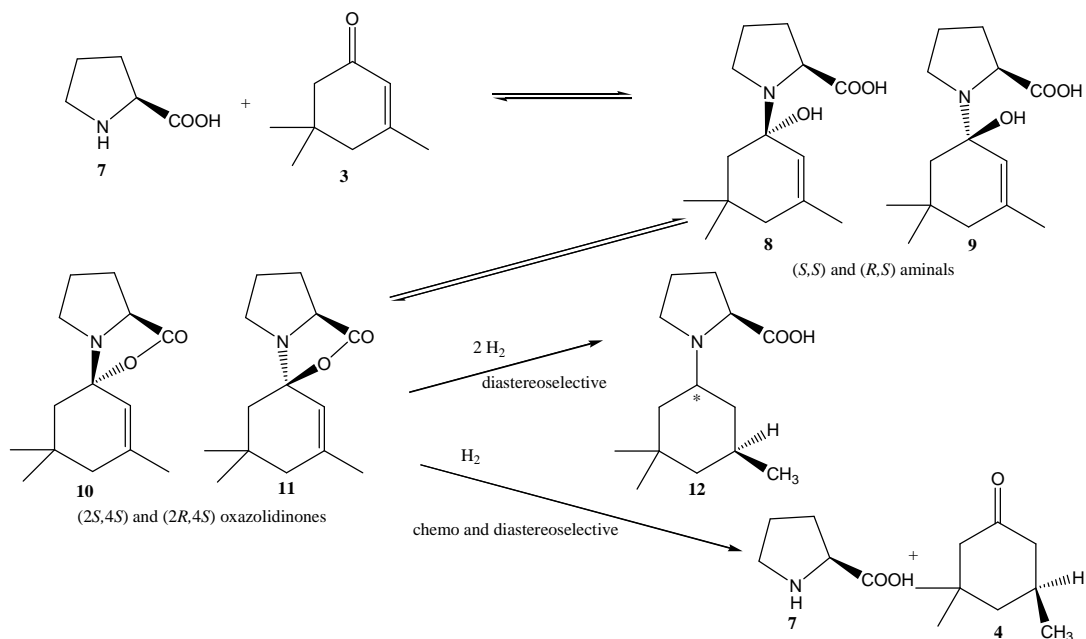


A kutatómunka elsősorban a prolin nitrogéne alkilezett származékainak előállítására és ezekből észteressítéssel kondenzált aromás származékaik szintézisére irányult.

A feladat célkitűzése onnan ered, hogy voltak korábbi kísérleteink a karboxil csoportján észteressített prolinnal, mint királis módosítóval, ezeket az ígéretes molekulákat akartuk továbbfejleszteni oly módon, hogy a nitrogéne alkilezzük őket. Az alkilezésre a redukív alkilezés módszerét választottuk és olyan ketonokat (izoforon, etilpiruvát, benzálaceton) használtunk, amelyek prokirálisak. Az alkilezett prolin származékok alkil csoportja pedig az enantioszelektív reakcióban hidrogénezendő vegyületekből származik. Ezzel a rezolválásnál jól ismert, ún. „saját származék hatást” akartuk tanulmányozni, javítja-e a szubsztrátum molekulához hasonló alkil csoport a királis módosító hatást.

Az (*S*)-prolin redukív alkilezésével nyert vegyületek rendelkeznek a hatékony királis módosítók ma elfogadott legfőbb ismérveivel, kivéve a kiterjedt aromás rendszert, mely a katalizátorfelületre történő adszorpció szempontjából meglehetősen fontos szempont. Ezért elő kívántuk állítani mindezen vegyületeknek olyan származékait, amelyek tartalmaznak kiterjedt aromás részt, például naftil csoportokat. A prolinnal már bevált 1-naftiletanollal kívántunk észtert képezni.

A 2006. évben végzett munka leírása előtt érdemes összefoglalni a kutatási téma területén történt fejleményeket, mert ezek befolyásolták kutatómunkánk irányát és eredményességét egyaránt.



