

# **Ketonok heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezése cinkona alkaloidok jelenlétében**

Ph.D. értekezés tézisei

**Szőri Kornél**

Témavezető: Dr. Bartók Mihály

MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

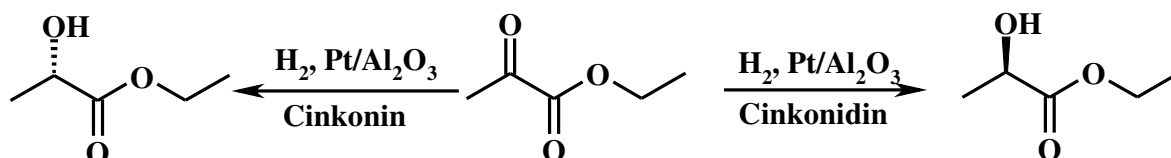
Kémia Doktori Iskola  
Szegedi Tudományegyetem

Szeged

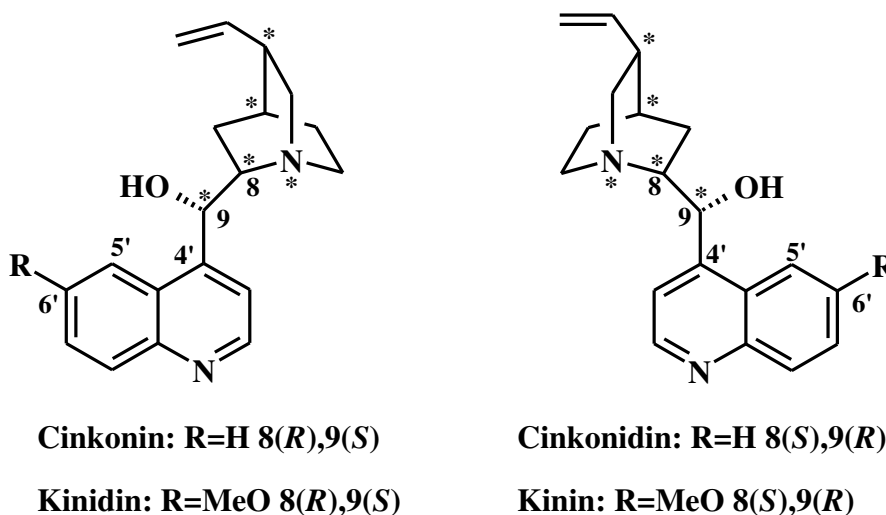
2010

## 1. Bevezetés

Mivel a királis anyagok optikailag tiszta izomerei biológiai rendszerekben különbözően viselkedhetnek, a gyógyszer-, az illatszer- és a növényvédőszeriparban követelménnyé vált az optikailag tiszta formák külön vizsgálata, lehetőség szerint használata. Emiatt előtérbe került gazdaságos és környezetbarát szintézisük megoldásának problémája. A számtalan lehetőség közül a királis katalízis azért tűnik ideálisnak, mert csak ebben az esetben van lehetőség a sztöchiometrikus mennyiségnél lényegesen kevesebb optikailag tiszta királis segédanyag használatára. Ezen témakör fontos reprezentánsa az Orito reakció, ami az  $\alpha$  helyzetben funkcionáliszt ketonok cinkona alkaloidokkal módosított platina katalizátorokon történő enantioszelektív hidrogénezése.



1. ábra: Az Orito reakció



2. ábra: A cinkona alkaloidok szerkezete

Annak ellenére, hogy Orito már a kezdeteknél rámutatott, hogy  $\alpha$ -ketoészterek szélesebb körének hidrogénezése lehetséges ezzel a katalizátor rendszerrel, igen sokáig az egyetlen használt szubsztrát az etil-piruvát volt.

Ezért célul tűztük ki a katalizátor rendszer használhatósági körének bővítését, új, lehetőleg szintetikusan hasznos szubsztrátok keresését, és ezáltal a reakciómechanizmus jobb megismerését.

