötti kölcsönhatás változik-e a besugárzás alatt. Közvetlen vizsgálati módszer hiánya miatt közvetett úton, UV-VIS spektroszkópiával próbáltunk erre a kérdésre választ találni.

4.2.2.1. Az ultrahangos besugárzással előkezelt 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátorok TEM vizsgálata

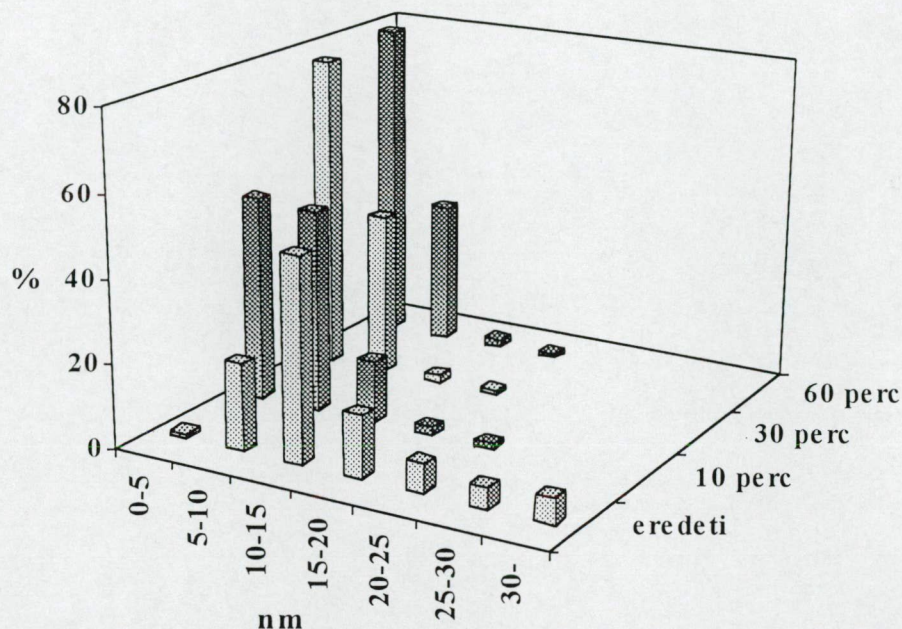
A transzmissziós elektronmikroszkópia (TEM) segítségével meghatároztuk két 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátor átlagos fémrészecske-méretében (17. ábra), illetve a részecskeméret-eloszlásában (18. ábra) bekövetkező változásokat. A vizsgált paramétereket a reakciók során alkalmazott besugárzási idők mindegyikénél meghatároztuk.



17. ábra 5% Pt/Al₂O₃ katalizátorok átlagos fémrészecske-mérete az ultrahangos besugárzási idő függvényében

A katalizátorok átlagos fémrészecske-méretében bekövetkezett változást a 17. ábrán tüntettük fel. Látható, hogy a fémszemcsék mérete folyamatosan csökken a 30 perces szonikálási idő eléréséig, majd kb. 4 nm elérése után a további besugárzás

már csak kismértékű csökkenést eredményez. A 18. ábrán megfigyelhető, hogy az átlagos fémrészecske-méret csökkenésével párhuzamosan a részecskeméret-eloszlás egyre homogénebbé válik, tehát a besugárzás alatt az eredetinel egységesebb katalizátorfelületet alakul ki. (Hasonló tendenciát tapasztaltunk a másik katalizátor esetén is, így ezen ábrák külön bemutatásától eltekintettünk.)



18. ábra 5% Pt/Al₂O₃ katalizátor (E40655) részecskeméret-eloszlása különböző ultrahangos besugárzási idők esetén

A részecskeméret fontosságára és a reakció szerkezetérzékeny voltára Blaser és munkatársai hívták fel a figyelmet, akik különböző diszperzitású, hordozós platinakatalizátorokat állítottak elő, és vizsgálták azokat az etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezési reakciójában [50]. Megállapították, hogy a reakció szempontjából azok a katalizátorok a legkedvezőbbek, melyek diszperzitása kb. 25 %, amely 4-5 nm fémrészecske-méretnek felel meg. Az ultrahangos besugárzás vizsgálata során szerzett tapasztalataink jó egyezést mutatnak az előzőekben tárgyaltakkal, hiszen ha összehasonlítjuk a 17. ábrán látható eredményeket a 16. ábrán bemutatottakkal, megállapíthatjuk, hogy a besugárzási idő növekedésével, az optimális részecskeméret eléréséig (30 perc), az enantioszelektivitás növekszik.

A fémrészecske-méret ultrahangos besugárzás hatására bekövetkező változása katalizátorok előállításánál is hasznosítható. Ezzel a módszerrel ugyanis teljesen azonos kémiai minőségű (azonos redukciós eljárással, azonos prekursorból készült), de eltérő részecskeméretű katalizátorok nyerhetők.

4.2.2.2. A Pt/Al_2O_3 -CD katalizátorrendszer vizsgálata UV-VIS spektroszkópiával

A katalizátorok részecskeméret-eloszlásának tanulmányozása során eltérést tapasztaltunk a módosító jelenlétében, illetve hiányában végrehajtott előkezeléssel kapott katalizátorok között. Mivel a TEM-adatok csak a katalizátorról adnak felvilágosítást, nincs információnk a platina és a módosító közötti kölcsönhatás változásáról. Célszerűnek látszott tehát az etil-piruvát enantioszelektív hidrogénezését a különböző módon (módosítóval vagy anélkül) előkezelt Pt-katalizátorok jelenlétében elvégezni. Az eredményeket a 11. táblázatban foglaltuk össze.

11. táblázat A módosító jelenlétében és hiányában végzett ultrahangos aktiválás hatása az enantioszelektivitásra az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában

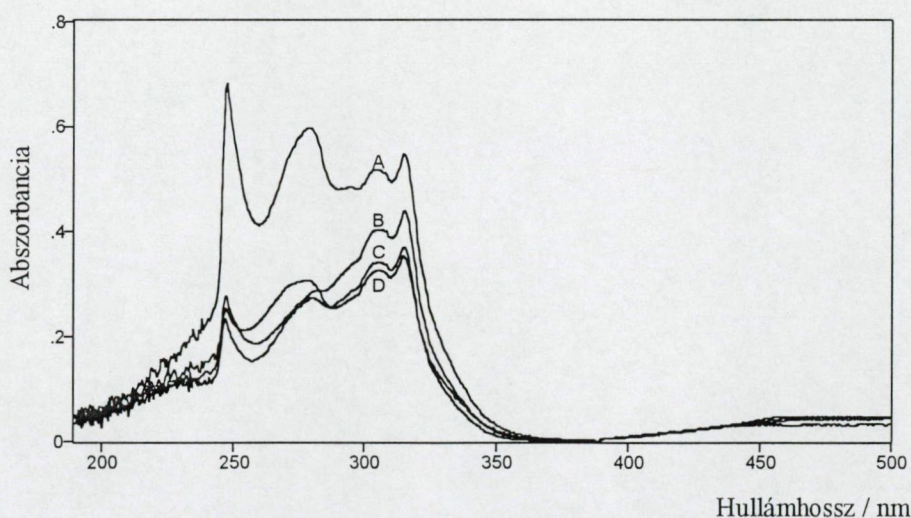
Sor	Katalizátor	Besugárzás ideje (perc)	Nyomás (bar)	ee (%)
1	Pt/Al_2O_3 -CD	-	10	85
2	Pt/Al_2O_3 -CD	30	10	97
3	$Pt/Al_2O_3^a$	30	10	88
4	Pt/Al_2O_3 -CD	-	1	80
5	Pt/Al_2O_3 -CD	30	1	85
6	$Pt/Al_2O_3^a$	30	1	81

^aA cinkonidint az aktiválás után adtuk a rendszerhez.

Abban az esetben, ha a katalizátor előkezelését módosító nélkül végeztük az enantioszelektivitás nem, vagy alig (max. 3%) változott a hagyományos módszerrel előkezelt katalizátorral elérthez képest (összevetve a táblázat 1. és 3., valamint a 4. és 6. sorát), ezzel szemben a cinkonidin jelenlétében végzett besugárzás jelentős (max. 12 %) növekedést eredményezett (vö. a táblázat 1. és 2., valamint a 4. és 5. sora).

A fenti kísérletek eredményéből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy ugyan a reakció szerkezetérzékeny volta miatt lényeges paraméter a katalizátor diszperzitása, az enantioszelektivitás változását mégsem magyarázhatjuk kizárólag ezzel. Az előzőekben bemutatott adatokból arra is következtettünk, hogy a szonokémiai aktiválás módosítja a katalizátor-módosító közötti kölcsönhatást, melynek tanulmányozására UV-VIS spektroszkópiát alkalmaztunk. A vizsgálatok során a katalizátor-CD rendszert ultrahanggal, majd hagyományos keveréssel aktiváltuk, ezután a rendszerből a katalizátort eltávolítottuk, és a módosítót tartalmazó oldatot vizsgáltuk.