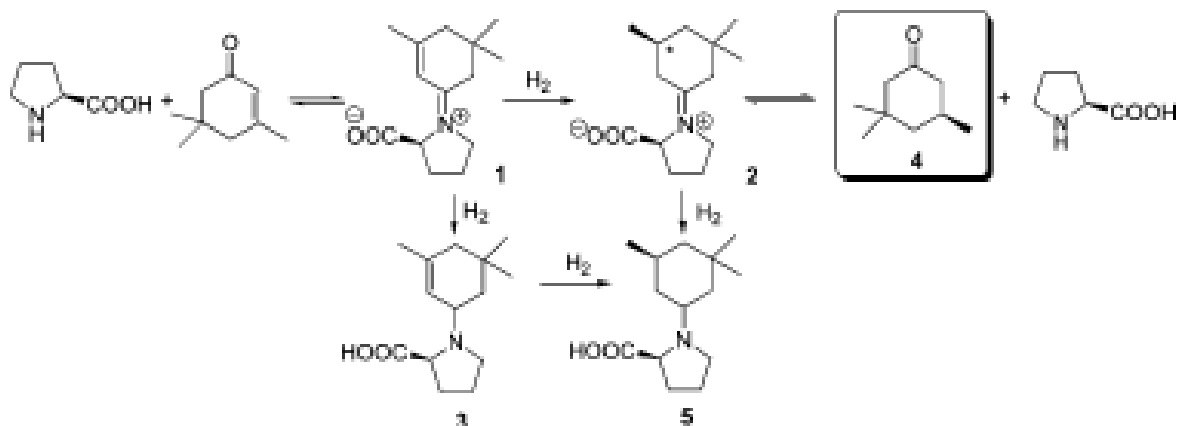
1. ábra. Az eredeti mechanizmus sémája.

A. Tungler, É. Sípos and V. Háda, *Curr. Org. Chem.* Volume 10, Number 13, September 2006 Heterogeneous Catalytic Asymmetric Hydrogenation of the C=C Bond, 1569-1583.

Shilpa C. Mhadgut, Imre Bucsi, Marianna Török and Béla Török (*Chem. Commun.*, 2004, 984–985.) felélesztették ennek a régen tanulmányozott reakciónak a vizsgálatát, azaz az izoforon Pd katalizálta aszimmetrikus hidrogénezését (*S*)-prolin királis adalék jelenlétében, egyben új mechanizmust javasoltak a reakció magyarázatára.

Török és munkatársai a prolint királis módosítónak tekintik, annak ellenére, hogy a szubsztrátumra

nézve sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazzák, amennyiben a legnagyobb enantioszelektivitást akarják elérni. Első közleményükben a reakcióelegy elemzésénél nem vették figyelembe a melléktermékként keletkező alkilezett prolint, ami a reakció előrehaladtával főtermékké válik.



2. ábra. A reakció sémája Török és munkatársai szerint.

A “Heterogeneously Catalyzed Asymmetric C=C Hydrogenation: Origin of Enantioselectivity in the Proline-Directed Pd/Isophorone System” című közlemény, amit Alexander I. McIntosh, David J. Watson, Jonathan W. Burton, and Richard M. Lambert jelentetett meg (JACS Published on Web 05/12/2006), szintén új koncepciót hozott. Spektroszkópiás és kinetikai mérések alapján azt állították, hogy az optikailag aktív N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolin a saját kinetikus rezolválása során keletkezik, amikor a prolin redukív alkilezése megy végbe.

Bár elképzelésükkel alapjaiban egyetértünk, egyes következtetéseiket a kísérleti adatok nem támasztják alá teljesen és bizonyos tényeket figyelmen kívül hagynak.

1) Az enaminkok képződését valószínűsítik az oxazolidon származék helyett, holott az enamink képződés H-vándorlással jár, ami emelt hőmérsékletet igényelhet.

