

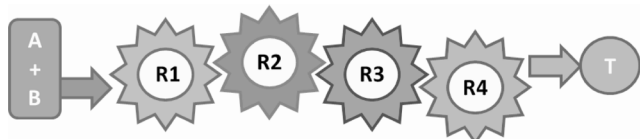
# Királisan módosított fémfelülettel katalizált aszimmetrikus kaszkád reakciók

SZÖLLŐSI György\*

*<sup>a</sup>MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8., 6720 Szeged, Magyarország*

## 1. Bevezetés

Optikailag tiszta szerves vegyületek széleskörű alkalmazása a finomvegyyszer ipar számos területén az utóbbi néhány évtizedben a szerves kémiai kutatások súlypontját a sztereoselektív reakciók tanulmányozására helyezte. E kutatások eredményeképpen számos gyakorlati jelentőségű királis vegyület előállítására sikerült enantioszelektív katalitikus eljárást kifejleszteni,<sup>1,2</sup> amelyek hatékonyak, ugyanakkor megfelelnek a finomkémiai iparral szemben napjainkban támasztott követelményeknek, így felválthatják a korábban alkalmazott aszimmetrikus szintéziseket. A használt királis katalizátorok döntően optikailag tiszta ligandumot tartalmazó fémkomplexek,<sup>3</sup> valamint sav illetve bázis katalizátorként alkalmazott enantiomertiszta szerves vegyületek, úgynevezett organokatalizátorok.<sup>4</sup> E katalizátorok gyakran több aszimmetrikus reakcióban is alkalmazhatók, ami lehetőséget nyit ezek egymást követő „egy-üst” (one-pot) kivitelezésére.<sup>5</sup> Az ily módon végzett, az 1. ábrán szemléltetett, úgynevezett aszimmetrikus kaszkád vagy dominó reakciók, amelyek nem igénylik a lépések közötti beavatkozást, napjainkra rendkívül elterjedté váltak,<sup>6-8</sup> mivel kivitelezésük egyszerű és szükségtelessé tesznek köztes tisztítási lépéseket, jelentősen csökkentve a kívánt, nagy hozzáadott értéket képviselő finomkémiai termékek előállítási költségeit. Ugyanakkor alkalmasak bonyolult, többfunkciós szerves molekulák, mint például természetes vagy biológiailag aktív vegyületek előállítására.<sup>9,10</sup>



**1. Ábra.** Aszimmetrikus kaszkád reakciók szemléltetése, ahol **A** és **B** a kiindulási anyagok, **T** a termék és **R1**, **R2**, **R3** és **R4** az egymást követő reakciók, amelyekből legalább az egyik enantioszelektív.

Napjainkban a környezeti terhelés csökkentésére és a természetes források hatékony kihasználására helyezt kiemelt hangsúly a finomkémiai folyamatokkal szemben is egyre szigorúbb követelményeket eredményezett. E követelmények teljesítéséhez járulhat hozzá az újrahasználat heterogén katalizátorok használata az aszimmetrikus szintézisekben. A hatékony királis katalizátorok, fémkomplexek vagy organokatalizátorok, rögzítése a reakcióközegben nem oldódó és így külön fázist alkotó anyagokon(ban) egyszerű megközelítésnek tűnhet, azonban sok esetben e rögzítés kedvezőtlenül befolyásolja a katalizátor aktivitását és/vagy sztereoselektivitását. A kiterjedt erőfeszítéseknek köszönhetően ugyanakkor számos hatékony heterogénizált királis katalizátort is sikerült előállítani több lépéses, néha bonyolult módszerek

\*e-mail: szollosi@chem.u-szeged.hu

alkalmazásával.<sup>11,12</sup> E katalizátorok körülményes előállítása azonban jelentősen csökkentette széleskörű elterjedésüket a laboratóriumi vagy finomvegyyszer ipari gyakorlatban. A nagy aktivitással rendelkező hordozós vagy vázszerkezetű fémkatalizátorok felületének módosítása optikailag tiszta anyagokkal sokkal egyszerűbb módszer heterogén aszimmetrikus katalizátorok kialakítására.<sup>13</sup> A modern szerves kémia fejlődési irányának megfelelően, néhány aszimmetrikus kaszkád reakcióban is sikerült alkalmazni e katalizátorokat, ezek áttekintése a jelen közlemény célja. Az áttekintés az olyan reakciókat veszi számba, amelyek során az enantioszelektív lépés a királis fémfelületen játszódik le, tehát legalább egy királis centrum a felületen alakul ki és eltekint azoktól, amelyek során a heterogén katalizátor nem az aszimmetrikus lépést katalizálja.<sup>14</sup>

