

T048764-zarojel-2008

Az elfogadott pályázatban szereplő munkatervi pontok alapján folytattuk vizsgálatainkat, amelyek nagy részét teljesítettük. Az elért eredmények három témakörbe csoportosíthatók.

1. Prokirális C=C kötésű vegyületek heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezése

Prokirális C=C kötést tartalmazó vegyülettípusok közül különböző szerkezetű α,β -telítetlen karbonsavak (26), telítetlen dikarbonsavak (17), fluoro telítetlen karbonsavak (24,28), tetrahidropiranyl- (30) és tetrahidropiridil (27) karbonsavak, valamint N-acilamino dehidrokarbonsavak (18) és néhány származékának enantioszelektív hidrogénezését vizsgáltuk folyadékfázisban sztatikus reaktorokban. Egyes vegyülettípusok királis hidrogénezését kiterjesztettük a gazdaságosabban hasznosítható folyamatos működésű reaktorrendszerre is (10,15). Különböző oxidhordozós királis anyagokkal módosított (számos királis módosító közül főként cinkóna alkaloidok és származékaik) palládium katalizátorokat használtunk a hidrogénezésekben. A minél nagyobb optikai hozam elérése céljából számos kísérleti paraméter hatását vizsgáltuk: hőmérséklet, hidrogénnyomás, a királis módosító koncentrációja, adalékanyagok, adagolás módja és sebessége, oldószerek. Az elért legnagyobb optikai hozam 96% volt (24). Az előállított királis vegyületek – az eljárások fejlesztése esetén – hasznosítható vegyületek lehetnek a szintetikus szerves vegyiparban, s ezen belül a gyógyszeriparban. Az optimalizálás során összefüggéseket lehetett megállapítani az enantioszelektivitások, a királis módosítók hatása és a hidrogénezendő reaktánsok szerkezete között (26). A dehidroaminosav származékok heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezésében elért 60%-os optikai hozam a legnagyobb, amit a szakirodalomban eddig leírtak (18). Bizonyos kísérleti feltételek esetén az enantioszelektivitás váratlan inverziója is bekövetkezett (18).

2. Prokirális ketonok heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezése

Sikerrel oldottuk meg nagy térkitöltésű szubsztituenseket tartalmazó (11) és szteránvázat tartalmazó (2,29) α -keto-karbonsavészterek hidrogénezését is (az enantioszelektivitás 78-80%). A fenti kísérleti eredményeket összehasonlítva a piroszőlősav etilészter, valamint a fenilglioxilsav etilészter korábbi vizsgálatának azonos körülmények közötti kísérleti adataival, arra a következtetésre lehetett jutni, hogy az Orito-reakció mechanizmusának értelmezésében eddig figyelembe nem vett tényezőknek jelentős szerepe van. Újabb fontos ismeretek birtokába jutottunk a beta-ICN, az α -izokinin (királis módosítók) és a ketoplantolakton (reaktáns), rögzített konformációjú vegyületek vizsgálatában is (5,14).

Előállítottunk eddig az Orito-reakcióban (aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezése cinkóna-alkaloidokkal módosított Pt-katalizátorokon) eddig nem használt C3-

és C9-O cinkonidin származékokat, köztük több eddig ismeretlen vegyületet (6,8,9). Vizsgáltuk ezen új királis módosítók hatását a piroszőlősav etilészter hidrogénezésében, melynek eredményeként új összefüggéseket tártunk fel a királis módosítók konformációjának szerepéről (9,14).

A szakirodalomban elsőként írtunk le dinamikus kinetikus rezolválást az enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezésben az Orito reakció körülményei között (13). Ezzel az új eljárással - magas diasztereoselektivitás mellett - 82 %-os optikai hozammal állítottunk elő α -fluoro- β -hidroxi észtereket. Racém 2-fluorociklohexanon enantioszelektív hidrogénezésével ugyancsak elsőként igazoltuk, hogy az Orito reakció alkalmazható α -monofluoro ketonok hidrogénezésére is (12).

