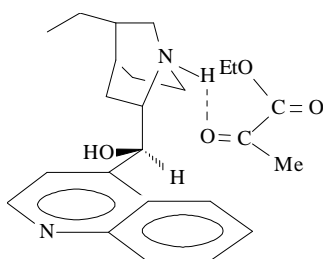


Alfa-ketoészterek heterogénkatalitikus enantioszelektív hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátoron – az ún. Orito-reakció – 1979 óta ismert. A későbbi kutatások alapján a reakció eredményesen használható más, ún. aktivált ketonok, mint például alfa-ketoacetálok, trifluormetil ketonok enantioszelektív hidrogénezésében is. A módszer fontosságát mutatja, hogy a 90-es évektől számos kutatócsoport foglalkozik a téma kutatásával. Ebbe a kutatási trendbe kapcsolódott be a 90-es évek közepétől Dr. Bartók Mihály akadémikus vezetésével az MTA Organikus Katalízis Kutatócsoportja (Szeged) is. Jelen beszámolóban foglaltak szorosan kapcsolódnak a kutatócsoport eddigi eredményeihez és kutatási irányához.

Már a korai vizsgálatok kimutatták, hogy a piroszőlősav etil észter, az Orito-reakció kedvelt szubsztrátja, enantioszelektív hidrogénezésekor az alkalmazott cinkona módosító C8 és C9 aszimmetriacentrumainak konfigurációja meghatározó jelentőségűek a kialakuló új aszimmetriacentrum konfigurációját illetően:

	C8	C9	Tejsav etil észter
Cinkonidín	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
Cinkonin	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>S</i>

Ez az alapállítás más aktivált ketonok esetén is igaznak bizonyult, de ettől eltérő eredmények is születtek a későbbiekben. Így kijelenthetjük: annak ellenére, hogy a téma kutatásában több kutatócsoport is nagy energiát fektetett be és fektet be, az alapkérdés változatlanul nyitott: mi okozza a katalizátorrendszerben a királis indukciót, milyen kapcsolat alakul ki a királis módosító, a szubsztrát és a katalizátor felülete között. Számos feltételezés látott napvilágot, az egyik leginkább elfogadott szerint az oldatfázisban az ún. open3 konformációjú cinkona alkaloid és a szubsztrát 1:1 összetételű intermedierje (lásd az alábbi képletet) a hidrogénezési ciklusban a cinkona alkaloid aromás gyűrűrendszerével kötődik a katalizátor felületéhez. Természetes ettől eltérő álláspontok is kialakultak.



A Beszámolóban az alábbi kutatási témákban elért eredményekről kívánunk beszámolni:

1. Izocinkoninek, mint királis módosítók vizsgálata piroszőlősav etil észter enantioszelektív hidrogénezésében;
2. Trifluormetil ketonok enantioszelektív hidrogénezése;
3. C9-O-szubsztituált cinkona származékok mint királis módosítók vizsgálata piroszőlősav etil észter enantioszelektív hidrogénezésében;
4. A vinil oldalláncon módosított cinkonidín származékok mint királis módosítók vizsgálata;
5. Nagy térkitöltésű észterező csoportot tartalmazó fenilglioxilsav észterek enantioszelektív hidrogénezése;
6. Szteroid vázat tartalmazó alfa-ketoészter királis hidrogénezése;
7. Szén-szén kettős kötés hidrogénezése 2,3-telítetlen karbonsav észter esetén.



rendszerhez trifluoecetsav adalékot adtunk. Például tisztán toluolban a 2,2,2-trifluoracetofenon esetén 50 %, míg trifluoecetsav adalék esetén 85 % ee értéket kaptunk. Hasonló eredményhez, bár kisebb ee értékhez jutottunk a 4-(trifluoracetyl)bifenil esetén is (18 illetve 67 % ee). Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a királis indukcióért felelős intermedier szerkezete eltér, attól függően, hogy savas vagy nem savas a közeg. Nyilván trifluoecetsav jelenlétében a cinkonidin kinuklidin nitrogénjének kötetlen elektron párjáért a proton és a karbonil csoport elektrofil szene „versenyez” és nyilván a proton a nitrogénre köt be, míg savmentes közegben a kapcsolat a szubsztrát karbonil csoportjának elektrofil szene és a bázikus nitrogén között jön létre (szélsőséges esetben egy zwitterion típusú adduktot létrehozva, amire nyertünk is adatokat NMR vizsgálatokkal). A kétfajta adszorbeált addukt szerkezetére javaslatot tettünk.