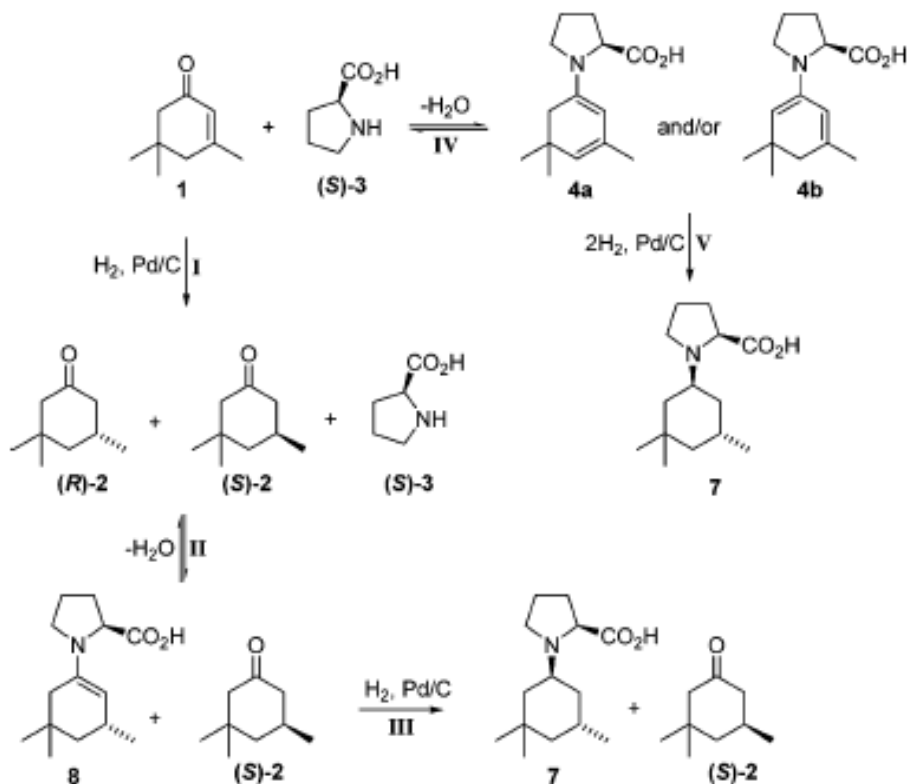
2) Azt állítják, hogy az optikailag aktív N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolin kizárólag a prolin és a 3,3,5-trimetilciklohexanon homogén kondenzációs reakciójában keletkezik, holott a megmaradó N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolin optikai és kémiai hozama a két diasztereoizomer kondenzátum eltérő heterogén katalitikus hidrogénezési sebességétől függ.

3) Felvették az izoforon és a prolin oldatának UV spektrumát az idő függvényében (72 óra) és ebből következtettek a képződő intermedier szerkezetére, amit egyébként „szemlélődő közti terméknek” tartanak. Korábbi tapasztalataink szerint az ilyen elegyek állás közben vesztek izoforon tartalmukból, nemcsak a prolinnal végbement kondenzációs reakció miatt, hanem polimer termékek képződése miatt is. Ez utóbbi folyamatot sötét vörös színesedés kísérte 12-24 óra alatt.

A katalizátor hatását a folyamatra vagy folyamatokra nem veszik figyelembe, pedig eredeti munkáinkban erre bizonyítékokat szereztünk, hogy a katalitikusan aktív fém és a hordozó is befolyásolja a reakció kemo- és sztereoselektivitását.

Ebben a vonatkozásban felfogásukban közelebb állnak hozzánk Török és munkatársai, akik nemrég jelentették meg újabb cikküket: Shilpa C. Mhadgut, Marianna Török, Joseph Esquibel, Béla Török, “Highly asymmetric heterogeneous catalytic hydrogenation of isophorone on proline modified base-supported palladium catalysts”, Journal of Catalysis, 238, (2006) 441–448. Ebben a publikációban

bemutatnak egy újabb, immáron kidolgozottabb reakciómechanizmust, amit különböző Pd katalizátorokkal végzett kísérletek eredményeire alapoznak (4. ábra). Ebben elfogadják a Lambert és munkatársai által javasolt reakcióutat az optikailag aktív N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolin képződésére, legalábbis részben. Annyiban mi is egyetértünk velük, hogy a katalizátorok tulajdonságai, például a hordozó bázikussága befolyásolhatja az optikai és kémiai hozamokat.