## 2. Kísérletek

A felhasznált reaktánsok egy része kereskedelmi forgalomban kapható, a többi szubsztrát szintézisét az irodalomból ismert módszerekkel valósítottuk meg. A hidrogénezéseket üveg reaktorban légköri nyomáson, illetve nyomás alatt 30 ml-es saválló acél autoklávban végeztük. A katalizátor és az oldószer adott mennyiségét bemértük a reaktorba, kiöblítettük, majd mágneses keverés mellett 30 percen keresztül előhidrogéneztük, majd beadagoltuk a hidrogénezendő szubsztrátot, és a módosítót. A hidrogén fogyást követtük, mintákat vettünk adott időközönként. A reakciók végén a katalizátort kiszűrtük, és a mintákat analizáltuk.

A reakciótermékeket tömegspektrometriával, illetve NMR mérésekkel azonosítottuk. Konfigurációjuk meghatározásához optikai forgató képességüket, vagy ismert konfigurációjú tiszta anyagokkal való összehasonlítást használtunk. A kvantitatív analízis, a konverzió és az enantiomer és diasztereomer felesleg (e.e. ( $R$ ) =  $100 \cdot ([R] - [S]) / ([R] + [S])$ ), d.e. (*eritro*) =  $100 \cdot ([\text{eritro}] - [\text{treo}]) / ([\text{eritro}] + [\text{treo}])$  ahol  $[R]$  az ( $R$ ) enantiomer,  $[S]$  pedig az ( $S$ ) enantiomer koncentrációja) meghatározása királis gázkromatográfiával történt.

### 3. Új tudományos eredmények

*Az  $\alpha$ -oxokarbonsavészterek szerkezet-szelektívitás összefüggésének vizsgálata [1,2]*

**I.** Az  $\alpha$ -oxokarbonsavészterek szerkezetének hatását vizsgálva az Orito reakcióban elérhető szelektivitásra, a piroszőlősav metil-, etil-, izopropil-, izobutil-, *terc*-butil-, és neopentilészterének, illetve piroszőlősav, 3-metil-2-oxobutánsav, 4-metil-2-oxopentánsav, 2,2-dimetil-2-oxobutánsav, fenilglioxilsav és 4-fenil-2-oxobutánsav etilészterének hidrogénezését vizsgáltuk. Azonos reakciókörülmények között tapasztalataink szerint az észtercsoport növelése kevésbé rontja a szelektivitást és a reakciósebességet mint a karbonsav rész alkil csoportjának növelése.

**II.** A reakciókörülményeket optimalizálva a piroszőlősav különböző észterei esetén minden esetben sikerült 90%-nál magasabb enantiomer felesleggel előállítani a megfelelő (*R*) alkoholt cinkonidin módosítóval, míg az (*S*) alkoholokat közel 90%-os felesleggel cinkoninnel. A karbonsav rész növelésekor erélyesebb körülmények között sikerült hasonlóan magas szelektivitásokat elérnünk, egyedül a 2-oxo-3,3-dimetil-butánsav etilészter esetében maradt a szelektivitás 80% körüli.

**III.** Rámutattunk, hogy az Orito reakció általánosan használható preparatív eljárás az  $\alpha$ -oxokarbonsavészterek enantioszelektív redukciójára.

*A fenilglioxilsav észterinek hidrogénezése [3]*

**IV.** Fenilglioxilsav metil-, ciklohexil-, adamantil-, 1- és 2-naftil-, illetve 2-dekahidronaftilészterének hidrogénezését végeztük el toluol és ecetsav oldószerekben. Azonos körülmények között a hidrogénezés sebessége nagyobb toluolban mint ecetsavban. A 2-naftil észter kivételével az elért enantiomer felesleg 80% körüli volt,

tehát még ezen kiterjed csoportok sem zavarják a megfelelő átmeneti komplex kialakulását, azaz a jó enantioszelektivitást.