Annak eldöntése céljából, hogy a 2,2,2-trifluoroacetofenon esetén a fenil csoport esetleges adszorpciója befolyással bír-e az enantioszelektivitás mértékére, vizsgálat alá vettük hasonló kísérleti körülmények a trifluorometilciklohexil keton enantioszelektív hidrogénezését. Az elért legmagasabb ee érték 48 % volt, ami kisebb a trifluoracetofenon esetén mért értéknél. Ezt a trifluorometilciklohexil keton nagyobb felületi mozgékonyásával magyarázzuk, feltételezve ugyanazon felületi adduktokat, mint a trifluoracetofenon esetén.

### **3. C9-O-szubsztituált cinkona származékok mint királis módosítók vizsgálata piroszőlősav etil észter enantioszelektív hidrogénezésében.**

Előállítottunk néhány C9-O-szubsztituált cinkona származékot (észtereket és étereket), amelyeket kiegészítettünk a kereskedelemben kapható hasonló szerkezetű származékokkal és megvizsgáltuk hatásukat piroszőlősav etil észter Pt katalizálta enantioszelektív hidrogénezésben. Ezen származékok vizsgálatát azért tartottuk fontosnak, mert tanulmányozhattuk a szubsztituens térkitöltésének hatását, másrészt ezen származékok oldhatósága jelentősen különbözik az alap cinkonák oldhatóságánál. A hidrogénezési vizsgálatokat szobahőmérsékleten, 1 bar hidrogén nyomáson, főleg toluolban és tetrahidrofuránban végeztük. Bizonyos zavaró tényezőt jelentett, hogy sok esetben, még a kereskedelmi forgalomban kapható származékoknál is, szennyezésként a kiindulási alap cinkona (0,1-2 %) jelen volt. A kapott eredmények alapján az alábbi megállapításokat tehetjük:

-amennyiben a C9-O kis térkitöltésű szubsztituens tartalmazott (pl. metil, etil) nem volt csökkenés az ee értékében az alap cinkonához képest, ami arra is utal, hogy a C9-OH nem bír alapvető jelentőséggel az enantioszelekcióra;

-ha a C9-O szubsztituensének térkitöltését növeltük, az ee érték csökkent, sőt bizonyos esetekben az enantioszelekció iránya meg is fordult;

-azok a származékok, amelyek C8(R), C9(S) konfigurációval rendelkeztek, alacsonyabb ee értékeket eredményeztek, mint amelyek C8(S), C9(R) konfigurációval rendelkeztek.

A nagy térkitöltésű szubsztituenssel rendelkező származékok esetén tapasztalt ee csökkenés azzal magyarázható, hogy a módosító adszorpciója a „normális” adszorpcióhoz képest - tudniillik hogy a módosító a Pt felületéhez mintegy párhuzamosan adszorbeálódik kiterjedt aromás szerkezete révén - megváltozik és a kinolin gyűrű bizonyos szöveget zár be a platina felületével, esetleg merőleges rá.

### **4. A vinil oldalláncon módosított cinkonidin származékok mint királis módosítók vizsgálata.**

Néhány, a vinil oldalláncon átalakított cinkonidin és C9-O-metil-cinkonidin származékot állítottunk elő (hidroxil, dihidroxil csoport beépítése) és vizsgáltuk hatásukat ecetsavban piroszőlősav etil észter Pt katalizálta enantioszelektív hidrogénezésében, összehasonlítva a dihidrocinkonidin és metil éterének hatásával. A kémiai változtatásokkal az alkaloid

oldékonyságát illetve adszorpciós képességét lehet változtatni. A kapott eredmények alapján az alábbi megállapításokat tettük meg:

- a hidrogénezés sebessége nem nagyon különbözött az egyes származékok esetén és hasonló volt a referens cinkonák esetén mért értékkel;
- az enantioszelekció iránya megegyezett és mértéke (egy kivétellel) közel volt a dihidrocinkonin esetén kapott értékkel, ez azt támasztja alá, hogy ezen származékok konformációja azonos a cinkonidinéhoz ;
- két új származék csak a C10 konfigurációjában különbözött, a kapott ee értékek azt valószínűsítik, hogy ez bizonyos mértékig befolyással van az enantioszelekcióra.