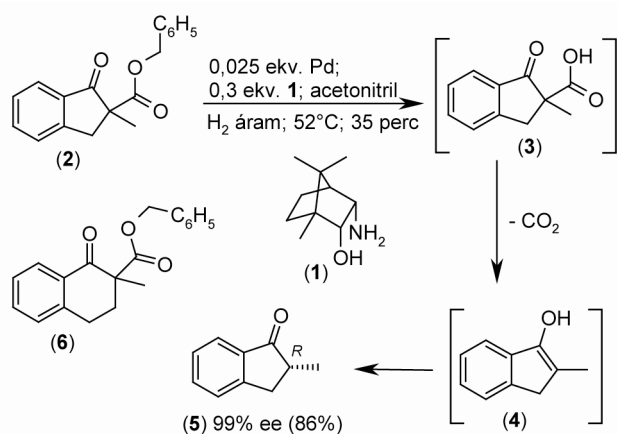
Királisan módosított fémeket elsősorban enantioszelektív hidrogénezésekben használtak sikeresen.<sup>13</sup> A vizsgált katalizátor rendszerek közül a leghatékonyabbaknak a borkősavval módosított Ni,<sup>15</sup> a cinkona alkaloidokkal módosított Pt<sup>13,16-18</sup> és Pd<sup>13,19-21</sup> és az optikailag tiszta 1,2-diaminokkal módosított Ru<sup>22</sup> és Ir<sup>23</sup> katalizátorok bizonyultak. Ezek közül csupán néhányat sikerült alkalmazni aszimmetrikus kaszkád reakciókban. Ez elsősorban annak tulajdonítható, hogy a kaszkád reakciók elsődleges követelménye, azaz, hogy az egymást követő reakciólépések szelektíven és a kívánt sorrendben menjenek végbe más reaktív funkciók csoportok jelenlétében, a heterogén fémfelületeken csak kivételes esetekben teljesül.

## 2. Aszimmetrikus kaszkád reakciók módosított Pd katalizátoron

Pd katalizátorok rendkívül aktívak olefinek, alkinek, nitrovegyületek, iminek hidrogénezésében, C–O, C–N és C–Halogén kötések hidrogenolízisében, izomerizációs és C–C kapcsolási reakciókban. Mindemellett  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak enantioszelektíven hidrogénezhetők cinkonidinnel módosított Pd katalizátorokkal.<sup>19-21</sup> Így nem meglepőek azok az erőfeszítések, amelyek Pd felületen lejátszódó aszimmetrikus kaszkád reakciók fejlesztését célozták meg. Mivel csupán egyetlen ilyen kaszkád reakció ismert, ezért elsőként egy olyan reakcióról lesz szó, amelyről a kezdetekben elképzelhetőnek tartották, hogy az enantioszelektív lépés a fémfelületen játszódik le, azonban a későbbi vizsgálatok arra utaltak, hogy ez a folyamat fázisban történik. Történelmileg azonban a reakció kiemelkedő fontosságú, hiszen elsőként alkalmazott heterogén katalizátort aszimmetrikus kaszkád reakcióban, így ösztönzőleg hatott a napjainkban ismert heterogén katalitikus eljárások kifejlesztésére.<sup>24</sup>

### 2.1. 2-Subsztituált cikloalkanonok enantioszelektív előállítása heterogén Pd katalizátoron

Aszimmetrikus enol-keto tautomerizációs reakció felhasználásával Muzart és munkatársai az 1990-es években 2-alkilcikloalkanonokat állítottak elő  $\alpha$ -diszubsztituált- $\beta$ -keto benzil/allil észterekből vagy gyűrűs 2-alkil enol karbonátokból jó enantioszelektivitással Pd/C katalizátorokon királis aminoalkoholok jelenlétében.<sup>24,25</sup> A Pd katalizált hidrogenolízissel induló kaszkád reakciókban a legnagyobb enantioszelektivitásokat (+)-endo-2-hidroxi-endo-3-aminobornán (1) használatával lehetett elérni  $\beta$ -keto észterek reakcióiban, mint például 2-metil-2-benziloxikarbonil-1-indanon (2) átalakításával, amint a 2. ábrán látható,<sup>26</sup> de természetes cinkona alkaloidok is jó eredményeket szolgáltattak.<sup>27</sup> A kaszkád reakció sztereoselektív lépése a dekarboxilezéssel keletkező 4 enol tautomerizációja 5 ketonná, amely lejátszódhat mind a királisan módosított Pd felületen, mind a folyadékfázisban.<sup>28</sup> A közelmúltban Baiker és munkatársai 2-metil-2-benziloxikarbonil-1-tetralon (6, 2. ábra) átalakítását vizsgálva cinkona alkaloidok illetve (-)-efedrin jelenlétében arra következtettek, hogy a kaszkád reakció utolsó két lépése nem a Pd felületen, hanem a folyadékfázisban királis szerves bázissal katalizált reakcióként megy végbe, a Pd katalizátornak „csak” a kezdeti C–O kötés hidrogenolízisében vagyis a kaszkád elindításában van szerepe, amint a 3. ábra szemlélteti.<sup>29</sup>



2. Ábra. 2-Metil-2-benziloxikarbonil-1-indanon (2) átalakítása (*R*)-2-metil-1-indanonná (5) Pd/C-el katalizált enantioszelektív kaszkád reakcióval (+)-endo-2-hidroxi-endo-3-aminobornán (1) jelenlétében (ee: enantiomer felesleg; zárójelben az elért termelés).