3. A királis indukció eredetének megismerését célzó kutatások eredményei

Tovább folytattuk azokat a vizsgálatokat, amelyek a fentiekben ismertetett enantioszelektív hidrogénezések mechanizmusának minél mélyebb értelmezését tűzték ki (11,14,16,21,22,23,25) célul. A térszerkezeti tényezőknek az Orito reakcióra gyakorolt hatásának tanulmányozása céljából egyes cinkona alkaloidok C3- és C9-szubsztituált származékait is alkalmaztuk királis módosítóként (8,9,19,20). A korábbi vizsgálatok folytatásaként amellet, hogy új ismeretekre tettünk szert, a legtöbbet kutatott heterogén katalitikus hidrogénezési eljárás, az Orito reakció területén, a kiterjedt kutatások új jelenségek felismeréséhez is vezettek az enantioszelektív heterogén katalízisben (21,22).

Prokirális ketonok Pt-katalizálta hidrogénezése mechanizmusának kutatásában NMR-spektroszkópiát, elméleti számításokat, valamint újabb cinkona-alapú királis módosítókat alkalmazva új kísérleti adatokat nyújtottunk a hidrogénezés sztereokémiájának mélyebb megismeréséhez, valamint kísérleti bizonyítékokat szolgáltatunk az Orito reakció korábban feltételezett, de eddig nem igazolt ún. nukleofil mechanizmusához (16,23). Az enantioszelekció általunk felismert inverziójának NMR-rel történő részletes vizsgálatával jelentős új adatokat szolgáltatunk a reakció mechanizmusához és új összefüggéseket tártunk fel a királis módosítók konformációjának szerepéről (5,16,23). Megállapítottuk, hogy az enantioszelekcióért felelős intermedier egy 1:1 királis módosító – hidrogénezendő molekulából álló felületi komplex, amelyben a királis módosító nukleofilként kapcsolódik a reaktánshoz. Az új kísérleti eredmények alapján megállapítást nyert, hogy a hidrogénezés mechanizmusában az oldószerektől függően (AcOH, toluol) sokkal nagyobb a különbség, mint amit a szakirodalomban korábban feltételeztek.

A fentieket összegezve, a térszerkezeti tényezőknek az enantioszelektivitásra gyakorolt hatásának további vizsgálata céljából tehát, egyes nem merev szerkezetű cinkona

alkaloidok C9-O szubsztituált származékait és merev szerkezetű cinkona alkaloidokat is alkalmaztuk királis módosítóként. Bizonyos esetekben az enantioszelektivitás inverzióját lehetett megfigyelni annak ellenére, hogy ezen cinkona származékok is nyitott konformációban vannak jelen az enantioszelekcióért felelőssé tehető intermedier komplexben. Az Orito-reakció mechanizmusának és a királis indukciónak minél mélyebb megismerése céljából a fentiekén kívül tanulmányoztuk egyes cinkona-alkaloidoknak a reakció körülményei közötti átalakulását és egyéb mellékreakciók szerepét is (1,3,6,7).

Összefoglalóan megállapítható, hogy a szerződésben kitűzött feladatok teljesítésében jelentős előrehaladást tettünk. A kísérleti eredményekről 30, nagyrészt a kutatási terület (szerves katalízis, aszimmetrikus szintézisek) elismert külföldi folyóirataiban megjelent dolgozatban számoltunk be. Szerkesztői felkérésre az aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezéséről egy összefoglaló dolgozatot állítottam össze, amely 2006-ban jelent meg (4). A 2006/a feladat kutatásában publikálható eredményt eddig nem tudtunk elérni, remélhetőleg az új típusú királis heterogén katalizátorok (2007/c) a megoldásban segítségünkre lesznek.

A kutatási szerződés megvalósításában a szerződésben felsoroltakon kívül kutatási együttműködés formájában részt vettek a publikációkban szereplő társszerzők. A dolgozatok társszerzői között szerepelnek diplomamunkájukat készítő (Kazi Brigitta, Szabó Emese) és PhD fokozatot készítő (Sutyinszki Mária, Cserényi Szabolcs, Hermán Beáta, Szőri Kornél, Varga Tibor) hallgatók is.