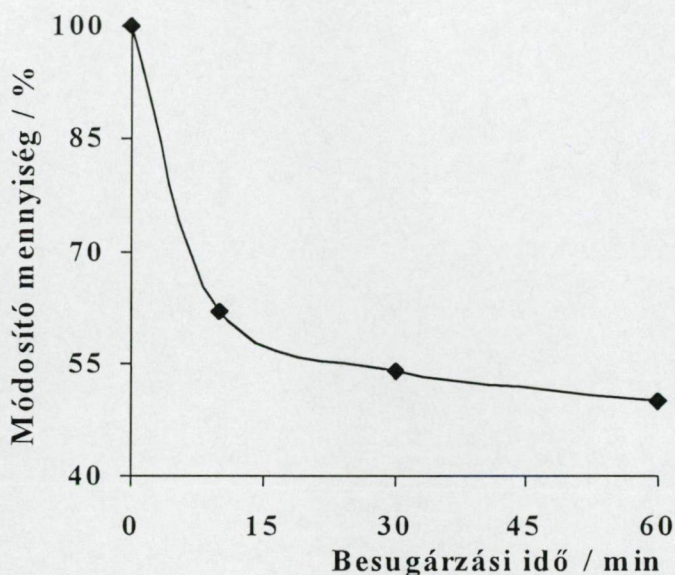
A 19. ábrán bemutatott spektrumon látható, hogy a besugárzási idő növelésével (A→D) a spektrumok intenzitása csökken. Legnagyobb különbség az A és B jelű görbék között látható, ami azt jelenti, hogy már 10 perces besugárzás hatására is jelentősen csökken a módosító oldatbeli koncentrációja.



19. ábra A cinkonidin–Pt/Al₂O₃-katalizátorrendszer folyadékfázisának előkezelés utáni UV-VIS spektrumai: (A) 1h keverés; (B) 10 perc besugárzás és 1h keverés (C) 30 perc besugárzás és 1h keverés (D) 60 perc besugárzás és 1h keverés után

A spektrumok értékelésénél gondot okozott az, hogy a cinkonidin az előkezelés során részlegesen hidrogéneződött, így a vizsgált oldatban többféle származék volt jelen. Ezek UV sávjai átlapolódhatnak, ami megnehezíti a kvantitatív elemzést. Mivel a tényleges koncentrációk külön-külön történő meghatározása ezzel

a módszerrel nem volt lehetséges, ezért a görbék alatti területek arányát vizsgáltuk a besugárzási idő függvényében (20. ábra) és ebből kvalitatív módon következtettünk a kialakult kölcsönhatásra. 100 %-nak a besugárzás nélkül aktivált minta integrált abszorbancia értékét tekintettük.



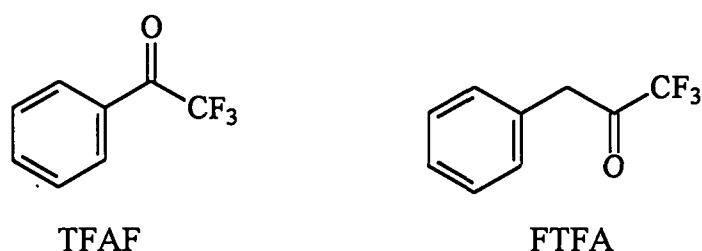
20. ábra A módosító mennyiségének változása a szonikálási idő növelésével

Látható, hogy a szonikálási idő növekedésével a módosító oldatbeli koncentrációja folyamatosan csökkent, ami azt jelenti, hogy növekedett a cinkonidin mennyisége a katalizátor felületén. 30 perc besugárzási idő után már csak kismértékű fogyást tapasztaltunk, jelezve, hogy a felület szinte teljes mértékben borítottá vált.

Az ultrahangos aktiválás alatt azonban nemcsak a módosító felületi koncentrációja növekedett a besugárzási idő növelésével, hanem a kölcsönhatás erőssége is, hiszen az ultrahangos előkezelés során a katalizátorhoz kötődött módosító nem deszorbeálódott az 1 órás hidrogénben végrehajtott keverés közben sem. Ennek lehetséges magyarázata az, hogy a besugárzás eltávolította a felületről azokat a szennyező anyagokat, amelyek gátolták a módosító adszorpcióját. Amennyiben a cinkonidin jelen volt az oldatban az ultrahangos aktiválás alatt, rögtön adszorbeálódhatott a tisztított platinafelületen, a másik esetben viszont versengenie kellett a kötő helyekért.

4.2.3. Trifluormetil-ketonok enantioszelektív hidrogénezése

Mivel a módosító-katalizátor rendszer ultrahangos besugárzása – az előzőekben bemutatottak alapján – az α -ketoészterek aszimmetrikus hidrogénezése során növelte a reakció sebességét és az enantioszelektivitást, megkíséreltük ezt az előkezelési módot alkalmazni az egyre növekvő jelentőségre szert tevő szerves fluorszármazékok hidrogénezése során is. A vizsgálatokhoz két trifluormetil-ketont használtunk, ezek az irodalomban már korábban tanulmányozott α,α,α -trifluoracetofenon (TFAF) [89, 118-120], és az eddigiekben még nem vizsgált 3-fenil-1,1,1-trifluoraceton (FTFA) voltak (21. ábra).



21. ábra A vizsgált trifluormetil-származékok (az α,α,α -trifluoracetofenon, a 3-fenil-1,1,1-trifluoraceton) szerkezete

Baiker és munkatársai különböző módon előkezelt 5 % Pt/Al₂O₃-katalizátorokat alkalmaztak az α,α,α -trifluoracetofenon enantioszelektív hidrogénezési reakciójában, nem vizsgálták azonban a hordozó szerepét [118, 119]. Munkánk során első lépésként ennek a paraméternek a hatását tanulmányoztuk. A mérésekhez az 5 % Pt/Al₂O₃ mellett 5% Pt/K-10, 3 % Pt/SiO₂, és 5 % Pt/C katalizátorokat használtunk, az oldószerek közül pedig ecetsavat, diklór-benzolt (DCB) és toluolt alkalmaztunk. A méréseket a Kísérleti részben (3.3.3. alfejezet) ismertetett anyagmennyiségekkel végeztük el. A TFAF aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában 1 bar hidrogénnyomáson, cinkonidin jelenlétében kapott eredményeket (konverzió és enantioszelektivitás) a 12. táblázatban foglaltuk össze.

A légköri nyomáson végzett mérések eredményei alapján – egyetértésben az irodalmi adatokkal – az 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátor bizonyult legszelektívebbnek, így a

továbbiakban ezt használtuk a FTFA aszimmetrikus hidrogénezési reakciójának vizsgálatára és a szonikálás szempontjából ideális reakciókörülmények feltérképezésére. Oldószerként minden esetben diklórbenzolt alkalmaztunk.

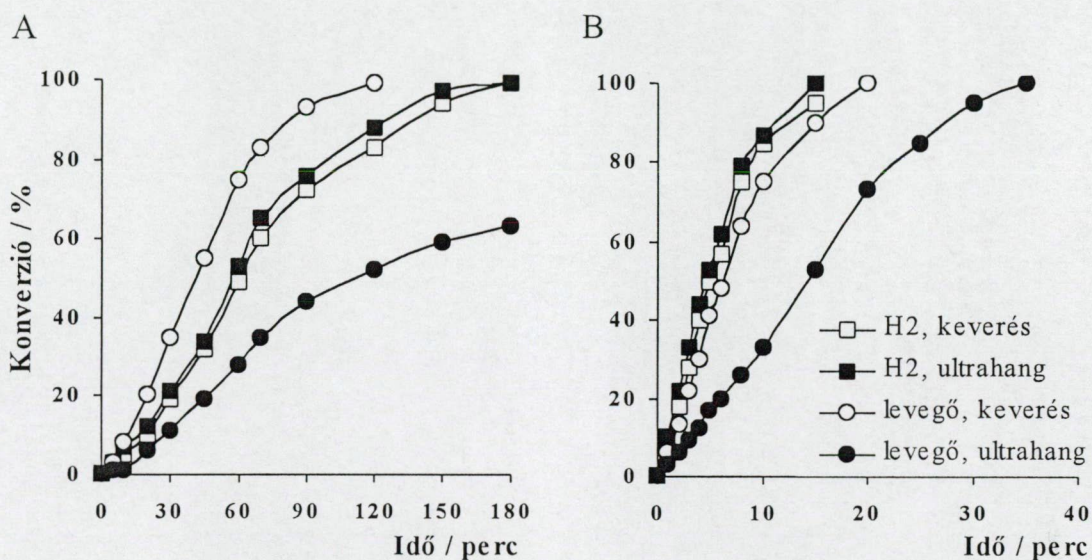
12. táblázat *A katalizátor-hordozó és az oldószerek hatása az α,α,α -trifluoracetofenon cinkonidinnel módosított Pt-katalizátoron lejátszódó enantioszelektív hidrogénezési reakciójára (1 bar)*