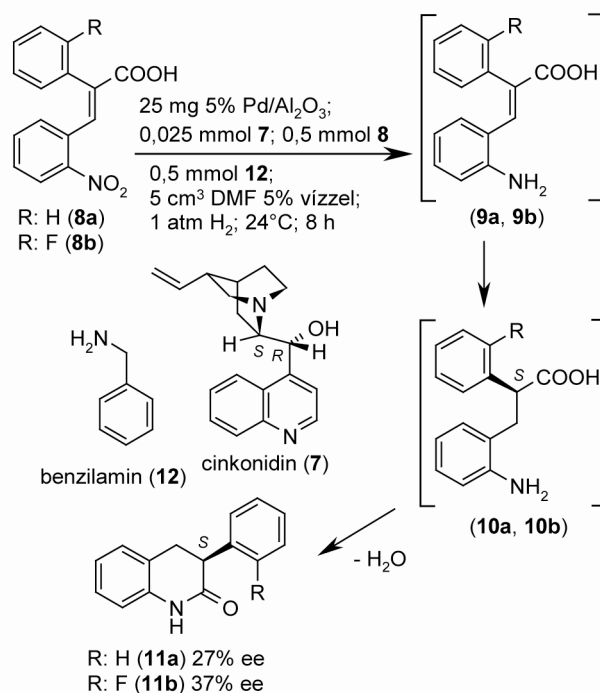
### 2.2. 3-(2-Nitrofenil)propénsav származékok enantioszelektív hidrogénezése Pd katalizátoron

Prokirális  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak enantioszelektíven hidrogénezhetők cinkonidinnel (7) módosított Pd katalizátorokon. A legnagyobb enantioszelektivitásokat (E)-2,3-difenilpropénsav származékok hidrogénezéseiben lehet elérni (96% ee), azonban nemrég kimutattuk, hogy a szubsztituensek helyzete meghatározza a módosító-sav kölcsönhatás hatékonyságát.<sup>30-33</sup> A közelmúltban tanulmányainkat kiterjesztettük nitro csoportot tartalmazó származékokra is, amely csoport ugyancsak könnyen redukálható hordozós Pd katalizátoron H<sub>2</sub> gázzal.<sup>34</sup> Amennyiben a 3-fenil gyűrűn *ortho* helyzetben helyezkedik el a nitro csoport (8) a keletkező aminokarbonsavak (10) intramolekuláris gyűrűzárással 3-fenil-3,4-dihidrokinolin-

2(1*H*)-on származékokat (11) eredményeznek teljes átalakulásnál. Az így lejátszódó katalitikus kaszkád reakció enantioszelektív lépése a prokirális C=C kötés hidrogénezése 7-el módosított Pd felületen. Ezt a lépést megelőzi a nitro csoport gyors redukciója, amint a 4. ábrán látható. A nitro csoport előzetes redukcióját alátámasztja a nitro származékok reakciójának megnövekedett kezdeti sebessége a 3-fenil *ortho* metoxi vagy fluor szubsztituált származékokhoz képest.<sup>28,29</sup>



3. Ábra.  $\alpha$ -Diszubsztituált- $\beta$ -ketoészterek Pd/C és aminoalkoholok jelenlétében lejátszódó kaszkád reakciójának szemléltetése, ahol H: hidrogenolízis, dK: dekarboxilezés és ET: enantioszelektív tautomerizáció; fekete alapon a Pd felületen lejátszódó lépés, átmenetes színezéssel a vitatható lépés.



4. Ábra. (E)-2-Fenil-3-(2-nitrofenil)propénsav származékok (8a és 8b) enantioszelektív kaszkád reakciója cinkonidinnel módosított Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátoron.

A keletkező telített aminokarbonsav (10) intramolekuláris amid képzéssel gyűrűt zár, ami megtörténhet a felületen is, de valószínűbb, hogy deszorpciót követően a folyadék fázisban játszódik le. Ez utóbbit alátámasztja a kiindulási nitroolefin nagyobb adszorpciós erőssége, ami elősegíti 10 deszorpcióját a fém felületről. Az enantioszelektív hidrogénezést megelőző gyűrűzárás gátolja a C=C kötés E geometriája, így kizárható a 9 köztitermék enantioszelektív hidrogénezését megelőző gyűrűzárás. Mivel a 3-fenil gyűrűn *ortho* helyzetben található szubsztituensek gátolják a hatékony kölcsönhatást a módosítóval, az így kifejlesztett és az 5. ábrán felvázolt heterogén katalitikus kaszkád reakció csak közepes enantioszelektivitásokat eredményezett (lásd a 4. ábrán), még a 2-fenil gyűrűn található *ortho* szubsztituensek



5. **Ábra.** (E)-2-Fenil-3-(2-nitrofenil)propénsav (8) származékok enantioszelektív kaszkád reakciójának ábrázolása, ahol NR: nitro csoport redukció, EH: enantioszelektív hidrogénezés és GY: gyűrűzárás; fekete alapon a Pd felületen lejátszódó lépések.

jelenlétében is, amelyekről ismert, hogy kedvező hatással vannak a hidrogénezés enantioszelektivitására.<sup>30-33</sup> Ennek ellenére a bemutatott eljárás az egyetlen ez idáig leírt Pd katalizált heterogén enantioszelektív kaszkád reakció.