**V.**  $\beta$ -Izocinkonin módosító jelenlétében elvégzett hidrogénezések esetén toluolban a cinkoninre és származékaira jellemző (*S*) alkohol helyett (*R*) alkohol keletkezett. Tehát a  $\beta$ -izocinkonin hatására fellépő váratlan inverzió  $\alpha$ -oxokarbonsavészterek általános jellemzője, nem korlátozódik a piroszőlősav etilészterre.

#### *Szteránvázat tartalmazó $\alpha$ -oxokarbonsav származékok hidrogénezése [4]*

**VI.** A piroszőlősav  $5\alpha$ -kolesztán- $3\beta$  észter, fenilglioxilsav  $5\alpha$ -kolesztán- $3\beta$  észter, 3-fenilglioxil-litokólsav metil észter,  $3\alpha$ -acetoxi-23-oxo- $5\beta$ -kolán-24 metil észter hidrogénezését vizsgáltuk. Módosító távollétében a molekulában található kiralitáscentrumok ellenére racém hidrogénezést tapasztaltunk. Módosító jelenlétében a csoporton belüli diasztereoselektivitás és a hidrogénezés sebessége párhuzamosan változott, legtöbb esetben jó, 40-60% közötti diasztereoselektivitásokat tapasztaltunk, egyedül a 3-fenilglioxil-litokólsav metil észter esetében volt gyenge a szelektivitás, ahol valószínűleg a szteránváz konformációja nagyon megnehezítette a molekula adszorpcióját a fém felületen.

#### *A 2-oxopentándisav hidrogénezése [5]*

**VII.** Az 5-oxotetrahidrofurán-2-karbonsav, mely mint származékképző reagens és rezolváló ágens hasznos királis segédanyag, aszimmetrikus szintézisére ismert eljárások több lépésben adják a kívánt terméket. A 2-oxopentándisav hidrogénezésekor a keletkező hidroxidiszav spontán ciklizációjával, egy lépésben sikerült megvalósítanunk előállítását.

**VIII.** Optimalizált körülmények között, vizes oldatban jó, 92 %-os enantiomer felesleget sikerült elérnünk. Mely eredmény nem csak azért figyelemreméltó, mert a

legmagasabb enantiomer felesleg érték ketokarbonsavak heterogén hidrogénezésére az irodalomban, hanem a környezetvédelmi szempontból előnyös víz oldószer miatt is, így ezen szintetikusán hasznos molekula előállítására új, a meglévőkkel versenyképes eljárást sikerült kifejlesztenünk.

#### *Az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezése [6]*

**IX.** Az etil-2-fluor-3-oxobutanoát hidrogénezése során spontán dinamikus kinetikus rezolválást tapasztaltunk. A kiindulási anyag (*S*)-izomerje lényegesen gyorsabban hidrogéneződik mint az (*R*), mivel a két enantiomer spontán racemizációja gyorsabb a hidrogéneződésnél, a reakció végtermékében főleg az (*S*) izomerből képződő (2*S*,3*R*)-2-fluor-3-hidroxi-butánsav etilészter jelenik meg. Azaz a lehetséges négy sztereoizomerből csak egy keletkezik főtermékként. Optimalizált körülmények között, ecetsav és tetrahydrofuran 5:1 arányú elegyében 82% enantiomer felesleget sikerült elérnünk, 95% kemoszelektivitás és 98% diasztereomer felesleg mellett.

**X.** Ez az első olyan kísérleti megfigyelés mely valószínűsíti, hogy az Orito reakcióban egy  $\alpha$  helyzetű fluor szubsztituens is képes aktiválni az oxocsoportot.