Katalizátor	Oldószer	Reakcióidő (perc)	Konverzió (%)	ee (%)
5% Pt/K-10	toluol	420	22	11
5% Pt/SiO ₂	toluol	420	95	16
5% Pt/C	toluol	80	100	13
5% Pt/Al ₂ O ₃	toluol	120	100	16
5% Pt/Al ₂ O ₃	DCB	150	100	22
5% Pt/Al ₂ O ₃	ecetsav	210	90	12

A katalizátor ultrahangos, illetve hagyományos előkezelését egyrészt szokásos módon (oxigén kizárásával), másrészt oxigén jelenlétében hajtottuk végre. Mallet és munkatársai ugyanis különböző előkezelési módokat alkalmazva megállapították, hogy az oxigén jelenlétében végzett aktiválás az enantioszelektivitás növekedését eredményezi a TFAF aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában. Ezt a pozitív hatást a szerzők azzal magyarázták, hogy oxigén hatására a platinaatomok PtO_x felületi képződményekké alakultak, melyek a hidrogénezési reakció elején redukálódtak, és a reakció szempontjából nélkülözhetetlen Pt(0)-felület képződése mellett vizet eredményeztek. A képződött víz a felületen adszorbeálódva megváltoztatta az aktív centrum környezetét. Ezt a feltételezést igazolta az, hogy kis mennyiségű vizet adagolva a rendszerhez a levegőn történő előkezeléssel azonos eredményt értek el, vagyis a sebesség kismértékű csökkenése mellett az enantioszelektivitás növekedett [118].

A légköri nyomáson végrehajtott reakciók során kapott eredményeinkből megállapítottuk, hogy a kétféle trifluormetil-kezon közül az előkezelés módjától függetlenül a FTFA reagált nagyobb sebességgel (22. ábra). Míg itt a leglassabb

reakció is lejártszódott 40 perc alatt, addig TFAF esetén a leggyorsabb is 120 percig tartott. Mindkét vegyület esetén igaz, hogyha az előkezelést oxigén kizárása mellett hajtottuk végre, nem mutatkozott lényeges különbség az ultrahanggal és a hagyományos módon előkezelt katalizátorokkal végzett reakciók időbeli lefutása között. Azonban az oxigén jelenlétében végrehajtott ultrahangos besugárzás a reakciósebesség jelentős csökkenését okozta a hagyományos előkezeléshez képest. Feltételezésünk szerint ennek oka az, hogy az ultrahangos előkezelés során több Pt(II)O felületi forma jött létre, és az ebből képződő víz a reakciósebesség csökkenését eredményezte.



22. ábra A hidrogénfelvételnek az előkezelési körülménytől való függése (A) TFAF és (B) FTFA esetén (DCB, CD, 1 bar)

A két vizsgált szubsztrát esetén, különböző előkezelési módok alkalmazásakor, légköri és 10 bar hidrogénnyomáson kapott enantioszelektivitásokat a 13. táblázatban foglaltuk össze. Ezen adatokból látható, hogy a katalizátormódosító rendszer ultrahanggal történő aktiválása a TFAF aszimmetrikus hidrogénezése esetén az enantioszelektivitás növekedését eredményezte, azonban hatástalannak bizonyult a FTFA reakciója során. Légköri nyomáson a legmagasabb enantioszelektivitást (43 %) a katalizátor levegőn végrehajtott ultrahangos aktiválása

esetén kaptuk. A nyomás növelése mindkét molekula esetén a szelektivitás kismértékű növekedését eredményezte.

13. táblázat Az előkezelési körülmények hatása a FTFA és a TFAF cinkonidinnel módosított Pt-katalizátoron lejátszódó enantioszelektív hidrogénezési reakciójára légköri és 10 bar hidrogénnyomáson (DCB)

Előkezelés		Nyomás (bar)	ee (%)	
Keverés	Ultrahang		FTFA	TFAF
1 h H ₂	–	1	8	22
–	30 perc H ₂	1	9	34
1 h H ₂ , 1 h levegő	–	1	7	30
1 h H ₂	30 perc levegő	1	10	43
1 h H ₂	–	10 ^a	17	46
–	30 perc H ₂	10 ^a	17	48
1 h H ₂	30 perc levegő	10 ^a	14	49

^a Reduktív hőkezeléssel előkezelt 5 % Pt/Al₂O₃ (E4759).

A 13. táblázat adatai alapján megállapítottuk, hogy a két trifluormetil-származék közül az α,α,α -trifluoracetofenon aszimmetrikus hidrogénezése eredményezi nagyobb mennyiségben az (*R*)-izomert, mégis az elért enantioszelektivitások, a kísérleti körülmények optimalizálásának hiányában, elmaradtak az irodalmi adatoktól [118].

Figyelemre méltó azonban az a tény, hogy a nagyon hasonló szerkezet ellenére (különbség csak a karbonil- és a fenilcsoport közötti metilencsoport jelenlétében van (21. ábra)) a két vegyület aszimmetrikus hidrogénezése során elért enantioszelektivitások között jelentős különbség adódott. Ez magyarázható egyrészt azzal, hogy a FTFA a CH₂-csoport jelenléte miatt másként adszorbeálódik a katalizátor felületén, másrészt azzal, hogy a CF₃-szomszédcsoporthoz elektronvonzó képessége önmagában nem elegendő az észterfunkció helyettesítésére, ehhez a fenil- és a CF₃-csoport együttes jelenléte szükséges. Hasonló eredményekre és megállapításra jutottak Baiker és munkatársai trifluormetil-származékok enantioszelektív hidrogénezése során [89].

4.2.4. A szonokémiai hatás összefoglalása

Ultrahangos besugárzást alkalmaztunk az 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátor aktiválása során. Kimutattuk, hogy az ultrahangos előkezelés idejének, valamint az alkalmazott kád frekvenciájának növelésével az enantioszelektivitás maximumgörbe szerint változik (az optimum 20 kHz frekvenciánál és 30 perces besugárzási időnél van), jelezve, hogy a szükségesnél nagyobb energia közlése katalitikus szempontból kedvezőtelen. A TEM-vizsgálatok eredményeit figyelembe véve ezt azzal magyaráztuk, hogy a besugárzás hatására a platinaszemcsék mérete folyamatosan csökken és egyúttal homogénebbé is válik, ezzel optimális diszperzitást és kristálymorfológiát biztosítva a szerkezetérzékeny reakció számára.

A módosító nélkül végrehajtott aktiválás rávilágított arra, hogy ugyan a katalizátor diszperzitásának változása erősen befolyásolja az enantioszelektivitást, esetünkben mégsem lehet kizárólag ezzel magyarázni a növekedést. Az UV-VIS spektroszkópia eredményei alapján megállapítottuk, hogy a besugárzási idő növelésével csökken az elegyben levő módosító koncentrációja, tehát a katalizátor felületén megnő a királis hidrogénezésre alkalmas aktív centrumok száma, amely a reakciósebesség növekedését eredményezi, és ezáltal természetesen csökken a *racém* termék képződésének lehetősége.

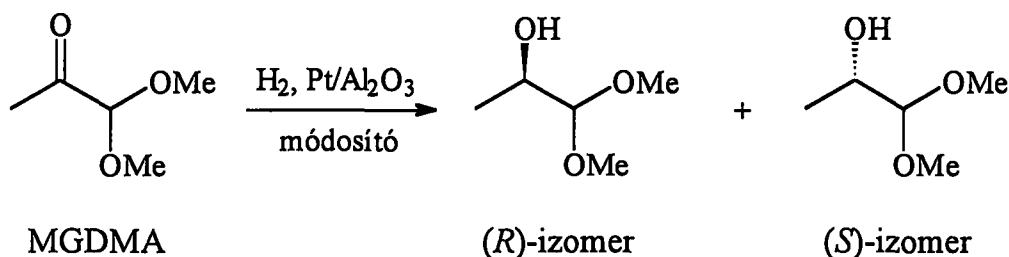
A kidolgozott módszerrel az irodalomban található a heterogén katalitikus rendszerben, cinkona alkaloiddal módosított hordozós Pt-katalizátorral mért eddigi legmagasabb enantioszelektivitásokat értünk el az általunk vizsgált három α -ketoészter, az etil-piruvát (ee: 98 %), az etil-4-fenil-2-oxobutirát (ee: 96 %) és az etil-benzoilformát (ee: 92 %) aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában.