3. ábra. Reakció séma Lambert és munkatársai szerint.

Török és munkatársainak munkájában is felfedezhetők hiányosságok, például a reakcióelegy elemzését GC és GC/MS módszerrel végezték, amelyek nem adnak információt az alkilezett prolin mennyiségéről. Az alkilezett prolin nem illékony, ezért nem gázkromatografálható, illetve nem végezhető mennyiségi elemzés ilyen módon. Ezért nem adható korrekt anyagmérleg, ami nélkül nem lehet a nevezett következtetéseket levonni a szelektivitásokra vonatkozóan.

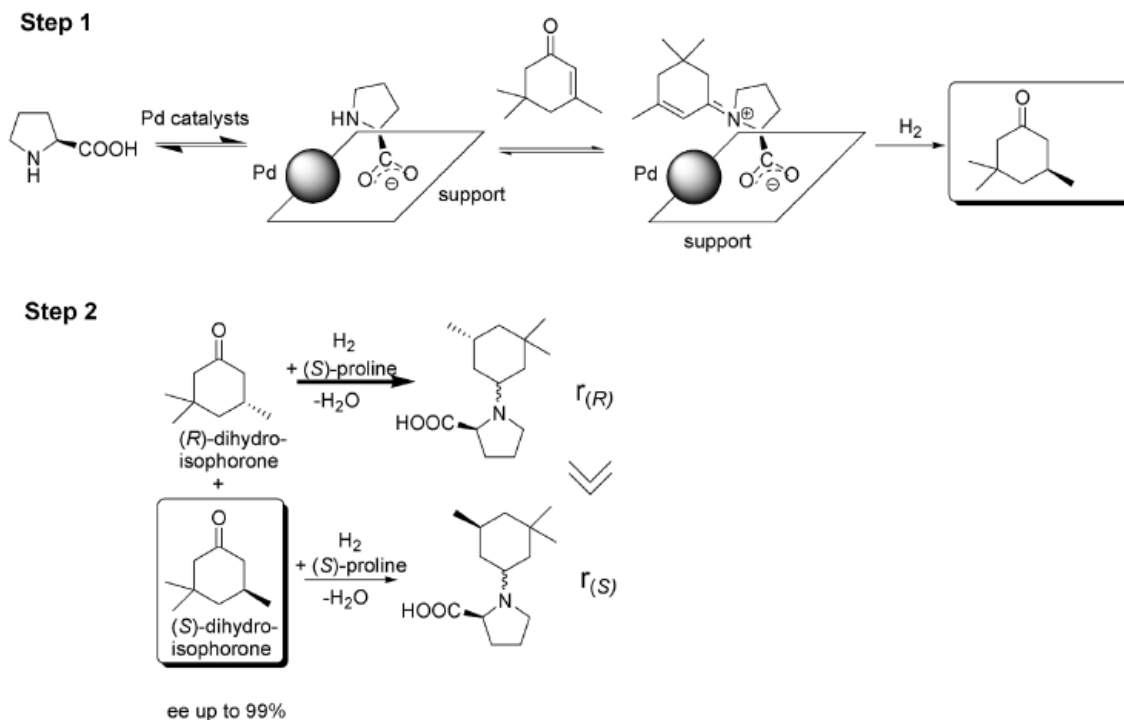
Megállapítható tehát, hogy az utóbbi időben két egymásnak legalábbis részben ellentmondó reakciómechanizmust írtak le, bizonyos elemeik megalapozottnak tűnnek számunkra, de egy konzisztens mechanizmust csak úgy alakíthatunk ki, hogy mindkettő elfogadható részeit felhasználjuk.

### Kísérletek (S)-prolin és N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolin reakciójával

A célunk az optikailag tiszta, N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolin előállítása volt. Korábbi kísérleteinkben az alkilezést izoforonnal végeztük, ennek eredményeképpen ugyan előállítottuk a célvegyületet, de ez nem volt optikailag tiszta és még prolin is szennyezte.