#### *A 2-fluorciklohexanon hidrogénezése [7]*

**XI.** Mivel az etil-2-fluor-3-oxobutanoát esetében a karbonsavészter rész is okozhatja a molekula kölcsönhatását a módosítóval, ezáltal a szelektív hidrogéneződést, megvizsgáltuk a 2-fluorciklohexanon viselkedését az Orito reakcióban. Ez esetben is azt tapasztaltuk, hogy a kiindulási anyag (*S*) izomere reagál gyorsabban, jó enantioszelektivitással adva a (1*R*,2*S*)-2-fluorciklohexanolt. A jó szelektiváshoz szükséges ecetsavas környezetben a kiindulási anyag racemizációját nem tudtuk kiváltani, így kinetikus rezolválást tapasztalhattunk. Optimalizált körülmények között közel 80% diasztereomer felesleg mellett 59% enantiomer felesleget sikerült elérnünk

**XII.** Ezen eredmények bizonyítják, hogy egy fluor szubsztituens is képes aktiválni a ketont az Orito reakció körülményei között.

#### 4. A doktori értékezéshez kapcsolódó publikációk

[1] **Szóri K.**, Sutyinszki M., Felföldi K., Bartók M.: Heterogeneous asymmetric reactions Part 28. Efficient and practical method for the preparation of (*R*)- and (*S*)- $\alpha$ -hydroxy esters by the enantioselective heterogeneous catalytic hydrogenation of  $\alpha$ -ketoesters *Appl. Catal. A Gen.* **237** (2002) 275–280.

**IF.: 1,915**

[2] **Szóri K.**, Török B., Felföldi K., Bartók M.: Enantioselective Hydrogenation of  $\alpha$ -ketoesters over a Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst. Effect of steric constraints on the Enantioselection. *Catalysis of Organic Reactions* (Ed. M.E. Ford), 2000, Marcel Dekker, Inc., Basel, p.489-495.

**IF.: -**

[3] **Szóri K.**, Balázsik K., Felföldi K., Bartók M.: Study of enantioselective hydrogenation of bulky esters of phenylglyoxylic acid on Pt-CD and Pt- $\beta$ -ICN chiral catalysts: Steric effect of ester groups and inversion of enantioselectivity *J. Catal.* **241** (2006) 149–154.

**IF.:4,533**

[4] **Szóri K.**, Balázsik K., Felföldi K., Bucsi I., Cserényi Sz., Szöllősi Gy, Vass E., Hollósi M., Bartók M.: New data on the effect of steric constraints on the chiral induction in the Orito reaction: Hydrogenation of activated steroid ketones *J. Mol. Catal. A Chem.* **294** (2008) 14-19.

**IF.: 2,814**



[5] Felföldi K., **Szőri K.**, Bartók M.: Heterogeneous asymmetric reaction Part 35. Enantioselective hydrogenation of 2-oxoglutaric acid over cinchona modified Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts *Appl. Catal. A Gen.* **251** (2003) 457–460.

**IF.: 2,825**

[6] **Szőri K.**, Szöllősi Gy., Bartók M.: Dynamic Kinetic Resolution over *Cinchona*-Modified Platinum Catalyst: Hydrogenation of Racemic Ethyl 2-Fluoroacetoacetate *Adv. Synth. Catal.* **348** (2006) 515–522.

**IF.: 4,762**

[7] **Szőri K.**, Szöllősi Gy., Bartók M.: Asymmetric hydrogenation of racemic 2-fluorocyclohexanone over cinchona modified Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst *J. Catal.* **244** (2006) 255–259.

**IF.: 4,533**

## **5. A doktori értékezéshez kapcsolódó előadások**

1. **Szőri K.:**  $\alpha$ -oxokarbonsav-észterek enantioszelektív hidrogénezése XXV. *Kémiai Előadói Napok, 2002.* Program és előadás-összefoglalók
2. **Szőri K.:** Nagy enantiomer tisztaságú (*R*)-5-oxo-tetrahidrofurán-2-karbonsav és etilészterének előállítása heterogén enantioszelektív hidrogénezéssel *Szegedi Ifjú Kémikusok Támogatásáért Alapítvány tudományos előadóülése, 2003.*
3. **Szőri K.:** Fluoroketonok heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezése *MTA Katalízis Munkabizottság, 2007.*