4.3. Új szubsztrátok vizsgálata

Napjainkban a királis anyagok iránti igény folyamatosan növekszik, ennek eredményeként az aszimmetrikus szintézisek, ezen belül is az enantioszelektív hidrogénezések szerepe is egyre fokozódik. Mint ahogy azt már a 2.2.6. részben bemutattuk egyre több, az α -ketoészterektől eltérő szerkezetű molekulával folytatott vizsgálatról olvashatunk, de egyik esetben sem sikerült megközelíteni az etil-piruváttal elért igen magas enantioszelektivitást. Célunk az volt, hogy tovább bővítsük a cinkona alkaloiddal módosított $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ rendszerrel magas enantioszelektivitással hidrogénezhető molekulák körét.

4.3.1. A metilglioxál-1,1-dimetil-acetál enantioszelektív hidrogénezése

A metilglioxál-1,1-dimetil-acetál (MGDMA) aszimmetrikus hidrogénezése során képződő α -hidroxi-acetál (23. ábra) igen gyakran használt reaktáns, belőle olyan származékok állíthatók elő (pl.: 1,2-diol, α -hidroxi-karbonsav, 1,2-amino-alkohol, α -hidroxi-aldehid), melyek szerves kémiai szintézisekben királis építőegységként szerepelhetnek.



23. ábra A metilglioxál-1,1-dimetil-acetál aszimmetrikus hidrogénezési reakciójának sémája

A MGDMA redukciója homogén katalitikus (királis Rh-komplexekkel [121], boránokkal [122]), illetve enzimatisz módszerekkel [123] jó szelektivitással (87-100 %) megoldható, mégis egyszerűbb, gazdaságosabb és környezetkímélőbb megoldást jelenthet a heterogén katalizátorok alkalmazása. Ilyen módszer az

eddigiekben nem volt ismert a célvegyület előállítására. (Vizsgálatainkkal párhuzamosan Blaser és munkatársai tanulmányozták különböző szerkezetű α -ketoacetálok aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját, amelyet a mi közleményünkkel pontosan egyidőben publikáltak [91].)

A korábbi tapasztalataink alapján az α -ketoészterek hidrogénezésében jól működő 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátorokat (E4759, E40655) vizsgáltuk a MGDMA aszimmetrikus redukciója során, módosítóként pedig cinkonidint és cinkonint használtunk. Az alkalmazott oldószeresek közül etanolban és toluolban közepes (cinkonidin: 66 %, cinkonin: 25 %) enantioszelektivitással nyertük a kívánt izomert, ecetsavban viszont, az α -ketoészterekhez hasonlóan, igen jó eredményt értünk el a légköri nyomáson végrehajtott reakciók esetén (14. táblázat).

14. táblázat *A MGDMA enantioszelektív hidrogénezése légköri hidrogénnyomáson, ecetsavban különböző módosítók jelenlétében 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátorokon*

Sor	Szubsztrát (mmol)	Katalizátor	Módosító	ee (%)
1	2,28	E4759 ^a	CD	93
2	2,28	E4759 ^a	CN	88
3	2,28	E40655	CD	96
4	2,28	E40655	CN	88
5	11,4	E40655	CD	93
6	22,8	E40655	CD	93

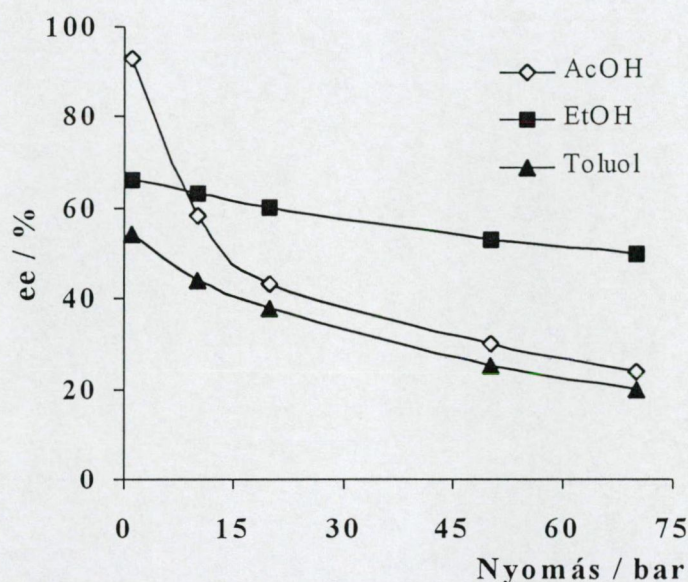
^a A méréseket a katalizátor redukzív hőkezelése előzte meg.

A táblázat adataiból látható, hogy enyhe reakciókörülmények (1 bar hidrogénnyomás) alkalmazása mellett az általunk használt 5 % Pt/Al₂O₃-katalizátorokkal, cinkonidin jelenlétében az (*R*)-izomert 96 % (14. táblázat 3. sor), cinkonin esetén pedig az (*S*)-izomert 88 % (14. táblázat 2. és 4. sor) enantioszelektivitással tudtuk előállítani.

Mivel az etil-piruvát hidrogénezésekor a nyomás növelése az enantioszelektivitás emelkedését okozta, célszerűnek látszott megvizsgálni az

effektust a MGDMA esetén is. A három oldószerrel eltérő nyomáson kapott szelektivitásokat az 24. ábrán mutatjuk be.

Ellentétben az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezése során tapasztaltakkal, ebben az esetben a nyomás növelése oldószertől függetlenül kedvezőtlenül befolyásolta az enantioszelektivitást. Ecetsav és toluol esetén a csökkenés jelentősebb, mint etanol esetén, ahol kisebb mértékű eltérést tapasztaltunk.



24. ábra A nyomás hatása a MGDMA cinkonidinnel módosított Pt-katalizátorokon lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezési reakciójára különböző oldószerekben

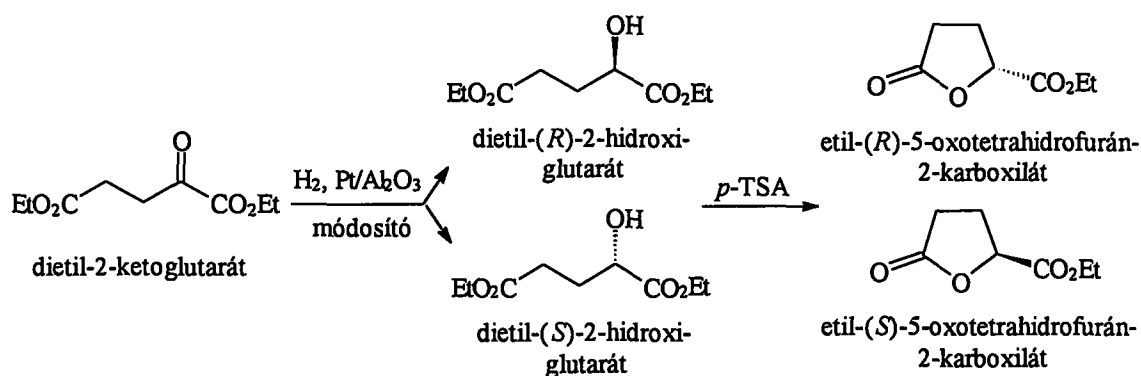
Tekintettel a királis termék szintenként való felhasználásának lehetőségére és jelentőségére, elvégeztük a reakciót nagyobb mennyiségű szubsztrát alkalmazásával, melynek eredményét a 14. táblázat 5. és 6. sora tartalmazza. A reakcióelegy hidrogénezés utáni feldolgozása a következő módon történt: NaOH oldattal semlegesítettük az ecetsavat, amit a dietil-éterrel végzett extrakció követett. A szerves fázis bepárlása és desztillációval történő tisztítása után az (*R*)-izomert 99,9 % kémia-, és 93 % optikai tisztasággal sikerült előállítanunk egyszerű méretnövelés után, további optimalizálás nélkül.

A metilglioxál-1,1-dimetil-acetál enantioszelektív hidrogénezését tehát enyhe reakciókörülmények között, magas enantioszelektivitással (96 %) sikerült

megvalósítanunk cinkonidinnel módosított hordozós platinakatalizátorral, és egyben az első kísérleti bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a konjugált kettőskötés-rendszer nem feltétele a magas enantioszelektivitásnak. A kiindulási anyag mennyiségének tízszeresére növelése csupán 3 % enantioszelektivitás csökkenést eredményezett, ami igen kedvező a későbbi, preparatív célokra történő felhasználás szempontjából.

