

A C=C kötés aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezése

FODOR Mátyás, TUNGLER Antal*

BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest

1. Bevezetés

A folyadék fázisú heterogén katalitikus hidrogénezés széles körben alkalmazott módszere a szerves kémiának, mind laboratóriumi, mind ipari léptékben¹⁻⁷. Varga József professzor, a Kémiai Technológia Tanszék korábbi vezetője és Csűrös Zoltán professzor, a Szerves Kémiai Technológia Tanszék alapítója, a Műegyetemen bevezették és művelték a katalitikus hidrogénezést.

Varga J. az 1920-as években a köszénben lévő nagy molekulatömegű vegyületek nagy hőmérsékletű és nyomású hidrogénezését tanulmányozta, a cél a hidrokrakkolás volt. Katalizátorként ő vezette be a szulfidált fémeket, amelyek mérgeállók voltak, lehetővé tették a kéntartalmú szenek "cseppfolyósítását".

Csűrös már az 1940-es években felismerte a katalitikus hidrogénezés fontosságát a finomkémiai ipar szintetikus módszereinek sorában. Kutatásokat kezdett a Raney típusú és a hordozós nemesfém katalizátorokkal végzett hidrogénezések körében. A munkát Petró József folytatta, a váz és a hordozós fémkatalizátorok fejlesztése területén, amelyeket szintén a folyadék fázisú hidrogénezésekben alkalmaztak.

A hatvanas évek végén csatlakozott a csoporthoz Máthé Tibor és Tungler Antal. Ezután a kutatások hangsúlya a kemoselektív hidrogénezésekre toldott, ilyen volt a savkloridok redukciója a megfelelő aldehidekké, a C=C kötés hidrogénezése más redukálható funkció csoportok jelenlétében, az aromás nitro és halogént tartalmazó vegyületek hidrogénezése a halogén lehasítása nélkül.

A következő időszakban a kutató csoportban ipari kezdeményezésű kutatások folytak, amelyekben a sztereoselektivitás volt az egyik cél, például a mentol előállítása timolból⁸ és az aminobutanol nem hasznosított enantiomerjének racemizálása, ami az etambutol nevű antituberkulotikum gyártásának mellékterméke. Bár a katalitikus racemizálás nem valósult meg, a munka melléktermékeként aszimmetrikus hidrogénezések is folytak. Schiff-bázisok diasztereoselektív hidrogénezését vizsgáltuk, amelyeket optikailag aktív aminok és prokirális ketonok kondenzációjában állítottunk elő. A vizsgálatok célja a sztereoselektivitást befolyásoló faktorok meghatározása volt.⁹ A munka egyik hasznos mellékterméke volt az optikailag aktív N-benzilamino-butanol előállítása méretnövelt léptékben, ez az anyag jó resolváló ágensnek bizonyult, Fogassy Elemér professzor alkalmazta fejlesztő munkája során enantiomer elválasztásra. Ő volt az, aki az (S)-prolin királis ágensként való alkalmazására felhívta a figyelmünket, akkoriban publikálták több helyen az irodalomban, hogy a prolin jó homogén katalizátor, illetve szinten aszimmetrikus reakciókban, például α,β -telítetlen

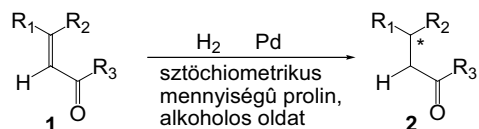
ketonok Robinson-típusú kondenzációjában. Azóta a prolin és származékai figyelmünk középpontjában maradtak, szolgáltak, mint királis adalék, módosító vagy szinton.

A sztereoiszomer vegyületek előállítása fontos feladat mostanában, különösen az optikailag aktív vegyületek gyártása. Az optikailag aktív vegyületek piaca gyorsan nő.¹⁰ Az aszimmetrikus szintetikus módszerek között használhatjuk az optikailag aktív redukáló szereket, a homogén átmenetifém komplex katalizátorokat, ezek hordozóra rögzített változatait, királishan módosított heterogén katalizátorokat, optikailag aktív szintonokat heterogén katalitikus hidrogénezésekben, biokémiai, azaz enzim katalízist. Az aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezések korlátozott alkalmazhatóságuk ellenére előnyösek, számos referáló cikk született ebben a témakörben.¹¹⁻³⁵ Ebben a cikkben arról a kutatómunkánkról adunk összefoglalást, amit az aszimmetrikus C=C hidrogénezés területén végeztünk.

2. Aszimmetrikus hidrogénezések (S)-prolin királis adalékkal

A Pd katalizált első aszimmetrikus C=C hidrogénezés, ami jelentős enantiomer felesleget adott, figyelmen kívül hagyva a korai (1950-56), reprodukálhatatlan, selyemszál és optikailag aktív kvarc hordozós Pd katalizátorokon végzett kísérleteket,^{36, 37} az izoforon hidrogénezése volt (S)-prolin jelenlétében.³⁸⁻⁴⁰

Nagyon vonzóknak tűnt, hogy könnyen hozzáférhető királis adalékanyagot adva a reakcióelegyhez, aszimmetrikus reakció megy végbe. Különböző α,β -telítetlen ketonokat vizsgáltunk (benzilidén-ciklohexanon, benzilidén-fenilacetone, dibenzilidén-ciklohexanon, dibenzilidén-ciklopentanon), melyeket Hidegh Kálmán szintetizált, de egyedül az izoforon adott jelentősebb optikai aktivitást (1. ábra).



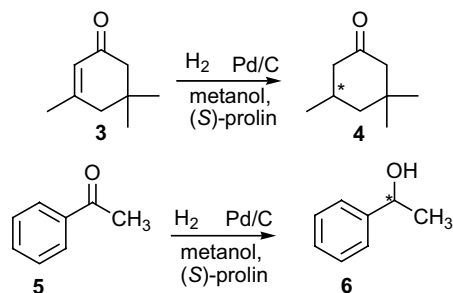
1. Ábra. Telítetlen ketonok aszimmetrikus hidrogénezése.

Az izoforon, az acetofenon és az etilpiruvát hidrogénezését vizsgáltuk részletesen⁴¹⁻⁴⁵ (2. ábra).

Néha egy laboratórium felszerelésének hiányosságai hasznosak is lehetnek, az említett időszakban nem volt királis GC oszlopunk, ezért az optikai tisztaság meghatározását a forgatás mérésével végeztük. Ehhez szükség volt a

* Tel.: 36-1-463-1203, fax: 36-1-463-1913; e-mail: atungler@mail.bme.hu

reakcióelegy feldolgozására, először a prolint választottuk el, majd ledesztilláltuk az izoforon-trimetilciklohexanon elegyet, GC-val megmértük a konverziót, végül a forgatást mértük polariméterrel, meghatározva a trimetilciklohexanon optikai tisztaságát.



2. Ábra. Izoforon és acetofenon aszimmetrikus hidrogénezése.

Ebben a feldolgozási folyamatban kaptunk egy anyagmérleget, ami szerint sem a prolint, sem az izoforon-trimetilciklohexanon elegyet nem lehetett teljesen kinyerni. Végül megtaláltuk a hiányzó anyagot, ami N-alkil prolín, trimetilciklohexil-prolín volt, azonosítottuk NMR spektroszkópiával és GC-MS mérésekkel is.

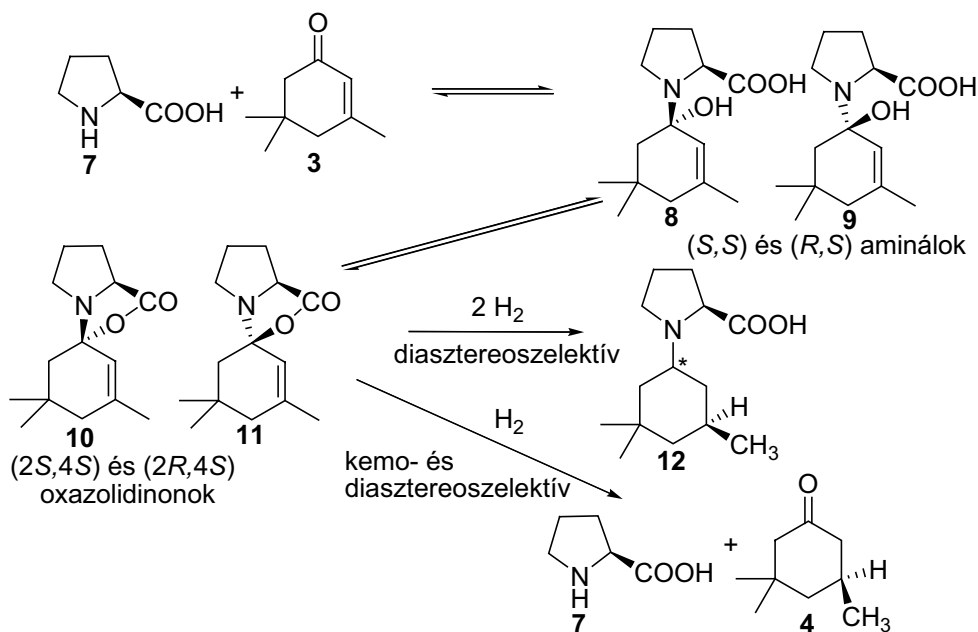
Az aszimmetrikus hidrogénezés reprodukálhatóságának az volt a feltétele, hogy az izoforon és a prolín 1:1 molarányú

metanolos oldatát a hidrogénezés előtt mintegy 5 percig forraltuk és lehűtés után adtuk hozzá a katalizátort. CD (cirkuláris dikroizmus) spektroszkópiával igazolható volt a kémiai reakció a prolín és az izoforon között.

A sztöchiometrikus mennyiségű prolínnal végzett reakcióban, szobahőmérsékleten, metanol oldószerben (*S*)-dihydroizoforon azaz trimetilciklohexanon képződött feleslegben, az ee (enantiomer felesleg) elérte nagyobb hidrogénfogyásnál (>1,5 mol) a 80%-ot. (*R*)-prolínnal az (*R*)-trimetilciklohexanon képződött feleslegben. A nagyobb hidrogén felvételnél a trimetilciklohexanon hozama csökkent és a fő termék az N-alkil prolín lett.

Acetofenon hidrogénezésénél hasonló körülmények között az 1-fenil-etanol enantiomer feleslege 20% volt⁴³. Az etilpiruvátos reakció csak alkilezett prolínt adott, jó diasztereoselektivitással⁴⁴.

Az aszimmetrikus reakciók kinetikai vizsgálata, a CD spektroszkópia és az N-alkil prolín származékok kipreparálása és azonosítása alapján arra következtettünk, hogy a reakciók formálisan ugyan enantioszelektívek, valójában azonban diasztereoselektívek a 3. ábra szerint. Az (*S*)-prolín királis adalékanyag, reagál a szubsztrátumokkal, addíciós és/vagy kondenzációs termékeket képez, amelyek diasztereoselektíven hidrogéneződnek. Joucla és Mortier igazolták az oxazolidinon típusú vegyületek keletkezését.⁴⁶



3. Ábra. Izoforon aszimmetrikus hidrogénezése (*S*)-prolín jelenlétében.

Pd és Rh katalizátorokkal a hidrogénezés kemoszelektív és diasztereoselektív volt, ami azt jelenti, hogy a C=C hidrogénezés sebessége nagyobb, mint a C-O hidrogenolíziséé. Ugyanakkor Pt katalizátorral csak alkilezett prolín keletkezik már kis konverzióknál is, a Pt nem kemoszelektív ebben a reakcióban.

Mivel az izoforon és a prolín kondenzációs reakciója szükséges az optikailag aktív trimetilciklohexanon keletkezéséhez, ezért megvizsgáltuk a metanol víztartalmának hatását az ee-re. Növekvő víztartalommal

(1→30 tf%) a trimetilciklohexanon optikai tisztasága csökkent (*e.e.* 30→6%) a hozama nőtt (64→95%). Ez is bizonyítja a kondenzációs reakciót.

A kutatásoknak már ebben a korai szakaszában is vizsgáltuk a katalizátorok prolínnal történő módosítását, de sztereoselektivitást nem tapasztaltunk. Nemrég Török és munkatársai⁴⁷ jelentették, hogy izoforon enantioszelektív hidrogénezését valósították meg prolínnal "módosított" katalizátoron úgy, hogy a katalizátort a prolín és a szubsztrátum jelenlétében ultrahanggal kezelték. A

reakcióparaméterek vizsgálatából kitűnik, hogy az általuk alkalmazott prolin/izoforon arány közel sztöchiometrikus, mely a korábbi eredményeink szerint optimális. Mivel az enantiomerfelesleget királis GC-vel határozták meg, nem állítottak fel anyagmérleget, ugyanakkor az alkalmazott kis anyagmennyiségek miatt ez preparatív technikával nem is volt lehetséges. Még ha el is fogadjuk az ultrahangos kezelés jelentőségét, továbbra is kétséges, hogy a reakcióelegy nem tartalmazott melléktermékként N-alkil prolint, mivel ez GC-n nem mérhető.

Időközben egy másik kutató csoport is vizsgálta a reakciót, Lambert és munkatársai⁴⁸ részletesen tanulmányozták mind az izoforon mind a trimetilciklohexanon hidrogénezését prolin jelenlétében. Azt állapították meg, hogy az izoforon és a prolin kondenzátuma csak „szemlélődő” molekula, mivel az izoforon egy mol hidrogén felvételéig gyorsan hidrogéneződik racém trimetilciklohexanonra. Az optikailag aktív keton kizárólag a második, redukív alkilezési lépésben keletkezik kinetikus reszolválással. Ha az izoforon-prolin metanolos oldatot hosszú ideig (24-96 óra) kevertetik, akkor csökken az *ee*. Szerintük ez igazolja, hogy a katalizátornak nincs szerepe az aszimmetrikus indukcióban.

Török és munkatársai egy újabb közleményükben⁴⁹ revideálták korábbi elképzelésüket Lambert munkájának fényében. Ezúttal lúgos karakterű hordozóra (BaCO₃) felvitt Pd katalizátort használtak. A prolint továbbra is módosítónak tekintették, ugyanakkor elfogadták a kinetikus reszolválást is. Amiben egyetértünk velük az, hogy a prolin és a keton kondenzátumának diasztereoizomerjei eltérő sebességgel hidrogéneződnek, s emiatt a katalizátor mégis részt vesz az aszimmetrikus indukcióban. Végül legutóbb Lambert és mts.-i⁵⁰ az izoforon, a prolin és a trimetilciklohexanon adszorpcióját vizsgálták Pt felületen elektrokémiai detektálással. Az így kapott eredményeket extrapolálták Pd-ra, ami képtelenség, hiszen ez a két fém egészen másként viselkedik a vizsgált reakcióban. Pt-val csak alkilezett prolin képződik.

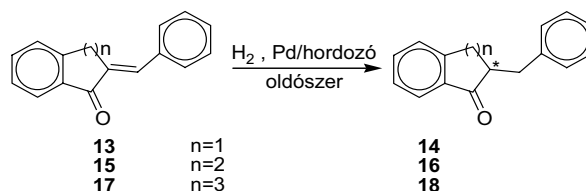
Jelenleg publikálás alatt vannak azok az eredményeink, amelyekkel válaszolni tudunk mindkét csoport elképzeléseire, elismerve a kinetikus reszolválás hozzájárulását az optikailag aktív trimetilciklohexanon képződéséhez, viszont fenntartjuk az izoforon és a prolin kondenzátumának, mint intermediernek a szerepét a reakcióban és hangsúlyozzuk a katalizátor szerepét az aszimmetrikus indukcióban.^{51, 52}

A feleslegben képződött dihidroizoforon abszolút konfigurációjára is megkíséreltünk magyarázatot találni⁵³. Az oxazolidinon köztitermékek molekulamodellézési számításait Kolossváry végezte el, a pro-*S* oxazolidinon a stabilabb, a polárisabb oxigén a katalizátor felé fordul, így könnyen adszorbeálódik. Ebből következik, hogy a reakcióban (*S*)-dihidroizoforon képződik, mégpedig a hidrogén atomok cisz addíciójával.

Az (*S*)-prolin királis segédanyagként alkalmazható exociklusos α,β -telítetlen ketonok szénhordozós palládium katalizátoron végrehajtott hidrogénezésében,⁵⁴ melyben rendre a megfelelő telített ketonok keletkeznek, az optikai tisztaság elérheti a 20%-t.

Az exociklusos α,β -telítetlen ketonok esetében a prolin ikerionos formájából feltehetőleg kevesebb addíciós és/vagy kondenzációs termék képződött, ezért a kemo- és enantioselektivitás is alacsonyabb volt (< 10%). Az (*S*)-prolin reakciókészségét növelendő, az elegyhez nátrium-metilátot (NaOMe) adtunk, hogy a prolin nátrium sóját képezzük. Az erős bázis jelenlétében a telített keton nagyobb optikai tisztaságban keletkezett. Oldószerek közül az acetonitril bizonyult a leghatékonyabbnak. Legjobb eredményt az (*E*)-2-benzilidén-1-benzoszuberon hidrogénezésében sikerült elérni. Acetonitrilben, palládium katalizátort alkalmazva, sztöchiometrikus (*S*)-prolin és etil-acetátban oldott NaOMe hozzáadásával a megfelelő telített keton 20%-os enantiomerfelesleggel képződött.

Ugyanilyen körülmények között vizsgálva az 5-, 6-, 7-tagú telített gyűrűt tartalmazó vegyületeknél eltérő enantioselektivitásokat és hidrogénezési sebességet lehetett mérni. Az enantioselektivitások közti lényeges különbségek elsősorban szerkezeti tényezőkre vezethetők vissza, nevezetesen arra, hogy például a héttatomos gyűrűt tartalmazó benzoszuberon jóval rugalmasabb szerkezettel rendelkezik.



4. Ábra. (*E*)-2-benzilidén-1-indanon, (*E*)-2-benzilidén-1-tetralon, és (*E*)-2-benzilidén-1-benzoszuberon heterogén katalitikus hidrogénezése a megfelelő telített ketonra.

Az endo- és exociklusos telítetlen ketonok hidrogénezésében az (*S*)-prolin királis segédanyag alkalmazása hatásos ugyan, de az *ee* vagy kicsi volt, vagy az egyébként jelentősebb *ee* gyenge kémiai hozammal járt a prolin redukív alkileződése következtében. Ezek az aszimmetrikus reakciók ugyan enantioselektívek, de diasztereoimer átmeneti termékeken keresztül zajlanak. Az egyszerre királis és prokirális közti termékek redukciója (a hidrolízist követően) optikailag aktív telített ketonokat eredményezett.

3. Enantioselektív heterogén katalitikus hidrogénezések

Prokirális szubsztátumok enantioselektív heterogén katalitikus hidrogénezése előnyös módszer optikailag aktív anyagok előállítására. Ezekben a rendszerekben a reakcióelegyhez viszonylag kis mennyiségben adott katalizátor módosító az, mely az enantioselektivitást eredményezi.

Az első hatékony reakciókat Pt és Ni katalizátorokon valósították meg. Ezek közé tartozik egyrészt etil-piruvát hidrogénezése etil-laktáttá cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátoron,⁵⁵ valamint β -keto észterek enantioselektív hidrogénezése borkósavval módosított Ni katalizátoron.⁵⁶ Mindkét esetben 95% fölötti optikai tisztaságot sikerült elérni.

A későbbiekben kimutatták a palládium katalitikus aktivitását is aszimmetrikus heterogén reakcióban. A királisan módosított Pd katalizátorok azoknak az olefineknek a hidrogénezésében bizonyultak hatékonyak, melyek elektronokban gazdag, vagy savas funkciós csoporttal rendelkeznek.^{15, 26, 57-61} Ezekben a reakciókban a legjobb módosítók a természetes vagy szintetikus alkaloidok. A vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a Pd hatékony módosítása nagyobb módosító/szubsztrátum arányt igényel, mint a Pt. E nagyobb módosító koncentráció a módosítatlan reakciók sebességéhez képest jelentős lassuláshoz vezet.

Mindazonáltal, ezeknek a reakcióknak a száma igencsak korlátozott, mivel e hatások nagyon specifikusak a reaktánsra, módosítóra és a katalizátorra nézve, akárcsak az enzimatis reakciók esetében.⁶² Ezenkívül a módosítónak, illetve a szubsztrátumnak speciális követelményeknek is meg kell felelniük.⁶³⁻⁷⁰

Az enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések kutatásával célunk az volt, hogy új, hatékony rendszereket fedezzünk fel, például megfelelő szubsztrátumot és/vagy módosítót, illetve hogy jobban megérthessük e reakciók mechanizmusát.

3.1. α,β -telítetlen endociklusos ketonok enantioszelektív hidrogénezése

Részletesen vizsgáltuk α,β -telítetlen ketonok Pd katalizátorral végrehajtott hidrogénezését. A vizsgálatok elvégzéséhez az izoforon megfelelő szubsztrátumnak bizonyult, (2. ábra).

3.1.1. Természetes eredetű módosítók

Újfajta vagy tágabb szubsztrátum specifitással rendelkező új királis forrást igyekeztünk felkutatni, ezért számos vinka-

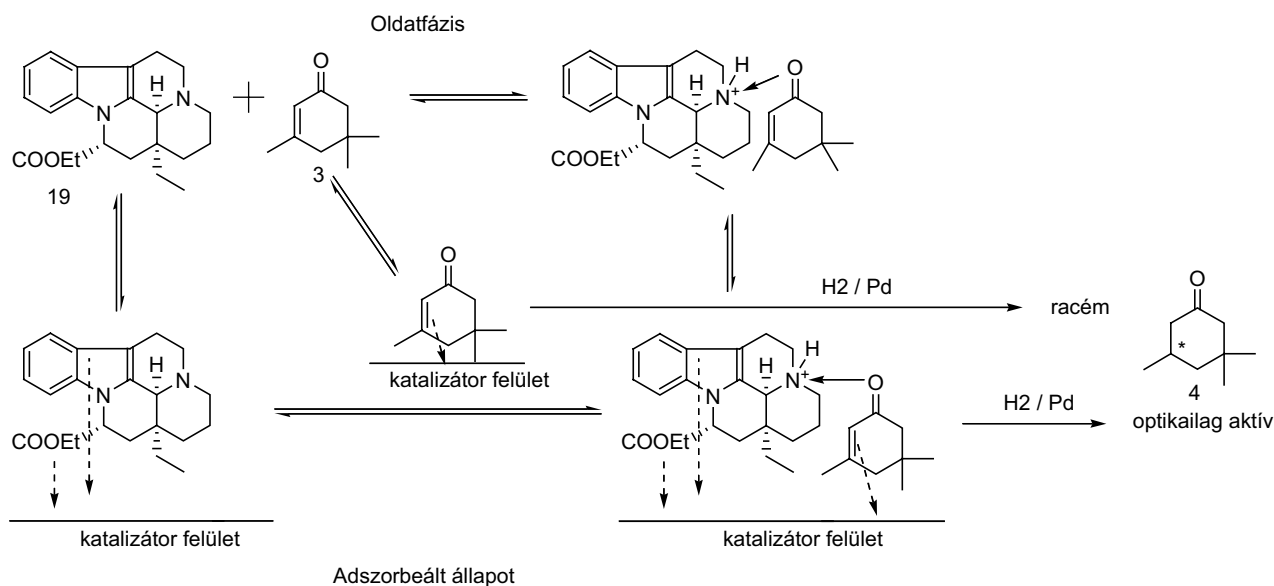
és morfintípusú alkaloidot teszteltünk különféle prokirális szubsztrátumok hidrogénezési reakciójában.⁷¹

A vinka alkaloidok közé tartozó (-)-dihidroapovinkaminsav etil-észter ((-)-DHVIN) hatásos módosítónak bizonyult izoforon C=C kötésének hidrogénezésében,^{72, 73} a megfelelő telített keton 55%-os enantiomerfelesleggel keletkezett. Az enantioszelektivitást nagyban befolyásolta az alkalmazott katalizátor hordozó típusa, valamint a katalizátor előállításának módja. A legjobb enantioszelektivitásokat Pd korom katalizátorral, katalitikus mennyiségű ecetsav jelenlétében, metanolos oldatban sikerült elérni. A (-)-DHVIN/izoforon optimális aránya 0.3 mol % volt. Cinkona alkaloidok mérsékelt hatást (~20% e.e.) mutattak ebben a reakcióban. Etil-piruvát hidrogénezésében ugyanez a (-)-dihidroapovin-kaminsav etil-észter kevésbé volt hatékony (~30% e.e.).⁷⁴

A(-)-DHVIN epimerjeit és származékait is vizsgáltuk, például előállítottuk a (-)- és (+)-dihidroapovinkaminsavat, hogy felderítsük a működési mechanizmusát, és mert elképzelhető volt, hogy újabb, még hatékonyabb módosítóhoz jutunk⁷⁵. A telített észter és a szabad sav hatása kis mértékben tért el egymástól, mely arra enged következtetni, hogy az észter, illetve a sav csoport hasonló horgonyzó képességgel bír. Az is kiderült, hogy e csoportok számára az ekvatoriális helyzet a kedvező, és lényegesen nagyobb horgonyzó hatást fejtenek ki, ha nem a velük szomszédos gyűrűvel egy síkban helyezkednek el.

