

Ph.D. értekezés tézisei

**PROKIRÁLIS KETONOK HETEROGÉN KATALITIKUS
ENANTIOSZELEKTÍV HIDROGÉNEZÉSE**

Balázsik Katalin

Témavezető:
Dr. Bartók Mihály



MTA-SZTE Organikus Katalízis Kutatócsoport

SZTE Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2001

I. ELŐZMÉNYEK, CÉLKITŰZÉSEK

Az optikailag tiszta királis anyagok (gyógyszerek, növényvédőszer, illatanyagok) iránti igény napjainkban fokozatosan növekszik. Ennek legfőbb oka az, hogy egy aszimmetrikus vegyület két enantiomerje 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 hírhedté vált Contergan® nevű gyógyszer hívta fel a figyelmet.

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.

A királis vegyületek előállításának másik, elvileg leggazdaságosabb és legelegánsabb módja az aszimmetrikus szintézis. Ekkor a reakciót egy királis segédanyag jelenlétében hajtjuk végre. Az aszimmetrikus szintézismódszerek lehetnek sztöchiometrikus és katalitikus eljárások. A segédanyag árát általában figyelembe véve az utóbbi módszer a kedvezményezett. A katalitikus reakciók végrehajthatók homogén vagy heterogén fázisban. Bár a homogén katalitikus szintézisek általában igen magas optikai tisztasággal 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.

A gond az, hogy hasonlóan a többi enantioszelektív módszerhez (enzimkatalizált, homogén) ez is szubsztrát-specifikus, vagyis az adott katalizátor/módosító rendszer csak erősen behatárolt szerkezetű kiindulási anyagoknál használható. A két legjobban működő, jelenleg ismert rendszer a borkősavval (és NaBr-dal) módosított Raney-Ni, amellyel β -ketoészterek és β -diketonok aszimmetrikus hidrogénezése, illetve a cinkona alkaloidokkal módosított, hordozós Pt-katalizátorok, melyekkel α -ketoészterek és rokon vegyületek redukciója valósítható meg magas enantioszelektivitással (ee: 94 %, ill. 95 %).

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. 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. Másrészt, vizsgálataink során céljaink között szerepelt a jelenleg is vitatott mechanisztikus kép jobb megismerése, illetve pontosítása is.

II. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A hidrogénezésekhez 5% Pt/Al₂O₃- (Engelhard 40655, Engelhard 4759), illetve általunk előállított K-10-, Bentolit-H-, Laponit-hordozós Pt-, Pd-, Rh-katalizátorokat használtunk.

A katalizátorok vizsgálatára ²⁹Si MAS NMR spektroszkópiát, transzmissziós elektronmikroszkópiát (TEM), röntgendiffrakciót (XRD), és termikus analitikai (TG, DTG, DTA) módszereket használtunk. Az immobilizált cinkonidin tartalmú katalizátorok szerves anyag tartalmának meghatározása pedig CHN-1 magas hőmérsékletű szénanalizátorral történt.

A hidrogénezéseket atmoszférikus, sztatikus reaktorban, illetve nyomás alatt 30 cm³ rozsdamentes acél autoklávban végeztük szobahőmérsékleten (25 °C). A termékek azonosítása HP 5890 GC-HP 5970 MS gázkromatográffal kombinált tömegspektrométerrel történt 50 m hosszú HP-1 kapillárkolonnával. A kvantitatív analízist, valamint a termékek elválasztását királis gázkromatográfiával valósítottuk meg (HP 5890 GC-FID, 30 m hosszú Cyclodex-B és Lipodex-A kolonnák).

Számos esetben a folyadékfázisú előkezelést magas hőmérsékletű redukzív, illetve ultrahangos kezelés előzte meg. Ez utóbbihoz Realsonic (Budapest, Hungary) 40SF (20 kHz, 30W), Donau-Lab-Sonic DLS-310-T (35 kHz, 30W) és Cole-Palmer 8892 (47 kHz, 105W) ultrahangos tisztítót, valamint Sonics&Materials VC50 bemező szondareaktort használtunk.

III. AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

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.
2. Megállapítottuk, hogy a katalizátor felületén nagyobb mennyiségű módosító rögzíthető sav-bázis reakcióval, mint ioncserével. Az utóbbi módszer hátránya az, hogy a redukció során felszabaduló HCl a fémszemcsék aggregációját, tehát a részecskeméret növekedését okozta, amely az alkalmazás szempontjából előnytelennek bizonyult.
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.
4. A katalizátorok, illetve az előállítási módszerek hatásának vizsgálatára az etil-piruvat aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját választottuk. Megállapítottuk, hogy reakcióban csak a Pt- és Rh-tartalmú katalizátorok voltak aktívak. A legjobb katalitikus tulajdonságokkal a Pt/K-10 (CD)_n rendelkezett, amely az ismételt reakciók során veszített ugyan aktivitásából és szelektivitásából, de még a negyedik reakcióban is kielégítően stabilisnak bizonyult.

5. Az előzőekben bemutatott tapasztalatok alapján más, nagyobb ioncsere-kapacitású agyagásványokat is alkalmaztunk hordozóként. A 3 % platinát tartalmazó Laponit-RD- és Bentolit-H-hordozós katalizátorok aktívak voltak az etil-piruvát hidrogénezési reakciójában. A királishan 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 az irodalomban jelenleg is vitatott mechanizmus-elképzelések egyikét, a "módosított katalizátort" feltételező mechanizmust támogatja.
6. 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 mindhárom vizsgált szubsztrát esetén (etil-piruvát, etil-benzoilformát, etil-4-fenil-2-oxobutirát).
7. A kidolgozott módszer optimalizálása során különböző típusú ultrahangforrások tanulmányozásakor az ultrahangos tisztítókatadtaláltak hatékonyabbnak a bemerülő szondareaktorral szemben.
8. Megvizsgáltuk az ultrahangforrás frekvenciájának hatását is. Megállapítottuk, hogy optimális aktiválás, azaz az enantioszelektivitás legnagyobb mértékű növekedése 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 okozza.

9. 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 értelmeztünk.
10. Az elektronmikroszkópiás vizsgálatok eredményei alapján megállapítottuk, hogy az ultrahangos besugárzás hatására az átlagos fémrészecske-méret folyamatosan csökken, és egyúttal eloszlása homogénebbé is válik.
11. 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. További besugárzás után azonban a módosító koncentrációja már jelentősen nem csökken, amit a katalizátorfelület módosítóval történő telítődésével magyaráztunk. Kimutattuk továbbá azt, hogy az ultrahangos előkezelés során a módosító jelenléte nélkülözhetetlen.
12. Az ultrahangos előkezelés hatására az irodalomban található, heterogén katalitikus rendszerben eddig elért legmagasabb enantioszelektivitással valósítottuk meg az etil-piruvát (98 %), az etil-4-fenil-2-oxobutirát (96 %) és az etil-benzoilformát (92 %) aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját. Az elért szelektivitás értékeket figyelembe véve a módszer alkalmas lehet ipari alkalmazásokban is.

13. Két trifluormetil-származék, az α,α,α -trifluoracetofenon és a 3-fenil-1,1,1-trifluoraceton enantioszelektív hidrogénezési reakciója során megállapítottuk, hogy a trifluormetil-szomszédcsoport elektronvonzó képessége önmagában nem elegendő az észterfunkció jelenléte esetén tapasztalt magas enantioszelektivitás eléréséhez, ehhez a fenil- és a CF_3 -csoport együttes jelenléte szükséges.
14. Enyhe reakciókörülmények alkalmazása mellett igen magas enantioszelektivitással (97 %) valósítottuk meg a szerves kémiai szintézisekben fontos szinten, a metilglioxál-1,1-dimetil-acetál aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját. Ezzel, az eljárás szintetikus jelentősége mellett, az első kísérleti bizonyítékot szolgáltatottuk arra nézve, hogy a konjugált kettőskötés-rendszer nem feltétele a hordozós platinakatalizátorral cinkonidin jelenlétében elérhető magas enantioszelektivitásnak.
15. Új, hatékony eljárást dolgoztunk ki a királis etil-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilát (amely vegyület szerves kémiai szintézisekben használt szinten) aszimmetrikus szintézisére, melyet a dietil-2-ketoglutarát cinkona alkaliidokkal módosított platinakatalizátor jelenlétében végrehajtott heterogén katalitikus hidrogénezésével valósítottunk meg. A reakció során az etil-(*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilátot 96 % enantioszelektivitással sikerült előállítanunk.