4.3.2. Az etil-5-oxotetrahidrofurán-2-karboxilátok aszimmetrikus szintézise

Az alkil-5-oxotetrahidrofurán-2-karboxilátok szerves kémiai szintézisekben gyakran alkalmazott szinton molekulák, illetve szabad sav formában is használatosak, mint királis származékképzők királis alkoholok elválasztása során. Ezen vegyület előállítása megoldható optikailag tiszta glutaminsavból kiindulva, de létezik aszimmetrikus eljárás is, ekkor enzimatisz rezolválással a *racém* alkil-5-oxotetrahidrofurán-2-karboxilátból kiindulva, vagy pedig a dialkil-2-ketoglutarát bioredukciójával jutunk el a kívánt termékig [111]. Az enzimatisz módszer igen szelektív (94-98 %), de a konverzió nagyon alacsony (nem éri el az 50 %-ot), a bioredukció alkalmazása esetén pedig csak a (*S*)-izomer szintézise valósítható meg magas enantioszelektivitással (96-99 %). Mivel a kámforral módosított Raney-Ni-katalizátorral végrehajtott heterogén eljárás sem szolgáltatta megfelelő mennyiségben az egyik izomert [124], legjobb tudomásunk szerint a 2-ketoglutársav-származékok aszimmetrikus redukciójára nincs hatékony és egyszerű módszer.



25. ábra Az etil-5-oxotetrahidrofurán-2-karboxilát aszimmetrikus szintézisének reakciósémája

Célszerűnek látszott az α -ketoészterek aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában hatékonyan működő cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátorok alkalmazása az etil-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilát dietil-2-ketoglutarátból (KGDEÉ) kiinduló szintézisének megvalósítására (25. ábra). A reakció kivitelezéséhez kétféle 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátort (E4759, Johnson Matthey 94, a továbbiakban JMC94) próbáltunk, módosítóként pedig cinkonidint, cinkonint és 9-*O*-metoxi-10,11-dihidrocinkonidint alkalmaztunk. A kezdeti vizsgálatokhoz az etil-piruvát hidrogénezési reakciójában leggyakrabban alkalmazott oldószereket, a toluolt, az ecetsavat és az etanolt használtuk. A hidrogénezést követően a gyűrűzárási reakció lejátszódása érdekében a hidroxiesztert *p*-toluol-szulfonsav (*p*-TSA) jelenlétében ecetsavban refluxáltuk (sem racemizációt, sem pedig inverziót nem tapasztaltunk). A légköri hidrogénnyomáson kapott eredményeket a 15. táblázatban foglaltuk össze.

15. táblázat *A KGDEÉ aszimmetrikus hidrogénezése során kapott enantioszelektivitások 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátorokon, különböző oldószerek és módosítók jelenlétében, légköri hidrogénnyomáson*

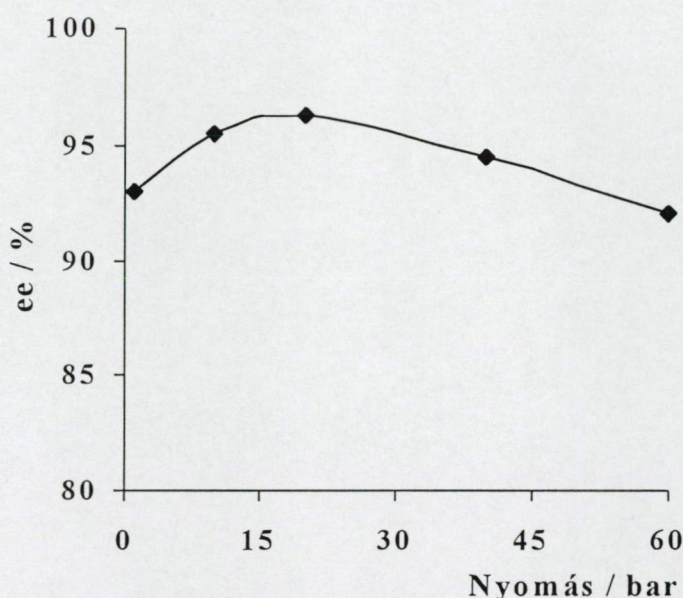
Katalizátor	Oldószer	Módosító	ee (%)
E4759 ^a	Toluol	CD	81
E4759 ^a	Toluol	CN	76
E4759 ^a	Toluol	MeOHCD	80
E4759 ^a	AcOH	CD	90
E4759 ^a	AcOH	CN	83
E4759 ^a	AcOH	MeOHCD	93
E4759 ^a	EtOH	CD	52
JMC94	AcOH	CD	90
JMC94	AcOH	CN	82
JMC94	AcOH	MeOHCD	93

^a A méréseket a katalizátor redukív hőkezelése előzte meg.

Megállapítottuk, hogy mindkét katalizátor esetén a három oldószer közül az ecetsav bizonyult a legjobbnak, bár toluolban viszonylag magas (76-81 %) enantioszelektivitást értünk el mindkét izomer esetén. Az etanolban kapott eredmény

azonban elmarad az előző két oldószerben mérthez képest. A táblázat adataiból látható, hogy ecetsavban, MeOHCD jelenlétében, már enyhe reakciókörülmények alkalmazása esetén is igen magas enantioszelektivitással (93 %) tudtuk az etil-(*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilát szintézisét megvalósítani.

A metilglioxál-1,1-dimetil-acetál hidrogénezési reakciójához hasonlóan ebben az esetben is megvizsgáltuk, hogy a hidrogénnyomás növelésével hogyan változik az enantioszelektivitás. Az eredményeket a 26. ábrán mutatjuk be.



26. ábra A nyomás hatása az KGDEÉ MeOHCD-nel módosított 5 % Pt/Al₂O₃ katalizátoron lejátszódó enantioszelektív hidrogénezési reakciójára (ACOH)

A görbéből látható, hogy az (*R*)-izomer mennyisége kismértékben növekedett a nyomás növelésével, 93 %-ról 96 %-ra emelkedett. A maximumot 20 bar nyomásnál értük el, majd – az etil-piruvát hidrogénezésekor tapasztalt nyomásfüggéssel ellentétben – a hidrogénnyomás további növelése az enantioszelektivitás csökkenését eredményezte.

A termék gyakorlati jelentőségét és továbbalakítási lehetőségét figyelembe véve próbálkoztunk nagyobb mennyiségben történő előállításával. A hidrogénezést 1,5 g (7,42 mmol) dietil-2-ketoglutarátból kiindulva végeztük el 20 bar nyomáson,

majd a redukciót követő ciklizáció, és a termékelegy tisztítása után 80 % hozammal és 94 % enantioszelektivitással kaptuk az etil-(*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilátot.

A cinkona alkaloiddal módosított Pt/Al₂O₃-katalizátor rendszer hatékonynak bizonyult a dietil-2-ketoglutarát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában. Elsőként sikerült magas enantioszelektivitással (96 %) megvalósítanunk az etil-(*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilát heterogén katalitikus szintézisét. A célvegyület gyakorlati jelentőségét figyelembe véve kedvező, hogy a kiindulási anyag mennyiségének növelése csak kismértékű enantioszelektivitás csökkenéshez vezetett.

5. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

5.1. Új immobilizált cinkonidin-tartalmú, agyagásvány-hordozós katalizátorok előállítása, jellemzése és vizsgálatuk enantioszelektív hidrogénezési reakcióban

5.1.1. Különböző módszerekkel cinkonidinnel módosított 5 % Pt-, Pd- és Rh-tartalmú K-10 montmorillonit hordozós katalizátorokat állítottunk elő. Kimutattuk, hogy a fém a hordozó felületén, míg a cinkonidin kisebb részben a rétegek között, nagyobb mennyiségben pedig a külső felülethez rögzítve helyezkedett el.

5.1.2. Megállapítottuk, hogy a katalizátor felületén nagyobb mennyiségű módosító rögzíthető sav-bázis reakcióval, mint ioncserével. Az utóbbi módszer hátrány az, hogy a redukció során felszabaduló HCl a fémszemcsék aggregációját, tehát a részecskeméret növekedését okozta, amely az alkalmazás szempontjából előnytelennek bizonyult.

5.1.3. A termoanalitikai mérések adatai alapján kimutattuk, hogy az általunk használt Aldrich-típusú K-10 ún. "nem ideális" montmorillonit, amely nagyobb részben kvarcszerű anyagokból tevődött össze és a lamellás szerkezetű egységek (kaolinit, montmorillonit) mennyisége kevés volt. Megállapításunkat a ^{29}Si MAS NMR spektroszkópiai vizsgálatok is igazolták.