CD spektroszkópiával nyert eredményekből és a reakció beható tanulmányozása alapján következtetni lehetett az enantiodifferenciálódás lehetséges folyamataira,⁷³ (5. ábra).

Az elérhető enantiomerfelesleg minden esetben függ az addukt egyensúlyi koncentrációjától, az adszorpciós reakcióktól, valamint a kompetitív királis és racém hidrogénezések relatív sebességétől.



5. Ábra. Izoforon enantioszelektív hidrogénezésének lehetséges folyamatai.

Elképzelésünk szerint a (-)-dihidroapovinkaminsav etil-észter, mint királis módosító a bázikus nitrogéne keresztül lép kölcsönhatásba a szubsztrátum karbonil csoportjával. Az aszimmetrikus hatás fokozható, ha a nitrogént gyenge

savval, például ecetsavval protonáljuk. Erős savak alkalmazása viszont megakadályozza a kölcsönhatást, mivel szoros ionpárokat képeznek és az anion távol tartja a szubsztrátum molekuláit.

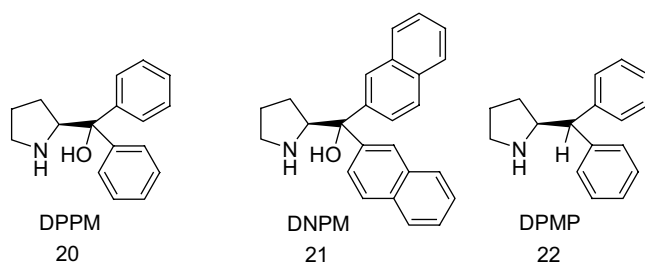
A CD felvételek kimutatták a szubsztrátum-módosító kölcsönhatást oldatban, mely feltehetően aggregátként létezik. Ez a módosítót és a szubsztrátumot egyfajta szendvics formában tartalmazhatja, és valószínűleg ez a katalizátor felületén adszorbeált állapotban is megmarad. Ezek az aggregátumok hasonlóak lehetnek a rezolválási folyamatokban vázoltakhoz.⁷⁶

3.1.2. Szintetizált királis módosítók

A módosított reakciók területén végzett kutatások eredményeiből nyilvánvalóan látszik, hogy az enantioszelektivitás nagyon érzékeny a királis módosítóban végrehajtott szerkezeti változásokra. A jelentős enantioszelektivitás tapasztalati követelményei a módosítóra nézve: két funkciós rész, melyek közül az egyik lehetővé teszi a katalizátor felületre történő adszorpciót ("horgonyzó" csoport, általában kiterjedt aromás rendszer), a másik képessé teszi a módosítót a szubsztrátummal való kölcsönhatásra (rendszerint szekunder vagy terciér nitrogén atom, királis környezetben). A prokirális szubsztrátum szerkezeti követelményei: egy, a módosítóval kölcsönható csoport (pl. keto-karbonil csoport), és egy reaktív funkció⁷⁷ (C=C). Mind a (-)-DHVIN, mind cinkonidin esetében a bázikus N atom a felelős a szubsztrátummal történő kölcsönhatásért.^{72, 78} A (-)-DHVIN molekulában az indol gyűrű lehet a horgonyzó rész⁷², míg a cinkonidint annak kinolin gyűrűje köti a katalizátor felületre.⁷⁸

3.1.3. Pirrolidin-metanol származékok

A prokirális ketonok homogén katalitikus enantioszelektív redukcióiban⁷⁹⁻⁸¹ alkalmazott (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol (DPPM), (6. ábra), megfelel a fentebb említett kritériumoknak, ezért teszteltük izoforon C=C kötésének hidrogénezésében.



6.Ábra. Pirrolidin-metanol származékok.

Két nagyon hasonló molekula, az (*S*)- α,α -dinaftil-2-pirrolidinmetanol (DNPM), és a (*2S*)-2-(difenilmetil)pirrolidin (DPMP), vizsgálatát is elvégeztük izoforon C=C kötésének hidrogénezésében,^{82, 83} (6. ábra). Az (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol (DPPM) hatékony királis módosítónak bizonyult ebben a reakcióban, a legnagyobb, 41,5%-os enantioszelektivitást metanol-víz 1:1 arányú elegyében értük el. A DNPM (*ee* 25%) és a DPMP (*ee* 8%) kevésbé voltak hatásosak.

A reaktánsal való kölcsönhatásért bizonyára a pirrolidin gyűrű szekunder N atomja a felelős. E kölcsönhatást CD spektroszkópiával kimutattuk DNPM királis módosító és izoforon szubsztrátum között. A DPPM és DPMP vizsgálatával nyert eredmények közötti eltérést valószínűleg a hidroxil csoport jelenléte, illetve hiánya okozza, mely

csoport a bázikus nitrogénnel együtt kétfogú kölcsönhatásba tud lépni a szubsztrátummal.

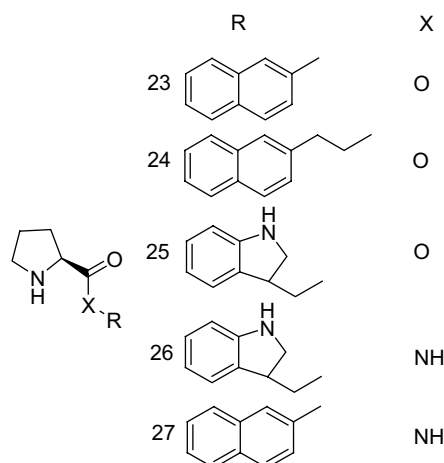
Figyelembe véve a módosítóban szereplő aromás csoportokat a DNPM két naftil gyűrűje vélhetően erősebb horgonyzó hatást fejthet ki, viszont az optikai tisztaság csökkent. Valószínűleg az azonos szénhez kapcsolódó naftil gyűrűk miatt ez esetben túl nagy a szterikus gátlás, s ez gyengítette a módosító és a katalizátor felület közötti kölcsönhatást.

3.1.4. (*S*)-prolin bázisú molekulák

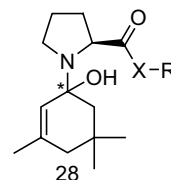
Izoforon enantioszelektív hidrogénezésében alkalmazható szintetizált királis módosítók következő példái szintén (*S*)-prolin bázisú molekulák,⁸³ (7. ábra).

A kondenzált aromás rendszert tartalmazó (*S*)-prolin észterek és amidok izoforon hidrogénezésében az *S* enantiomer feleslegét eredményezték (*e.e.* ~20%). A királis centrum és a horgonyzó csoport közé ékelt "spacer" csoport az elérhető optikai tisztaságot kedvezően befolyásolta.

Az volt a cél, hogy bázikus N atomot, kondenzált aromás rendszert (indolil vagy naftil csoportot) és könnyen hozzáférhető királis szerkezeti részt tartalmazó vegyületeket állítsunk elő. Királis bázisként az (*S*)-prolint választottuk, mert számos reakcióban jó királis szintonnak bizonyult, például izoforon aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezésében.⁴⁰ Azt a reakciót alapul véve feltételeztük, hogy a reakció előre haladásával az (*S*)-prolin észterek és amidok is adduktot képeznek, (28), (8. ábra).



7.Ábra. (*S*)-Prolin bázisú királis módosítók.



8.Ábra. Izoforon és (*S*)-Prolin származékok köztitermékének javasolt szerkezete.

Hartree-Foch módszerrel 631G** bázison a lehetséges adduktok szerkezetét optimalizáltuk és az energia értékeket kiszámítottuk⁸⁴. Az elméleti számítások jó egyezést mutattak a kísérleti eredményekkel, minél nagyobb volt a különbség

a pro-S és pro-R közttermékek energiaszintje között, annál nagyobb volt az *ee*.

3.1.5. A katalizátor

A katalizátor típusa alapvetően befolyásolja a heterogén katalitikushidrogénezésben jelentkező enantioszelektivitást.²² Ha izoforon C=C kötésének enantioszelektív telítését (-)-dihidroapovinkaminsav etil-észterrel módosított Pd katalizátorral hajtjuk végre, az elérhető optikai tisztaság nagyban függ a felhasznált katalizátor hordozótól.⁷² Különböző fajlagos felületű és különböző felületi kémiájú⁷⁷ szénhordozókat, valamint különféle kristályszerkezetű és fajlagos felületű⁸⁶ titán-dioxid hordozókat vizsgáltunk, hogy részletesen felderítsük a hordozók szerepét. Mindkét esetben a kis fajlagos felület bizonyult az enantioszelektivitásra nézve kedvezőnek. A titán-dioxid kristályszerkezete csak kis mértékben befolyásolta az eredményeket⁸⁶. A szénhordozó felületi kémiája befolyásolta az *ee*-t⁸⁵; a szén tulajdonságainak változtatásával az optikai tisztaság 10%-ról⁷² 20%-ra⁸⁵ növekedett.

Izoforon (-)-DHVIN módosító jelenlétében végrehajtott enantioszelektív hidrogénezésében a legjobb optikai tisztaságot kis diszperzitású (<0.05) Pd korom katalizátor szolgáltatta⁸⁷ (elérte az 55%-ot). A Pd korom előállításának módja is befolyásolta az optikai hozamot⁷⁵. Összefüggést találtunk a fémfelület oxidáltságának állapota és az enantioszelektivitás között: minél több oxidált hely volt a katalizátor felületén, annál nagyobb lett az enantioszelektivitás, ugyanakkor a kis fajlagos felületű Pd korom enantioszelektívebb volt.

A Pd korom nem csupán izoforon hidrogénezésében bizonyult a leghatásosabbnak, ((*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanollal⁸⁸ az *ee* 42%), hanem 2-benzilidén-1-benzoszuberon esetében is⁸⁹ (cinkonidinnel az *ee* 54%).

Előállítottunk egy erősen mezoporózus szénhordozót, melyet palládium katalizátorokhoz használtunk fel.⁹⁰ E katalizátorokat izoforon és 2-benzilidén-1-benzoszuberon enantioszelektív hidrogénezésében teszteltük. Korábban még nem volt rá példa, hogy ilyen erősen mezoporózus szén Pd katalizátorok előállítására használjanak. Ezek a katalizátorok magasabb *ee*-t eredményeztek, mint a diszperzebb kereskedelmi Pd/C katalizátorok. Bár még ezek az enantioszelektivitások is csak nagyjából a felét érik el a Pd korom katalizátorokkal nyert optikai tisztaságnak. Az enantiodifferenciáló hatásukat tekintve a mezoporózus szénhordozós Pd katalizátorok a titán-dioxid hordozós Pd katalizátorokhoz állnak közel.

Tanulmányoztuk a katalizátorok, illetve a katalizátor-módosító rendszer előkezelésének hatását izoforon Pd-korom katalizátoron végrehajtott hidrogénezésében, a következő királis módosítók jelenlétében: (-)-dihidroapovinkaminsav etil-észter (DHVIN), (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol (DPPM) és cinkonidin⁹¹. Az enantioszelektivitást kedvezően befolyásolta, ha a katalizátor redukcióját a királis módosító és a szubsztrátum jelenlétében hajtottuk végre, melynek két oka lehetséges. Egyrészt feltehető, hogy a katalizátornak a módosító és szubsztrátum jelenlétében végrehajtott redukciója során új felületi helyek képződnek. E helyek

képződési sebessége, valamint ezen indukált helyek végső száma, másként szólva az enantiodifferenciáló helyek képződésének lehetősége befolyásolhatja a katalizátor enantioszelektivitását. Mindazonáltal egyelőre nincs közvetlen bizonyíték, ami a katalizátornak a királis módosító-szubsztrátum jelenlétében végbement megváltozásának természetére magyarázatot adna. Gyanítható azonban, hogy a királis helyek képződésének képessége a szubsztrátum-módosító-katalizátor kölcsönhatáson kívül függ a katalizátor jellemzőitől, például diszperzitásától, előállításának lépéseitől, illetve az alkalmazott hordozótól. Másrészt arról sem szabad megfeledkezni, hogy a megfigyelt jelenségek a katalizátor előzetes redukciójában megnövekedett hidrogénadszorpció miatt a királis módosító és a szubsztrátum adszorpciójában bekövetkező csökkenésre is visszavezethetők.

3.2. α,β -telítetlen exociklusos ketonok enantioszelektív hidrogénezése

Elvégeztük néhány α,β -telítetlen exociklusos ketonnak a megfelelő optikailag aktív telített ketonná történő redukcióját cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon⁵⁴, (4. ábra).

Az enantioszelektivitást jelentősen befolyásolta az alkalmazott oldószer és a katalizátor. (*E*)-2-benzilidén-1-benzoszuberon esetén a cinkonidinnel módosított Pd korommal toluolban végrehajtott hidrogénezés bizonyult a leghatásosabbnak (*e.e.*: 53.7%). Az optimális módosító/katalizátor arány 5% w/w volt.

A reakcióelegyhez adott cinkonidin és kinidin *S*, a cinkonin és kinin *R* konfigurációjú telített ketonokat eredményezett. Lévén, hogy ezek a módosító párok kvázi-enantiomerek, az elért enantioszelektivitások különbözőek voltak.

Azonos körülmények között, az öt- és hattagú gyűrűt tartalmazó vegyületekkel végrehajtott reakciók lényegesen alacsonyabb enantioszelektivitásokhoz vezettek. E különbségek a szubsztrátumok eltérő merevségével és asszociátum képző tulajdonságaival magyarázhatóak.

4. Összefoglalás

A C=C kötés aszimmetrikus hidrogénezése központi kutatási téma volt a csoportunkban az elmúlt két évtizedben. A legnagyobb aszimmetrikus indukciót az (*S*)-prolin jelenlétében végzett hidrogénezésekben tapasztaltuk. Ez a gyűrűs vegyület nemcsak homogén katalitikus reakciókban, hanem heterogén katalitikus hidrogénezésekben is különleges hatású, feltehetően merev gyűrűs szerkezete és kölcsönhatásra képes funkciói csoportjai révén.

Az optikailag aktív vegyületek előállításának legegységesebb módszere a királisan módosított katalizátorokkal végzett hidrogénezés. Az általunk vizsgált reakciókban mérsékelt *ee* értékek adódtak, mind a vinka mind a cinkona alkaloid módosítókkal, endo- és exociklusos α,β -telítetlen ketonok hidrogénezésében. A legjobb katalizátor a kis felületű Pd korom volt, viszonylag nagy mennyiségű módosítóval együtt. Az (*S*)-prolin alkalmas királis szintonnak bizonyult.

5. Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA alapítványnak, szerződésszám: T 043153, a Varga József alapítványnak, az NKFP 35/2002 programnak, GVOP-3.2.2-2004-07-0006/3.0.KKK programnak a támogatásukért.

Irodalomjegyzék

- Rylander, P. N., *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*. Academic Press: New York, **1967**.
- Freifelder, M., *Practical Catalytic Hydrogenation*. Wiley-Interscience: New York, **1971**.
- Freifelder, M., *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Procedures and Commentary*. Wiley: New York, **1978**.
- Augustine, R. L., *Catalytic Hydrogenation*. Dekker: New York, **1965**.
- Cervený, L., *Catalytic Hydrogenation*. Elsevier: Amsterdam, **1986**.
- Augustine, R. L., *Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist*. Marcel Dekker: New York, **1996**.
- Rylander, P. N., *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*. Academic Press: New York, **1979**.
- Tungler, A.; Máthé, T.; Bende, Z.; Petró, J., *Appl. Catal. A* **1985**, 19, 365-374.
- Tungler, A.; Ács, M.; Máthé, T.; Fogassy, E.; Bende, Z.; Petró, J., *Appl. Catal. A* **1985**, 17, 127-140.
- Polastro, E., In *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis*, ed.; Jannes, G.; Dubois, V., Eds. Plenum Press: New York and London, **1995**; pp. 5-20.
- Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Müller, M.; Studer, M., *Catal. Today* **1997**, 37, 441.
- Pfaltz, A.; Heinz, T., *Topics Catal.* **1997**, 4, 229.
- Tungler, A.; Fodor, K., *Catal. Today* **1997**, 37, 191.
- Besson, M.; Pinel, C., *Topics Catal.* **1998**, 5, 25.
- Wells, P. B.; Wilkinson, A. G., *Topics Catal.* **1998**, 5, 39.
- Piccolo, O., *Chimica e l'Industria* **1998**, 80, 1177.
- Brieden, W. In *Current Trends in Organic Synth.*, Venezia, **1998**; Kluwer: Venezia, **1998**; pp. 163.
- Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Lottenbach, W.; Studer, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12675.
- Tai, A.; Sugimura, T., In *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, ed.; De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; pp. 173.
- Baiker, A., In *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, ed.; De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; pp. 155.
- Wells, P. B.; Wells, R. P. K., In *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, ed.; De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; pp. 123.
- Baiker, A., *J. Mol. Catal. A* **2000**, 163, 205.
- Osawa, T.; Harada, T.; Takayasu, O., *Topics Catal.* **2000**, 13, 155.
- Mallat, T.; Baiker, A., *Appl. Catal. A* **2000**, 200, 3.
- Hölderich, W. F.; Wagner, H. H.; Valkenberg, M. H., *Special Publ. Royal Soc. of Chem.* **2001**, 266, 76.
- Tungler, A.; Fogassy, G., *J. Mol. Catal. A* **2001**, 173, (1-2), 231.
- Blaser, H. U.; Pugin, B.; Spindler, F., In *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, ed.; Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; pp. 416.
- Dwars, T.; Oehme, G., *Advanced Synth. & Cat.* **2002**, 344, 239.
- Li, X.; Li, C., *Huaxue Jinzhan* **2003**, 15, 204.
- Crudden, C. M.; Allen, D. P.; Motorina, I.; Fairgrieve, M., *Nanostructured Catalysts* **2003**, 113.
- Raval, R., *Nanostructured Catalysts* **2003**, 197.
- Widegren, J. A.; Finke, R. G., *J. Mol. Catal. A* **2003**, 198, 317.
- Kukula, P.; Prins, R., *Topics Catal.* **2003**, 25, 29.
- Besson, M.; Pinel, C., *Topics Catal.* **2003**, 25, 43.
- Studer, M.; Blaser, H. U.; Exner, C., *Advanced Synth. & Cat.* **2003**, 345.
- Akabori, S.; Sakurai, S.; Izumi, Y.; Fuji, Y., *Nature* **1956**, 178, 323.
- Terentiev, A. P.; Klabunovskii, E. I.; Patrikeev, V. V., *Dokladi Akademii Nauk SSSR*. **1989**, 74, 947.
- Tungler, A.; Máthé, T.; Petró, J., In 2nd Czechoslovakian Conf. on Het. Cat., Bechyne, **1985**; Bechyne, 1985.
- Tungler, A.; Kajtár, M.; Máthé, T.; Petró, J. In 4th Belgian-Hungarian Conf. on Catalysis., Herbeaumont, **1987**; Herbeaumont, **1987**.
- Tungler, A.; Kajtár, J.; Máthé, T.; Tóth, T.; Fogassy, E.; Petró, J., Enantioselective hydrogenation of α , β -unsaturated ketones. *Catal. Today* **1989**, 5, 159-171.
- Tungler, A.; Máthé, T.; Petró, J.; Tarnai, T., *J. Mol. Catal. A* **1990**, 61, 259.
- Tungler, A.; Tarnai, T.; Máthé, T., *J. Mol. Catal. A* **1991**, 70, 5.
- Tungler, A.; Tarnai, T.; Máthé, T.; Petró, J., *J. Mol. Catal. A* **1991**, 67, 277-282.
- Tóth, G.; Kovács, A.; Tarnai, T.; Petró, J., *J. Mol. Catal. A* **1991**, 70, L5-L8.
- Tungler, A.; Tarnai, T.; Deák, A.; Kemény, S.; Györy, A.; Máthé, T.; Petró, J. In *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals III.*, Poitiers, 1993; Guisnet, M.; Barbier, J.; Barrault, J.; Bouchoule, C.; Duprez, D.; Pérot, G.; Montassier, C., Eds. Elsevier Science BV: Poitiers, **1993**; p 99.
- Joucla, M.; Mortier, J., *Bull. Soc. Chim. France* **1988**, 3, 579.
- Mhadgut, S. C.; Bucsi, I.; Török, M.; Török, B., *Chem. Commun* **2004**, 8, 984-985.
- McIntosh, A. I.; Watson, D. J.; Burton, J. W.; Lambert, R. M., *JACS*, Published on Web 05/12/2006, JA061104Y
- Mhadgut, S. C.; Török, M.; Esquibel, J.; Török, B., *J. of Catalysis*, **2006**, 238, 441-448.
- McIntosh, A. I.; Watson, D. J.; Lambert, R. M., *Langmuir*, Published on Web 04/18/2007, LA063064H
- Fodor, M.; Tungler, A.; Vida, L. *8th CAFC*, Verbania, Italy 16. **09. 2007**
- Fodor, M.; Tungler, A. Vida, L., *Catalysis Today*, in press
- Tungler, A.; Sipos, É.; Háda, V., *Curr. Org. Chem.* Sept. **2006**, 10 (13): 1569-1583.
- Fogassy, G.; Tungler, A.; Lévai, A.; Tóth, G., *J. Mol. Catal. A* **2002**, 179, 100-106.
- Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S., *J. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 8, 1118.
- Izumi, Y.; Imaida, M.; Fukawa, H.; Akabori, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, 36, 21.
- Tungler, A.; Tarnai, T.; Hegedűs, L.; Fodor, K.; Máthé, T., *Plat. Met. Rev.* **1998**, 42, 108.
- Smith, G. V.; Notheisz, F., *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*. Academic Press: San Diego, **1999**.
- Baiker, A.; Blaser, H. U., In *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, ed.; Ertl, G.; Knözinger, H.; Weitkamp, J., Eds. VCH: Weinheim, **1997**; Vol. 5, pp. 2422.
- Hutchings, G. J., *Chem. Commun* **1999**, 301.
- Osawa, T.; Mita, S.; Iwai, A.; Takayasu, O.; Harada, T.; Matsuura, I., *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1998**, 118, 313.
- Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Monti, D. M.; Reber, J. F.; Wherli, J. T., *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1988**, 41, 153.
- Casagrande, M.; Franceschini, S.; Lenarda, M.; Piccolo O.; Vaccari, A., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 246, 263-267.
- Szöllösi, Gy.; Szabó, E.; Bartók, M., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 401-405.
- Sugimura, T.; Watanabe, J.; Okuyama, T.; Nitta, Y., *Tetrahedron: Asym.* **2005**, 16, 1573-1575.
- Nitta, Y.; Watanabe, J.; Okuyama, T.; Sugimura, T., *J. Catal.*

- 2005, 236, 164-167.
67. Sugimura, T., Watanabe, J., Uchida, T., Nitta, Y., Okuyama, T., *Catal. Lett.* **2006**, 112, 27-30.
 68. Szöllösi, Gy., Niwa, S-I., Hanaoka, T-A., Mizukami, F., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 230, 91-95.
 69. Szöllösi, Gy., Hanaoka, T-A., Niwa, S-I., Mizukami, F., Bartók, M., *J. Catal.* **2005**, 231, 480-483.
 70. Szöllösi, Gy., Balázsik, K., Bartók, M., *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, 319, 193-201.
 71. Tungler, A.; Tarnai, T.; Máthé, T.; Vidra, G.; Petró, J.; Sheldon, R. A. In Proceedings of the 15th Conference of Organic Catalysis Society, Phoenix, **1994**.
 72. Tarnai, T.; Tungler, A.; Máthé, T.; Petró, J.; Sheldon, R. A.; Tóth, G., *J. Mol. Catal. A* **1995**, 102, 41.
 73. Tungler, A.; Máthé, T.; Tarnai, T.; Fodor, K.; Kajtár, J.; I., K.; Herényi, B.; Sheldon, R. A., *Tetrahedron Asym.* **1995**, 6, 2395.
 74. Tungler, A.; Máthé, T.; Fodor, K.; Sheldon, R. A.; Gallezot, P., *J. Mol. Catal. A* **1996**, 108, 145.
 75. Farkas, G.; Fodor, K.; Tungler, A.; Máthé, T.; Tóth, G.; Sheldon, R. A., *J. Mol. Catal. A* **1999**, 138, 123.
 76. Borszéky, K.; Mallat, T.; Baiker, A., *Catal. Lett.* **1996**, 41, 199.
 77. Bürgi, T.; Baiker, A., *J. Phys. Chem. B.* **2002**, 106, 10649.
 78. Huck, W.-R.; Bürgi, T.; Mallat, T.; Baiker, A., *J. Catal.* **2003**, 219 (1), 41.
 79. Jiang, B.; Feng, Y.; Zheng, J., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (52), 10281.
 80. Jockel, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 2 (1), 69.
 81. Schunicht, C.; Biffis, A.; Wulff, G., *Tetrahedron* **2000**, 56 (12), 1693.
 82. Sípó, É.; Tungler, A.; Bitter, I.; Kubinyi, M., *J. Mol. Catal. A* **2002**, 186, (1-2), 187-192.
 83. Sípó, É.; Tungler, A.; Bitter, I., *J. Mol. Catal. A* **2003**, 198, 167-173.
 84. Sípó, É.; Tungler, A.; Fogassy, G., *J. Mol. Catal. A* **2004**, 216, 171.
 85. Farkas, G.; Hegedűs, L.; Tungler, A.; Máthé, T.; Figueiredo, J. L.; Freitas, M., *J. Mol. Catal. A* **2000**, 153, 215.
 86. Sípó, É.; Farkas, G.; Tungler, A.; Figueiredo, J. L., *J. Mol. Catal. A* **2002**, 179, 107.
 87. Farkas, G.; Sípó, É.; Tungler, A.; Sárkány, A.; Figueiredo, J. L., *J. Mol. Catal. A* **2001**, 170, 101.
 88. Sípó, É.; Tungler, A.; Bitter, I., *React. Kinet. Catal. Lett.* **2003**, 79, (1), 101-109.
 89. Fogassy, G.; Tungler, A.; Lévai, A., *J. Mol. Catal. A* **2003**, 192, 189.
 90. Sípó, É.; Fogassy, G.; A., T.; Samant, P. V.; Figueiredo, J. L., *J. Mol. Catal. A* **2004**, 212, 245.
 91. Sípó, É.; Tungler, A., *React. Kinet. Catal. Lett.* **2003**, 80 (2), 365.