IV. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA

Az etil-4-fenil-2-oxobutirát, az etil-benzoilformát, a metilglioxál-1,1-dimetil-acetál és az etil-5-oxotetrahidrofuran-2-karboxilát (mindegyik vegyület fontos szinten a gyógyszerkészítések során) enantioszelektív hidrogénezésére kidolgozott módszerek ipari alkalmazása véleményünk szerint megvalósítható. (A metilglioxál-1,1-dimetil-acetál és rokon vegyületek enantioszelektív hidrogénezésére kidolgozott módszert, amely a mi eredményeinkkel egyidőben került publikálásra, a Novartis cég szabadalmaztatta.)

A többi vizsgálat alapkutatás jellegű, közvetlen gyakorlati hasznosításuk jelenleg nem várható. Azonban segítenek közelebb jutni a reakció mechanizmusának megismeréséhez, ami aktívabb és szelektívbb katalizátorok kifejlesztését teszi lehetővé.

V. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények:

1. **Katalin Balázsik, Béla Török, Gerda Szakonyi, Mihály Bartók:**
Enantioselective Hydrogenations over K-10 Montmorillonite Supported Noble Metal Catalysts with Anchored Modifier.
Appl. Catal. A: General **182** (1999) 53.
2. **Katalin Balázsik, Béla Török, Imre Kiricsi, Imre Dékány, Mihály Bartók:**
Characterization of Cinchonidine Doped Montmorillonite Supported Noble Metal Catalysts by Thermoanalytical Methods.
J. Therm. Anal. Cal. **56** (1999) 337.
3. **Béla Török, Katalin Balázsik, István Kun, György Szöllösi, Gerda Szakonyi, Mihály Bartók:**
Homogeneous and Heterogeneous Asymmetric Reactions. Part 13. Clay-Supported Noble Metal Catalysts in Enantioselective Hydrogenations.
Stud. Surf. Sci. Catal. **125** (1999) 515.
4. **Béla Török, Károly Felföldi, Gerda Szakonyi, Katalin Balázsik, Mihály Bartók:**
Enantiodifferentiation in Asymmetric Sonochemical Hydrogenations.
Catal. Lett. **52** (1998) 81.
5. **Béla Török, Katalin Balázsik, György Szöllösi, Károly Felföldi, István Kun, Mihály Bartók:**
Ultrasonics in Heterogeneous Metal Catalysis. Sonochemical Chemo- and Enantioselective Hydrogenations over Supported Platinum Catalysts.
Ultrasonics Sonochem. **6** (1999) 97.
6. **Béla Török, Katalin Balázsik, György Szöllösi, Károly Felföldi, Mihály Bartók:**
Ultrasonics in Asymmetric Syntheses. Sonochemical Enantioselective Hydrogenation of Prochiral C=O Groups over Platinum Catalysts.
Chirality **11** (1999) 470.