5.1.4. A katalizátorok, illetve az előállítási módszerek hatásának vizsgálatára az etil-piruvát aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját választottuk. Megállapítottuk, hogy reakcióban csak a Pt- és Rh-tartalmú katalizátorok voltak aktívak. A legjobb katalitikus tulajdonságokkal a Pt/K10 (CD)_{II} rendelkezett, amely az ismételt reakciók során veszített ugyan aktivitásából és szelektivitásából, de még a negyedik reakcióban is kielégítően stabilisnak bizonyult.

5.1.5. Az előző tapasztalatok alapján más, nagyobb ioncsere-kapacitású agyagásványokat is alkalmaztunk hordozóként. A 3 % platínát tartalmazó Laponit-RD- és Bentolit-H-hordozós katalizátorok aktívak voltak az etil-piruvát

hidrogénezési reakciójában, bár szelektivitásuk alacsonyabb volt, mint a Pt/K10 (CD)_{II} esetén tapasztalt. Ezzel szemben a királisan módosított 3 % Pt_H/Bentolit-H katalizátor igen stabilisnak bizonyult a reakció körülményei között, hiszen még az ötödik reakcióban is változatlan aktivitással és szelektivitással működött. Ez a kísérleti tény lehetővé tette azt, hogy az irodalomban jelenleg is vitatott mechanizmus-elképzelések egyikét igazoljuk. Eredményeink a "módosított katalizátort" feltételező mechanizmust támasztják alá.

5.2. Az ultrahangos besugárzás hatása α -ketoészterek enantioszelektív hidrogénezési reakciójára

5.2.1. Eljárást dolgoztunk ki az α -ketoészterek cinkona alkaloidokkal módosított Pt/Al₂O₃-katalizátoron lejátszódó aszimmetrikus hidrogénezésének ultrahangos besugárzással történő módosítására, mellyel az enantioszelektivitás és a reakciósebesség növekedését értük el.

5.2.2. A kidolgozott módszer optimalizálása során különböző típusú ultrahangforrások tanulmányozásakor az ultrahangos tisztítókádat találtuk hatékonyabbnak a bemerülő szondareaktorral szemben.

5.2.3. Megvizsgáltuk az ultrahangforrás frekvenciájának hatását is. Megállapítottuk, hogy optimális aktiválás, azaz a legnagyobb mértékű enantioszelektivitás növekedés 20 kHz frekvencián érhető el. A frekvencia, tehát a közölt energia további növelése az enantioszelektivitás csökkenését eredményezte. Ezt azzal magyaráztuk, hogy a nagyobb energiaközlés a részecskeméret nagyobb mértékű csökkenését okozta.

5.2.4. Az általunk optimálisnak talált frekvencián (20 kHz) tanulmányoztuk a besugárzási időnek a reakciók lejátszódására gyakorolt hatását. Kimutattuk, hogy az ultrahangos előkezelés idejének növelésével az enantioszelektivitás maximumgörbe szerint változik, amelyet az előző ponthoz hasonlóan a részecskeméret túlzott csökkenésével értelmetztünk.

5.2.5. Az elektronmikroszkópiás vizsgálatok eredményei alapján megállapítottuk, hogy az ultrahangos besugárzás hatására az átlagos fémrészecske-méret folyamatosan csökken és egyúttal eloszlása homogénebbé is válik.

5.2.6. UV-VIS spektroszkópia segítségével kimutattuk, hogy a besugárzás hatására a módosító koncentrációja a rendszer folyadékfázisában a szonikálási idő növelésével folyamatosan csökken. Következésképpen az ultrahangos előkezelés növeli a katalizátor felületén levő cinkona alkaloid mennyiségét. 30 perces szonikálási idő után azonban a CD koncentrációja már jelentősen nem csökken, amit a katalizátorfelület módosítóval történő telítődésével magyaráztunk. Kimutattuk továbbá azt, hogy az ultrahangos előkezelés során a módosító jelenléte nélkülözhetetlen.

5.2.7. Az ultrahangos előkezelés hatására az irodalomban található, heterogén katalitikus rendszerben eddig elért legmagasabb enantioszelektivitással valósítottuk meg az etil-piruvát (ee: 98 %), az etil-benzoilformát (ee: 92 %), és az etil-4-fenil-2-oxobutirát (ee: 96 %) aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját. Figyelembe véve az elért szelektivitás-értékeket a módszer alkalmas lehet ipari alkalmazásokban is.

5.3. Az enantioszelektív hidrogénezésben használt reaktánsok

5.3.1. Két trifluormetil-származék, az α,α,α -trifluoracetofenon és a 3-fenil-1,1,1-trifluoraceton enantioszelektív hidrogénezési reakciója során megállapítottuk, hogy a CF_3 -szomszédcsoport jelenléte önmagában nem elegendő az észterfunkció helyettesítésére, a magasabb enantioszelektivitás eléréséhez a fenil- és a CF_3 -csoport együttes jelenléte szükséges.

5.3.2. Igen magas enantioszelektivitással (97 %) valósítottuk meg a szerves kémiai szintézisekben fontos szinten, a metilglioxál-1,1-dimetil-acetál aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját cinkonidinnel módosított 5 % $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalizátorral,

ecetsav jelenlétében, igen enyhe reakciókörülmények alkalmazása mellett (1 bar hidrogénnyomás). Ezzel, az eljárás szintetikus jelentősége mellett, az első kísérleti bizonyítékot szolgáltatott arra nézve, hogy a konjugált kettőskötés-rendszer nem feltétele a hordozós platinakatalizátorral cinkonidin jelenlétében elérhető magas enantioszelektivitásnak.

5.3.3. Új, hatékony eljárást dolgoztunk ki a királis etil-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilát (amely vegyület szerves kémiai szintézisekben használt szinton) aszimmetrikus szintézisére, melyet a dietil-2-ketoglutarát cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátor jelenlétében végrehajtott heterogén katalitikus hidrogénezésével valósítottunk meg. A reakció során 96 %-os enantioszelektivitással sikerült az etil-(*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilátot előállítanunk.

6. IRODALOMJEGYZÉK

1. Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 36 (1963) 21.
2. Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* (1979) 1118 (Chem. Abstr. 91 (1979) 192483h).
3. A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. Inoue, T. Osawa, S. Fujii, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1991) 795.
4. H.U. Blaser, H.P. Jalett, J. Wiehl, *J. Mol. Catal.* 68 (1991) 215.
5. B. Török, K. Felföldi, G. Szakonyi, M. Bartók, *Ultrasonics Sonochem.* 4 (1997) 301.
6. E. Erlenmeyer, H. Erlenmeyer, *Biochem. Zeitschr.* 233 (1922) 52.
7. G.M. Schwab, L. Rudolph, *Naturwiss.* 20 (1932) 363.
8. G.M. Schwab, F. Rost, L. Rudolph, *Kolloid-Zeitschrift* 68 (1934) 157.
9. S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fuji, *Nature* 178 (1956) 323.
10. S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fuji, S. Sakurai, *Nippon Kagaku Zasshi* 77 (1956) 134.
11. S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fuji, *Nippon Kagaku Zasshi* 78 (1957) 886.
12. T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *Rikagaku Kenkyusho Hokoku* 34 (1958) 134, 143.
13. D. Lipkin, T.D. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 61 (1939) 3295, 3297.
14. Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 16 (1941) 367.
15. Y. Izumi, *Adv. Cat.* 32 (1983) 215.
16. S. Tsuboyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 35 (1962) 1004.
17. A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. Inoue, S. Abe, T. Osawa, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 67 (1994) 2473.
18. T. Harada, T. Osawa, *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Eds.: G. Jannes, V. Dubois) Plenum Press, New York (1995) 83.
19. T. Osawa, A. Tai, Y. Imachi, S. Takasaki, *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Eds.: G. Jannes, V. Dubois), Plenum Press, New York (1995) 75.
20. A. Tai, T. Harada, *Taylorred Metal Catalysts* (Ed.: Y. Iwasawa), D. Reidel, Dordrecht (1986) 265.
21. E.I. Klabunovskij, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* (1984) 505.
22. W.M.H. Sachtler, *Catalysis in Organic Reactions* (Ed.: L. Augustine), *Chem. Ind.* 22 (1985) 189.
23. G. Webb, P.B. Wells, *Catal. Today* 12 (1992) 319.
24. T. Osawa, T. Harada, O. Takayasu, *Topics in Catal.* 13 (2000) 155.
25. M.A. Keane, G. Webb, *J. Mol. Catal.* 73 (1992) 91.
26. H.U. Blaser, H.P. Jalett, M. Müller, M. Studer, *Catal. Today* 37 (1997) 441.
27. A. Baiker, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 115 (1997) 473.
28. A. Baiker, H.U. Blaser, *Handbook of Heterogeneous Catalysis* (Eds.: G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp), New York Wiley-VHC, Vol. 5 (1997) 2422.
29. T. Mallat, A. Baiker, *Appl. Catal. A: General* 200 (2000) 3.
30. A. Baiker, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 163 (2000) 205.
31. P.B. Wells, R.P.K. Wells, *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Eds.: D.E. de Vos, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs) Wiley-VCH, Chp. 6 (2000) 129.
32. H.U. Blaser, H.P. Jalett, D.M. Monti, J.F. Reber, J.T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 41 (1988) 153.
33. H.U. Blaser, M. Müller, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 59 (1991) 73.
34. J.T. Wehrli, A. Baiker, D.M. Monti, H.U. Blaser, *J. Mol. Catal.* 49 (1989) 195.
35. J.T. Wehrli, A. Baiker, D.M. Monti, H.U. Blaser, H.P. Jalett, *J. Mol. Catal.* 57 (1989) 245.