Asymmetric heterogeneous catalytic hydrogenations of C=C bond

The asymmetric hydrogenation of the C=C bond has been scrutinized in our laboratory in the last two decades. The highest asymmetric induction was experienced in the diastereoselective hydrogenations assisted by (*S*)-proline moiety. This ring forming compound can exert special effects not only in homogeneous catalytic reactions but also in heterogeneous hydrogenations, presumably because of its rigid structure and interacting functional parts.

The most elegant way of producing an optically active product with hydrogenation are the chirally modified reactions, but they afforded moderate *e.e.* values, both with vinca and cinchona

alkaloid compounds in the hydrogenation of endo- and exocyclic α,β -unsaturated ketones. The best catalyst was the Pd black having low surface area, modified by relatively large amount of chiral modifiers.

The (*S*)-proline proved to be an effective chiral synthone also, as it was used in diastereoselective hydrogenation of dehydroamino acids and N-heterocycles.

The promising results of Baiker et al. and Nitta et al. on the enantioselective hydrogenation of the C=C bond in pyrones and carboxylic acids forecast the direction of future research on this topic.

Katalizátorok mérgeződése, katalizátorméreg típusú vegyületek hidrogénezése

HEGEDŰS László*

MTA-BME Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest

1. Bevezetés

Régóta ismert, hogy sok vegyület már kis mennyiségben is csökkenti, sőt teljesen meg is szünteti a katalizátorok aktivitását. Ezeket az anyagokat *katalizátormérgeknek* nevezzük, amelyek jellemzően nitrogén-, foszfor-, arzén-, illetve kéntartalmú molekulák, fémek (pl. Pb), fémionok (pl. Fe^{2+}), valamint halogenid ionok (pl. Cl^-) lehetnek.^{1,2}

A mérgeket hatásuk szerint a következő csoportokba sorolhatjuk:

- reverzibilis,
- irreverzibilis,
- kumulálódó,
- „kedvező” mérgek.

Reverzibilis mérgezés esetén a mérgező anyag eltávolítása után a katalizátor visszanyeri eredeti aktivitását, ugyanúgy működik tovább, mint a mérgeződés előtt. Ilyen például a metanol szintézis $ZnO-Cr_2O_3$ katalizátora, ami a kénszenyveződés megszüntetése után ismét aktív lesz. Irreverzibilis mérgezéskor a mérgező anyag olyan erősen kemisorbealódik a katalizátoron, hogy az nem távolítható el róla, például Raney-nikkel és kén esetében. Kumulálódó mérgezésnél a mérgező anyag hosszabb idő alatt fejt ki a hatását, amely során a katalizátor aktivitása lassan, de állandóan csökken, ilyen pl. a higany. A „kedvező” mérgek a katalizátorok bizonyos aktív helyeit blokkolhatják egy adott reakcióban és így növelhetik a szelektivitást, pl. egy konzekutív reakcióban a közbenső termék jó termeléssel állítható elő. Tipikus példái ennek a mérgezésnek a savkloridok Rosenmund-féle^{3,4} redukciója aldehidekké kinolin-*S* típusú vegyületekkel (pl. tiokinantrén) részlegesen mérgezett, bárium-szulfát hordozóra felvitt palládiumkatalizátorral, vagy a Lindlar-katalizátor⁵ ($Pd-Pb/CaCO_3$) alkalmazása acetilénnek olefinekké való szelektív hidrogénezésében.

Gyógyszeripari intermedierek előállításakor gyakori reakciólépés a heterogén katalitikus hidrogénezés. Mivel a biológiailag aktív anyagok között nagyon sok olyan található, amelyek nitrogént, kén- vagy foszfort tartalmaznak, ezért számos fontos és értékes intermedier, illetve hatóanyag előállításánál felléphetnek a fentebb említett, a hidrogénezési eljárásokat megnehezítő mérgezési jelenségek. Ilyenkor általában vagy nem lehet hidrogéneztetni ezeket a vegyületeket vagy olyan jelentősen lecsökken a katalizátor aktivitása, hogy csak nagyon hosszú reakcióidő alatt lehet csak elérni a teljes átalakulást. A hosszú reakcióidő alatt mellékreakciók is felléphetnek, amelyek csökkentik a szelektivitást. Ennek kiküszöbölésére a hidrogénezendő vegyületre számítva a szokásosnál jóval nagyobb mennyiségű katalizátort kell használni vagy olyan segédanyagokat (pl. savak), amelyek „védett formába” viszik át a hidrogénezendő vegyületet.

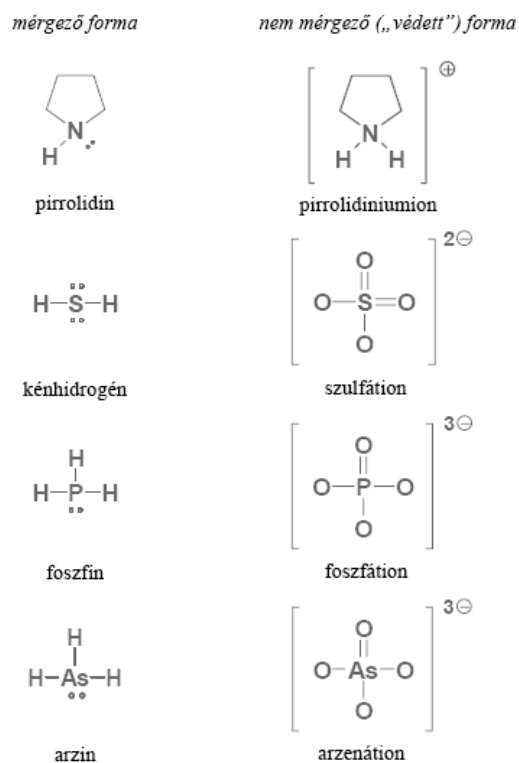
Azonban ezek a módszerek nem mindig alkalmazhatók (pl. nagyon drága a katalizátor, vagy savakra nagyon érzékeny a szubsztrátum), ezért más megoldásokat kell keresnünk.

2. A katalizátormérgek típusai

A katalizátormérgek leggyakrabban a katalizátor aktivitását csökkentik, de a szelektivitását, stabilitását is leronthatják. Az aktivitáscsökkenés vagy inaktív felületi vegyületek keletkezése vagy inaktív katalitikus helyek kialakulása miatt következhet be. Mérgeződésre a fémek és fémoxidok, valamint a zeolit alapú katalizátorok hajlamosak a leginkább.

2.1. Nitrogén-, foszfor-, arzén- és kéntartalmú molekulák

A mérgezés oka, hogy a nitrogén-, foszfor-, arzén vagy kénatomok nemkötő elektronpárjai datív kötést alakítanak ki a nemesfémek *d*-pályáival és így a katalizátor aktív komponense és a mérgező molekula között erős, kémiai



1. Ábra. Néhány példa a *N*-, *S*-, *P*- és *As*-tartalmú mérgezőmolekulák aktív és védett formájára.

*Tel.: +36-1-463-1261; fax: +36-1-463-3648; e-mail: lhedus@mail.bme.hu

jellegű és nagyon specifikus kötés jön létre, ami meggátolja a további katalitikus folyamatok végbemenetelét. Ennek kiküszöbölésére használt általános módszerek, hogy a hidrogézendő vegyületeket „védett formába” viszik át, azaz a mérgecentrum valamennyi elektronját megkötik és így maximális vegyértékűvé alakítják át. Ilyen lehet például a bázikus nitrogén esetében savak alkalmazása⁶⁻⁹, amikor sőt képezünk ($R-NH_2 \rightarrow R-NH_3^+$) és így gátoljuk meg a mérgező hatás kialakulását, míg kén,¹⁰⁻¹² arzén^{10,13,14} vagy foszfor^{10,14,15} esetében oxidációval (pl. $R-SH \rightarrow R-SO_2-OH$) érhető el a kívánt hatás (1. ábra). Azonban ha egy szubsztrátum érzékeny pl. savakra, akkor nem lehet a fentebb említett módszert alkalmazni, mert ennek hatására számos mellékreakció (pl. polimerizáció) játszódhat le, megakadályozva a kívánt termék előállítását.

2.2. Fémek és fémionok

Azok a fémek vagy fémionok, amelyeknek *d*-elektronpályáin elektronpár(ok) vagy párosítatlan elektronok vannak, erős mérgező hatást mutatnak főként hordozós platina- vagy palládiumkatalizátorok esetében. Feltehetően a fémionok *d*-elektronjai vesznek részt a mérgező ion és a katalitikusan aktív fém között létrejövő, valószínűleg intermetallikus vegyületek kialakulásában. A mérgező fémek abban különböznek a 2.1. fejezetben bemutatott nemfémes mérgektől, hogy utóbbiak *s*- vagy *p*-vegyértékelektronjaikkal képeznek erős kötést a katalizátor aktív komponensével.^{1,2} Jellemző mérgező fémionok a következők: Pb^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Sn^{2+} , Hg^{2+} , Tl^+ , Mn^{2+} , Fe^{2+} .

2.3. Telítetlen kötéseket tartalmazó molekulák

Mérgező hatásuk abban nyilvánul meg, hogy erősebben adszorbeálódnak a katalizátoron, mint a szubsztrátum, ezért akadályozhatják egy adott reakció lejátszódását. Az ilyen típusú vegyületek mérgező hatása tehát szorpciós természetű, ellentétben a mérgező fémekkel, fémionokkal és egyéb mérgeanyagokkal, amelyek elektronokkal képeznek kovalens kötést a fémkatalizátorokkal.¹ Jellegzetes képviselők például a cianidion és a szén-monoxid.

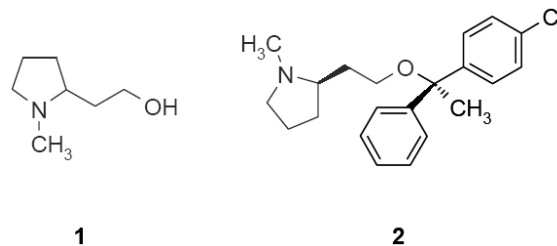
3. A mérgezésre ható egyéb tényezők

A mérgezésre ható tényezők között fontos paraméter a mérgek koncentrációja. Általában kis mérgek koncentrációnál a katalizátor aktivitása és a mérgek mennyisége közötti összefüggés lineáris, azonban egy adott koncentráción túl már kevésbé csökken a katalizátor aktivitása. Egy katalizátor-mérgek *toxicitását* két tényező, az egyéni befedő faktor (a mérgező csoporthoz kapcsolódó felületi atomok száma) és a mérgek molekula tartózkodási ideje (a katalizátor felületen) határozza meg. Leggyakrabban az ún. *effektív toxicitást* használják a mérgek jellemzésére, amikor a katalizátor aktivitásának csökkenését az összes mérgek mennyiséghez viszonyítják. A mérgező hatás általában növekvő hőmérséklettel csökken, azonban a katalizátor stabilitása is csökkenhet. A mérgező hatást befolyásolhatja továbbá a mérgek molekula mérete és alakja, illetve szerkezete.¹

4. Heterogén katalitikus hidrogénezések

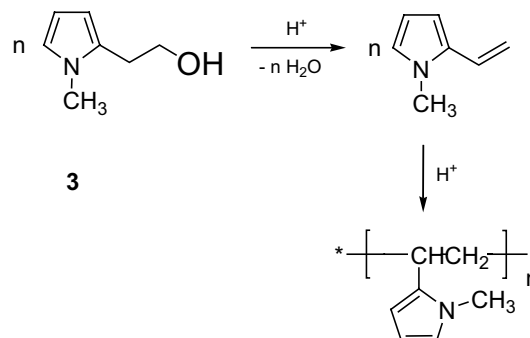
4.1. Nitrogéntartalmú molekulák redukciója

Kutatómunkánk során számos *N*-tartalmú vegyület mint például pirrolok, piridinek vagy nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezését vizsgáltuk. A 2. ábrán látható 2-(*N*-metilpirrolidin-2-il)etanol (**1**) a Tavegyl® (clemastine, **2**) márkanévű allergiaellenes gyógyszer egyik fontos és drága intermediere.



2. Ábra. A 2-(*N*-metilpirrolidin-2-il)etanol és a clemastine szerkezete.

Az 1-es jelű molekula szintézisének utolsó lépése a 2-(*N*-metilpirrol-2-il)etanol (**3**) katalitikus hidrogénezése. Ezt a hidrogénezést nem lehet a szokásos módon, sav hozzáadásával pl. kénsavas metanolban végrehajtani, mert a 2-(*N*-metilpirrol-2-il)etanol nagyon érzékeny már híg savak jelenlétére is, ugyanis hatásukra gyorsan – szilárd, gyantászerű anyag képződése közben – polimerizálódik (3. ábra).



3. Ábra. A 2-(*N*-metilpirrol-2-il)etanol híg savak hatására is bekövetkező polimerizációja.

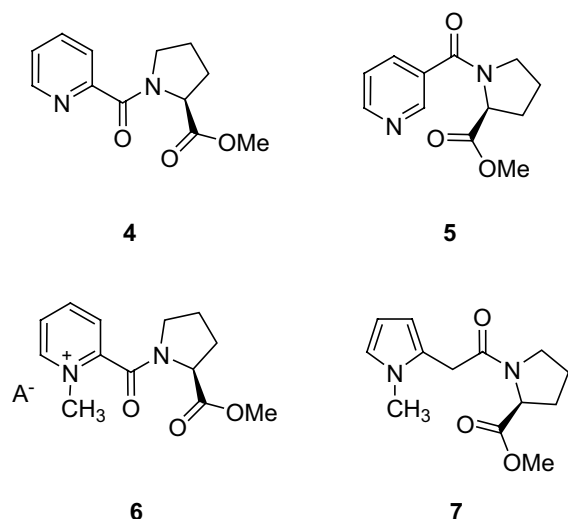
A kifejlesztett új, savmentes közegű hidrogénezési módszer a következő: egymással nem elegyedő oldószerpárt alkalmazva (pl. hexán/metanol), aktív-szén-hordozós palládiumkatalizátorral, 6 bar nyomáson és 80 °C-on teljes konverzió érhető el. A hozam mintegy 80%, a hidrogénezett termék tisztasága pedig min. 99,9%.¹⁶ A nem elegyedő oldószerpárok, feltehetően, megváltoztatják a katalizátoron végbemenő adszorpciós folyamatokat, azaz gátolhatják vagy legyengíthetik a mérgeződést okozó termékek és/vagy szubsztrátumok, valamint a katalizátor aktív centrumai közötti kemisorpciós kölcsönhatást. Megállapítottuk továbbá, hogy csak a könnyű platinafémek (ruténium, ródium, palládium) bizonyultak hatékonyak, míg a nehéz platinafémek (platina, irídium) nem alkalmasak erre a hidrogénezési reakcióra.¹⁷ Azonban a palládium, ródium és ruténium között is eltérés mutatkozott abban, hogy mekkora

a méregtűrő képességük, ami alapján felállítottuk ezen nemesfémek nitrogénre vonatkoztatott mérgeérzékenységi sorát. Ez csökkenő sorrendben a következő:

Pd > Ru >> Rh,

ami elektronszerkezeti okokkal magyarázható.¹⁸

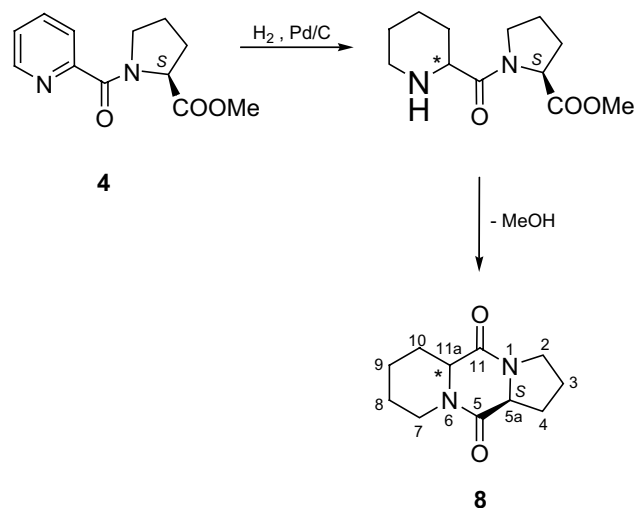
A munka folytatásaként vizsgáltuk a pirrol-, illetve pirdingyűrű sztereoselektív hidrogénezését, az előzőekben bemutatott új, savmentes közegű hidrogénezési módszer alkalmazásával. Diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezési módszert választottunk, amelyhez királis pirrol- és piridinszármazékokat szintetizáltunk. Az aszimmetrikus indukciót (*S*)-prolin-metil-észter molekulával érték el, amivel optikailag aktív pirrol-, illetve piridinkarbonsavamidokat állítottunk elő a megfelelő karbonsavakból. Az ezen szubsztrátumok hidrogénezésekor keletkező királis pirrolidin- és piperidinszármazékok szintén fontos és értékes gyógyszeripari intermedierek. Az általunk előállított – a szakirodalomban addig még nem leírt – vegyületek a következők voltak (4. ábra): (*S*)-*N*-pikolinoilprolin-metil-észter (4), (*S*)-*N*-nikotinoilprolin-metil-észter (5), (*S*)-*N*-(1-metilpikolinoil)prolin-metil-észter (6) és (*S*)-*N*-(1-metilpirrol-2-acetil)prolin-metil-észter (7).



4. Ábra. Királis piridin- és pirrolkarbonsavamidok.

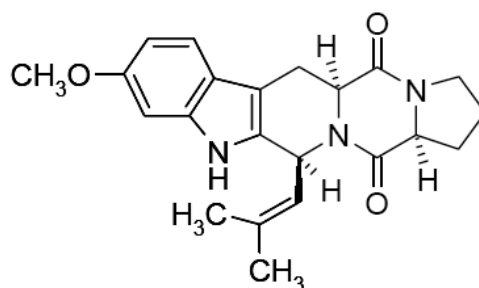
A hidrogénezések során teljes konverzió mellett 80–90%-os diasztereomerfelesleget (d.e.) értünk el, viszonylag enyhe reakciókörülmények között (25–90 °C, 10–50 bar). Megállapítottuk, hogy a 4-es jelű piridinszármazék hidrogénezésekor az észtercsoport reakcióba lépett a piperidinyűrű nitrogénjével, aminek következtében az 8-as jelű triciklusos diketopiperazinszármazék keletkezett (5. ábra). Ennek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR mérésekkel igazoltuk. Feleslegben az (5a*S*,11a*S*)-perhidropirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-5,11-dion diasztereomer képződött. Azt tapasztaltuk továbbá, hogy a piridinkarbonsavamidok hidrogénezésében az aktív-szén-hordozós palládium-, míg a pirrolszármazék esetében az aktív-szén-hordozós ródiumpalládium katalizátor bizonyult a legjobbnak. Például a 4-es jelű vegyület redukciójakor metanolban, 10 bar nyomáson és 90 °C-on, 10%-os Pd/C-katalizátorral 64%-os d.e.-t értünk el, míg az 5%-os Rh/C- vagy 5%-os Ru/C-katalizátorok sokkal gyengébb

diasztereoselektivitással adták a terméket (43% és 38%), Ugyanezen katalizátorok a 7-es jelű pirrolvegyület esetében viszont teljesen más sztereoselektivitást mutattak szintén metanolban, 10 bar nyomáson és 80 °C-on. Palládiummal 22%-os d.e.-t kaptunk, ruténiummal 48%-ot, ráadásul a konverzió sem volt teljes (60%, illetve 69%). Ródiumpalládiummal azonban – 100%-os konverzió mellett – 90%-os diasztereoselektivitással kaptuk a megfelelő pirrolidinszármazékot 20 bar nyomáson és 25 °C-on.^{19,20}



5. Ábra. Az (*S*)-*N*-pikolinoilprolin-metil-észter diasztereoselektív, heterogén katalitikus hidrogénezése.

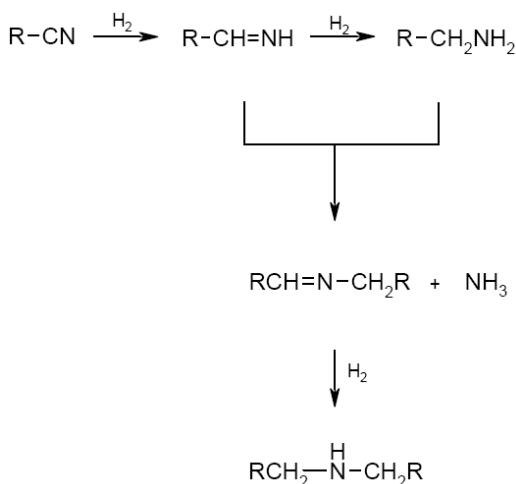
Érdekes, hogy a természetben előforduló *Fumitremorgin C* nevű mikotoxinban (remegést okozó gombaméreg) egy teljesen azonos molekularészlet fordul elő (6. ábra).²¹



6. Ábra. A *Fumitremorgin C* szerkezete.

Nitrilek átalakításakor keletkező primer aminok szintén fontos gyógyszer-, műanyag-, illetve növényvédőszeripari intermedierek. Azonban hordozós nemesfém-katalizátorokat alkalmazva ezekben a hidrogénezésekben, a jelenleg használatos módszerekkel főleg szekunder aminok képződnek. A szakirodalomból jól ismert,²²⁻²⁴ hogy a nitrilcsoport hidrogénezése primer aminná viszonylag könnyen megoldható, azonban a reakció szelektivitása csökkenhet a mellékreakcióban keletkező szekunder és/ vagy terciér aminok miatt (7. ábra). A reakció általános sémájából jól látszik, hogy a másodrendű amin mennyiségét minimalizálhatjuk, ha a redukción ammónia jelenlétében végezzük. Azonban a jó eredmények eléréséhez legalább 5-6-szoros mennyiségű ammónia szükséges még a legalkalmasabbnak bizonyult Raney[®]-Ni katalizátor esetében is.²⁵ Ráadásul Raney[®]-nikkel használatakor általában nagy nyomás (20–70 bar) és magas hőmérséklet (70–100 °C)

szükséges a megfelelő reakciósebesség eléréséhez. Azonban ez a módszer hordozós nemesfémkatalizátorok (pl. Pt, Pd, Rh) esetében nem alkalmazható, mert még ammónia jelenlétében is a szekunder amin a főtermék. Másik lehetőség a másodrendű aminok képződésének visszaszorítására, hogy a keletkező elsőrendű amint valamilyen védett formába visszük (pl. ecetsavanhidridben *N*-acetil származékká alakítjuk), meggátolva a további mellékreakciókat, de a védőcsoport eltávolítása meglehetősen erélyes reakciókörülményeket igényel (cc. HCl, 100–110 °C, 12–16 h).²⁶



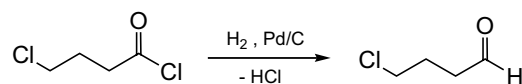
7. Ábra. A nitrilek katalitikus hidrogénezésének általános sémája.