## 6. A doktori értékezéshez kapcsolódó poszterek

1. **Szőri K.**, Török B., Felföldi K., Bartók M.: Enantioselective Hydrogenation of  $\alpha$  - ketoesters over a Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst. Effect of steric constraints on the enantioselection *18<sup>th</sup> Conference on catalysis of organic reactions*, **2000**. USA, *Pre-prints of the conference*, Poster 23.
2. **Szőri K.**, Szöllösi Gy., Bartók M.: Enantioselective heterogeneous catalytic hydrogenation of ethyl 2-fluoroacetoacetate *7th International Symposium on Catalysis Applied to Fine Chemicals*, **2005**. Germany, *Book of Abstract 93*
3. **Szőri K.**, Felföldi K., Bartók M.: Sztereokémiai tényezők szerepe az  $\alpha$  - ketoészterek Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-cinkonidin katalizátoron lejátszódó enantioszelektív hidrogénezésben *MKE Vegyészkonferencia*, **2001**. *Előadásvázlatok*, 118.
4. **Szőri K.**, Felföldi K., Bartók M.: Nagy enantiomer tisztaságú (*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-karbonsav előállítás heterogén enantioszelektív hidrogénezéssel *MKE Vegyészkonferencia*, **2003**. *Program és Előadásösszefoglalók*, P109

## 7. Az értekezésben nem szereplő publikációk

1. Felföldi K., **Szőri K.**, Török B., Bartók M.: Sonochemical hydrosilylation of 2-substituted cyclohexanones in the presence of Wilkinson complex. *Ultrasonic Sonochem.*, **7** (2000) 15-17.

**IF.: 0,947**

2. Balázsik K., **Szőri K.**, Felföldi K., Török B. Bartók M.: Asymmetric synthesis of alkyl 5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylates by enantioselective hydrogenation of dialkyl 2-oxoglutarates over cinchona modified Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts *Chem. Commun.* **2000** 555–556.

**IF.: 3,695**

3. Sutyinszki M., **Szőri K.**, Felföldi K., Bartók M.: Heterogeneous asymmetric reactions. 29. Enantioselective hydrogenation of ethyl benzoylformate over dihydrocinchonidine- modified platinum-alumina catalyst in acetic acid *Catal. Lett.* **81** (2002) 281-284.

**IF.: 1,559**

4. Sutyinszki M., **Szőri K.**, Felföldi K., Bartók M.: 98% Enantioselectivity in the asymmetric synthesis of a useful chiral building block by heterogeneous method: Enantioselective hydrogenation of ethyl-benzoylformate over cinchona modified Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts in the acetic acid *Catal. Commun.* **3** (2002) 125–127.

**IF.: 1,890**

5. **Szőri K.**, Szöllősi Gy., Felföldi K. Bartók M.: A novel asymmetric heterogeneous catalytic reaction: Hydrogenation of ethyl 2-acetoxyacrylate on cinchonidine modified Pd and Pt catalyst *React. Kinet. Catal. Lett.* **84** (2005) 151-156.

**IF.: 0,670**

6. **Szőri K.**, Szöllősi Gy., Bartók M.: The enantioselective hydrogenation of 5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylic acid over a cinchona alkaloid-modified palladium catalyst: asymmetric synthesis of a cockroach attractant *New J. Chem.* **32** (2008) 1354–1358.

**IF.: 2,942**

7. Szöllősi Gy., **Szőri K.**, Bartók M.: Enantioselective hydrogenation of arecaidine over cinchona alkaloid-modified palladium catalyst: A novel route to enantioenriched nipecotic acid derivatives *J. Catal.* **256** (2008) 349–352.

**IF.: 5,167**

8. **Szőri K.**, Balázsik K., Cserényi Sz., Szöllősi Gy., Bartók M.: Inversion of enantioselectivity in the 2,2,2-trifluoroacetophenone hydrogenation over Pt-alumina catalyst modified by cinchona alkaloids *Appl. Catal. A Gen.* **362** (2009) 178-184.