36. J.T. Wehrli, A. Baiker, D.M. Monti, H.U. Blaser, *J. Mol. Catal.* 61 (1990) 207.
37. I.M. Sutherland, A. Ibbotson, R.B. Moyes, P.B. Wells, *J. Catal.* 125 (1990) 77.
38. P.A. Meheux, A. Ibbotson, P.B. Wells, *J. Catal.* 128 (1991) 387.
39. W. Reschetilowski, U. Böhmer, J. Wiehl, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 84 (1994) 2021.
40. W. Reschetilowski, U. Böhmer, J. Wiehl, *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Eds.: G. Jannes, V. Dubois), Plenum Press, New York (1995) 111.
41. Y. Nitta, Y. Ueda, T. Imanaka, *Chem. Lett.* (1994) 1095.
42. H.U. Blaser, S.K. Boyer, U. Pittelkow, *Tetrahedron: Asymmetry* 2 (1991) 721.
43. K. Borszéký, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* 41 (1996) 199.
44. H.U. Blaser, M. Müller, *Abstracts, Europacat-1*, Montpellier (1993) 406.
45. S. Bhaduri, V.S. Darshane, K. Sharma, D. Mukesh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1992) 1738.
46. H. Bönemann, G.A. Braun, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 108 (1996) 2120; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35 (1996) 1992.
47. H. Bönemann, G.A. Braun, *Chem. Eur. J.* 8 (1997) 3.
48. X. Zuo, H. Liu, M. Liu, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 1941.
49. H.U. Blaser, H.P. Jalett, D.M. Monti, A. Baiker, J.T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 10 (1991) 371.
50. H.U. Blaser, H.P. Jalett, D.M. Monti, A. Baiker, J.T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 67 (1991) 147.
51. S.P. Griffiths, P. Johnston, W.A.H. Vermeer, P.B. Wells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1994) 2431.
52. A. Tungler, T. Máthé, T. Tarnai, G. Tóth, J. Kajtár, I. Kolossváry, B. Herényi, R.A. Sheldon, *Tetrahedron: Asymmetry* 6 (1995) 2395.
53. A. Tungler, T. Máthé, K. Fodor, R.A. Sheldon, P. Gallezot, *J. Mol. Catal. A.* 108 (1996) 145.
54. J.L. Margitfalvi, P. Marti, A. Baiker, L. Botz, O. Sticher, *Catal. Lett.* 6 (1990) 281.
55. R. Augustine, S.K. Tanielyan, L.K. Doyle, *Tetrahedron: Asymmetry* 4 (1993) 1803.
56. A. Sauss, K. Zimmermann, O. Gürtler, *Chimiker-Zeitung* 115 (1991) 252.
57. M. Garland, H.U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 7048.
58. K.E. Simons, A. Ibbotson, P.B. Wells, *Catal. Surf. Charact.*, Spec. publ. No. 114, Royal Soc. Chem. (1992) 174.
59. G. Bond, K.E. Simons, A. Ibbotson, P.B. Wells, D.A. Whan, *Catal. Today* 12 (1992) 421.
60. B. Minder, T. Mallat, P. Skrabal, A. Baiker, *Catal. Lett.* 29 (1994) 115.
61. O. Schwalm, J. Weber, J. Margitfalvi, A. Baiker, *J. Mol. Struct.* 297 (1993) 285.
62. W.R. Huck, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* 200 (2001) 171.
63. B. Minder, T. Mallat, K.H. Pickel, K. Steiner, A. Baiker, *Catal. Lett.* 34 (1995) 1.
64. J.L. Margitfalvi, M. Hegedüs, *J. Mol. Catal. A.* 107 (1996) 281.
65. J.L. Margitfalvi, E. Tálas, M. Hegedüs, *Chem. Commun.* (1999) 645.
66. A. Baiker, T. Mallat, B. Minder, O. Schwalm, K.E. Simons, J. Weber, *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Eds.: G. Jannes, V. Dubois), Plenum Press, New York (1995) 95.
67. G. Bond, P.A. Meheux, A. Ibbotson, P.B. Wells, *Catal. Today* 10 (1991) 371.
68. K.E. Simons, P.A. Meheux, S.P. Griffiths, I.M. Sutherland, P. Johnston, P.B. Wells, A.F. Carley, M.K. Rajumon, M.W. Roberts, A. Ibbotson, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 113 (1994) 465.
69. R. Augustine, S.K. Tanielyan, *J. Mol. Catal. A* 112 (1996) 93.
70. O. Schwalm, B. Minder, J. Weber, A. Baiker, *Catal. Lett.* 23 (1994) 271.

71. G.D.H. Dijkstra, R.M. Kellogg, H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 108 (1989) 195.
72. M. Schürch, O. Schwalm, T. Mallat, J. Weber, A. Baiker, *J. Catal.* 169 (1997) 275.
73. T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 12920.
74. M. Bartók, K. Felföldi, Gy. Szöllösi, T. Bartók, *Catal. Lett.* 61 (1999) 1.
75. J.L. Margitfalvi, *J. Catal.* 156 (1995) 175.
76. J.L. Margitfalvi, M. Hegedüs, E. Tfirst, *Tetrahedron: Asymmetry* 7 (1996) 571.
77. B. Minder, T. Mallat, A. Baiker, G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz, *J. Catal.* 154 (1995) 371.
78. G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz, B. Minder, T. Mallat, A. Baiker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1994) 2047.
79. K.E. Simons, G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* 6 (1995) 505.
80. B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz, *J. Catal.* 160 (1996) 261.
81. M. Schürch, T. Heinz, R. Aeschimann, T. Mallat, A. Pfaltz, A. Baiker, *J. Catal.* 173 (1998) 187.
82. B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* 31 (1995) 143.
83. T. Heinz, G. Wang, A. Pfaltz, B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1995) 1421.
84. H.U. Blaser, H.P. Jalett, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 78 (1993) 139.
85. M. Studer, V. Okafor, H.U. Blaser, *Chem. Commun.* (1998) 1053.
86. M. Schürch, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* 176 (1998) 569.
87. G.Z. Wang, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* 8 (1997) 2133.
88. N. Künzle, A. Szabó, M. Schürch, G. Wang, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Commun.* (1998) 1377.
89. M. von Arx, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* 193 (2000) 161.
90. M. Studer, S. Burkhardt, A.F. Indolese, H.U. Blaser, *Chem. Commun.* (2000) 1327.
91. M. Studer, S. Burkhardt, H.U. Blaser, *Chem. Commun.* (1999) 1727.
92. M.A. Margulis, *Ultrasonics* 23 (1985) 157.
93. M.A. Margulis, *Adv. Sonochemistry* 1 (1990) 39.
94. B.E. Noltingk, E.A. Neppiras, *Proc. Phys. Soc. B* 63 (1950) 674.
95. K.S. Suslick, R.E. Cline, D.A. Hammerton, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1956) 5641.
96. T.J. Mason, J.P. Lorimer, *Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester (1988).
97. K.S. Suslick, *Ultrasound, Its Chemical and Biological Effects*, VHC, New York, Weinheim (1988).
98. B. Török, Á. Molnár, *A kémia újabb eredményei: Kémiai átalakítások mikrohullámú és szonokémiai aktiválással.*, Bp. Akadémia Kiadó 82 (1997) 211.
99. J.L. Luche, *Synthetic Organic Sonochemistry*, Plenum Press, New York (1998).
100. T.J. Mason, *Chemistry with Ultrasound (Critical Reports on Applied Chemistry)*, SCI&Elsevier, London, New York, Vol. 28 (1990).
101. J. Lindley, *Chemistry with Ultrasound (Critical Reports on Applied Chemistry)* (Ed.:T.J. Mason) SCI&Elsevier, London, New York, Vol. 28 (1990) 27.
102. J.L. Li, T. Inui, *Appl. Catal. A* 139 (1996) 87.
103. K.S. Suslick, T. Hyeon, M. Fang, A.A. Cichowlas, *Mat. Sci. Eng.* A204 (1995) 186.
104. T. Hyeon, M. Fang, K.S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 5492.
105. C.L. Bianchi, R. Carli, S. Lanzani, D. Lorenzetti, G. Vergani, V. Ragaini, *Ultrasonics Sonochem.* 1 (1994) S47.