7. **Béla Török, Katalin Balázsik, Marianna Török, György Szöllösi, Mihály Bartók:**
Asymmetric Sonochemical Reactions. Enantioselective Hydrogenation of α -Ketoesters over Platinum Catalysts. Proceedings of the 2nd Int. Conf. on Applications of Power Ultrasound in Physical and Chemical Processing, ENSIGC Toulouse, pp. 13-18, 1999.
8. **Béla Török, Katalin Balázsik, Marianna Török, György Szöllösi, Mihály Bartók:**
Asymmetric Sonochemical Reactions. Enantioselective Hydrogenation of α -Ketoesters over Platinum Catalysts. *Ultrasonics Sonochem.* 7 (2000) 151.
9. **Béla Török, Katalin Balázsik, Károly Felföldi, Mihály Bartók:**
Asymmetric Reactions in Sonochemistry. *Ultrasonics Sonochem.* 8 (2001) 191.
10. **Katalin Balázsik, Béla Török, Károly Felföldi, Mihály Bartók:**
Homogeneous and Heterogeneous Asymmetric Reactions. Part 11. Sonochemical Enantioselective Hydrogenation of Trifluoromethyl Ketones over Platinum Catalysts. *Ultrasonics Sonochem.* 5 (1999) 149.
11. **Béla Török, Károly Felföldi, Katalin Balázsik, Mihály Bartók:**
New Synthesis of a Useful C3 Chiral Building Block by a Heterogeneous Method: Enantioselective Hydrogenation of Pyruvaldehyde Dimethyl Acetal over Cinchona Modified Pt/Al₂O₃ Catalysts. *Chem. Commun.* (1999) 1725.
12. **Katalin Balázsik, Kornél Szöri, Károly Felföldi, Béla Török, Mihály Bartók:**
Asymmetric Synthesis of Alkyl 5-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylates by Enantioselective Hydrogenation of Dialkyl 2-Oxoglutarates over Cinchona Modified Pt/Al₂O₃ Catalysts. *Chem. Commun.* (2000) 555.

Egyéb közlemények:

13. **Viktor Chikán, Árpád Molnár, Katalin Balázsik:**
One-Step Synthesis of Methyl Isobutyl Ketone from Aceton and Hydrogen over Cu-on-MgO Catalysts.
J. Catal. **184** (1999) 134.
14. **Béla Török, Katalin Balázsik, Imre Dékány, Mihály Bartók:**
Preparation and Characterization of New Chirally Modified Laponites.
Mol. Cryst. and Liq. Cryst. **341** (2000) 339.
15. **Béla Török, Katalin Balázsik, Károly Felföldi, Mihály Bartók:**
Effect of Coacidic Acidity on the Cinchona-Modified Pt-Catalyzed Enantioselective Hydrogenations.
Stud. Surf. Sci. Catal. **130** (2000) 3381.
16. **Mihály Bartók, Pál Tamás Szabó, Tibor Bartók, György Szöllösi, Katalin Balázsik:**
Identification of New Types of Aluminium Compounds by Electrospray Ionization Mass Spectrometry: Oxonium Cations.
Rapid Commun. Mass Spectrom. **15** (2001) 65.
17. **Mihály Bartók, Béla Török, Katalin Balázsik, Tibor Bartók:**
Heterogeneous Asymmetric Reactions. 23. Enantioselective Hydrogenation of Ethyl Pyruvate over Cinchonine- and α -Isocinchonine-modified Platinum Catalysts.
Catal. Lett. **73** (2001) 127.
18. **Mihály Bartók, György Szöllösi, Katalin Balázsik, Tibor Bartók:**
Heterogeneous Asymmetric Reactions. Part 25. On the Pretreatment and Prehydrogenation of Pt-Alumina Catalyst in the Hydrogenation of Ethyl Pyruvate.
J. Mol. Catal. A: Chem. **3280** (2001) 1.
19. **Mihály Bartók, Katalin Balázsik, György Szöllösi, Tibor Bartók:**
Electrospray Ionization-Mass Spectrometry in Enantioselective Hydrogenation of Ethyl Pyruvate Catalyzed by Dihydrocinchonidine Modified Pt/Al₂O₃ in Acetic Acid.
J. Catal. **204** (2002) (közlésre elfogadva)



Előadások, poszterek:

1. György Szöllösi, Béla Török, Károly Felföldi, Katalin Balázsik, Gerda Szakoyi, Mihály Bartók:
Ultrasonics in Heterogenous Metal Catalysis. Sonochemical Chemo- and Enantioselective Hydrogenation over Platinum Catalysts.
6th International Meeting of the European Society of Sonochemistry, Rostock (Németország), 1998, Book of Abstracts, p 70.
2. **Katalin Balázsik**, Béla Török, György Szöllösi, Gerda Szakonyi, Mihály Bartók:
New Chirally Modified Clays in Enantioselective Heterogeneous Catalysis. Preparation and Application of Montmorillonite Supported Chiral Noble Metals Catalysts.
9th International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis, Southampton (Anglia), 1998, Book of Abstracts, P 82.
3. **Katalin Balázsik**, Mónika Varga, Béla Török, Mihály Bartók:
Characterization of Cinchonidin Doped Montmorillonite Supported Noble Metal Catalyst by DSC, TG, DTG Methods.
7th European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry (ESTAC 7), Balatonfüred, 1998, Book of Abstracts, p 46.
4. **Katalin Balázsik**, Béla Török, Károly Felföldi, Mihály Bartók:
Enantidifferentiation in Sonochemical Hydrogenations. Effect of Ultrasonic Irradiation on Enantioselective Hydrogenation of Ethyl Pyruvate.
4th Pannon International Symposium on Catalysis, Smolenice (Szlovákia), 1998, Book of Abstracts, P 2.
5. Béla Török, **Katalin Balázsik**, Károly Felföldi, György Szöllösi, Kornél Szöri, Mihály Bartók:
Ultrasonics in Asymmetric Syntheses. Sonochemical Enantioselective Hydrogenation of Prochiral C=O Groups over Platinum Catalysts
10th International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD 10), Bécs (Ausztria), 1998, Book of Abstracts, L42.

6. Béla Török, Katalin Balázsik, István Kun, György Szöllösi, Mihály Bartók:
Clay-Supported Noble Metal Catalysts in Enantioselective Hydrogenations.
1st International FEZA Conference, Eger, 1999, Book of Abstracts, O17.
7. Béla Török, Katalin Balázsik, Marianna Török, György Szöllösi, Mihály Bartók, M. Studer and S Neto:
Asymmetric Sonochemical Reactions. Enantioselective Hydrogenation of α -Ketoesters over Platinum Catalysts.
2nd Conference on Application of Power Ultrasound in Physical and Chemical Processing, Toulouse (Franciaország), 1999, Book of Abstracts, O1-1.
8. Béla Török, Katalin Balázsik, Marianna Török, Mihály Bartók:
Ultrasonocally Assisted Enantioselective Hydrogenation of α -Ketoesters over Pt/Al₂O₃ Catalysts.
5th International Congress on Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals, Lyon (Franciaország), 1999, Book of Abstracts, P13.
9. Katalin Balázsik, Béla Török, Károly Felföldi, Mihály Bartók:
Sonochemistry in Asymmetric Reactions.
7th Meeting of the European Society of Sonochemistry, Biarritz-Guéthary (Franciaország), 2000, Book of Abstracts, p 57.

A FOLYÓIRATOK HATÁSTÉNYEZŐINEK (IMPACT FACTOR (i)) JEGYZÉKE

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények:

1. közlemény	i= 1,576
2. közlemény	i= 0,607
3. közlemény	i= 0,513
4. közlemény	i= 1,762
5. közlemény	i= 0,94
6. közlemény	i= 1,603
7. közlemény	-
8. közlemény	i= 0,94
9. közlemény	i= 0,94
10. közlemény	i= 0,94
11. közlemény	i= 3,695
12. közlemény	i= 3,695

$$\Sigma i = 17,211$$

Egyéb közlemények:

13. közlemény	i= 3,03
14. közlemény	i= 0,855
15. közlemény	i= 0,513
16. közlemény	i= 2,184
17. közlemény	i= 1,762
18. közlemény	i= 1,659
19. közlemény	i= 3,03

$$\Sigma i = 13,033$$