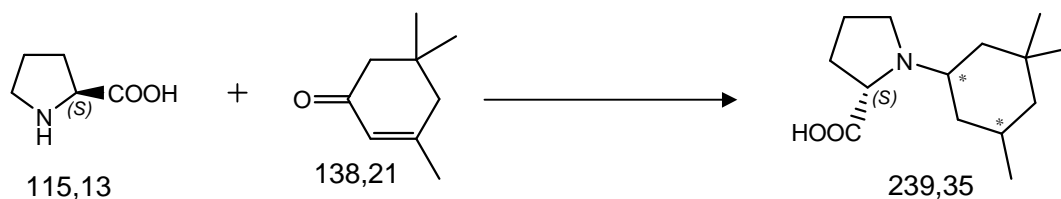
Ezek az (S)-prolin redukív alkilezésével nyert vegyületek rendelkeznek a hatékony királis módosítók

ma elfogadott legfőbb ismérveivel, kivéve a kiterjedt aromás rendszert, mely a katalizátorfelületre történő adszorpció szempontjából meglehetősen fontos szempont. A további munka során az optikailag tiszta N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolinból a karboxil észteresítésével, a már bevált naftiletanollal kívánunk kondenzált aromás csoportot tartalmazó származékot előállítani.



4. ábra. Az (S)-prolinnal módosított karbonát hordozós Pd katalizátorral végzett reakció mechanizmusa (Török et al. J. Cat. 238)

Mindehhez azonban először az optikailag tiszta N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolin előállításának lehetőségeit kellett megvizsgálnunk.



Prolin és racém 3,3,5-trimetilciklohexanon(TMCH) elegyét Pd/C katalizátorral hidrogéneztük 9 bar nyomáson. A reakció során a prolin bázikus nitrogénje és a TMCH karbonil csoportja reagál egymással és Schiff-bázist képez, a kondenzált termék képződését hidrogén addíciója teszi irreverzibilissé. A képződő termék egy további aszimmetria centrumot tartalmaz, így összesen négy diasztereomer jöhet létre, azonban korábbi és aktuális tapasztalataink szerint ebből kettő csak nyomokban képződik.

Párhuzamos kísérletekben különféle oldószereket és keverési arányokat próbáltunk ki, az előkevertetés időtartamának hatását is vizsgáltuk. A reakcióelegyekből vett minták TMCH enantiomer arányát

királis,  $\beta$ -ciklodextrin töltetű kolonnán elemeztük gázkromatográfiával.

A reakcióhoz szükséges racém 3,3,5-trimetilciklohexanont eleinte izoforon metanolos oldatának hidrogénezésével állítottuk elő, azonban az így keletkező termékelegyre bizonytalan mérési eredményeket kaptunk. Ennek oka a ketáلكépződés volt. Ezért a továbbiakban oldószer nélkül hajtottuk végre az izoforon hidrogénezését. A termelés kvantitatív maradt, az így kapott racém elegy eltarthatónak bizonyult, reprodukálható eredményekre vezetett.

A vizsgált oldószerek közül a metanol és az izopropanol megfelelőnek bizonyult, utóbbiban a reakció lefutása lényegesen hosszabb időt igényelt. Etil-acetátban a prolin rosszul oldódott, szuszpenziót kaptunk, de néhány csepp metanol hozzáadásával a hidrogénfogyasztás megkezdődött.

A katalizátor nélküli elegy előkevertetése szemmel látható változással nem járt, azonban az ezután végrehajtott reakciókban kapott termékelegyek elemzési és preparatív eredményei nagy mértékben megváltoztak.

Az ekvimoláris összetételű elegyek a hidrogénezési reakció végén gyakorlatilag csak kondenzált terméket tartalmaztak, azonban ezen belül két fő diasztereomert azonosítottunk GC-MS módszerrel, melyek 1:1 arányban voltak jelen. A minták ezen kívül további két diasztereomert tartalmaztak nyomokban, szintén 1:1 arányban.