**IF.: 3,564**

9. Cserényi Sz., Szöllősi Gy., **Szőri K.**, Fülöp F., Bartók M.: Reversal of the ee in enantioselective hydrogenation of activated ketones in continuous-flow fixed-bed reactor system *Catal. Commun.* **12** (2100) 14-19.

**IF.: 3.000**

## **8. Az értekezéshez nem kapcsolódó előadások**

1. Szöllősi Gy., Szőri K., Hermán B., Cserényi Sz., Felföldi K., Fülöp F., Bartók M.: Scope of the Cinchona Alkaloids-Modified Palladium Catalysts in Enantioselective Hydrogenation of Unsaturated Carboxylic Acids. *Europacat VIII, 05-13, 2007*, Turku/Abo, (Finnország).

## **9. Az értekezéshez nem kapcsolódó poszterek**

1. Szöllősi Gy., Török B., Felföldi K., Szőri K., Bartók M.: Application of nonchiral derivatization in the separation of optical isomers of asymmetric hydroxy

- compounds by chiral gas-chromatography. *International symposium on Advances in Chromatography, Electrophoresis and Related Separation Methods*, **1998.**, Hungary. *Abstracts Vol.1A*.
2. Török B., Balázsik K., Felföldi K., Szöllösi Gy., Szőri K., Bartók M.: Ultrasonics in asymmetric syntheses. Sonochemical enantioselective hydrogenation of prochiral C=O groups over platinum catalysts. *10<sup>th</sup> International Symposium on Chiral Discrimination*, **1998**, Austria, *Book of Abstracts*, L-42.
  3. Szöllösi Gy., Szőri K., Bartók M.: Stereoselective Hydrogenation of Optically Pure Trifluoroacetyl Compounds *14<sup>th</sup> International Symposium on Chirality*, **2002.**, Germany, *Programme, Abstracts and List of Participants*, PG14
  4. Szöllösi Gy., Szőri K., Bartók M.: Asymmetric Michael Addition over Heterogenized Cinchona Alkaloid Catalyst *6th International Symposium on Catalysis Applied to Fine Chemicals*, **2003.**, Netherland, *Book Of Abstracts*, P159
  5. Balázsik K., Szőri K., Notheisz F., Bartók M.: Solvent effect and mechanism of Orito-reaction *6th International Symposium on Catalysis Applied to Fine Chemicals*, **2003.**, Netherland, *Book Of Abstracts*, P158
  6. Szőri K., Bartók M.: Mechanism of enantioselective heterogeneous catalytic hydrogenation of methyl benzoylformate *7th Pannonian International Symposium on Catalysis*, **2004**. Srni 95
  7. Balázsik K., Szőri K., Cserényi Sz., Szöllösi Gy., Bartók M.: Unexpected inversion of selectivity in the Orito reaction: 2,2,2-trifluoroacetophenone hydrogenation *EuropaCat IX Catalysis for a Sustainable World*, P2-89 **2009**. Salamanca

## 10. Összesített Impakt faktorok

Az értekezést alkotó publikációk összesített impakt faktora:	21,382
Az értekezésben nem szerelő publikációk összesített impakt faktora:	23,434
Az összes publikáció összesített impakt faktora:	44,816
Az összes hivatkozások száma (Web of Knowledge, 2010.09.28):	201
Az önhivatkozás nélküli hivatkozás szám:	115

## 11. Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott nyilatkozom, hogy a jelölt téziseit, valamint az itt felsorolt publikációk egyikét sem használtam fel, és a jövőben sem használok fel tudományos fokozat megszerzésére.

Dr. Bartók Mihály: .....

Publikációk: 1.-7.

Tézispontok: **I.-XII.**

Dr. Balázsik Katalin: .....

Publikációk: 3.-4.

Tézispontok: **IV.-VI.**

Cserényi Szabolcs: .....

Publikációk: 4.

Tézispontok: **VI.**

Dr. Felföldi Károly: .....

Publikációk: 1.-5.

Tézispontok: **I.-VIII.**

Dr. Szöllősi György . .....

Publikációk: 4.,6.,7.

Tézispontok: **VI., IX.-XII.**