Az általunk kifejlesztett új eljárás lényege, hogy aktív szén-hordozós palládiumkatalizátoron, egymással nem elegyedő oldószerpárt (pl. víz/diklórometán) alkalmazva, savas karakterű adalék (pl. NaH_2PO_4) jelenlétében, 6 bar nyomáson és 30–80 °C-on a nitrilcsoport hidrogéneződése teljes mértékben lejártszódik. A szintén újonnan kidolgozott feldolgozási módszernek köszönhetően a primer amin (pl. benzil-amin) min. 99%-os tisztaságban kapható meg, mindenfajta drága és energiaigényes tisztítási művelet (pl. desztilláció) nélkül. A hozam 90%, a primer aminra vonatkoztatott szelektivitás 95%.²⁷ A részletes vizsgálatok azt mutatták, hogy a kitűnő szelektivitás három reakcióparaméter, úgymint a szerves oldószerek, a savas jellegű adalék és a palládiumfém, együttes hatásának tudható be. Szerves oldószerek alkalmazása nélkül ugyanis gyengébb a szelektivitás és lassabb a reakció, a savas adalék pedig visszaszorítja a szekunder/tercier amin képződését, mert a primer aminnal sőt képezve és azt a vizes fázisba juttatva meggátolja annak további átalakulását. A palládium szignifikáns hatását az mutatja, hogy más nemesfémekkel (Ru, Rh, Pt) – ugyanolyan reakciókörülmények között – sokkal gyengébb primer amin szelektivitás (10–50%) érhető el, feltehetően ezen fémek eltérő adszorpciós tulajdonságai miatt. Az eljárás további előnye, hogy a nagyon nehezen regenerálható, rendkívül pirofóros Raney[®]-Ni helyett aktív szén-hordozós palládiumkatalizátort (Selcat)²⁸ alkalmazunk, amely sokkal kevésbé tűzveszélyes, és aminek a regenerálása egyszerűen megoldható. Az új módszerrel más, fontos primer aminok is előállíthatók mint például a veratril-amin vagy a 3,4-dietoxifenetil-amin. Ez utóbbi aminovegyület azért érdekes, mert a No-Spa[®] (drotaverin-klorát) márkanevű simaizom görcsoldó hatású gyógyszer egyik kulcsintermediere.

4.2. Savkloridok átalakítása aldehidekké

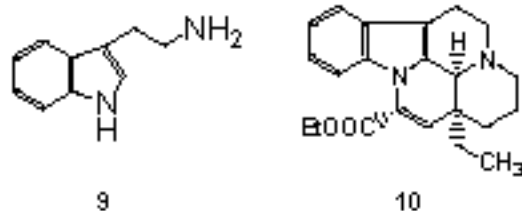
Mint azt már a bevezető részben láttuk, savkloridok Rosenmund-féle redukciója aldehideket eredményez, de ehhez kis aktivitású katalizátorra (Pd/BaSO₄) és kinolin-*S* típusú vegyületre (pl. tiokinantrén) mint szelektivitást fokozó méregre van szükség. Az eljárás azonban számos hátránnyal is rendelkezik: a katalizátor szelektivitása nem mindig elég nagy; a szükséges méregmennyiség nem állandó, függ a katalizátor tömegétől; a katalizátorméreg nemkívánatos mellékreakciókat okozhat és szennyezheti a végterméket, ami – különösen gyógyszeripari termékek gyártásakor – igen kedvezőtlen. Ezen hátrányok kiküszöbölésére olyan nagyaktivitású, aktív szén-hordozós nemesfémkatalizátorokat (Pd, Pt, Rh) fejlesztettek ki Máthé és munkatársai²⁹, amelyeknél a kívánt szelektivitást fokozó hatást réz, cink, kadmium vagy arany hozzáadásával érték el. Aromás savkloridok mint pl. szalicilsav-klorid vagy 2,4,6-trimetoxi-benzoil-klorid hidrogénezésekor 80–85%-os hozammal kapták a megfelelő aldehideket, aktív szén-hordozóra felvitt palládium–réz ötvözetkatalizátorral, enyhe reakciókörülmények között (léggöri nyomás, 25–70 °C).³⁰

Ipari szempontból különösen fontos a 4-klórvajsav-klorid szelektív hidrogénezése 4-klórbutiraldehiddé (8. ábra). A reakcióban a savklorid teljes átalakulása mellett 88–92%-os szelektivitással képződik az aldehyd, Selcat Q típusú Pd/C-katalizátoron, toluolban, 80 °C-on. A nagy aldehidszelektivitás eléréséhez nincs szükség külön méreganyag hozzáadására, ugyanis a Selcat típusú katalizátor készítéséhez használt benzil-trimetilammónium-kloridból (nedvesítőszerek) toluol és trimetilamin keletkezik a gyártás során, a kvaterner ammónium só hidrogenolízise miatt. A tisztítás (vizes és ecetsavas mosás) után a katalizátorban maradó kis mennyiségű trimetilamin úgy növeli a katalizátor szelektivitását, hogy annak egyúttal a nagy aktivitása is megmarad.³¹



8. Ábra. A 4-klórvajsav-klorid hidrogénezése 4-klórbutiraldehiddé.

Ez az aldehidszármazék fontos szerepet játszik a triptamin (3-(2-aminoetil)indol, **9**) előállításában, ami a Cavinton[®] (apovinkaminsav-etil-észter, **10**) márkanevű agyértágító hatású gyógyszer kulcsintermediere (9. ábra). Ez a hidrogénezési eljárás a Richter Gedeon Rt.-ben került bevezetésre 1999-ben, és jelenleg is ezzel a technológiával állítják elő a 4-klórbutiraldehidet, illetve a triptamin.

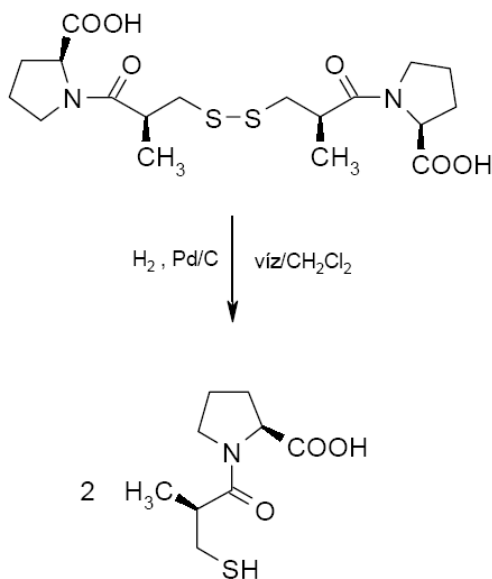


9. Ábra. A triptamin és az apovinkaminsav-etil-észter szerkezete

4.3. Kéntartalmú vegyületek hidrogénezése

Kéntartalmú anyagok katalitikus hidrogénezésekor, ha nincs lehetőség védett formába átalakítani az adott vegyületet, akkor jellemzően szulfidkatalizátorokat mint pl. NiS, MoS₂ vagy WS₂ alkalmaznak. Ezen típusú katalizátorok aktivitása viszont kicsi, emiatt csak erélyes reakciókörülmények között (200–300 bar, 400–500 °C) működnek kielégítően. Fontos megemlíteni ugyanakkor, hogy a Varga József műegyetemi professzor által, mübenzin előállítására kidolgozott eljárás során – barnaköszének nagynyomású hidrogénezésekor – keletkező kénhidrogén nem csökkenti, hanem növeli az alkalmazott katalizátor aktivitását.³² Ezt a „kénhidrogén-effektust” azóta Varga-effektusként tartják számon a szakirodalomban.

Az egymással nem elegyedő oldószerpárok használata kéntartalmú vegyületek palládiumkatalizált hidrogenolízisében is sikeresnek bizonyult. Például az angiotenzinkonvertáló enzimet (ACE-) gátló vérnyomáscsökkentő, a captopril [(2S)-1-(3-merkaptó-2-metilpropionil)-L-prolin] előállításakor captopril-diszulfidot (3,3'-ditio-bisz{1-[(2S)-metilpropionil]-L-prolin}) alakítottak át víz/diklórmetán oldószer-elegyben, Pd/C-katalizátorral (Selcat), 50 °C-on és 5 bar nyomáson (10. ábra). Így nagytisztaságú captopril (a szennyezés kevesebb, mint 0,3%) állítható elő teljes konverzió mellett, 90% feletti hozammal, iparilag is gazdaságos módon.³³



10. Ábra. A captopril-diszulfid hidrogenolízise Pd-katalizátorral

5. Összefoglalás

Ismertettem a heterogén, jellemzően fém- vagy fémoxid-katalizátorok mérgeződését okozó mérgefajtákat, azok mérgezési módjait, valamint az ennek kiküszöbölésére szolgáló klasszikus módszereket.

Heterogén katalitikus hidrogénezési reakciók – főként gyógyszeripari intermedierek szintézisére szolgáló eljárások – példáin keresztül olyan új módszereket mutattam be, amelyek lehetővé teszik fontos és értékes, pl. biológiai aktív anyagok előállítását akkor is, amikor nem lehet a már jól ismert megoldásokat alkalmazni.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki a Magyar Tudományos Akadémiának a Bolyai János Kutatási Ösztöndíjért.

Hivatkozások

- Petró, J. *In Kontakt katalízis*; Szabó, Z.; Kalló, D., Eds.; Akadémiai Kiadó: Budapest, **1966**; pp. 509-529.
- M. Freifelder, *Practical Catalytic Hydrogenation*, Wiley-Interscience: New York, **1971**; pp. 23-56.
- Rosenmund, K. W. *Ber.* **1918**, *51*, 585.
- Rosenmund, K. W.; Zetsche, F. *Ber.* **1921**, *54*, 425.
- Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
- Hamilton, T. S.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2260.
- Maxted, E. B.; Walker, A. G. *J. Chem. Soc.* **1948**, 1093.
- Devereux, J. M.; Payne, K. R.; Peeling, E. R. A. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2845.
- Maxted, E. B.; Briggs, M. S. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3844.
- Horner, L.; Reuter, H.; Hermann, E. *Ann.* **1962**, *660*, 1.
- Greenfield, H. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2431.
- Deem, A. G.; Kaveckis, J. E. *Ind. Eng. Chem.* **1944**, *33*, 1373.
- Stevinson, M. R.; Hamilton, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1298.
- Maxted, E. B.; Moorish, W. D. *J. Chem. Soc.* **1940**, 252.
- Freedman, L. D.; Doak, G. O.; Petit, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4262.
- Hegedűs, L.; Máthé, T.; Tungler, A. *Appl. Catal. A* **1996**, *143*, 309.
- Hegedűs, L.; Máthé, T.; Tungler, A. *Appl. Catal. A* **1996**, *147*, 407.
- Hegedűs, L.; Máthé, T. *Appl. Catal. A* **2002**, *226*, 319.
- Hegedűs, L.; Háda, V.; Tungler, A.; Máthé, T.; Szepes, L. *Appl. Catal. A* **2000**, *201*, 107.
- Tungler, A.; Hegedűs, L.; Háda, V.; Máthé, T.; Szepes, L. *Chem. Ind.: Cat. Org. React.* **2001**, *82*, 425.
- Hermkens, P. H. H.; Plate, R.; Ottenheijm, H. C. J. *Tetrahedron* **1998**, *44*, 1991.
- von Braun, J.; Blessig, G.; Zobel, F. *Ber.* **1923**, *56*, 1988.
- Rupe, H.; Hodel, E. *Helv. Chim. Acta.* **1923**, *6*, 865.
- Rupe, H.; Becherer, F. *Helv. Chim. Acta.* **1923**, *6*, 888.
- Degischer, O. G.; Roessler, F.; Rys, P. *Chem. Ind.: Cat. Org. React.* **2001**, *82*, 241.
- Carothers, W. H.; Jones, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 3051.
- Hegedűs, L.; Máthé, T. *Appl. Catal. A* **2005**, *296*, 209.
- Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. *Magyar Szab.* **177** 860, 1979; *U.S. Patent* 4 361 500, 1980.
- Petró, J.; Máthé, T.; Tungler, A.; Csűrös, Z. *Magyar Szab.* **168** 073, 1973.
- Petró, J.; Máthé, T.; Tungler, A. *Magyar Szab.* **169** 835, 1973.
- Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. *Magyar Szab.* **178** 872, 1980.
- Varga, J. *Brennstoff-Chemie* **1928**, *9*, 277.
- Máthé, T.; Tungler, A.; Beck, I.; Dietz, A.; Jákfalvi, E.; Mórász, T.; Tőreki, J. *Magyar Szab.* **208** 526, 1992.

Catalyst poisoning, hydrogenation of compounds with poisoning activity

It has long been known that many compounds can decrease or cease the activity of catalysts already in small amounts. These materials are called *catalyst poisons*, which can typically be nitrogen, phosphorus, arsenic or sulphur containing substances, metals (e.g. Pb), metal ions (e.g. Fe²⁺), as well as halogen ions (e.g. Cl⁻). Poisons, on the basis of their effects, can be divided into the following groups: (i) reversible, (ii) irreversible, (iii) cumulative and (iv) 'favourable' poisons. Favourable poisons are the most remarkable, because they are able to increase the selectivity of a catalyst in a given reaction. For example, the Rosenmund

reduction of acid chlorides provides aldehydes with high selectivity (80%) over a Pd/BaSO₄ catalyst, in the presence of quinoline-S (thioquinanthrene). Acetylenes, in turn, can selectively be hydrogenated to alkenes over the Lindlar catalyst (Pd-Pb/CaCO₃).

During the synthesis of pharmaceutical intermediates the heterogeneous catalytic hydrogenation is a frequently applied process. Since biologically active materials often contain nitrogen, sulphur or phosphorus, the hydrogenation of these compounds requires special methods. For example, increased amounts of

catalyst or auxiliary materials, such as acids which convert these substrates to a shielded form, should be used. However, these methods cannot always be applied (e.g. a reactant is sensitive to acids or the catalyst is very expensive) and, therefore, other solutions must be found.

A summary about the new hydrogenation methods, such as using non-acidic media (e.g. immiscible solvent mixtures) or supported metal alloy catalysts (e.g. Pd-Cu/C), for the reduction of pyrroles, pyridines, acid chlorides or disulphides is presented.

Prokirális telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése módosított heterogén katalizátorokon

SZÖLLŐSI György*

Magyar Tudományos Akadémia, Sztereokémiai Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Dóm tér 8, 6720 Szeged, Magyarország

1. Bevezetés

A finomvegyszer ipar több területén, de különösen a gyógyszeriparban kiemelkedő fontosságú optikailag tiszta vegyületek használata,¹ mivel számos vegyület enantiomereinél eltérő biológiai hatás tapasztalható. Így a gyártók rákényszerülnek arra, hogy a királis hatóanyagokat optikailag tiszta formában hozzák forgalomba. Ennek köszönhető, hogy napjainkban egyre nő az igény optikailag tiszta intermedierek iránt.² Enantiomer tiszta királis vegyületek előállítására számos módszer ismert, a racém elegyek rezolválásától,^{1,2} az aszimmetrikus szintézisig.³ E módszerek mellett nagy hangsúlyt kaptak a katalitikus aszimmetrikus eljárások,^{4,5} amelyek során kis mennyiségű királis anyag biztosítja optikailag tiszta termékek előállítását. Ezen eljárások között kiemelt helyet foglalnak el az enantioszelektív katalitikus hidrogénezések,⁶ első sorban az e célra kifejlesztett hatékony királis fémkomplexek nagy változatosságának köszönhetően. Ezek kidolgozásában Knowles, Noyori és Sharpless úttörő szerepét 2001-ben Nobel díjjal jutalmazták.⁷⁻⁹ Fémkomplex katalizátorok használata kiváló enantioszelektivitást biztosított számos prokirális telítetlen vegyület hidrogénezésében, azonban néhány gyakorlati hátránnyal is járt. Ezek közül talán a legjelentősebbek a hatékony királis komplexek magas ára; rendkívüli érzékenységük ezért kezelésük különleges berendezéseket igényel valamint a katalizátor eltávolítása nehézkese és újra használata a reakciók döntő többségében nem lehetséges. A felsorolt hátrányok egy része kiküszöbölhető heterogén katalizátorok alkalmazásával. Ennek következtében valamint a napjainban érvényes szigorú környezetvédelmi szempontok és a piac által diktált gazdaságossági okok indokolják a királis heterogén katalizátorok kifejlesztésére irányuló erőfeszítéseket.¹⁰

2. Enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések

Az enantioszelektív hidrogénezésekben használható királis heterogén katalizátorok kidolgozása gyorsan fejlődő kutatási terület, amely számos megoldást eredményezett.

2.1. Királis fémkomplexek heterogenizálása

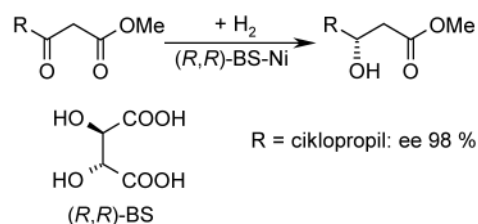
Egy kézenfekvő módszer heterogén királis katalizátorok előállítására, a hatásos homogén királis nemesfém komplexek rögzítése a közegben nem oldódó hordozókon. Számos rögzítési eljárást dolgoztak ki az utóbbi évtizedben. A legsikeresebbek közé tartoznak a királis ligandumok kémiai rögzítése szilárd hordozón, kationos fémeket vagy ionos ligandumokat tartalmazó komplexek ioncserével történő rögzítése szilárd anyagokon vagy fémkomplexek

rögzítése oxidhordozókra heteropolisavak használatával.¹¹⁻¹⁴ Az így kifejlesztett katalizátorokkal sok esetben el lehetett érni a megfelelő oldható fémkomplexekre jellemző kiváló aktivitást és enantioszelektivitást. Bár e szilárd katalizátorok használatával lehetővé vált a katalizátor egyszerű eltávolítása és újbóli használata, a homogén komplexek néhány jelentős hátránya továbbra is megmaradt. E hátrányok, mint például a heterogenizáláshoz használt komplexek ára, valamint nedvesség és levegő érzékenysége, egyelőre gátolja ezek széleskörű gyakorlati alkalmazását.

2.2. Heterogén fémkatalizátorok királis módosítása

Átmenetifém katalizátorok felületén optikailag tiszta szerves anyagok rögzítése és ezek reakció közbeni kölcsönhatása a hidrogénezendő molekulával biztosíthatja a reakció szelektív lejárását egyik optikai izomer képződésének irányába. A módosítóknak nevezett királis anyagok általában könnyen hozzáférhető, olcsó természetes vegyületek. Ezek rögzítése az aktív fém felületén sok esetben egyszerű adszorpcióval is lehetséges. A módszer egyszerűsége, a katalizátor könnyű eltávolítása a termékelegyből és újra használatának lehetősége tették az ilyen típusú katalizátorok alkalmazását rendkívül vonzóvá, lendületet adva e katalizátorrendszerek kifejlesztésének és alapos vizsgálatának.^{15,16}

Optikailag tiszta borkósavval (BS) módosított Ni katalizátorok voltak az első olyan királisan módosított heterogén katalizátorok, amelyek magas optikai tisztaságú termékek keletkezését tették lehetővé β -ketoészterek és β -diketonok hidrogénezése során (1. Ábra).¹⁷⁻¹⁹

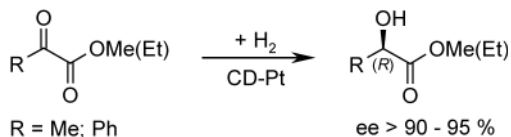


1. Ábra. β -Ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése borkósavval módosított Ni katalizátorokon.¹⁷⁻¹⁹

Ezt követően Orito és munkatársai cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátorokon kiváló enantioszelektivitást értek el α -ketoészterek hidrogénezésében (2. Ábra).^{20,21} A reakció részletes tanulmányozásának eredményeként számos α -ketoészter hidrogénezése 90 % feletti enantiomer felesleg (ee % = $|E_1 - E_2| \times 100 / (E_1 + E_2)$) elérését tette lehetővé.^{22,23} Az elmúlt évtized kutatásai jelentősen kibővítették e katalitikus rendszer alkalmazhatóságát más

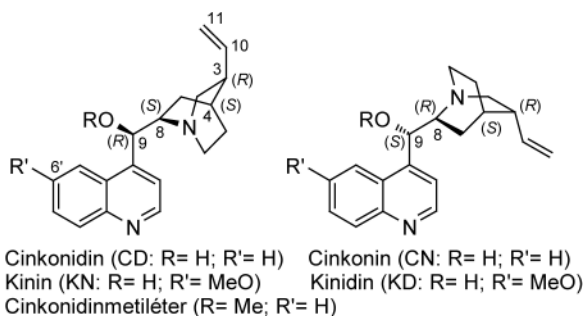
*Szöllősi György. Tel.: 36-62-544514; fax: 36-62-544200; e-mail: szollosi@chem.u-szeged.hu.

aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezésére is.²³ E vizsgálatok során leggyakrabban a négy „alap” cinkona alkaloidot: cinkonidint (CD), cinkonint (CN), kinint (KN) és kinidint (KD) (3. Ábra), ezek C₉-O-CH₃ illetve 10,11-dihidro származékait használták, mivel ezek eredményezték a legnagyobb enantioszelektivitásokat.

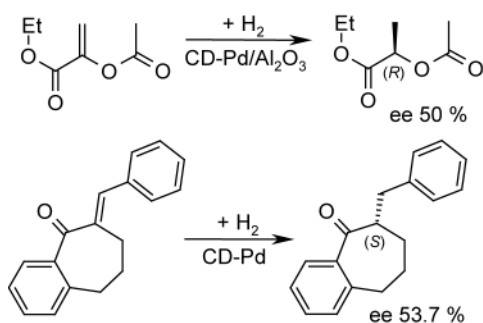


2. Ábra. α -Ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése cinkonidinnel módosított Pt katalizátoron.²⁰⁻²³

A fenti két enantioszelektív katalitikus rendszerrel elért sikerek lehetővé tették ezek ipari alkalmazását²⁴ és felgyorsították a más típusú prokiralis vegyületek hidrogénezésében alkalmazható módosító-fémkatalizátor rendszerek felfedezését célzó kutatásokat. Ezek az erőfeszítések kiterjedtek prokiralis olefinek és iminek enantioszelektív hidrogénezésére.^{25,26}



3. Ábra. Módosítóként használt cinkona alkaloidok.

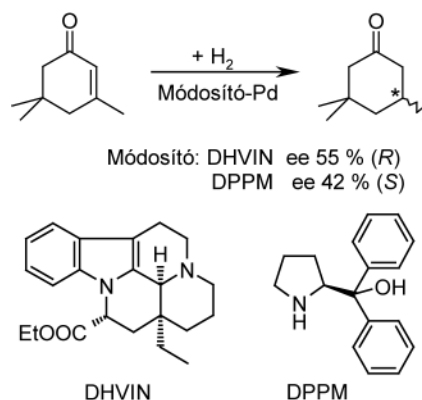


4. Ábra. Prokiralis C=C csoport enantioszelektív hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon.²⁷⁻²⁹

Cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátoron kiváló enantioszelektivitást értek el szubsztituált 2-pironok részleges hidrogénezésében.²⁷ A hasonló szerkezetű nyílt láncú vegyület hidrogénezése azonban csak közepes optikai tisztaságú telített terméket eredményezett.²⁸ Ugyancsak közepes enantioszelektivitást értek > el egy exociklusos

α,β -telítetlen keton hidrogénezésével (4. Ábra).²⁹

A reakciók nagy szubsztrátum specificitása indokolta más típusú királis módosítók tesztelését ezekben a reakciókban. Izoforon hidrogénezésében hatásos módosítónak bizonyult (-)-dihidroapovinkamin-karbonsav etilésztere (DHVIN), amely Pd katalizátoron 55 %-os enantioszelektivitással eredményezte az (*R*)-3,3,5-trimetil-ciklohexanont (5. Ábra).³⁰ Az (*S*)-prolin jelenlétében Pd-on elért eredményeknek köszönhetően^{31,32} izoforon hidrogénezése sokat vizsgált tesztreakcióvá vált, annak ellenére, hogy a szükséges prolin mennyiségéből valamint a mechanizmus vizsgálatokból kiderült,³³ hogy ebben a rendszerben nem felületi enantioszelektív hidrogénezés játszódik le. E reakció utat nyitott olyan prolin-származékok módosítóként való alkalmazásának, mint az (*S*)-prolinból származtatható (*S*)- α,α -difetil-2-pirrolidinmetanol (DPPM), amellyel közepes ee érhető el (5. Ábra),³⁴ míg prolin észterek és amidok jóval kisebb ee értékeket eredményeztek.³⁵



5. Ábra. Izoforon enantioszelektív hidrogénezése módosított Pd katalizátorokon.^{30,34}

3. Telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezése módosított heterogén katalizátorokon

Királis karbonsavak aszimmetrikus szintézise ipari szempontból rendkívül jelentős, számos optikailag tiszta karbonsav, mint az (*S*)-ibuprofén, (*S*)-ketoprofén, (*S*)-naproxén, L-DOPA, gyógyszerhatóanyag. A gyógyszeriparban, kozmetikai iparban, élelmiszeriparban használt királis karbonsav intermedierek száma kiemelkedően magas.^{1,2} Ezek egyrészt a megfelelő α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésével állítják elő.^{6,24} Ennek következtében az e célra alkalmazható heterogén katalitikus rendszerek kidolgozásának jelentősége megnőtt. A korai kísérletek során királis hordozók előállításával és használatával próbálkoztak azonban e katalizátorokkal csak kis enantioszelektivitásokat értek el telítetlen savak hidrogénezésében.^{36,37} Ezek a rendszereknek, bár abban az időben forradalmi újításokat jelentettek, a gyakorlati jelentőségük csekély, elsősorban a reprodukálhatóságban mutatott nehézségek miatt.³⁷ Fluoros közegben előállított királis pórusszerkezetű Pd- vagy Pt- β -zeolitok ugyancsak kis ee értékeket eredményeztek.³⁸

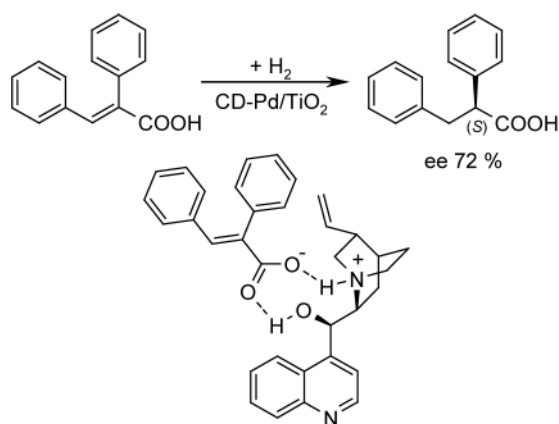
A β -ketoészterek hidrogénezésében kiváló eredményeket adó BS-Ni katalizátor is csak kis enantioszelektivitást eredményezett α -fenilfahéjsav és szervesetlen sóinak hidrogénezésében.³⁹ A kezdeti vizsgálatok közül a

legjobb eredményeket cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorral érték el.⁴⁰ A CD jelenlétében Pd/C katalizátoron kapott 30 % körüli enantioszelektivitás α -fenilfahéjsav hidrogénezésében ez időben kiemelkedő eredménynek számított. A Pd-cinkona alkaloid katalitikus rendszer alapos vizsgálatát a '90-es években kezdték el és ez vezetett alkalmazhatóságának jelentős kibővítéséhez, valamint kiváló enantioszelektivitások eléréséhez. Az e téren elért eredmények és a mechanizmus tisztázására irányuló vizsgálatok mindenképpen indokolják ezek összefoglalását, tekintettel arra, hogy az eddig megjelent összegző közleményekben érdemtelenül kevés figyelmet szántak e gyakorlati szempontból jelentős vegyületek hidrogénezésének.