### **5. Nagy térkitöltésű észterező csoportot tartalmazó fenilglioxilsav észterek enantioszelektív hidrogénezése.**

Előzetes vizsgálatok alapján (még nem közölt eredmények) úgy tűnt, hogy a fenilglioxilsav bizonyos szteroid észterei esetén nem tapasztalható enantioszeletivitás. Ebből arra következtettünk, hogy ennek oka talán az észterező csoport nagy térkitöltése. A kérdést megvizsgálandó, elkészítettük a fenilglioxilsav 6 észterét (ciklohexil, adamantil, dekahidro-1-naftil, fenil, 1-naftil és 2-naftil), amelyekben az észterező csoport gyűrűs szerkezetű (cikloalkil vagy aril). Ezen észterek enantioszelektív hidrogénezését vizsgáltuk a fenilglioxilsav metil észter mint referencia vegyülettel összehasonlítva. Platina-cinkonidin katalizátor rendszert használva mind ecetsavban mind toluolban végzett hidrogénezés esetén (két vegyületet kivéve) a nagy térkitöltésű észterek esetén nem tapasztaltunk jelentős ee csökkenést, az elért ee érték (nem optimalizálva a kísérleti körülményeket) ecetsav esetén 86-91 %, toluol esetén 79-94 % volt. A konverzió értékek viszont csökkentek a metil észterhez viszonyítva. A kísérleti adatok alapján azt mondhatjuk, hogy az észterező csoport mérete nincs jelentős hatással az ee értékére, azaz nem gátolja az enantioszelekcióért felelős átmeneti komplex szerkezetét. Platina-beta-izocinkonin rendszer esetén a toluolban végzett mérések ismét az enantioszelekció irányának megváltozását mutatják, a várt *S*-mandulasav észterek helyett az *R*-származékok képződtek, azonkívül az elért ee értékek alacsonyabbak mint a Pt-cinkonidin rendszer esetén ( max. 54 %). Véleményünk szerint itt az észter csoport irányító hatással bír a szubsztrát adszorpcióra, előtérbe helyezve egy más típusú szubsztrát addíciót a Pt-cinkonidin rendszerhez képest. Javaslatot tettünk toluolos közegű enantioszelektív hidrogénezésben egy olyan átmeneti komplex esetleges létezésére, amelyben a módosító kinolin vázának hidrogénje is részt vesz.

### **6. Szteroid vázat tartalmazó alfa-ketoészter királis hidrogénezése.**

Előállítottunk egy, a 17-es oldalláncon alfa-ketoészter funkciót tartalmazó szteroid származékot (3alfa-acetoxi-23-oxolitokolsav metil észtert) és vizsgáltuk enantioszelektív hidrogénezését cinkonidinnel és cinkoninnal módosított Pt katalizátoron tetrahidrofurános és ecetsavas közegben. A vizsgálat célja az volt, hogy mennyire használható a módszer nagy térkitöltésű molekulák esetén (ne mindig csak a piroszölősav észter legyen szubsztrát), nem mellékesen így esetleg értékes, új szteroid származékokat is lehet nyerni. A módosítók nélkül végzett hidrogénezésben (un. racém hidrogénezésben) nem tapasztaltunk enantioszelekciót, ami arra utal, hogy a szteroid molekulában eleve meglévő aszimmetriacentrumok nincsenek hatással az új aszimmetriacentrum kialakulására. A nem optimalizált kísérleti körülmények ellenére 100 %-os konverzió mellett tetrahidrofuránban 78 % diasztereoszelekciót regisztráltunk cinkonidin esetén (az új aszimmetriacentrum konfiguráció meghatározása még nem történt meg, de valószínű, hogy az *R*-enantiomer képződött nagyobb mennyiségben), míg ecetsavban 62 %-ot. A meglepő az volt, hogy cinkonin módosító esetén, hacsak 12 % diasztereoszelekcióval is, ugyanaz az enantiomer volt feleslegben, mint a cinkonidin esetén. Ennek magyarázatára további vizsgálatok szükségesek.

### **7. Szén-szén kettős kötés hidrogénezése alfa,beta-telítetlen karbonsav észter esetén.**

Míg szén-szén kettős kötés enantioszelektív hidrogénezésére számos jól működő homogénkatalitikus rendszer van, viszonylag kevés eredmény van heterogén katalitikus rendszerekkel. Ezek közül is érdekes az a megfigyelés, hogy amíg Pt-cinkonidin és Pd-cinkonidin katalizátor rendszerek viszonylag jó enantioszelektivitással hidrogénezik az alfa,beta-telítetlen karbonsavakat, hatástalanok vagy minimális enantioszelektivitást adnak az alfa,beta-telítetlen karbonsav észterek enantioszelektív hidrogénezésében. Előállítottuk a 2-acetoxiakrilsav etil észterét (ami egy alfa-szubsztituált alfa,beta-telítetlen karbonsav észter) és vizsgáltuk enantioszelektív hidrogénezését Pt-cinkinidin és Pd-cinkonidin katalizátor rendszerekkel különböző oldószerekben. Pt esetén kis konverzió mellett 60 %-os enantioszelektivitást értünk el toluolban (az *R*-enantiomer képződött nagyobb mennyiségben), míg Pd esetén 100%-os konverzió mellett maximálisan 50 %-os enantioszelektivitást regisztráltunk DMF-ban. Az eddigi irodalmi eredményekhez képest sokkal jobb enantioszelektivitást a molekula acetoxi csoportjának az átmeneti komplexben való részvételével magyaráztuk. Mindenesetre ez az első példa egy enol észter aszimmetrikus hidrogénezésére heterogenizált körülmények között.