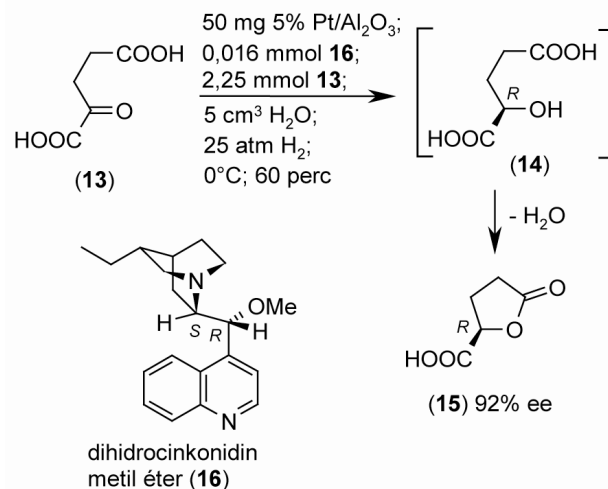
### 3. Aszimmetrikus kaszkád reakciók királisan módosított Pt katalizátoron

Aktivált ketonok hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátoron a legtöbbet vizsgált enantioszelektív heterogén katalitikus rendszer, amelyet felfedezőjéről gyakran Orto reakciónak neveznek.<sup>35</sup> Ebben a rendszerben kiváló enantioszelektivitással állíthatók elő  $\alpha$ -hidoxi észterek a megfelelő  $\alpha$ -keto észterek hidrogénezésével, de a reakció alkalmazhatóságát kiterjesztették más típusú aktivált keton hidrogénezésére is.<sup>13,16-18</sup> Ennek a katalitikus rendszernek egy ismert és rendkívül kedvező sajátossága, hogy a királis módosító jelenlétében sokszor egy nagyságrenddel gyorsabb az aszimmetrikus hidrogénezés a racémhoz képest, amit a korábban már bevezetett úgynevezett „ligandum akcelerációval” értelmeztek, amely szerint a két lehetséges katalitikus ciklus közül az enantioszelektív gyors.<sup>36</sup> Ez a módosító és a kiindulási anyag kölcsönhatása miatt megváltozott adszorpciós erősséggel magyarázható.<sup>37,38</sup> Ennek köszönhetően egyrészt kiemelkedő enantioszelektivitások (98% ee) érhetők el, másrészt egy aktivált keton aszimmetrikus hidrogénezése szelektív akár más reaktív funkciós csoport jelenlétében is. Így adódott lehetőség új heterogén katalitikus enantioszelektív kaszkád reakciók fejlesztésére.

#### 3.1. 2-Ketoglutársav aszimmetrikus hidrogénezése módosított Pt katalizátoron.

A cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátorokon 2-ketoglutársav diészterek hidrogénezése 2-hidroxi-glutársav diésztereket eredményezett kiváló enantioszelektivitással (93% ee).<sup>39</sup> A kapott termékek ugyan spontán nem, de egy a hidrogénezést követő lépésben sav katalizátor alkalmazásával, az enantiomer tisztaság megtartásával 5-oxo-tetrahidrofuran-2-karbonsav észterekké alakíthatók. Ezt követően bebizonyosodott, hogy 2-ketoglutársav (13) hidrogénezésével is hasonló enantioszelektivitás érhető el, de a kapott királis 2-hidroxi-glutársav (14) spontán gyűrűzárással 5-oxo-tetrahidrofuran-2-karbonsav (15) kinyerését teszi lehetővé, amint a 6. ábra mutatja.<sup>40</sup> Az így kifejlesztett heterogén katalitikus aszimmetrikus kaszkád reakció, amely egy enantioszelektív hidrogénezésből és az ezt követő intramolekuláris észter képzésből áll (7. Ábra), az első ilyen típusú reakció volt, amely kiváló enantiomer feleslegű (>90% ee) termék kinyerését tette lehetővé a megfelelő katalizátor és cinkona alkaloid származék (16) használatával akár vízben is. A kaszkád reakció második

lépése lejátszódhat a felületen vagy a hidrogénezett termék deszorpcióját követően a folyadékfázisban is, a reakció tanulmányozása nem terjedt ki ennek vizsgálatára.



6. **Ábra.** 2-Ketoglutársav (13) enantioszelektív átalakítása 5-oxo-tetrahidrofuran-2-karbonsavvá 16-al módosított Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátoron.