3.1. Aromás telítetlen karbonsavak hidrogénezése módosított Pd katalizátorokon

Cinkonidinnel módosított Pd katalizátorokon (E)- α -fenilfahéjsav hidrogénezését Nitta és munkatársai vizsgálták (6. Ábra).⁴¹⁻⁴⁹ Az alapos tanulmányok kiterjedtek az oldószer jellegének,^{41,42} a hordozó szerkezetének,^{41,44-47} a Pd diszperzítésének,⁴⁷ a katalizátorelőállítás módszerének,^{47,49} a módosító és sav koncentrációjának,⁴³ a módosító szerkezetének,⁴⁵ a reakció hőmérséklet,⁴³ a H₂ nyomás⁴⁸ hatásának vizsgálatára. Eredményképpen CD jelenlétében sikerült jó, 72 %-os optikai tisztaságú (S)-2,3-difenilpropionsavat előállítani. Ezt csökkentett reakció hőmérsékleten és kis H₂ nyomáson, kis telítetlen sav/CD arány és N,N-dimetilformamid-víz oldószer elegy használatával érték el.

A vizsgálatok kimutatták, hogy nagy enantioszelektivitás elérését TiO₂ hordozós, lecsapásos módszerrel készített 3-10 % fémtartalmú és 0,2-0,35 diszperzítésű, 473 K-en redukált Pd katalizátorok használata biztosítja.^{47,49} A hordozó szerkezete rendkívül fontosnak bizonyult, pórusos hordozók használata csökkentette az enantiomer felesleget, mivel a pórusokban található fém a módosító számára nem férhető hozzá és így a racém hidrogénezést katalizálja.^{46,47}



6. Ábra. (E)- α -Fenilfahéjsav hidrogénezése Pd katalizátoron cinkonidin jelenlétében és a feltételezett intermedier szerkezete.^{43,45}

Az oldószer növekvő polaritásával nőtt az enantioszelektivitás,⁴² sőt 2,5-10 térf. % vizet tartalmazó oldószerek használata eredményezte a legnagyobb optikai tisztaságú terméket.^{42,50} A H₂ nyomás emelése csökkentette az enantioszelektivitást a racém centrumokon végbemenő reakciósebesség jelentős növekedésének következtében.⁴⁸

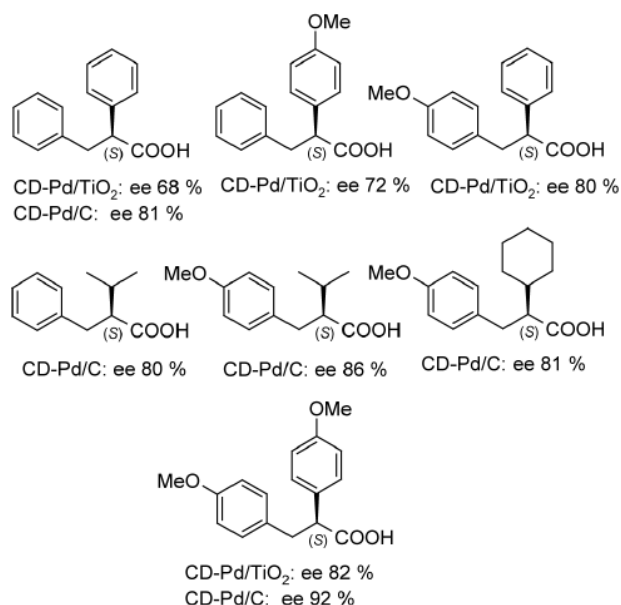
Ugyancsak a racém reakció sebességére gyakorolt hatással magyarázható a reakcióhőmérséklet csökkentésével tapasztalható ee növekedés.⁴³ Eltérően az α -ketoészterek hidrogénezésétől CD-Pt katalizátoron, a hidrogénezés sebessége jelentősen, egy-két nagyságrenddel csökken a módosító jelenlétében az aktív fém felületének jelentős csökkenésének hatására. Viszonylag nagy mennyiségű módosító, legalább 3 mol %, szükséges a maximális enantiomer felesleg biztosításához.⁴³ A felületi intermedier szerkezetére a használt cinkona alkaloid szerkezeti változtatásainak hatásából következtettek.⁴⁵ Mivel CN-nel az enantioszelektivitás iránya megváltozott a CD-nel kapotthoz képest, egyértelművé vált, hogy a királis indukcióért az alkaloid C₉ és C₈ királis atomjaiból alkotott sztereogén centrum a felelős. Azonban a CN-nel kapott kis enantiomer felesleg arra utalt, hogy a cinkona adszorpciós erősségének és a sztérikus hatásoknak a módosító-sav kölcsönhatásban jelentős szerepük van. A KN-nel és KD-nel elért rendkívül kis ee értékek is igazolták ezt. A cinkonidinmetiléterrel kapott kis ee értékből arra lehetett következtetni, hogy a kiindulási sav a kinuklidin N protonálása mellett, a C₉-OH csoporttal is kölcsönhat hidrogén-híd kötést létesítve. Mindezek alapján a módosító- α -fenilfahéjsav kölcsönhatásra a 6. Ábrán látható átmeneti szerkezet valószínűsíthető, amely napjainkban is elfogadott e reakcióban.

Jelentős előrelépést jelentett akirális amin adalékok használata, melyek hatására az enantiomer felesleg és a reakció sebessége nőtt.^{50,51} A leghatásosabbnak 0,5 - 1 ekvivalens benzilamin (BA) használata bizonyult. A kettős, az enantioszelektivitásra és a reakciósebességre kiváltott hatás arra utalt, hogy a sebesség növekedés szelektíven a módosított királis centrumokon történik. Ezt azzal magyarázták, hogy a bázikus adalék elősegíti a cinkonával kölcsönható hidrogénezett termék deszorpcióját a felületről, vagyis a sebesség meghatározó lépés különbözik a racém és a királis centrumokon, ez utóbbin a termék deszorpciója a meghatározó.⁵¹

Az α -fenilfahéjsav hidrogénezésében CD-nel elért jó eredmények felgyorsították a hatékonyabb módosítók utáni kutatást, azonban ezen kísérletek eredményei elmaradtak a CD-Pd rendszerétől.⁵² Ugyanakkor utat nyitottak más aromás karbonsavak hidrogénezésének tanulmányozásához. Az α -metilfahéjsavnál elért enantioszelektivitás irányának alapján, rámutattunk arra, hogy a β -szubsztituens szerkezete határozza meg az enantioszelektivitás irányát, míg mind az α -, mind a β -szubsztituens jelentős hatással van ennek mértékére.⁵³ Indénkarbonsavak hidrogénezésének vizsgálata e rendszerben rávilágított arra, hogy a C=C kötés izomerizációja csökkenti az enantioszelektivitást, 3-metilindén-2-karbonsav hidrogénezésében mindössze 45 %-os optikai tisztaságot értek el.⁵⁴ A közelmúltban cinkona-Pd/Fe₂O₃ katalizátoron atropasavat magas enantioszelektivitással hidrogéneztek, azonban az eredmények megkérdőjelezhetők, a közleményben előforduló pontatlanságok, a kémiai megnevezésekben tapasztalható zavar és néhány nyilvánvalóan téves mérési eredmény miatt.⁵⁵

Nitta és munkatársai kiváló enantioszelektivitásokat értek el *para*-metoxi szubsztituált α -fenilfahéjsavak hidrogénezésében. A jelenséget azzal magyarázták, hogy

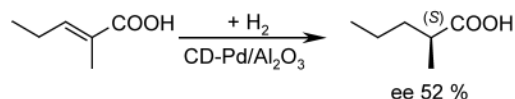
az elektontaszító szubsztituens hatására a módosító és a telítetlen sav közötti kölcsönhatás erőssége nő.⁵⁶ Mind az α - mind a β -fenil gyűrűn található *para*-metoxi csoport növelte az enantiomer felesleget, sőt a hatás additívnek bizonyult, a legnagyobb értékeket a *para,para*-dimetoxi-szubsztituált vegyület hidrogénezése eredményezte.⁵⁶ Az enantioselectivitás további növelése 353 K-en *in-situ* H₂-ben előkezelt megfelelő szerkezetű Pd/C használatával, az eddig leírt legmagasabb 92 %-os enantioselectivitáshoz vezetett.⁵⁷ Vizsgálataikat α -alkilfahéjsavak és *para*-metoxi származékaik hidrogénezésére is kiterjesztették, az elágazó α -alkil szubsztituált fahéjsavak ugyancsak nagy optikai tisztaságú termékeket eredményeztek (7. Ábra)⁵⁸ és megerősítették az általunk kimutatott β -szubsztituens enantioselectivitás irányát meghatározó hatást.⁵³



7. Ábra. Magas optikai tisztaságú hidrogénezett aromás karbonsavak.⁵⁶⁻⁵⁸

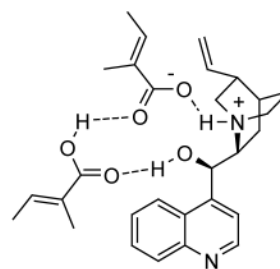
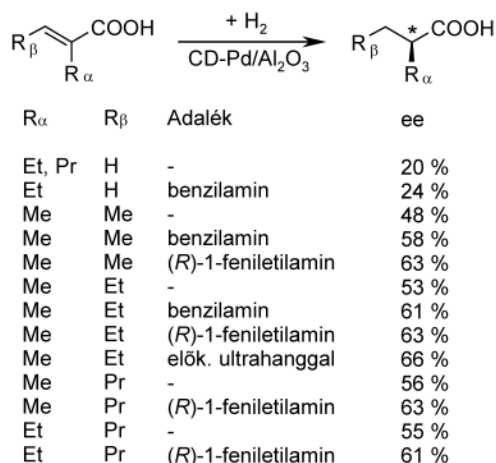
3.2. Alifás telítetlen karbonsavak hidrogénezése cinkonákkal módosított Pd katalizátorokon

A szubsztituált fahéjsavakkal szinte egy időben alifás prokirális α -szubsztituált α,β -telítetlen karbonsavak enantioselectív hidrogénezését is vizsgálták cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon. Bár 1% Pd/SiO₂ katalizátoron csak kis enantiomer feleslegérték elé,⁵⁹ kereskedelmi 5% Pd/Al₂O₃ katalizátoron CD jelenlétében (*E*)-2-metil-2-penténsav hidrogénezése már jó optikai tisztaságban eredményezett (*S*)-2-metilpenténsavat (8. Ábra).⁶⁰ Az ezt követő vizsgálatok egyrészt a rendszer alkalmazásának bővítését és az enantioselectivitás növelését, másrészt az enantioselectivitásért felelős felületi intermedier szerkezetének és a reakció mechanizmusának tisztázását célozták meg, ugyanis már a kezdetektől nyilvánvalóvá vált, hogy e savak az aromás savaktól eltérően viselkednek.^{48,49,53,60-67} Így az enantioselectivitás nő a nyomás növelésével és az oldószer polaritásának csökkenésével, a legjobb eredmények 50-60 bar H₂ nyomáson és apoláris oldószerekben érhetők el.^{60,66} A leghatékonyabb katalizátornak egy 0,2 körüli Pd disperzítású, 5-7 nm részecske átmérőjű 5% Pd/Al₂O₃ bizonyult, amelyiket 295 K-en *in-situ* kezelték elő.^{62,64} E katalizátor rendkívül nagy felületi savassága alapján a hordozó részvételét is javasolták a felületi intermedier kialakulásában.⁶⁷



8. Ábra. (*E*)-2-metil-2-penténsav enantioselectív hidrogénezése.⁶⁰

Bebizonyosodott, hogy a karbonsav szerkezete nagy mértékben befolyásolja az enantioselectivitást. A β helyzetű alkil lánc hosszának növelése ee növekedést eredményez^{53,61} és ennek a szubsztituensnek a hatására a királis indukció iránya ellentétes az α -szubsztituált fahéjsavaknál tapasztaltakhoz képest.⁵³ A *Z*-izomerek hidrogénezése sokkal kisebb enantioselectivitással játszódik le, mint az *E*-izomereké, a legkisebb enantiomer feleslegék láncvégi kettős kötést tartalmazó vegyületek esetében észlelhetők (9. Ábra).^{53,61} Kimutatták, hogy a hidrogénezéssel párhuzamos kettős kötés eltolódással járó izomerizáció lehet az egyik oka a kisebb enantioselectivitásoknak az α -fenilfahéjsavnál tapasztaltakhoz képest, ez utóbbi esetben ilyen izomerizációra nincs lehetőség.⁶³



9. Ábra. Alifás telítetlen karbonsavak enantioselectív hidrogénezése és a valószínűsített átmeneti komplex szerkezete.^{53,59-68}

Deuterálási kísérletek is igazolták az izomerizáció lejátszódását, ugyanakkor kimutatták, hogy nagy H₂ nyomáson és CD jelenlétében e mellékreakció valamelyest visszaszorul.⁶⁵ A számos próbálkozás az enantioselectivitás növelésére, csak korlátozott sikert hozott. Nagy cinkona mennyiség használata, a hőmérséklet csökkentése valamint hidrogénezés ultrahanggal előkezelt katalizátoron járt némi eredménnyel.⁶⁴ A közelmúltban kimutattuk, hogy benzilamin (BA) adalék használata alifás savak reakciójában is növeli az enantioselectivitást.⁶⁸ További enantiomer felesleg növekedést lehet elérni BA helyett optikailag tiszta (*R*)-1-feniletilamin használatával. Mivel az alifás savak hidrogénezésének sebessége csökken az adalék hatására,

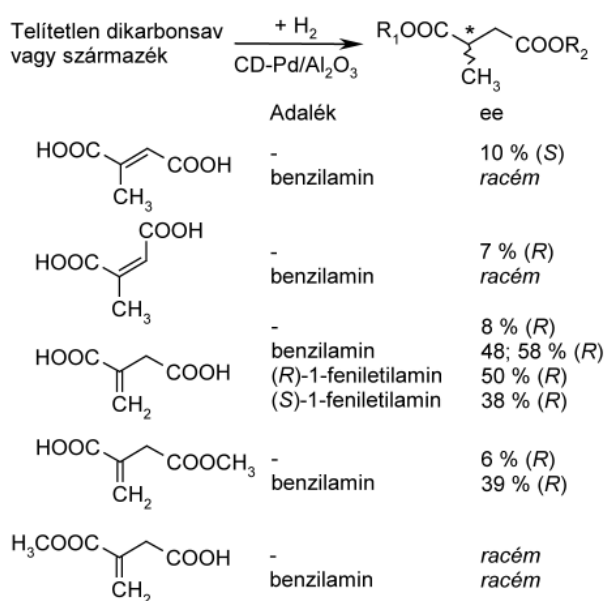
az amin szerepe nyilvánvalóan más az alifás és az aromás szubsztituent tartalmazó savak hidrogénezésében.

Az α -fenilfahéjsavnál tapasztaltakhoz hasonló a módosító szerkezetének hatása az enantioselectivitásra.^{62,64} A C₉-cinkonidinéterek,⁶⁴ N-metilcinkonidinium só és 9-deoxicinkonidin⁶² használata kimutatta egyrészt a szabad C₉-OH és a kinuklidin N, másrészt a C₉ királis centrum jelenlétének szükségességét az enantioselectív hidrogénezéshez. A reakciókörülmények hatása az enantioselectivitásra és a reakciósebességre valamint a rendszer spektroszkópiái és kvantum kémiai módszerekkel történő tanulmányozásának eredményei^{69,70} vezettek egy ciklusos felületi átmeneti komplex javaslatához. A szerkezet megállapításánál figyelembe vették egyrészt a CD konformációinak stabilitására⁷¹ és a Pd felületen való viselkedésére vonatkozó ismereteket,^{72,73} másrészt a karbonsavak dimerképző tulajdonságait⁷⁴ és a tercier aminok hatását a monomer - dimer egyensúlyra.⁷⁵ Mindezek alapján az átmeneti komplexben a CD molekula a C₉-OH és a protonált kinuklidin N csoportokon keresztül két hidrogén-hídkötéssel kapcsolódik egy karbonsav dimerhez (9. Ábra).^{62,70} Noha e ciklusos 1/2 átmeneti komplex összetételét vitatva, az 1/1 arány mellett is hoztak fel érveket,⁶⁶ jelenleg az előbbi még mindig széles körben elfogadott. A BA szerepe ebben a reakcióban még nem tisztázott, ennek felderítése közelebb hozhat a felületen kialakuló, az enantio differenciálódásért felelős átmeneti komplex szerkezetének pontosításához.

3.3. Telítetlen dikarbonsavak hidrogénezése cinkonákkal módosított Pd katalizátorokon

Prokirális α,β -telítetlen dikarbonsavak enantioselectív hidrogénezése gyakran használt tesztreakció királis fém-komplexek vizsgálataiban.¹⁰ Királishan módosított heterogén katalizátoron, azonban csak a közelmúltban lehetett elérni számottevő eredményeket.⁶⁸ CD-nel módosított Pd/Al₂O₃-on mindhárom izomer dikarbonsav: citrakonsav, mezakonsav és itakonsav hidrogénezése kis enantiomer felesleget eredményezett. Itakonsav hidrogénezésében BA adalék hatására azonban rendkívüli ee növekedést (58 %-ig) tapasztaltunk (10. Ábra).^{68,76} Ebben a reakcióban a vizsgálatok kiderítették, hogy a BA összetett hatásának köszönhető a nagy mértékű enantioselectivitás növekedés. A reakció komponensek adagolás sorrendjének valamint a BA/itakonsav arányának hatása a reakciósebességre arra utalt, hogy a felületen adszorbeált amin részlegesen gátolja a racém hidrogénezést, különösen alacsony H₂ nyomáson. Ugyanakkor 2 mól BA használatakor azonnali dibenzilammónium só képződés mutatható ki, aminek következtében a telítetlen sav nem a savasabb, a C=C csoporttól távolabbi karboxil csoporttal kapcsolódik a CD kinuklidin N-hez hanem a bázikusabb konjugált karboxilát anionon keresztül.⁷⁶ Ezt a következtetést igazolták az itakonsav félészterekkel elért eredmények is.

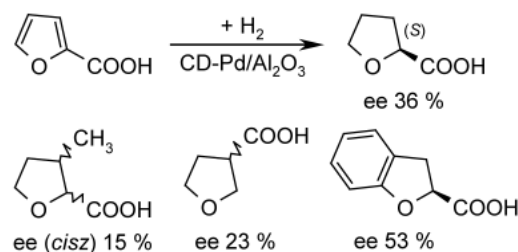
Az átmeneti komplex szerkezete még nem ismert feltételezhető azonban, hogy a CD egy molekula savval hat kölcsön a felületen. A BA részvételének lehetősége a felületi komplex kialakulásában ugyancsak további vizsgálatokat igényel.



10. Ábra. Dikarbonsavak és dikarbonsav származékok hidrogénezése CD-Pd/Al₂O₃ katalizátoron.^{68,76}

3.4. Heteroaromás karbonsavak hidrogénezése cinkonákkal módosított Pd katalizátorokon

Királis csoportok aromás vegyületekhez kötése és a termék diasztereoselectív hidrogénezése ismert módszer aromás gyűrűk enantioselectív telítésére.^{77,78} Az aromás gyűrű enantioselectív katalitikus hidrogénezése elvileg ennél sokkal egyszerűbb módszer, napjainkig azonban ez csak furánkarbonsavak hidrogénezésében sikerült Pd katalizátoron CD jelenlétében (11. Ábra).⁷⁹⁻⁸¹ Bár jó enantioselectivitást lehet elérni furán-2-karbonsav és benzofurán-2-karbonsav hidrogénezésében, a termékek hozama kicsi és a lassú reakció miatt a módosító hidrogéneződése^{82,83} ee csökkenéshez vezetett, ami CD folyamatos reakció közbeni adagolását tette szükségessé.⁷⁹ Spektroszkópiái vizsgálatok, a módosító-sav kölcsönhatás kvantumkémiai modellezése,⁸⁰ illetve erős sav adalékok és a módosítók változtatásának hatása⁸¹ alapján a feltételezett átmeneti komplex szerkezete hasonló az alifás telítetlen karbonsavak esetében javasolttal, vagyis egy ciklusos CD/sav 1/2 összetételű intermedier.

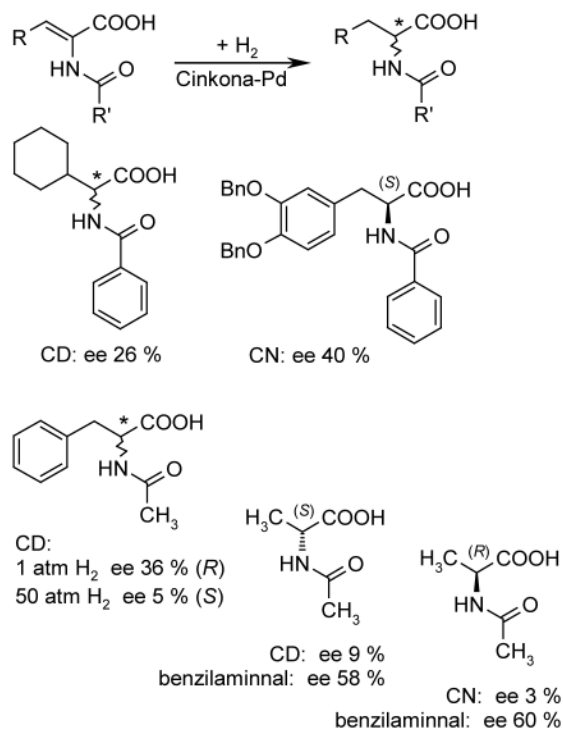


11. Ábra. Furánkarbonsavak enantioselectív hidrogénezése.⁷⁹

3.5. Dehidroaminosav származékok és trifluormetil csoportot tartalmazó telítetlen karbonsavak hidrogénezése

Optikailag tiszta aminosavak előállításának egyszerű és gazdaságos módszere a megfelelő dehidroaminosavak heterogén katalitikus enantioselectív hidrogénezése.