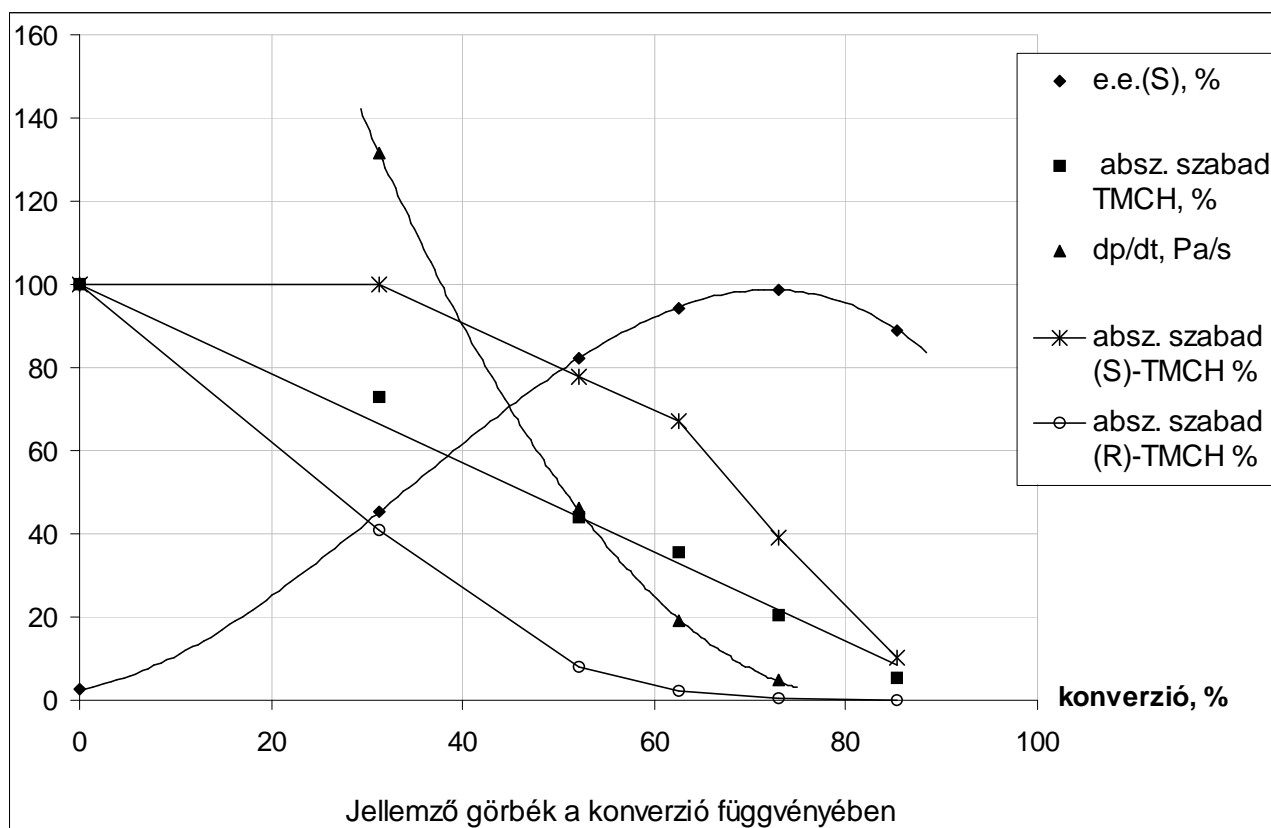
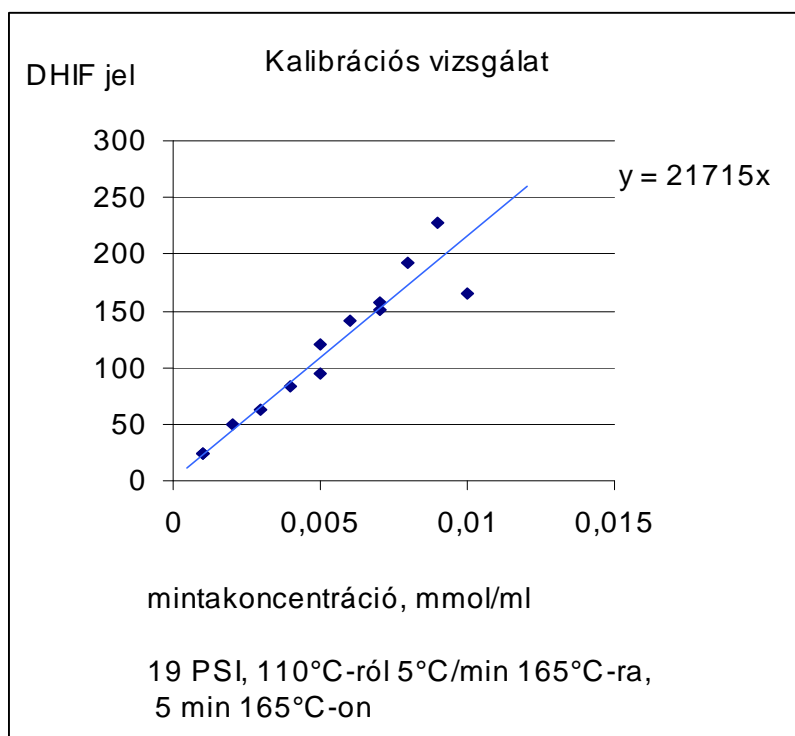
A várakozásoktól eltérően, félekvivalens prolin alkalmazásával izopropanolban végzett reakciók esetén a hidrogénfogyási adatokból az látszik, hogy a prolin nem reagált el teljesen. A hidrogénfogyás megszűnésekor az elegy szabad TMCH tartalmára 33 % (S) enantiomerfelesleget mértünk. Metanolban végezve ezeket a reakciókat hasonló eredményeket kaptunk.