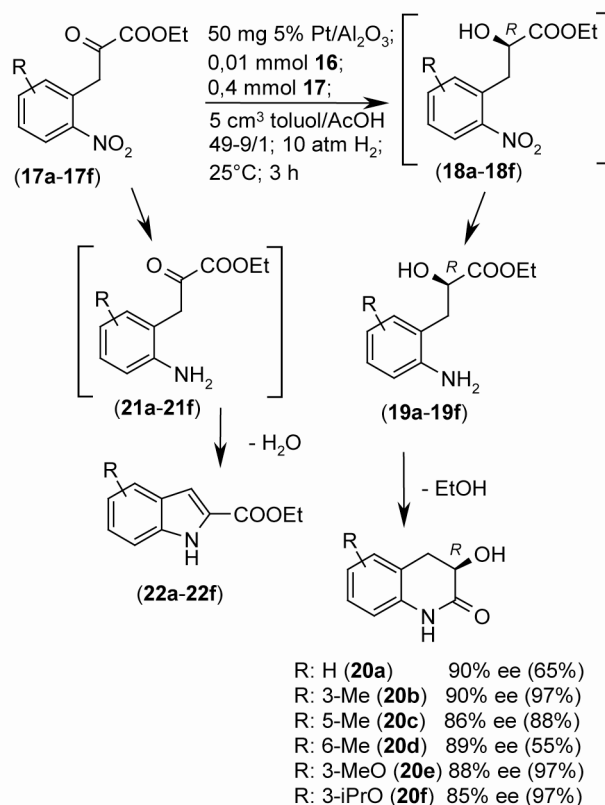
7. **Ábra.** 2-Ketoglutársav kaszkád reakciója cinkona alkaloidokkal módosított Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátoron, ahol EH: enantioszelektív hidrogénezés és GY: gyűrűzárás; fekete alapon a Pt felületen lejátszódó lépés.

#### 3.2. 3-Hidroxi-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on származékok előállítás módosított Pt katalizátorokon

Egy hatékony aszimmetrikus heterogén katalitikus kaszkád reakció kifejlesztésének alapját japán kutatók eredményei szolgáltatták, akik 2-nitrofenilpiroszölősav észterek (17) hidrogénezését tanulmányozva PtO<sub>2</sub> katalizátoron a Reissert indol szintézis fő terméke (22) mellett a megfelelő 3-hidroxi-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on (20) származékokat kaptak jelentős mennyiségben.<sup>41</sup> Egyes szubsztituált származék reakciójában a termékek mennyisége meghaladta a 80–90%-ot. Ez alapján sikerült kidolgoznunk egy enantioszelektív heterogén katalitikus kaszkád reakciót, kihasználva a felület módosítóként használt cinkona alkaloidok hidrogénezést gyorsító hatását. A módosító jelenléte ugyanakkor lassította a 2-nitrofenilpiroszölősav észterek nitro csoportjának redukcióját, hiszen adszorpciója felületi aktív centrumokat foglalt el. E két hatás következtében a módosító jelentősen növelte a 20 származékok kitermelését. A keto csoport enantioszelektív hidrogénezését a nitro csoport redukciója követi, majd a keletkező 19 amino származékok gyűrűt zárva adták a 20 3-hidroxi-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on származékokat (8. Ábra). Bebizonyosodott, hogy a kaszkád reakció utolsó lépése, vagyis a gyűrűzárás is a fémfelületen játszódik le részben spontán, részben egy deszorpciót – újra adszorpciót követően. Ezt mutatta a nem gyűrűzárt melléktermék kinyerése és továbbalakulása Pt katalizátor jelenlétében akár hordozó nélküli Pt kormon is. Ennek megfelelően a kaszkád reakció a 9. ábrán látható módon játszódik le. A leghatásosabb ebben a reakcióban

is a **16** cinkona alkaloid származék bizonyult. Érdemes hangsúlyozni, hogy a cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátorok alkalmasak rendkívül változatos aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezésére,<sup>13,17</sup> aktivált benzil ketonokat nem tanulmányoztak ebben a rendszerben vagy csak kis enantioszelektivitást lehetett elérni.<sup>42</sup> Azonban a kifejlesztett kaszkád reakció első lépésében **17** hidrogénezése kiváló enantioszelektivitással ment végbe, ami az *orto* helyzetű nitro csoport kedvező hatásának tulajdonítható.<sup>43</sup> E csoport irányító hatásának köszönhetően a felületen adszorbeált módosító és az aktivált keton között kialakuló kölcsönhatás lehetővé teszi akár 90%-os enantiomer felesleg értékek elérését.

Akivánt termék szelektivitását alapvetően az enantioszelektív hidrogénezés és a nitro csoport redukciójának egymáshoz viszonyított sebessége határozta meg. Gyors nitro csoport redukció Reissert féle szintézis szerinti **22** terméket eredményez. A nitro csoporttal szomszédos szubsztituensek csökkentik a redukció sebességét, így kedvező hatást gyakorolnak a **20** származék kitermelésére. Érdekessége a reakciónak, hogy a használt királis felületmódosítónak többszörös szerepe van, azaz irányítja a keto csoport hidrogénezését enantioszelektív téve azt, gyorsítja a keto csoport hidrogénezését és lassítja a nitro csoport redukcióját, mindezzel hozzájárulva a reakció kedvező irányú lejátszódásához. A módszer kiválóan alkalmazható 3-szubsztituált-2-nitrofenilpiroszölősav észterek (**17b**, **17e**, **17f**) átalakítására, amelyek szinte kizárólag a megfelelő 8-szubsztituált-3-hidroxi-3,4-dihidrokinolin-2(*1H*)-onok (**20b**, **20e**, **20f**) keletkezését eredményezik (8. Ábra).<sup>43</sup>



8. Ábra. 3-Hidroxi-3,4-dihidrokinolin-2(*1H*)-on (**20**) származékok előállítására 2-nitrofenilpiroszölősav észterekből **16**-al módosított Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátoron (zárójelben az elért termelés).