E reakciók kiemelkedő jelentőségének köszönhetően királisan módosított fémkatalizátorokat is tesztelték N-acil-dehidroaminosavak és észterek hidrogénezésében, azonban csak kis optikai tisztaságú termékek keletkeztek.⁸⁴⁻⁸⁸ A legjobb eredményeket N-benzoil-ciklohexilidenglicin illetve N-benzoil-3',4'-dibenziloxidehidrofenilalanin hidrogénezésében érték el (ee = 26 illetve 40 %) Pd/C katalizátoron (12. Ábra).^{87,88} A BA jelenlétében elért eredmények hatására vizsgáltuk két α -acetamido- α,β -telítetlen karbonsav hidrogénezését.⁸⁹ N-acetil-dehidrofenilalanin reakciójában BA jelenléte nem vezetett jelentős enantioszelektivitás növekedéshez.

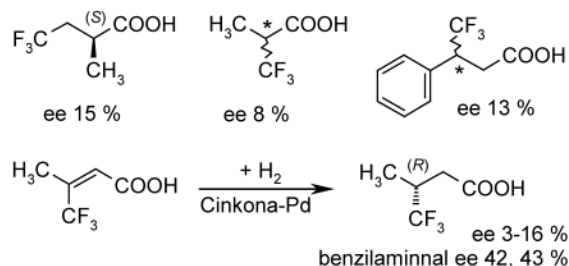


12. Ábra. Dehidroaminosav származékok enantioszelektív hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon.⁸⁷⁻⁸⁹

A H_2 nyomás emelése az enantioszelektivitás irányának megfordulásához vezetett. Az enantioszelektivitás inverziója ismert jelenség cinkona-Pt katalizátoron.^{90,91} Prokirális C=C kötés esetében azonban inverziót csak e vegyület metil észterének hidrogénezésekor tapasztaltak.⁸⁵ Ezek alapján feltételezhető, hogy mind az α -amid, mind a β -fenil csoport jelenléte hozzájárul az inverzióhoz vezető folyamatok lejátszódásához. N-acetil-dehidroalanin hidrogénezésében ez a jelenség nem tapasztalható. Az itakonsav mintájára terminális C=C csoportot tartalmazó vegyület hidrogénezése CD-Pd-on BA jelenlétében rendkívüli enantioszelektivitás növekedést eredményezett. A telítetlen karbonsavak hidrogénezésével ellentétben, CN-t használva módosítóként még ezt is meghaladó optikai tisztaságú (*R*)-N-acetilalanin keletkezett (12. Ábra).⁸⁹ A tapasztalt jelenségek értelmezése további vizsgálatokat igényel, azonban valószínűsíthető, hogy itakonsavhoz hasonlóan e vegyület hidrogénezésében is a BA adalék egyrészt a katalizátor felületén megkötődve, másrészt a savakkal sőt képezve befolyásolja a reakciót. Optikailag tiszta aminosavak a megfelelő prokirális iminek enantioszelektív hidrogénezésével is előállíthatók. Sajnos pirozólósav-oxim vagy dehidroprolin és származékainak hidrogénezése Pd katalizátoron cinkona

alkaloidok jelenlétében csak kis enantioszelektivitást eredményezett.^{92,93}

A fluortartalmú vegyületek különleges tulajdonságainak köszönhetően számos módszert dolgoztak ki optikailag tiszta fluorozott királis intermedierek előállítására.^{94,95} Ezek között előkelő helyet foglal el fluortartalmú prokirális vegyületek enantioszelektív hidrogénezése.⁹⁶ Fluoroketonok hidrogénezése CD-Pt-án számos esetben kitűnő enantioszelektivitást eredményezett,⁹⁷⁻⁹⁹ azonban fluor-karbonsavak hidrogénezésére mindössze egy példa ismert, (*E*)-2-metil-4,4,4-trifluor-2-buténsav reakciója, amely CD-Pd-on kis enantioszelektivitással játszódott le (13. Ábra).⁵⁹ Ugyancsak kis enantioszelektivitást adott 2-trifluorometilakrilsav és 3-trifluorometil-2-buténsav hidrogénezése is.¹⁰⁰ Ez utóbbi vegyület reakciójában azonban BA jelenlétében közepes enantiomer feleslegben keletkezett (*R*)-3-trifluorometilbuténsav. Közel azonos optikai tisztaságot lehetett elérni metanolban Pd/ Al_2O_3 vagy toluolban Pd/ TiO_2 katalizátorokon. Bár a hasonló szerkezetű 3-trifluorometilfahéjsav hidrogénezésére csak kis enantioszelektivitást adott, a fenti szubsztituált buténsav az első olyan fluortartalmú karbonsav, amely hidrogénezése jelentős optikai tisztaságú terméket eredményezett módosított fémkatalizátoron, sőt az első példa telítetlen karbonsav hidrogénezésre, amely során β helyzetű királis centrum enantioszelektíven keletkezik (13. Ábra).¹⁰⁰



13. Ábra. Trifluorometil csoportot tartalmazó α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon.^{59,100}

4. Összefoglalás

Napjainkra bebizonyosodott, hogy prokirális α,β -telítetlen karbonsavak hidrogénezésében Pd katalizátoron cinkona alkaloidok jelenlétében számos esetben jó enantioszelektivitással keletkezik a telített karbonsav. A katalitikus rendszer vizsgálata különböző szerkezetű sav használatával olyan kísérleti adathalmazt eredményezett, amely lehetővé tette egyrészt a királis Pd katalizátor alkalmazásának bővítését, másrészt olyan módszerek kidolgozását, amelyek további enantioszelektivitás növekedést eredményeztek. E módszerek közül, talán a legjelentősebb a benzilamin használatával elért optikai tisztaság emelkedés, amely bár nem bizonyult általánosnak, számos esetben eredményes volt. A katalizátor gondos megválasztása, valamint benzilamin használata 90 % feletti optikai tisztaságú terméket is eredményezett. A heterogén katalizátor rendszerek további előnye, hogy könnyen alkalmazhatók folyamatos működtetésű rendszerekben. Míg cinkona-Pt katalizátoron folyamatos rendszerben α -ketoészterek hidrogénezése sikeresen kivitelezhető,^{101,102} 2-pironnal csak kis átalakulásnál sikerült jó enantioszelektivitást elérni.¹⁰³ Telítetlen karbonsavak folyamatos hidrogénezésében Pd

katalizátoron CD jelenlétében az enantioselectivitások alig csökkentek a szakaszos rendszerben elértekhez képest.¹⁰⁴ Ugyanakkor BA hozzáadása az elegyhez folyamatos rendszerben is megőrizte kedvező hatását. Figyelembe véve, hogy a bemutatott eredményeket nagyrészt kereskedelmi katalizátorokon és olcsó, könnyen hozzáférhető módosítók használatával lehet elérni, valamint a reakció kivitelezésének egyszerűségét és az előállítható optikailag tiszta királis karbonsavak iránti nagy érdeklődést, valószínűnek tűnik, hogy a módszer a közeljövőben gyakorlati felhasználásra kerülhet.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm az OTKA-nak (T 048764) valamint a Magyar Tudományos Akadémiának, a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj által nyújtott anyagi támogatást.

Hivatkozások

1. Francotte, E.; Lindner, W. *Chirality in Drug Research*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
2. Breuer, M.; Ditrach, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824.
3. Enders, D.; Jaeger K.-E. *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
4. Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Sec. Ed., John Wiley & Sons: New York, **2000**.
5. Blaser H.-U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale. Challenges, Approaches and Solution*, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
6. Blaser H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151.
7. Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
8. Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
9. Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.
10. De Vos, D. E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
11. Thomas, J. M.; Raja, R.; Lewis, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6456-6482.
12. Heitbaum, M.; Glorius, F.; Escher, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732-4762.
13. Zsigmond, Á.; Notheisz, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1655-1680.
14. Crosman, A.; Hoelderich, W. F. *Catal. Today* **2007**, *121*, 130-139.
15. Studer, M.; Blaser H.-U.; Exner, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 45-65.
16. Murzin, D. Y.; Mäki-Arvela, P.; Toukonniitty, E.; Salmi, T. *Catal. Rev.* **2005**, *47*, 175-256.
17. Izumi, Y.; Imaida, M.; Fukawa, H.; Akabori, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 155-160.
18. Sugimura, T.; Nakagawa, S.; Tai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 355-363.
19. Osawa, T.; Harada, T.; Takayasu, O. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1513-1531.
20. Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1979**, 1118-1120.
21. Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1980**, 670-672.
22. Szőri, K.; Sutyinszki, M.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2002**, *237*, 275-280.
23. Bartók, M. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1533-1567.
24. Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *231*, 1-20.
25. Tungler, A.; Sípós, É.; Háda, V. *ARKIVOC* **2004**, (vii) 223-242.
26. Tungler, A.; Sípós, É.; Háda, V. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1569-1583.
27. Huck, W.-R.; Mallat, T.; Baiker, A. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 6-8.
28. Szőri, K.; Szöllősi, Gy.; Felföldi, K.; Bartók, M. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2005**, *84*, 151-156.
29. Fogassy, G.; Tungler, A.; Lévai, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *192*, 189-194.
30. Farkas, G.; Fodor, K.; Tungler, A.; Máthé, T.; Tóth, G.; Sheldon, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *138*, 123-127.
31. Tungler, A.; Máthé, T.; Petró, J.; Tarnai, T. *J. Mol. Catal.* **1990**, *61*, 259-267.
32. Mhadgut, S. C.; Török, M.; Esquibel, J.; Török, B. *J. Catal.* **2006**, *238*, 441-448.
33. McIntosh, A. I.; Watson, D. J.; Burton, J. W.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7329-7334.
34. Sípós, É.; Tungler, A. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2003**, *80*, 365-373.
35. Sípós, É.; Tungler, A.; Bitter, I. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 167-173.
36. Padgett Jr., R. E.; Beamer, R. L. *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 689-690.
37. Blaser, H.-U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 843-866.
38. Xia, Q.-H.; Shen, S.-C.; Song, J.; Kawi, S.; Hidajat, K. *J. Catal.* **2003**, *219*, 74-84.
39. Bartók, M.; Wittmann, Gy.; Bartók, G. B.; Göndös, Gy. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *384*, 385-395.
40. Perez, J. R. G.; Malthête, J.; Jacques, J. C. *R. Acad. Sci. Paris Ser. II* **1985**, *300*, 169-172.
41. Nitta, Y.; Ueda, Y.; Imanaka, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1095-1098.
42. Nitta, Y.; Kobiros, K. *Chem. Lett.* **1995**, 165.
43. Nitta, Y.; Kobiros, K. *Chem. Lett.* **1996**, 897-898.
44. Nitta, Y.; Kobiros, K.; Okamoto, Y. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *108*, 191-198.
45. Nitta, Y.; Shibata, A. *Chem. Lett.* **1998**, 161-162.
46. Nitta, Y.; Okamoto, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 1115-1116.
47. Nitta, Y.; Kubota, T.; Okamoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2635-2641.
48. Nitta, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1971-1972.
49. Nitta, Y.; Kubota, T.; Okamoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2161-2165.
50. Nitta, Y. *Chem. Lett.* **1999**, 635-636.
51. Nitta, Y. *Topics Catal.* **2000**, *13*, 179-185.
52. Tungler, A.; Nitta, Y.; Fodor, K.; Farkas, G.; Máthé, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *149*, 135-140.
53. Szöllősi, Gy.; Niwa, S.; Hanaoka, T.; Mizukami, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *230*, 91-95.
54. Borszeky, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4781-4789.
55. Ma, H.-Z.; Wang, B.; Shi, Q.-Z. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 175-182.
56. Sugimura, T.; Watanabe, J.; Okuyama, T.; Nitta, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1573-1575.
57. Nitta, Y.; Watanabe, J.; Okuyama, T.; Sugimura, T. *J. Catal.* **2005**, *236*, 164-167.
58. Sugimura, T.; Watanabe, J.; Uchida, T.; Nitta, Y.; Okuyama, T. *Catal. Lett.* **2006**, *112*, 27-30.
59. Hall, T. J.; Johnston, P.; Vermeer, W. A. H.; Watson, S. R.; Wells, P. B. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1996**, *101*, 221-230.
60. Borszeky, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Catal. Lett.* **1996**, *41*, 199-202.
61. Borszeky, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3745-3753.
62. Borszeky, K.; Bürgi, T.; Zhaohui, Z.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **1999**, *187*, 160-166.
63. Borszeky, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Catal. Lett.* **1999**, *59*, 95-97.

64. Kun, I.; Török, B.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2000**, *203*, 71-79.
65. Solladié-Cavallo, A.; Hoernel, F.; Schmitt, M.; Garin, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *195*, 181-188.
66. Bisignani, R.; Franceschini, S.; Piccolo, O.; Vaccari, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *232*, 161-164.
67. Casagrande, M.; Franceschini, S.; Lenarda, M.; Piccolo, O.; Vaccari, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 263-267.
68. Szöllösi, Gy.; Hanaoka, T.; Niwa, S.; Mizukami, F.; Bartók, M. *J. Catal.* **2005**, *231*, 480-483.
69. Ferri, D.; Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1305-1311.
70. Ferri, D.; Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 437-441.
71. Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920-12926.
72. Ferri, D.; Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2002**, *210*, 160-170.
73. Wahl, M.; von Arx, M.; Jung, T. A.; Baiker, A. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 21777-21782.
74. Kiss, J. T.; Felföldi, K.; Hannus, I.; Pálkó, I. *J. Mol. Struct.* **2001**, *565-566*, 463-468.
75. Gordon, M. B.; Yerger, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5211-5216.
76. Szöllösi, Gy.; Balázsik, K.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, *319*, 193-201.
77. Kukula, P.; Prins, R. *Topics Catal.* **2003**, *25*, 29-42.
78. Glorius, F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171-4175.
79. Maris, M.; Huck, W.-R.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2003**, *219*, 52-58.
80. Maris, M.; Bürgi, T.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2004**, *226*, 393-400.
81. Maris, M.; Mallat, T.; Orglmeister, E.; Baiker, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 371-376.
82. Szöllösi, Gy.; Forgó, P.; Bartók, M. *Chirality* **2003**, *15*, S82-S89.
83. Szöllösi, Gy.; Chatterjee, A.; Forgó, P.; Bartók, M.; Mizukami, F. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 860-868.
84. Blaser, H.-U.; Höning, H.; Studer, M.; Wedemeyer-Exl, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *139*, 253-257.
85. Colston, N. J.; Wells, R. P. K.; Wells, P. B.; Hutchings, G. J. *Catal. Lett.* **2005**, *103*, 117-120.
86. Coulston, N. J.; Jeffery, E. L.; Wells, R. P. K.; McMorn, P.; Wells, P. B.; Willock, D. J.; Hutchings, G. J. *J. Catal.* **2006**, *243*, 360-367.
87. Hernández Valdés, R.; Puzer, L.; Gomes Jr., M.; Marques, C. E. S. J.; Aranda, D. A. G.; Bastos, M. L.; Gemal, A. L.; Antunes, O. A. C. *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 631-634.
88. Gomes Jr., M.; Hernández-Valdés, R.; Marques, C. E. S. J.; Bastos, M. L.; Aranda, D. A. G.; Antunes, O. A. C. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2006**, *87*, 19-24.
89. Szöllösi, Gy.; Szabó, E.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 405-410.
90. Bartók, M.; Sutyinszki, M.; Felföldi, K.; Szöllösi, Gy. *Chem. Commun.* **2002**, 1130-1131.
91. Bartók, M.; Balázsik, K.; Bucsi, I.; Szöllösi, Gy. *J. Catal.* **2006**, *239*, 74-82.
92. Borszeky, K.; Mallat, T.; Aeschiman, R.; Schweizer, W. B.; Baiker, A. *J. Catal.* **1996**, *161*, 451-458.
93. Szöllösi, Gy.; Kun, I.; Bartók, M. *Chirality* **2001**, *13*, 619-624.
94. Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity and Applications*, Wiley-VCH: New York, **2004**.
95. London, G.; Szöllösi, Gy.; Bartók, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *267*, 81-101.
96. Abe, H.; Amii, K.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313-315.
97. von Arx, M.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2000**, *193*, 161-164.
98. Szöri, K.; Szöllösi, Gy.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 515-522.
99. Szöri, K.; Szöllösi, Gy.; Bartók, M. *J. Catal.* **2006**, *244*, 255-259.
100. Szöllösi, Gy.; Varga, T.; Felföldi, K.; Cserényi, Sz.; Bartók, M. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 421-424.
101. Künzle, N.; Hess, R.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **1999**, *186*, 239-241.
102. Szöllösi, Gy.; Hermán, B.; Fülöp, F.; Bartók, M. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2006**, *88*, 391-398.
103. Künzle, N.; Solèr, J.-W.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2002**, *210*, 466-470.
104. Hermán, B.; Szöllösi, Gy.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, *331*, 39-43.

Enantioselective hydrogenation of prochiral unsaturated carboxylic acids over modified heterogeneous catalysts

Optically pure carboxylic acids are often used chiral building blocks in the preparation of pharmaceuticals, flavors, fragrances and agrochemicals. Among the most convenient methods for their preparation are the enantioselective hydrogenations of unsaturated carboxylic acids. Extensive efforts have been devoted to develop efficient catalytic systems for these purposes. The few efficient chirally modified heterogeneous catalysts and their scope has been briefly presented and the state of the art in the enantioselective hydrogenation of prochiral unsaturated carboxylic acids over chirally modified heterogeneous catalyst has been reviewed. Palladium catalysts modified by cinchona alkaloids were found to be the most effective in the enantioselective hydrogenation of a variety of prochiral α,β -unsaturated carboxylic acids. This review

summarized the results obtained in these reactions according to the substrate structure. Results of studies on crucial reaction parameters were presented. A clear difference in the behavior of acids bearing aromatic or aliphatic groups was obtained indicating that, the mechanisms of these reactions are different. The proposals on the structure of the surface intermediate complexes responsible for enantioselection for different types of substrates were presented. Methods applied for improving the enantioselectivities such as different pretreatment methods of the catalyst or the use of achiral base additives were also summarized. According to the results obtained in the last decade this method became an attractive alternative for the laboratory or even larger scale preparation of optically pure carboxylic acids.

Nagy aktivitású és szelektív homogénkatalitikus rendszerek kialakítása a ligandum szerkezetének finom hangolásával

HEGEDÜS Csaba,^a GERGELY Ildikó,^b GULYÁS Henrik,^c MADARÁSZ József,^d SZÖLLŐSY Áron^e és BAKOS József^{ft,*}

^aAMRI Hungary, Záhony u. 7, H-1031 Budapest, Magyarország

^bVám- és Pénzügyőrség Vegyvizsgáló Intézete, Hősök fasora 20-24, H-1163 Budapest, Magyarország

^cInstitut Català d'Investigació Químic, Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona, Spanyolország

^dPannon Egyetem, Szerves Kémia Tanszék, H-8201, Veszprém, Pf. 158

^eBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, H-1521, Budapest 58

1. Bevezetés

A molekuláris kiralitás pontos szabályozása egyre fontosabb szerepet játszik a kémiában, az élő- és anyagtudományban. A különböző területeken (gyógyszer-, növényvédőszer-, élelmiszeripar) az optikailag tiszta vegyületek iránt folyamatosan nő az igény. Az aszimmetrikus homogén katalízis az optikailag tiszta enantiomerek előállításának egyik leghatékonyabb módszere.¹

A királis fémkomplex kis mennyisége királis információt hordoz, és visz át a katalitikus folyamatban keletkező termék nagy mennyiségére. A katalizátorrendszer aktivitását és szelektivitását a központi fématom minősége, és a ligandumok elektronikus és szterikus tulajdonságai határozzák meg. A gyakorlat számára ideális katalizátorra a nagy aktivitás, szelektív, stabilitás, könnyen elérhető ligandum és enzimszerű sztereoselektív jellemző.^{2,3,4} Horner⁵ és Knowles⁶ korai felismerése elvezetett az enzimikus rendszereket megközelítő hatékonyságú hidrogénező katalizátorok kifejlesztéséhez.

A homogénkatalitikus aszimmetrikus szintézis előnyös tulajdonságai miatt az elmúlt négy évtizedben rendkívül látványos fejlődésen ment keresztül és mára már ipari jelentőségűvé vált. Az enantioszelektív katalízis egyik legintenzívebben vizsgált területe az aszimmetrikus hidrogénezés. Alkalmazásával lehetőség nyílik királis aminosavak, alkoholok, aminok, β -amino-alkoholok, stb. enantiomer-tiszta formában történő előállítására (1. ábra).^{7,8,9}

A gyakran csak Wilkinson-komplekként emlegetett vegyület - a $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ komplex - a kiváló hidrogénaktiváló tulajdonságán túlmenően számos reakcióban mutatott katalitikus aktivitást (hidroformilezés, izomerizáció, karbonilezés, oligomerizáció stb).¹⁰ A rendelkezésre álló, rendkívül jó katalitikus tulajdonsággal rendelkező $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ komplexet Horner és Knowles – egymástól függetlenül – remek ötlettel módosították. Optikailag inaktív trifenilfoszfán helyett elsőként alkalmaztak királis foszfánt – (S)-fenil-metil-propil-foszfánt (1) α -etil-sztirol hidrogénezésére, minek köszönhetően elsőként kaptak optikai indukciót homogénkatalitikus aszimmetrikus hidrogénezés során (ee: 8%).^{11,12} Továbbá felismerték, hogy a katalitikusan aktív ródiom-komplex „in situ”, tehát

a reakcióelegyben is előállítható $[\text{Rh}(\text{dién})\text{Cl}]_2$ komplex és a foszfán reakciójával. Nyilvánvalóvá vált, hogy az optikai hozam jelentős mértékben függ az alkalmazott ligandum szerkezetétől (2. ábra).

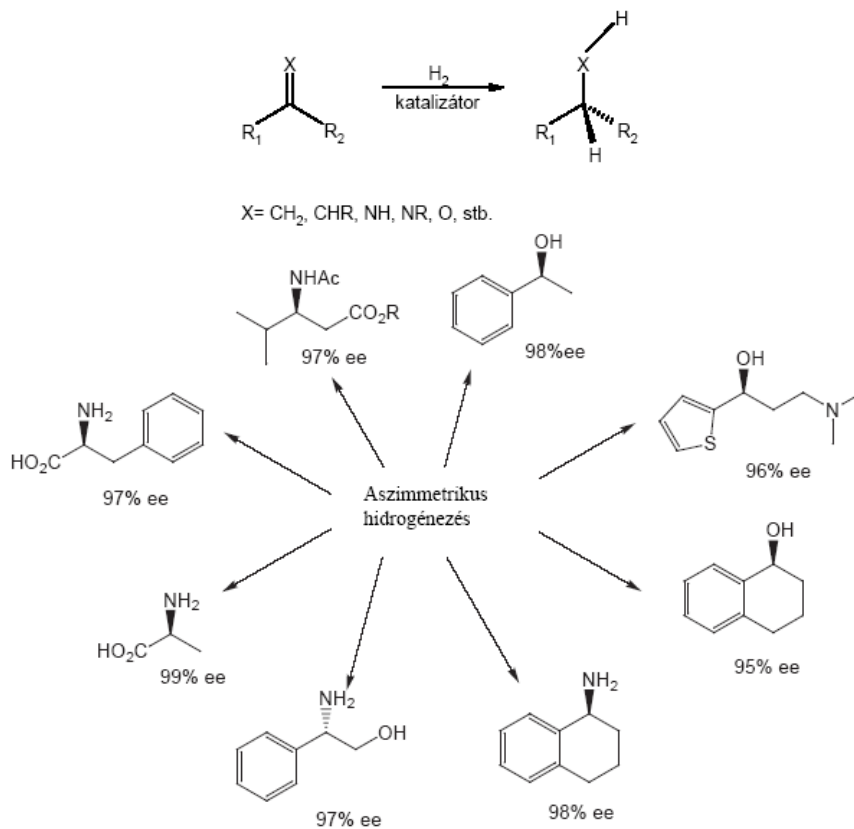
Ennek következtében a kutatások középpontjába a minél hatékonyabb királis ligandumok szintézise került. A szerkezet és a katalitikus hatás közötti összefüggés vizsgálatát a ligandumok új generációi (foszfítok, foszfonitek, foszfinitek, foszforamiditek) jól biztosítják, mert szintézisük egyszerű, lehetővé teszik a szerkezet széleskörű változtatását, s ezzel a szterikus és elektronikus hatások szisztematikus vizsgálatát.