A további vizsgálatok során arra törekedtünk, hogy kiindulási anyagokat ekvimoláris arányban tartalmazó reakcióelegyekből minél tisztább N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolint és reagálatlan R-TMCH-t nyerjünk ki. A kísérletek során a reakció előre haladásával számos mintát vettünk a reakcióelegyből és gázkromatográfiával vizsgáltuk a szabad N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolin tartalmát. A minden egyes reakcióelegyre külön elvégzett kalibráció révén mennyiségi meghatározást is végeztünk.

Az eredményekből jól látszik, hogy kb. 30% konverzióig az (S)-TMCH gyakorlatilag nem, vagy csak elenyésző mértékben reagál, míg kb. 70% konverzió fölött az elegy már csak nyomokban tartalmaz (R)-enantiomert.

A preparatív vizsgálatok során a reakcióelegyet szűrtük, majd vákuumban szárazra pároltuk. A szilárd maradékhoz diklórmétánt adtunk, és fél óráig kevertettük. A kivált prolint szűréssel távolítottuk el az elegyből (a prolin 80%-át sikerült így kinyerni). Az oldatot ezután HCl híg, vizes oldatával majd vízzel extraháltuk. A szerves fázist vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítottuk, majd a diklórmétánt lepároltuk. A visszamaradt folyadék tiszta TMCH volt. A vizes fázist derítettük, majd szárazra pároltuk, ez az anyag a kondenzált termékek hidroklorid sóját tartalmazhatja prolinhidroklorid mellett.

A jelenleg folyó munka keretében a kondenzált terméket és a visszamaradó (S)-TMCH-t minél nagyobb hatékonysággal kívánjuk kinyerni. E célból vizsgáljuk például a reakció rátáplálásos módszerrel történő lefolytatását is. A szerzett tapasztalatok alapján a reakciót elvégezzük (R)-prolinnal és a tisztán kapott (S)-3,3,5-trimetilciklohexanonnal is, így az ellentétes konfigurációjú N-(3,3,5-trimetilciklohexil)prolint kapjuk.



Konverzió (%)	Számított TMCH (g)	Preparált TMCH (g)
30.0	1.18	0.45
45.63	0.91	0.39
61.0	0.65	0.19

Konverzió (%)	Számított kondenzált termék (g)	Preparált kondenzált termék (g)
30.0	0.87	0.65
45.63	1.32	1.61
61.0	1.76	2.41