106. S. Sato, F. Nozaki, S.J. Zhang, P. Cheng, *Appl. Catal. A* 143 (1996) 271.
107. Y. Goldberg, H. Alper, *J. Mol. Catal.* 88 (1994) 377.
108. Gy. Szöllösi, B. Török, G. Szakonyi, I. Kun, M. Bartók, *Appl. Catal. A* 172 (1998) 225.
109. P. Boudjouk, B.H. Han, *J. Catal.* 79 (1983) 489.
110. S. Nakagawa, T. Sugimura, A. Tai, *Chem. Lett.* (1997) 859.
111. S. Drioli, P. Nitti, G. Pitacco, L. Tossut, E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry* 10 (1999) 2713.
112. P.B. Malla, P. Ravindranathan, S. Komarneni, R. Roy, *Nature* 351 (1991) 555.
113. H.U. Blaser, H.P. Jalett, D.M. Monti, J.F. Reber, J.T. Wehrli (Ed.: M. Guisnet), *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals*, Elsevier, Amsterdam, (1988) 153.
114. D. Guillemot, M. Polisset-Thfoin, J. Fraissard, "Third International Symposium on Supported Reagents in Catalysis", Limerick Ireland, (1997) Book of Abstracts P58.
115. C. Cativiela, F. Figueras, J.M. Fraile, J.I. Garcia, J.A. Mayoral, L.C. Ménorval, E. Pires, *Appl. Catal. A*. 101 (1993) 253.
116. C.N. Rhodes, D.R. Brown, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 88 (1992) 2269.
117. B.K.G. Theng, *The Chemistry of Clay-Organic Reactions*, Halsted Press (a Wileydivision), New York (1974).
118. T. Mallat, M. Bodmer, A. Baiker, *Catal. Lett.* 44 (1997) 95.
119. M. Bodmer, T. Mallat, A. Baiker, *Catalysis of Organic Reactions* (Ed. F. Herkes), Marcel Dekker, New York (1998) p.75.
120. T. Mallat, Z. Bodnar, K. Borszéký, A. Baiker, *J. Catal.* 168 (1997) 183.
121. M. Takahashi, T. Morimoto, K. Achiwa, *Chem. Lett.* (1987) 855.
122. B.T. Cho, Y.S. Chun, *Tetrahedron: Asymmetry* 5 (1994) 1147.
123. C.H. Wong, D.G. Druckhammer, H.M. Sweers, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4028.
124. T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *Rikagaku Kenkyusho Hokoku* 34 (1958) 134, (Chem. Abstr. 54 (1958) 285).

SUMMARY

The major thrust of this work is of dual nature; first to obtain practically useful enantioselectivities by using the cinchona-Pt system and widen the type of substrates. On the other hand, special immobilized cinchona-containing clay-supported metal catalysts were prepared to study the effect of anchored modifier on enantioselectivity of ethyl pyruvate hydrogenation. In this way we could get information concerning the mechanism of the reaction.

1. Preparation, characterization and application of new clay-supported noble metal catalysts containing anchored chiral modifier

1.1. Various immobilized chiral modifier-containing K-10 montmorillonite-supported Pt, Pd and Rh catalysts were prepared. It was pointed out that the metal was mainly deposited on the outer surface, while the modifier is, in part, were located in the interlamellar space, and on the surface.

1.2. The surface acid-base reaction was found to be more effective way to immobilize cinchonidine (CD) onto the K-10. If the catalyst was treated with CD·HCl (ion-exchange), the HCl formed *in situ* substantially changed the original mean metal particle size. In this case significant aggregation was observed.

1.3. The thermoanalytical characterization revealed that our K-10 sample of Aldrich origin shows so-called 'nonideal' montmorillonite characteristics, with the presence of quartz-like materials as major components instead of lamellar structures (montmorillonite, kaolinite). It was in good agreement with the ^{29}Si MAS NMR observation.

1.4. Each catalyst was tested in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate. It was observed that only platinum- and rhodium-containing catalysts were active in

the hydrogenation. For a study of catalyst recycling Pt/K-10 (CD)_{II} catalyst was selected since this sample showed the best catalytic performance. During the reuse both the activity and optical yield gradually decreased, however, the catalyst was still active and enantioselective after the fourth run.

1.5. New Pt based catalysts were prepared using other clays with high ion-exchange capacity as support. The 3% Pt-containing Laponit and Bentolit-H supported catalysts were active in the CD modified asymmetric hydrogenation of ethyl pyruvate, however, the optical yields were lower than those obtained with Pt/K-10(CD)_{II}. The chirally modified 3% Pt_H/Bentolit-H catalyst was found to be very stable in repeated reactions, and neither the conversion nor the optical yield decreased during reuse. The catalyst was still active and enantioselective after the fifth run. Based on these experiments it was concluded that our results support the *modified catalyst* model.

2. Sonochemical enantioselective hydrogenation of α -ketoesters

2.1. The effect of sonochemical pretreatment on the enantioselective hydrogenation of various α -ketoesters over different cinchona modified Pt/Al₂O₃ catalysts was studied. Ultrasonic irradiation was found to be beneficial in improving the optical yields and reaction rates.

2.2. It was pointed out that under heterogeneous conditions the ultrasonic bath was more effective than the immersion probe, which does not significantly affect either the reaction rates or the optical yields.

2.3. The effect of ultrasonic frequency has also been studied. The ultrasonic irradiation of the catalytic system at 20 kHz resulted in the highest enantiomeric excesses. A further increase in frequency (higher than 20 kHz, up to 47 KHz) resulted in decreasing enantioselectivities.

2.4. The effect of insonation time on the optical yields was also determined. The enantiomeric excess vs. insonation time functions pass through maxima for each substrate. It is in good correlation with the previous observation, namely the unnecessarily high-energy input results in worse catalytic performance at least from the point of view of enantioselectivity.

2.5. TEM studies indicated that the ultrasonic irradiation decreased the mean metal particle size of the catalysts. In the same time, the metal particle size distribution became more homogeneous.

2.6. The catalyst-modifier-solvent system was studied by UV-VIS spectroscopy. The increase in insonation time resulted in a continuous decrease in the modifier concentration in the bulk solution. Subsequently, the presonation enhanced the amount of adsorbed modifier on the surface. After a certain time the cinchona concentration became steady indicating that the surface was close to be saturated with modifier. It was also pointed out that the presence of the modifier during the sonochemical irradiation is of principal importance to obtain enhanced optical yields.

2.7. The sonochemical treatment significantly increased the ee values and resulted in excellent enantioselectivities independently of the modifier used. The highest optical yields obtained (ethyl pyruvate: 98%, ethyl benzoyl formate: 92%, ethyl 2-oxo-4-phenylbutyrate: 96%) exceeded those described previously in conventional heterogeneous catalytic systems.

3. New substrates in the Pt-cinchona catalyzed enantioselective hydrogenations

3.1. Enantioselective hydrogenation of α,α,α -trifluoroacetophenone and 1,1,1-trifluoro-phenylacetone revealed that the electron-withdrawing capability of CF_3 group was not enough to obtain high enantiomeric excess, the presence of both phenyl and CF_3 groups were necessary.

3.2. The cinchona-modified Pt/Al₂O₃ catalytic system was found to be effective in the synthesis of a C3 chiral building block; namely in the highly enantioselective hydrogenation of pyruvaldehyde dimethyl acetal. The highest optical yield observed under mild experimental conditions was 96%. Besides, this study provides the first experimental proof that species other than α -ketoacids and α -ketoesters can be hydrogenated with excellent optical yield over cinchona-modified platinum catalysts.

3.3. The cinchona-modified Pt/Al₂O₃ catalytic system was successfully applied in the heterogeneous enantioselective hydrogenation of α -ketoglutaric acid esters providing the first effective direct asymmetric synthesis for chiral ethyl 5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylates (up to 96% ee), which are important chiral building blocks.