A foszfánok szintézisének kezdeti szakaszában a kutatók centrális kiralitású monoterrier foszfánokat állítottak elő, melyek sztereogén eleme a foszforatom volt (2. ábra, 1-3). Az ilyen típusú ligandumok előállítása viszonylag körülményes a közbenső rezolválási lépés miatt. A monoterrier foszfánokkal módosított katalizátorok alkalmazásakor általában gyenge enantioszelektivitást értek el. Jelentős optikai hozamot csak az ACMP (2) alkalmazása eredményezett (ee > 90%) dehidroaminosavak hidrogénezésekor.¹³

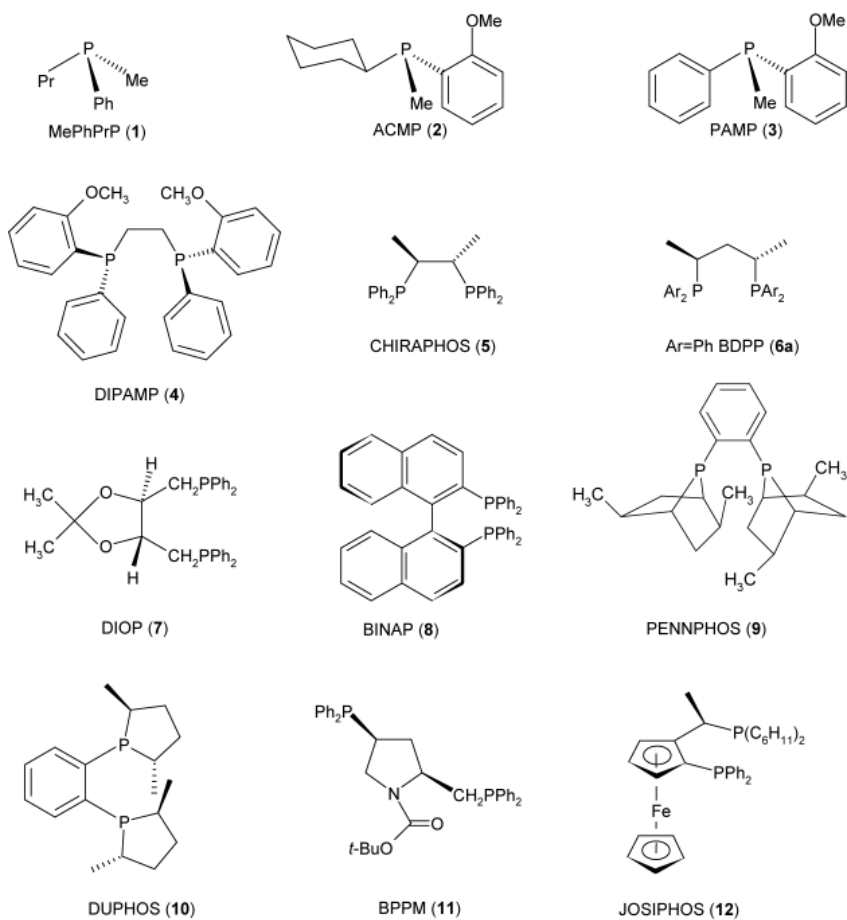
Hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy a királis monoterrier foszfánoknál sokkal hatékonyabbak a kelátképző diterrier foszfánok (4-12). Ennek oka az, hogy a kelátképző diterrier foszfánok alkalmazása csökkenti a központi fématom körül a konformációs lehetőségek számát, ami az enantioszelektív növekedését eredményezheti. A dehidroaminosavak aszimmetrikus hidrogénezésének leghatásosabb ligandumai köze az 1,2-diterrier-foszfánok (4, 5, 10) tartoznak, melyek az öttagú kelátgyűrű következtében nagyobb konformációs stabilitással rendelkeznek. A DIPAMP (4) ligandumot sikerrel alkalmazták számos dehidroaminosav hidrogénezésére (3. ábra).¹⁴

Bosnich a CHIRAPHOS (5) ligandum alkalmazásával első ízben nyert megközelítőleg 100%-os enantioszelektivitást α -N-acetamido-akrilsav hidrogénezésekor.¹⁵ Japán kutatók figyelemreméltó eredményeket értek el a BPPM (11) ligandum alkalmazásakor.¹⁶ A különféle hidrogénezési reakciókban nagy optikai tisztaságú α - és β -aminosavakat és izokinolin-vázú szalszolidin alkaloidát állítottak elő.

* Fax: (+36)-88-624-469; e-mail: bakos@almos.vein.hu



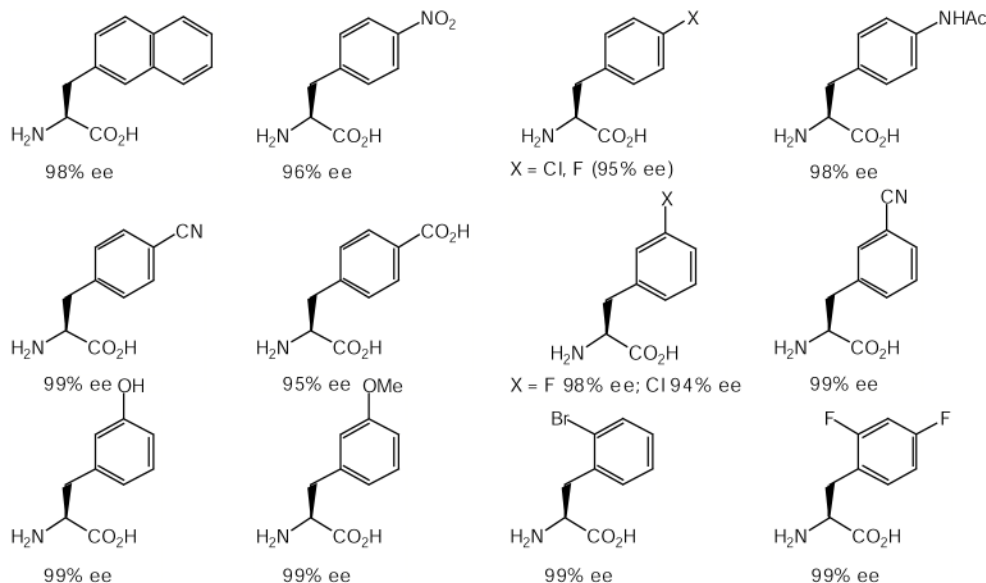
1. Ábra. Az aszimmetrikus hidrogénezés alkalmazásának lehetőségei.



2. Ábra. Különböző szerkezetű királis foszfánok.

Továbbá az itakonsav hidrogénezésekor 94%-os optikai indukciót kaptak. A BINAP (**8**), DUPHOS (**10**) és JOSIPHOS (**12**) ligandumok Rh- és Ru-komplexeivel már

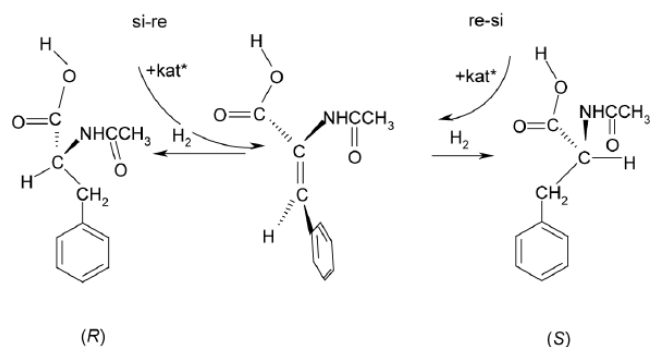
kimagasló katalitikus aktivitással és enantioszelektivitással (ee: 97-99%) hidrogénezhető a szubsztrátumok széles köre (dehidroaminosavak, ketonok, stb.).¹



3. **Ábra.** Dehidroaminosav származékok aszimmetrikus hidrogénezése [Rh(COD)DIPAMP]BF₄ ionos katalizátorral.

2. Az aszimmetrikus indukció eredete, a hidrogénezés mechanizmusa

Az aszimmetrikus szintézis alapja első közelítésben az, hogy a királis katalizátor különbséget tesz a prokirális vegyület két oldala között, azaz a fémkomplex nem egyforma valószínűséggel koordinálódik az úgynevezett „*re-si*” és „*si-re*” oldalról (enantiotóp felületek diszkriminált koordinációja), ami az egyik diasztereomer forma nagyobb mértékű képződését eredményezi (4. ábra).



4. **Ábra.** Enantiotóp felületek diszkriminált koordinációja

Abban az esetben, ha a molekula a jobb, az úgynevezett „*re-si*” oldalával kötődik a katalizátorhoz, akkor a *cis*-addícióval lejáró hidrogénezési reakcióban (*S*)-termék keletkezik, míg ellenkező esetben az (*R*)-módosulat. A kutatók a katalitikus kísérleteket követően számos vizsgálatot végeztek a hidrogénezés mechanizmusának, valamint az aszimmetrikus indukció eredetének a megértése érdekében. A [Rh(*S,S*-BDPP)NBD]⁺[ClO₄]⁻ és a [Rh(*S,S*-BDPP)COD]⁺[ClO₄]⁻ szerkezetének röntgendiffrakciós meghatározásával bizonyítottuk, hogy a hattagú kelátgyűrű a biciklo[2.2.1]hepta-2,5-dién (NBD) komplexben szék, a ciklookta-1,5-dién (COD) komplexben δ -skew konformációjú (5. ábra). Tehát a „szubsztrátum”

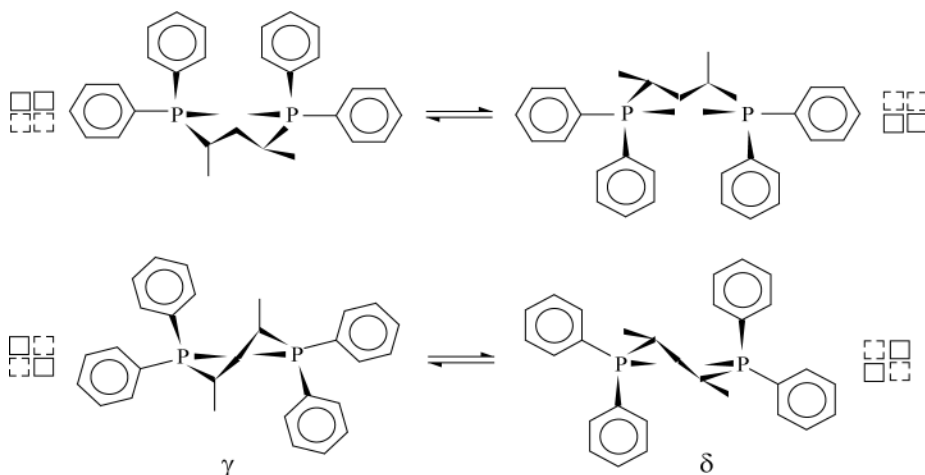
szerkezetének kis változása az akirális elrendezésű szék konformációt (a fenilcsoportok helyzetét tekintve a molekula szimmetriasíkkal rendelkezik) a királis δ -skew konformációba kényszerítheti.^{17,18,19,20}

Hasonló következtetésre jutottunk N-(α -metil-benzilidén)-benzil-amin hidrogénezésénél is, amikor BDPP-ből (**6a**) és [Rh(COD)Cl]₂-ből kialakított „*in situ*” katalizátorrendszert használtunk. A hőmérséklet emelésével az optikai hozam ugyan csökkent, de meglepő módon 130°C körül az *R* és *S* enantiomer mennyisége megegyezett, majd a hőmérséklet további emelésével az *S* enantiomer képződése vált kedvezményezetté.

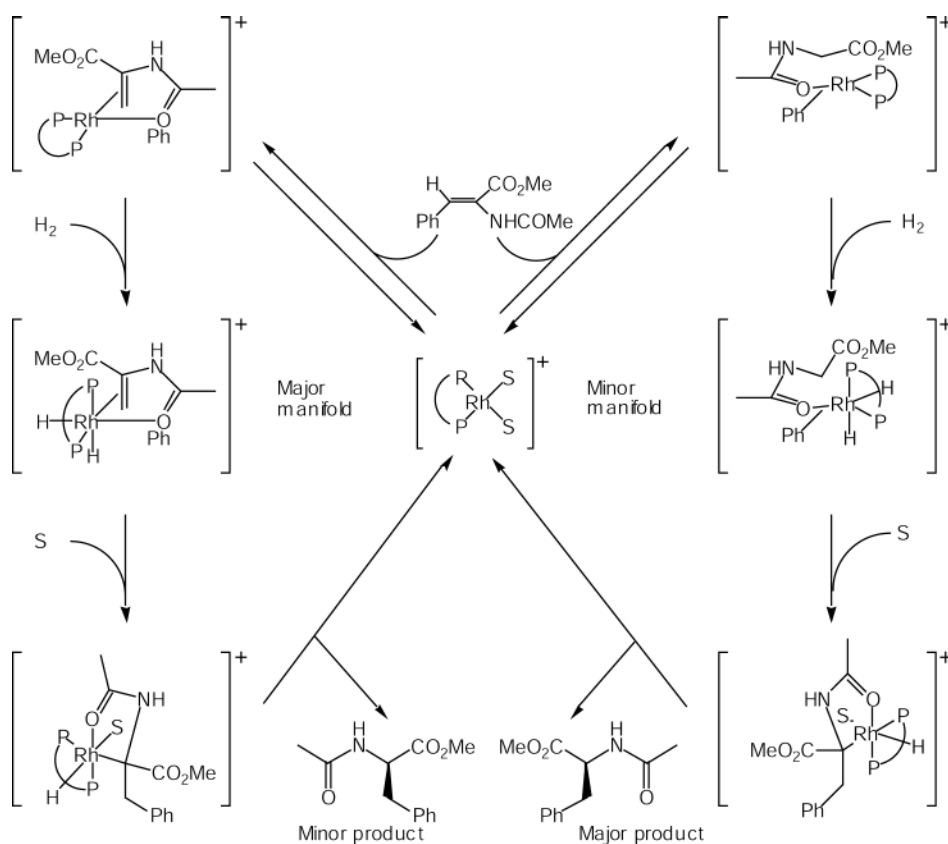
Valószínűsítettük, hogy az alacsony hőmérsékleten kapott nagy enantioszelektivitás (83% (*R*)) a királis δ -skew konformációnak köszönhető, 110°C felett pedig az *S* antipódot eredményező ellentétes kiralitású γ -skew konformáció válik meghatározóvá.¹⁷ Tehát az eltérő stabilitással, aktivitással és indukciós képességgel rendelkező konformációk meghatározó szerepet játszanak a termék enantioszelektivitásában és konfigurációjában.

A Halpern által javasolt mechanizmus²¹ szerint a katalitikus ciklus első lépésében a diolefin (általában COD vagy NBD) hidrogéneződik, majd kialakul az oldószer-komplex. A prokirális, kétfogú ligandumként viselkedő szubsztrátum kétféle koordinációja révén (6. ábra) diasztereomer szubsztrátum-komplexek képződnek, melyek egyensúlyban vannak egymással. A diasztereomerek egyensúlyi koncentrációját termodinamikai tényezők határozzák meg.

A ciklus következő lépése a hidrogén oxidatív addíciója, mely a dihidrido ródium-komplexek kialakulását eredményezi. A kisebb koncentrációban jelenlévő diasztereomer szubsztrátum komplex nagyságrendekkel gyorsabban reagál a hidrogénnel, mint a nagyobb koncentrációjú diasztereomer.



5. Ábra. Az átmenetifém-mel alkotott hattagú kelátgyűrű legvalószínűbb konformációi.



6. Ábra. A Halpern által javasolt általánosan elfogadott mechanizmus.

A termék kiralitását eszerint nem a szubsztrátum egyik oldalának kedvezőbb koordinációja, hanem a kisebb koncentrációjú diasztereomer nagyobb reakciókészsége határozza meg. A hidrogén inzerációját követő redukív elimináció eredményezi a megfelelő konfigurációjú terméket és az oldószer-komplexet. A vázolt mechanizmust Halpern kinetikai mérésekkel és spektroszkópiai szerkezetazonosító kísérletekkel támasztotta alá.²² A katalitikus ciklus sebességmeghatározó lépése szobahőmérsékleten a hidrogén oxidatív addíciója, alacsonyabb hőmérsékleten (-40°C) pedig a redukív elimináció. A mechanizmus magyarázatot ad a nyomás csökkenése mellett bekövetkező optikai tisztaság növekedésére is.

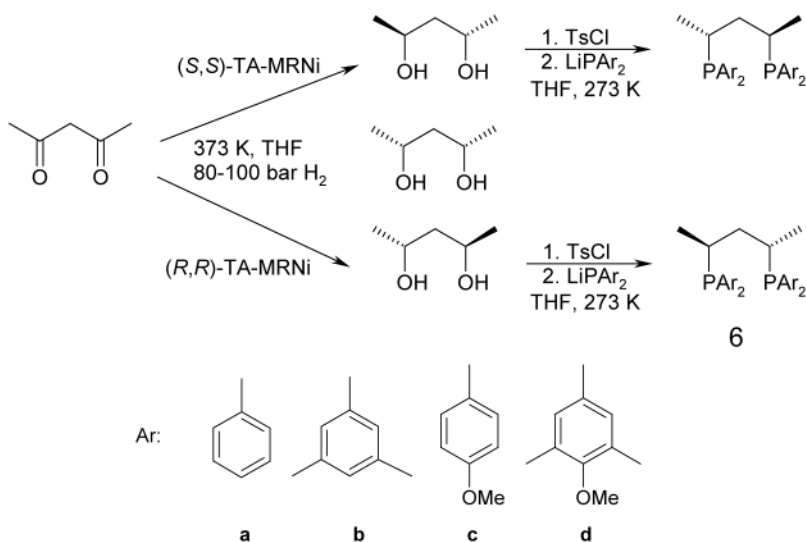
3. Királis 1,3-ditercier foszfánok szintézise és alkalmazása enantioszelektív hidrogénezésben

A C_2 -szimmetriájú 1,3-bisfoszfánok legismertebb képviselője a BDPP (6a), melynek a szintézisét Bosnich és munkatársai írták le elsőként 1981-ben.²³ A szintézis első lépésében acetilacetone NaBH_4 -os redukciójával állították elő a 2,4-pentándiolt. Ezt követően a racém 2,4-pentándiolt elválasztották a mezo-formától a szulfidészter származék frakcionált desztillációjával. A racém diolt reagáltatták kámforszulfonil-kloriddal, majd a diasztereomereket kristályosítással választották szét. Az optikailag tiszta (*R,R*)-kámforszulfonát és LiPPh_2 reakciójában nyerték az

(*S,S*)-BDPP-t, melyet $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-BDPP})(\text{NCS})_2]$ komplex formájában izoláltak. A komplexből a szabad ligandumot NaCN segítségével szabadították fel.

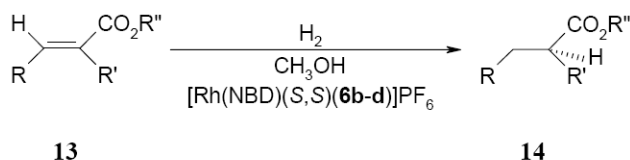
A nyolcvanas évek közepén egy lényegesen egyszerűbb és elegánsabb módszert dolgoztunk ki a BDPP előállítására (7. ábra). A szintézis kulcsa az acetilaceton heterogénkatalitikus

aszimmetrikus redukciója optikailag tiszta (*2R,4R*)- illetve (*2S,4S*)-2,4-pentándiollá. A redukció során (*R,R*)- illetve (*S,S*)-bórkősav és NaBr vizes oldatával módosított Raney-nikkelt használtunk katalizátorként. Az optikailag tiszta 2,4-pentándiol birtokában már egyszerű módon állítottuk elő 2,4-pentándiol-ditozilátból, LiPPh_2 nukleofil reakciójával a BDPP-t.²⁴



7. Ábra. BDPP (6a) és származékainak szintézise acetilaceton aszimmetrikus redukcióján keresztül.²⁵

A kiváló hidrogénező aktivitású 2,4-bisz(difenilfoszfani) pentán (**6**) alapvázát megtartva módosítottuk a ligandum szterikus és elektronikus tulajdonságait (**6b-d**). A ligandumok katalitikus tulajdonságait itakonsav-dimetil-észter (**13a-b**) és (*Z*)- α -acetamido-fahéjsav-származékok (**13c-d**) hidrogénezése során vizsgáltuk. A $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{S,S})(\text{6b-d})]\text{PF}_6$ katalizátor-komplex (**15a-d**) alkalmazásával kiemelkedő eredményeket kaptunk α -acetamido-fahéjsav származékok hidrogénezésekor (ee: 98,3%).²⁵



- 13** **14**
- a. R = H, R' = CH₂CO₂CH₃, R'' = CH₃
 b. R = H, R' = CH₂CO₂H, R'' = H
 c. R = C₆H₅, R' = NHCOCH₃, R'' = H
 d. R = C₆H₅, R' = NHCOCH₃, R'' = CH₃
 e. R = 4-CH₃O-C₆H₄, R' = NHCOCH₃, R'' = H
 f. R = 4-CH₃O-C₆H₄, R' = NHCOCH₃, R'' = CH₃

8. Ábra. Itakonsav és (*Z*)- α -acetamido-fahéjsav származékainak enantioselectív hidrogénezés.

1. Táblázat. Itakonsav-dimetilészter (**13a**) enantioselectív hidrogénezése^a

Katalizátor	Reakcióidő [min]	p(H ₂) [bar]	Konv. (%)	ee (%)
15a	5	20	100	63,1 (<i>R</i>)
15b	5	20	100	49,4 (<i>R</i>)
15c	22	20	95,4	32,8 (<i>R</i>)
15d	45	20	76,6	8,4 (<i>R</i>)

^aReakcióköriülmények: 23 °C; szubsztrátum/Rh mólarány 500; Oldószer: CH₃OH.

A legjobb eredményeket a legkevésbé bázikus ligandumokkal érték el itakonsav-dimetil-észter hidrogénezésekor (1. táblázat), míg (*Z*)- α -acetamido-fahéjsav-származékok hidrogénezésekor a legbázikusabb ligandumok adták a legnagyobb katalitikus aktivitást és enantioselectivitást (2. táblázat). Ez arra utal, hogy a kétféle szubsztrátum hidrogénezése eltérő mechanizmussal megy végbe.

2. Táblázat. (*Z*)- α -acetamido-fahéjsav és származékainak enantioselectív hidrogénezése (13c-f).^a

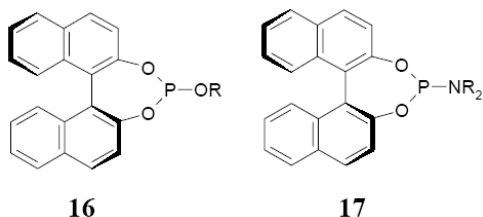
Szubsztrátum	Katalizátor	S/C	Reakcióidő [min]	ee (%)
13c	15a	50	8	94,4 (<i>R</i>)
13c	15b	50	2	97,2 (<i>R</i>)
13c	15b	200	3	96,9 (<i>R</i>)
13c	15c	50	2	82,2 (<i>R</i>)
13c	15d	50	5	96,5 (<i>R</i>)
13d	15a	100	3	78,0 (<i>R</i>)
13d	15b	200	2	90,8 (<i>R</i>)
13e	15b	100	2	98,3 (<i>R</i>)
13f	15b	50	11	91,3 (<i>R</i>)

^aReakcióköriülmények: 15 °C; p(H₂) = 1 bar, Oldószer: CH₃OH. Konverzió: 100%.

4. Monotercier foszfítok szintézise és alkalmazása homogén katalízisben

A szakirodalomban évtizedeken keresztül elfogadott axióma volt, hogy aszimmetrikus hidrogénezési reakciókban a királis információ átvitelére a kétfogú kelátképző ligandumok, leginkább a biszfoszfánok a legalkalmasabbak.

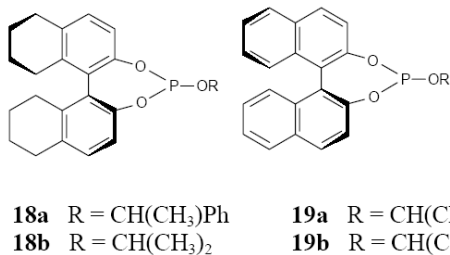
Ez az elképzelés abból a gyakorlati tapasztalatból alakult ki, hogy a királis ditercier foszfánok jobb optikai hozamot biztosítottak, mint a monoterrieriek. A kelátképző ligandumok esetében a nagy sztereoselektivitás a merev szerkezetű Rh-komplex kialakulásával magyarázható.



9. Ábra. Monoterrier foszfit (16) és foszforamidit (17) ligandumok.

A módosító ligandumok legújabb generációja (9. ábra) a monodentát foszfitok (16) és foszforamiditek (17), melyek alkalmazásakor kimagasló katalitikus aktivitást és enantioszelektivitást (>98%) kaptak a dehidroaminosav származékok és dimetil-itakonát hidrogénezésekor.^{26,27}

A legújabb eredmények alapján módosítottuk az (S)-BINOL-alapú foszfitokat (19) és a BINOL váz részleges hidrogénezésével megteremtettük a lehetőséget a H₈-BINOL-alapú ligandumok szintéziséhez (18).^{28,29}



10. Ábra. (S)-BINOL és (S)-H₈-BINOL-alapú foszfit ligandumok.