#### 4. Lehetőségek és kilátások

A finomvegyszer iparban bevezetett szigorú környezetvédelmi szabályozások, a természetes erőforrások hatékony kihasználása, az új szintézismódszerek hosszú távú fenntarthatósága és nem utolsósorban a nagy hozzáadott értéket képviselő intermedierek minél gazdaságosabb előállítása egyrészt újrahaználható, másrészt több irányú alkalmazást lehetővé tevő, kaszkád reakciókban használható katalizátorok kifejlesztésére helyezte a szerves kémiai kutatások hangsúlyát. Az aszimmetrikus szintézis módszerekben is várható az enantioszelektív katalitikus kaszkád reakciók elterjedése. Azonban amint ebből az áttekintésből is kitűnik erre a célra csak rendkívül kevés heterogén katalitikus rendszert sikerült eddig kifejleszteni. Ez jórészt az ismert enantioszelektív heterogén katalizátor rendszerek nagy szubsztrátum specifikusságának tulajdonítható illetve annak, hogy a hatékony kaszkád reakciók lépéseiben a jelenlévő funkciós csoportok reaktivitása között jól meghatározott különbség szükséges. Ennek ellenére az itt bemutatott sikeres alkalmazások irányadóak lehetnek és várható más rendszerek kifejlesztése is a közeljövőben. Így a cinkona alkaloidokkal módosított Pt és Pd katalizátorok minden bizonnyal eddig nem vizsgált több funkciós csoportot tartalmazó vegyületek prokiralitás enantioszelektív kaszkád reakcióiban is alkalmazhatók. Ugyanakkor nem lehet figyelmen kívül hagyni a borkósavval módosított Ni katalizátorok<sup>13,15</sup> illetve a cinkona aminokkal vagy más királis diaminnal módosított Ru és Ir katalizátorok<sup>22,23</sup> alkalmazásának lehetőségeit sem. Míg az első rendszer eddigi továbbfejlesztését a sokszor erőteljes



9. Ábra. 2-Nitrofenilpiroszölősav észterek (**17**) enantioszelektív kaszkád reakciójának ábrázolása, ahol **EH**: enantioszelektív hidrogénezés, **NR**: nitro redukció és **GY**: gyűrűzárás; fekete alapon a Pt felületen lejátszódó lépések.

reakciókörülmények szüksége és ebből következően a különböző funkciós csoportok korlátozott tolerálása addig a második rendszerét a kereskedelmi vagy reprodukálhatóan előállítható, jól jellemzett és megbízható eredményeket adó katalizátorok hiánya gátolta eddig. E hiányosságok kiküszöbölése azonban rövid időn belül várható, az anyagtudomány gyors fejlődésének köszönhetően, ami új, kedvező tulajdonságú és sokirányú alkalmazást lehetővé tevő anyagok kifejlesztését eredményezi. További lehetőségek rejlenek nem az enantioszelektív hidrogénezésen, hanem más aszimmetrikus heterogén katalitikus reakciókon alapuló kaszkád reakciók kutatásában is. Bár csak néhány ilyen fémkatalizált reakció ismert, mint például a Pd katalizált hidrodehalogénezés, hidroformilezés vagy allil helyzetű alkilezés,<sup>13</sup> ezek alkalmazása aszimmetrikus heterogén kaszkád reakciók egyik lépéseként ugyancsak elképzelhető. Végül nem lehet elsiklani az egyre nagyobb számú királisan módosított szilárd bázis és savkatalizátorok (elsősorban szervesetlen oxidok, mezo- és mikopórusos szilikátok és réteges vagy nanoszerkezetű anyagok) felett sem,<sup>44</sup> amelyek ígéretes katalizátor jelöltek új aszimmetrikus heterogén katalitikus kaszkád reakciók kifejlesztésére.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönet az OTKA (OTKA K 109278) és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0047 kutatásainkhoz nyújtott anyagi támogatásáért. A kutatás az Európai Unió és Magyarország támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.

## Hivatkozások

- Ojima, I.; Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2010**.
- Gruttaduria, M.; Giacalone, F.; Eds. *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2011**.
- Albrecht, L.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492–8509.
- Zhang, W.-H.; Chien, S. W.; Hor, T. S. A. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1991–2024.
- Pellissier, H. *Recent Developments in Asymmetric Organocatalysis*, RSC Publishing, Cambridge, **2010**.
- Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M.; Eds. *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
- Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237–294.
- Clavier, H.; Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3347–3403.
- Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
- Lu, L.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1278–1293.
- Ding, K.; Uozumi, Y.; Eds. *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
- Šebesta, R.; Ed. *Enantioselective Homogeneous Supported Catalysis*, RSC Publishing: Cambridge, **2012**.
- Mallat, T.; Orglmeister, E.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4863–4890.
- Deiana, L.; Afewerki, S.; Palo-Nieto, C.; Verho, O.; Johnston, E. V.; Córdova, A. *Sci. Reports* **2012**, *2*, art no:851.
- Osawa, T.; Harada, T.; Takayasu, O. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1513–1531.
- Murzin, D. Yu.; Mäki-Arvela, P.; Toukoniitty, E.; Salmi, T. *Catal. Rev.* **2005**, *47*, 175–256.
- Bartók, M. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1533–1567.
- Margitfalvi, J. L.; Tálas, E. *In Catalysis*; Spivey, J. J.; Dooley, K. M., Eds.; RSC Publishing: Cambridge, **2010**; Vol. 22, pp 144–278.
- Tungler, A.; Sípós, É.; Háda, V. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1569–1583.
- Nitta, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2006**, *64*, 827–835.
- Szöllösi, Gy. *Magyar Kém. Foly.* **2007**, *113*, 145–152.
- Jiang, H.; Chen, H.; Li, R. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 584–587.
- Jiang, H.; Yang, C.; Li, C.; Fu, H.; Chen, H.; Li, R.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9240–9244.
- Aboulhoda, S. J.; Héning, F.; Muzart, J.; Thorey, C.; Behnen, W.; Martens, J.; Mehler, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1321–1326.
- Aboulhoda, S. J.; Létinois, S.; Wilken, J.; Reinert, I.; Héning, F.; Martens, J.; Muzart, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1865–1868.
- Muzart, J.; Héning, F.; Aboulhoda, S. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 381–389.
- Roy, O.; Riahi, A.; Héning, F.; Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3986–3994.
- Detalle, J.-F.; Riahi, A.; Steinmetz, V.; Héning, F.; Muzart, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6528–6532.
- Kukula, P.; Matoušek, V.; Mallat, T.; Baiker, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2699–2708.
- Szöllösi, Gy.; Hermán, B.; Felföldi, K.; Fülöp, F.; Bartók, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *290*, 54–59.
- Szöllösi, Gy.; Hermán, B.; Felföldi, K.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2804–2814.
- Szöllösi, Gy.; Hermán, B.; Szabados, E.; Fülöp, F.; Bartók, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *333*, 28–36.
- Szöllösi, Gy. *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 345–351.
- Szöllösi, Gy.; Bartók, M. *ARKIVOC* **2012**, (v), 16–27.
- Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1979**, 1118–1120.
- Garland, M.; Blaser, H.-U. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7048–7050.
- Balázsik, K.; Szőri, K.; Szöllösi, Gy.; Bartók, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1551–1552.
- Szöllösi, Gy.; Makra, Zs.; Fekete, M.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 889–894.
- Balázsik, K.; Szőri, K.; Felföldi, K.; Török, B.; Bartók, M. *Chem. Commun.* **2000**, 555–556.
- Felföldi, K.; Szőri, K.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, *251*, 457–460.
- Suzuki, H.; Gyoutoku, H.; Yokoo, H.; Shinba, M.; Sato, Y.; Yamada, H.; Murakami, Y. *Synlett* **2000**, 1196–1198.
- Török, B.; Balázsik, K.; Szöllösi, Gy.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Chirality* **1999**, *11*, 470–474.
- Szöllösi, Gy.; Makra, Zs.; Kovács, L.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1623–1629.
- Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13167–13171.

## Enantioselective cascade reactions catalyzed by chirally modified metal surfaces

Due to the widespread use of optically pure intermediates in the fine chemical and especially in the pharmaceutical industry, during the last decades the organic chemistry research has been focused on developing new stereoselective synthetic methods. As a result of these efforts several asymmetric catalytic procedures have been developed, which tried to match new and severe requirements imposed to modern synthetic methods. The chiral catalysts used were either metal complexes bearing chiral ligands or optically pure organic molecules, so-called organocatalysts. Many of the chiral catalysts could be applied in several types of reactions, which opened the possibility of using them in one-pot cascade reactions. Recent trends of applying sustainable, environmentally friendly,

atom-economic procedures even in the production of specialty chemicals resulted in increasing efforts oriented to develop novel heterogeneous asymmetric catalytic systems. Immobilization on solid supports of known and efficient homogenous chiral catalysts, even if their performances were preserved, carries the disadvantage of cumbersome and costly preparation procedures, which diminishes the advantages brought by applying heterogeneous catalyst. More conveniently, asymmetric heterogeneous catalysts are obtained by modification of catalytically active metal surfaces by optically pure chiral compounds. Such catalysts were used successfully mostly in enantioselective hydrogenations, such as the hydrogenations of  $\beta$ -keto esters, activated ketones or olefins

and aromatic ketones using modified Ni, Pt, Pd, Ru or Ir catalysts. However, few of these chirally modified metal catalysts could be applied in asymmetric cascade reactions. This review gives an account on the attempts of developing asymmetric heterogeneous catalytic cascade reactions in which the stereoselective step occurs on a chiral surface.

It is known since a long time the high activity of supported Pd catalysts in hydrogenation, hydrogenolysis, isomerization and C–C coupling reactions. Moreover, prochiral unsaturated carboxylic acids are hydrogenated in good enantiomeric excesses over Pd catalysts modified by cinchona alkaloids. Thus, there are not surprising the efforts of using chirally modified Pd catalysts in heterogeneous cascade reactions. The first example of such reaction was reported by Muzart and co-workers, who prepared optically enriched 2-alkylketones from  $\alpha$ -substituted- $\beta$ -keto benzyl or allyl esters using as catalysts Pd/C in the presence of chiral aminoalcohols. The cascade reaction was initiated by hydrogenolysis of the ester group, which was followed by decarboxylation and asymmetric tautomerization. Although, initially was suggested that the final enantioselective step may occur both on the modified surface and in the liquid phase, recently Baiker and co-workers demonstrated that this step is catalyzed by the chiral base in the liquid phase. However, the above method had a historical importance, being the first asymmetric cascade reaction over heterogeneous catalyst. A second asymmetric cascade reaction over Pd catalyst was developed by us, having in sight the performances of these catalysts in the enantioselective hydrogenation of (*E*)-2,3-diphenylpropenoic acid derivatives when modified by cinchonidine. Examining the hydrogenation of 3-(2-nitrophenyl)-substituted acids the enantioselective formation of 3-phenyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-ones was observed. In this cascade reaction the initial reduction of the nitro group was followed by the enantioselective hydrogenation of the prochiral olefinic double bond and the resulted amino-functionalized saturated acid cyclized to the hydroquinoline-2(1*H*)-one derivative by intramolecular amidation. Although, the cascade reaction provided the corresponding products in quantitative yields the obtained optical purities were moderate, due to the disadvantageous steric effect of the *ortho*-substituents on the 3-phenyl moiety on the interaction between cinchonidine and the unsaturated acid.

The most extensively studied asymmetric heterogeneous catalytic system is based on Pt catalysts modified by cinchona alkaloid derivatives. Excellent enantioselectivities could be obtained with this chiral catalyst in the enantioselective hydrogenation of activated ketones. Among these 2-ketoglutaric acid diesters was hydrogenated in over 90% ees. The products were transformed in a subsequent acid catalyzed reaction in 5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid esters. Interestingly, the reaction of 2-ketoglutaric acid provided directly the optically enriched 5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid in quantitative yield. High enantioselectivities were also obtained in this enantioselective hydrogenation – cyclization cascade even in water. Further application of the

cinchona alkaloid–modified Pt catalyst was developed recently based on a previous publication of Murakami and coworkers, who observed the formation of 3-hydroxy-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one derivatives in their attempt to synthesize indole derivatives by hydrogenation of 2-nitrophenylpyruvic esters over PtO<sub>2</sub> using H<sub>2</sub>. Exploiting the acceleration of the enantioselective hydrogenation of activated ketones by cinchona alkaloids we attempted to increase the yield of these valuable side products and obtain optically enriched compounds by carrying out the reaction over modified supported Pt catalyst. During this cascade reaction the first step was the enantioselective hydrogenation of the activated keto group followed by the reduction of the nitro group. Finally, the desired hydroquinoline-2(1*H*)-one resulted by intramolecular amidation of the optically enriched amino-substituted hydroxyl-ester. High, up to 90%, enantioselectivities were obtained, though in the hydrogenation of the previously studied benzyl activated ketone only low optical purities were achieved. This was explained by the favorable effect of the nitro group on the stereospecific interaction between the modifier and the substrate on the metal surface. It was also shown that even the final cyclization step occurs on the Pt surface either spontaneously or by desorption–readsorption process. The first two steps of the cascade reaction are competitive steps, thus the yields of the desired product could be influenced by factors affecting their rates of these steps. High hydroquinoline-2(1*H*)-one yields afforded derivatives bearing substituents next to the nitro group due to hindrance of the reduction of this group. It must be noted that in this asymmetric heterogeneous catalytic cascade reaction the cinchona alkaloid used as modifier has multiple role. On one hand induced enantiodifferentiation, on the other accelerated the enantioselective hydrogenation. Moreover its presence on the metal surface decreases the reduction rate of the nitro group and as a consequence improves the yield of the target product.

Finally it should be noted that these successful asymmetric heterogeneous catalytic cascade reactions, mostly developed by our research group, may be regarded as pioneering examples for the preparation of optically pure intermediates by economic, environmental friendly and sustainable procedures. Accordingly, it is expected that in the near future other cascade processes using asymmetric heterogeneous catalysts will be developed. Among the promising candidates for such applications are besides the cinchona–modified Pt and Pd catalysts, the chiral diamine–modified Ru and Ir in reactions in which the stereoselective step is an enantioselective hydrogenation. However, it shouldn't be neglected other enantioselective reactions catalyzed by chirally modified solid catalysts, such as allylic alkylations over modified Pd catalysts or asymmetric C–C coupling reactions catalyzed by inorganic oxides, micro- and mesoporous materials, layered and nano materials modified by optically pure organic compounds. The applications of these solid catalysts could be a future trend in developing novel heterogeneous catalytic cascade reactions for application in the production of optically pure organic intermediates.