Az optikailag aktív ligandumok Rh-komplexeinek katalitikus aktivitását itakonsav-dimetilészter (13a) enantioszelektív hidrogénezése során vizsgáltuk. Monoterrier foszfitokkal, viszonylag enyhe körülmények között (20 bar H₂, S/Rh = 1000, 22°C, P/Rh = 2), [Rh(COD)₂]BF₄ katalizátor prekuzort alkalmazva teljes konverziót és kimagaslóan jó enantioszelektivitást értünk el (ee: 18a 97,6% (S), 19a 97,6% (S), 18b 96,3% (S), 19b 96,2% (S)).

Az oktahidro-binaftil vázú monoterrier foszfitok Rh(I)-komplexeivel több tekintetben is fölülmúltuk a szakirodalomban eddig publikált eredményeket, ugyanis kivételesen kis katalizátorkoncentráció mellett (0,1 - 0,0025 mol %) is kiemelkedően nagy katalitikus aktivitást (TOF=100000 h⁻¹), illetve optikai indukciót értünk el. A 18a és 18b ligandumból előállított Rh-komplexek 20000-es szubsztrátum:katalizátor arány mellett is 98,5% és 96,2% enantioszelektivitást és majdnem teljes konverziót eredményeztek 15 perc alatt 20 bar hidrogénnyomáson.

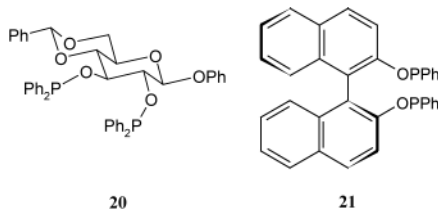
Az oldószermentes körülmények biztosítása környezetvédelmi és gazdasági szempontokból is fontos, mert a használt oldószer regenerálása költséges. Ezért figyelemre méltó, hogy a 18b ligandumból előállított katalizátorral oldószermentes körülmények között, 20000-es szubsztrátum:katalizátor arány mellett 90,6%-os konverzió és 95,4%-os enantioszelektivitást értünk el.²⁹ A

H₈-BINOL alapú katalizátorrendszerünk rendkívül előnyös tulajdonságokkal rendelkezik. A ligandumok előállításához szükséges vegyszerek olcsók, könnyen beszerezhetők, ezen kívül a szintézis egyszerű, kevés lépésből álló reakcióval megvalósítható. A ligandum további előnyét jelenti az, hogy nagy szerkezeti variabilitást biztosít. A könnyen szintetizálható monoterrier foszfitok új utat nyithatnak az enantioszelektív katalízis területén.

5. Diterrier foszfit ligandumok szintézise és alkalmazása aszimmetrikus hidrogénezésben

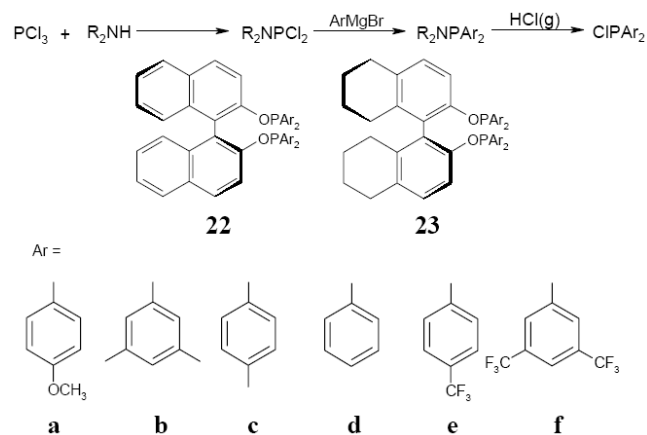
Ismeretes, hogy a katalitikus ciklus meghatározó lépéseinek sebességét (szubsztrátum-komplex képződése, oxidatív addíció, redukív elimináció), a képződő komplexek stabilitását a ligandum szterikus és elektronikus tulajdonságai döntő mértékben befolyásolják. A szerkezet és a katalitikus hatás közötti összefüggés vizsgálatát a ligandumok új generációi (foszfitok, foszfonitek, foszfinitek, foszforamiditek) jól biztosítják, mert szintézisük egyszerű, lehetővé teszik a szerkezet széleskörű változtatását, s ezzel a szterikus és elektronikus hatások szisztematikus vizsgálatát.

Megemlítendő, hogy kelátképző biszfoszfit ligandumokat már sikerrel alkalmaztak Rh-katalizált hidrogénezési reakciókban (11. ábra). A 20 ligandummal α-acetamido-3-akrilsav-metil-észter hidrogénezésekor 84%-os, míg a 21 esetén α-acetamido-fahéjsav-metil-észter hidrogénezésekor 90%-os optikai indukciót értek el.^{30, 31} Felismertük, hogy az elektronküldő szubsztituensek jelenléte a fenilgyűrűn kedvező hatással az enantioszelektivitásra.



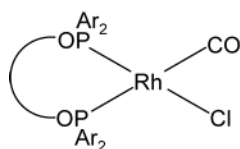
11. Ábra. Centrális (20) és axiális (21) kiralitású foszfinitek

Módosító ligandumként új diterrier foszfiniteket állítottunk elő (S)-1,1'-bi-2-naftol illetve (S)-5,5',6,6',7,7',8,8',-oktahidro-1,1'-bi-2-naftol és klór-foszfinok reakciójával (12. ábra).³²



12. Ábra. Diterrier foszfinitek szintézise.

A [(difoszfinil)Rh(COD)]BF₄ négyzetes planáris szerkezetű komplexek kialakulását minden esetben igazolták a ³¹P-NMR spektrumokban megjelenő dublettek. A szabad ligandumhoz képest számított Δδ koordinációs kémiai eltolódás különbségek, valamint a ¹J(Rh,P) csatolási állandók a szubsztituensek elektronszívó jellegének növekedésével, tehát a foszfinit bázicitásának csökkenésével nőnek, ami a Rh,P-kötésenergia növekedésével, illetve a kötéshossz csökkenésével magyarázható. A szubsztituensek elektronikus hatása a komplex ¹H NMR spektrumán is követhető. Az (S)-BINOL és (S)-H₈-BINOL komplexekben koordinált ciklooktadién ligandum olefin protonjai közötti kémiai eltolódások különbsége arányosan növekszik az alkalmazott csoportok negatív induktív effektusának erősödésével. Ez a jelenség a komplex aszimmetriájának növekedésére utal. A koordinációs shift (a szabad olefinhez képest mért kémiai eltolódás Δδ) az egyik olefin esetében negatív induktív effektus erősödésével csökken, a másikonál szinte változatlan. A koordinációs shift csökkenése az olefin kötődésének gyengülését jelzi. Úgy tűnik, hogy ez egyben a katalitikus rendszer enantioszelektivitásának csökkenéséhez vezet. Érdemes kiemelni a nagy pozitív mezomer effektusú *para*-metoxi szubsztituens esetét, ahol a megfelelő komplex olefin protonjai egy jellé olvadnak össze.



3. Táblázat. *Cisz*-[LRh(CO)Cl] komplex (L = difoszfinil) IR adatai

L	νCO (cm ⁻¹)	L	νCO (cm ⁻¹)
		23a	1987,2
22b	1990,5	23b	1987,5
22c	1988,9	23c	1988,7
22e	2001,8	23e	1999,5
22f	2003,8	23f	2003,6

4. Táblázat. Dimetil-itakonát (**13a**) és (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav metilészter (**13d**) aszimmetrikus hidrogénezése ditercier-foszfinil ligandumokkal^a

Subsztrátum	Ligandum	Reakcióidő (min)	Konv. (%)	ee (%)	Konfig.
13a	23a	5	100	92,2	(R)
13a	23b	9	100	91,5	(R)
13a	23c (22c)	7 (10)	100 (100)	89,5 (81,0)	(R)
13a	(22d)	(17)	(100)	(81,3)	(R)
13a	23e (22e)	20 (30)	100 (100)	72,9 (65,6)	(R)
13a	23f (22f)	90 (90)	87,7 (82,3)	51,6 (50,9)	(R)
13d	23a	6	100	96,8	(S)
13d	23b (22b)	13 (25)	100 (100)	95,4 (93,9)	(S)
13d	23c	25	100	92,5	(S)
13d	23e	50	81,8	48,7	(S)
13d	23f	105	29,3	30,9	(S)

^aReakciókörülmények: katalizátor prekursor [Rh(COD)₂]BF₄; foszfor : ródium = 2,2; szubsztrátum : katalizátor = 500; p_H = 20 atm (ItMe₂), p_H = 7 atm (13d); szobahőmérséklet; oldószer: CH₂Cl₂.

A ligandumok elektronikus tulajdonságainak jellemzésére [(difoszfinil)Rh(CO)Cl] típusú komplexeket állítottunk elő. A [(difoszfinil)Rh(CO)Cl] komplexek négyzetes planáris szerkezetet adnak. Ezen komplexek esetében a ν(CO) sávok helyzetét követtük infravörös spektroszkópia segítségével (3. táblázat). Megállapítható, hogy a 4-CH₃O csoport növeli, míg a 4-CF₃ és 3,5-(CF₃)₂ csoportok pedig csökkentik a ligandumok σ donor jellegét.

A biszfoszfinil ligandumok (**22**, **23**) sztérikus és elektronikus tulajdonságainak hatását itakonsav-dimetilészter (**13a**) és (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav metilészter (**13d**) aszimmetrikus hidrogénezésében vizsgáltuk. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a fenilgyűrű *para*-és *meta*-helyzetében elektronszívó csoportok drasztikusan csökkentik az enantioszelektivitást és a katalitikus aktivitást, míg az elektronküldő szubsztituensek mindkét értéket növelik. A H₈-BINOL alapú katalizátorrendszerrel nagyobb aktivitást és optikai hozamot értünk el, mint a BINOL alapú rendszerrel. A kapott eredmények arra utalnak, hogy az enantioszelektivitást inkább az elektronikus tényezők, semmint a sztérikus tulajdonságok határozzák meg.

Különösen figyelemre méltó, hogy a (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav metilészter hidrogénezésekor a részlegesen hidrogénezett bitetralin származéknál (**23**), a *para*-helyzetű CF₃-csoportot (**23e**) CH₃O-csoportra cserélve (**23a**) az enantioszelektivitás duplájára, a katalitikus aktivitás pedig megközelítőleg egy nagyságrenddel nőtt. Lineáris összefüggést kaptunk az ln(*R/S*) és a Hammett-féle elektronikus tényező között, ami arra utal, hogy az elektronikus változás két enantiomerhez vezető katalitikus ciklus sebesség-meghatározó lépését, a hidrogén oxidatív addícióját befolyásolja.

6. Összefoglalás

A kiváló hidrogénező aktivitású (2*S*,4*S*)-2,4-bisz(difenilfoszfanyl)pentán alapvázát megtartva módosítottuk a ligandum sztérikus és elektronikus tulajdonságait. Optikailag aktív monotercier foszfinil ligandumokkal módosított Rh-

komplexek katalitikus aktivitását vizsgáltuk itakonsav-dimetilészter enantioszelektív hidrogénezésében. Enyhe körülmények között (20 bar H₂, S/Rh = 1000, 22°C, P/Rh = 2), [Rh(COD)₂]BF₄ katalizátor prekuzort alkalmazva, teljes konverziót és kimagaslóan jó enantioszelektivitást nyertünk (ee: 97,6%).

Az oktahidro-binaftil vázú monotercier foszfitok Rh(I)-komplexeivel elért eredmények több tekintetben is fölülmúlták a szakirodalomban eddig publikált eredményeket, ugyanis kivételesen kis katalizátorkoncentráció mellett (0,1 - 0,0025 mol %) is kiemelkedően nagy katalitikus aktivitást (TOF=100000 h⁻¹), illetve optikai indukciót értünk el. A ligandumból előállított Rh-komplexek 20000-es szubsztátum/katalizátor arány mellett is 98,5% és 96,2% enantioszelektivitást és majdnem teljes konverziót eredményeztek 15 perc alatt 20 bar hidrogénnyomáson.

A biszfoszfinit ligandumok sztérikus és elektronikus tulajdonságainak hatását itakonsav-dimetil-észter és (Z)- α -acetamido-fahéjsav metilészter aszimmetrikus hidrogénezésében vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a fenilgyűrű *para*- és *meta*-helyzetében elektronszívó csoportok drasztikusan csökkentik az enantioszelektivitást és a katalitikus aktivitást, míg az elektronküldő szubsztituensek mindkét értéket növelik. A H₈-BINOL alapú katalizátorrendszerrel nagyobb aktivitást és optikai hozamot értünk el, mint a BINOL alapú rendszerrel. Az eredmények igazolják, hogy a ligandum elektronikus tulajdonságának finom hangolásával a katalizátor aktivitását és enantioszelektivitását egyaránt növelhetjük.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramoknak a kutatás pénzügyi támogatását (OTKA T 046825).

Hivatkozások

- Noyori, R.; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**.
- Ojima, I., Ed.; *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH: New York, **1999**.
- Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer; Berlin, **1999**.
- Brunner, H., Zettlmeier, W., Eds.; *Handbook of Enantioselective Catalysis*, VCH: New York, **1993**.
- Horner, L., Büthe, H.; Siegel, H. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1034.
- Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- Au-Yeung, T. T.-L.; Chan S.-S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537.
- Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 40.
- Jerphagnon, T.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101.
- Osborn, J. A.; Jardine, F. S.; Young, J. F.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc.* **1966**, 11711.
- Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445.

- Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10.
- Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
- Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.
- Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8265.
- Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B.; Szalontai, G.; Párkányi, L.; Fülöp, V. *J. Organometal. Chem.* **1989**, *370*, 263.
- Szalontai, G.; Sándor, P.; Bakos, J. *Bul. Magn. Reson.* **1989**, *11*, 374.
- Szalontai, G.; Sándor, P.; Bakos, J. *Magn. Res. Chem.* **1991**, *29*, 449.
- Szalontai, G.; Bakos, J.; Aime, S.; Gobetto, R. *J. Organometal. Chem.* **1993**, *463*, 223.
- Chan, A. S. C., Pluth, J. J.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5952.
- Clark, R.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746.
- MacNeil, P. A.; Roberts, N. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2273.
- Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B.; Markó L. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 23.
- Herseczki, Z.; Gergely, I.; Hegedüs, C.; Szöllösy, Á.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1673.
- van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539.
- Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3889.
- Cserépi-Szücs, S.; Bakos, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 635.
- Gergely, I.; Hegedüs, C.; Gulyás, H.; Szöllösy, Á.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1087.
- RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012.
- Zhang, F.-Y.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2337.
- Gergely, I.; Hegedüs, C.; Szöllösy, Á.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9025.
- Hegedüs, C.; Madarász, J.; Gergely, I.; Szöllösy, Á.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2507.

Fine tuning of the ligand structure leading to the formation of highly active and enantioselective homogeneous catalytic systems

Chiral diphosphane ligands analogous to BDPP were synthesized and tested in order to study the effect of the electronic nature of the ligands in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of some prochiral olefins. The results are compared with those obtained with the analogous unsubstituted ligand. The rhodiumcatalyzed asymmetric hydrogenation of olefins is influenced by ligand-based electronic effects, as well as substrate based ones. Excellent *ee*'s (up to 98.3%) are obtained in the rhodium catalyzed hydrogenation of (Z)- α -acetamidocinnamic acids and esters.

These results suggest that strong electron-donating ability of the *para*-methoxy group of substrates as well as electron-donating aryl groups of ligands promotes the rate of oxidative addition of hydrogen to rhodium and changes the reactivity pattern of the major and minor diastereomeric substrates complexes by increasing the electron-density on the central Rh atom, thereby affecting the relative rate of oxidative additions. A comparison of the effect of ligand basicity on asymmetric induction and activity of the catalytic system in the case of itaconic acid and (Z)- α -acetamidocinnamic acids reveals an opposite trend, implying that there is a change in the mechanism. Electronic and steric effects in the rhodium diphosphinite catalyzed asymmetric hydrogenation were investigated. A series of electronically and

sterically modified (*S*)-BINOL and (*S*)-H₈-BINOL ligands was synthesized and the effects on the catalytic performance were studied. Phosphinite basicity was varied by using *p*-CH₃O, *p*-CH₃, *p*-H, *p*-CF₃, 3,5-(CH₃)₂, 3,5-(CF₃)₂ substituents on the

diphenylphosphine moieties. In the hydrogenation of dimethyl itaconate and methyl (*Z*)- α -acetamidocinnamate an increase in enantioselectivity and activity was observed with increasing phosphinite basicity. Thus, the electronic tuning of the ligands offers a unique chance to improve the selectivity of such reactions.

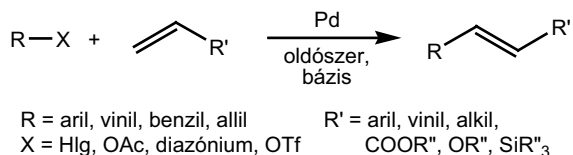
Heck-reakció új heterogén Pd-katalizátorokkal

MOLNÁR Árpád*

Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8, 6720 Szeged

1. Bevezetés

A Heck-reakció – vagy egy másik gyakori elnevezés szerint Heck–Mizoroki-reakció – az utóbbi évtizedekben szerves szintézisekben az egyik leggyakrabban alkalmazott szén–szén kapcsolási módszerré vált (a 2000–2004 közötti időszakban 1314 közleményben használták az eljárást).^{1,2} A legelterjedtebb alkalmazásban segítségével aromás halogénvegyületeket palládiumkatalizátorok jelenlétében alkénnel reagáltatva vinilszubsztituált aromások sztereoselektív szintézise valósítható meg (Heck-arilezés). Az eljárásban ugyanakkor változatos egyéb kiindulási anyagok is használhatók (1. ábra). A módszer az ipari gyakorlatban elsősorban a gyógyszer-, a színezék- és a kozmetikai iparban nyer alkalmazást.



1. Ábra. A Heck-reakció általános sémája

Az elmúlt években egyre újabb, nagy aktivitású Pd-komplexekeket és új ligandumokat fejlesztettek ki, amelyek az alacsony reaktivitású aromás klórvegyületek átalakításában is megfelelő aktivitást mutatnak.³ Ionos folyadékok⁴ és mikrohullámú aktiválás⁵ kedvező hatásáról is beszámoltak. A drága és nehezen visszanyerhető donor ligandumok kiküszöbölése céljából ezzel párhuzamosan jelentős erőfeszítések történtek új, hatékony, újra felhasználható heterogén vagy heterogenizált Pd-katalizátorok kifejlesztésére⁶ és Pd nanorészecskék alkalmazására.⁷ Intenzív kutatómunka folyik a Heck-reakció mechanizmusával kapcsolatosan is. Ma már a legtöbb összefoglaló közlemény is egyetért abban, hogy a folyamatban – még szilárd Pd-katalizátorok alkalmazása, azaz formálisan ligandum mentes heterogén körülmények között is, legalább is magas (>120 °C) hőmérsékleten – oldatfázisban jelen lévő, Pd részecskék vesznek részt.^{2d,7h,i,8}

Ebből a szempontból különösen érdekesek Köhler és munkatársai közelmúltban megjelent közleményei.^{8c,9} Ezekben rámutattak arra, hogy nagy diszperzitású, +2 oxidációs állapotban lévő Pd részecskék kulcsszerepet játszanak a reakcióban, amelyek lehetővé teszik a Pd kioldódását, illetve újra leválását. Az aktív részecskék koordinatíván telítetlen, igen nagy aktivitású, anionos [PdX_n]^{m-} halogenid komplexek. A megfelelő módon készült és alkalmazott heterogén katalizátorok aktivitása vetekszik a legjobb homogén katalizátor rendszerekével. A Pd kioldódási/újraleválási folyamata azonban csak alacsony fémkoncentráció (0,01–0,1 mol%) esetén hatékony. Ellenkező esetben Pd-fekete válik ki, vagyis a katalizátor

elveszti aktivitását és nem lesz képes nem aktivált aromás brómvegyületek és klórszármazékok átalakítására.

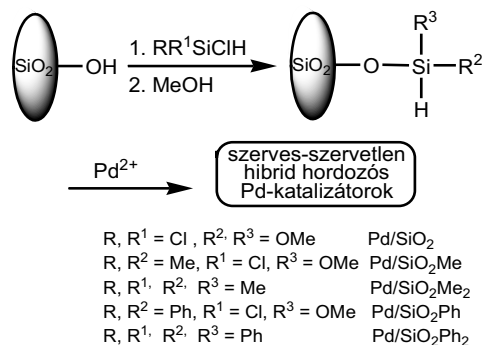
2. Új heterogén Pd-katalizátorok

A fentiekben összefoglalt eredmények alapján új heterogén Pd-katalizátorok kifejlesztésével kezdtünk foglalkozni azzal a céllal, hogy – reményeink szerint – újra felhasználható, magas aktivitású, aromás klórvegyületek átalakítására is alkalmas katalizátorrendszereket hozzunk létre. Szilárd hordozóként sokfajta anyag, például C és Al₂O₃, illetve polimerek is használhatók, leggyakrabban azonban SiO₂-alapú hordozókat alkalmaznak.¹⁰ Első katalizátorainkat mi is amorf SiO₂, majd MCM-41 módosításával készítettük, a későbbiekben pedig montmorillonitot választottunk kiindulási anyagként.

2.2. Szerves–szervetlen hibrid hordozós Pd-katalizátorok

Fry és munkatársai az 1990-es évek elején közöltek egy módszert,^{11,12} amelynek segítségével SiO₂ felületére kontrollált körülmények között fémekeket lehet leválasztani. Az eljárás során a SiO₂-ot először klórhidroszilánokkal kezeljük, majd az el nem reagált klórfunkciókat metanollal MeO-csoportokká alakítjuk. Ezt követően az így módosított hordozót PdCl₂-oldattal reagáltatva – a felületi Si–H funkció révén lejátszódó redukció eredményeként – elérhetjük meghatározott mennyiségű fém felületre vitelét (2. ábra). Az eljárás során több fajta klórhidroszilán felhasználásával öt, a felületen különböző szerves funkciós csoportokkal (egy vagy két metil-, illetve fenilcsoporttal, valamint esetenként MeO-csoporttal is) módosított katalizátort készítettünk.^{13,14} Az aktivitások jobb összehasonlíthatósága céljából ezek azonos mennyiségű (0,3 tömeg-%) palládiumot tartalmaztak.

Az így elkészített katalizátorokat a szokásos műszeres módszerekkel – BET-felület mérés, hidrogén kemisorpció, transzmissziós elektronmikroszkópia (TEM) és szilárd NMR-technika (²⁹Si és ¹³C MAS NMR) – segítségével jellemeztük.



2. Ábra. A 0,3 % Pd/SiO₂-katalizátorok készítése.

* Tel.: 62-544277; fax: 62-544200; e-mail: amolnar@chem.u-szeged.hu

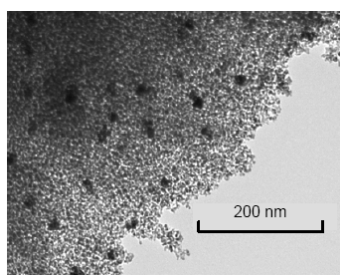
Az 1. táblázatban összefoglalt adatokból látható, hogy a szilánokkal végzett kezelés hatására a kiindulási SiO₂ felületéhez képest (455 m² g⁻¹) a BET-felületek kis mértékben csökkentek, majd a Pd leválasztása eredményeként (a Pd/SiO₂Ph kivételével) hasonló mértékben növekedtek (1. táblázat). A TEM-vizsgálatok eredményei alapján a Pd egységes részecskeméret eloszlást mutat (3. ábra), míg a hidrogén kemisorpció szerint a katalizátorok alacsony diszperzitásúak (4–5 %).

1. Táblázat. A Pd/SiO₂-katalizátorok jellemzői adatai

SiO ₂ prekursorok		0,3 % Pd/SiO ₂ -katalizátorok		
Szilán ^a	BET (m ² g ⁻¹)		BET (m ² g ⁻¹)	Részecske méret ^b (nm)
Cl ₃ SiH	390	Pd/SiO ₂	419	9–11
Cl ₂ MeSiH	416	Pd/SiO ₂ Me	430	12–15
ClMe ₂ SiH	398	Pd/SiO ₂ Me ₂	451	21–24
Cl ₂ PhSiH	417	Pd/SiO ₂ Ph	371	12–15
ClPh ₂ SiH	379	Pd/SiO ₂ Ph ₂	430	9–13

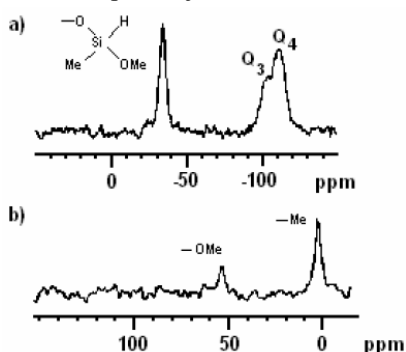
^a A SiO₂ kezelésére használt szilánok.

^b Körülbelül 100 részecske mérete alapján meghatározott átlagos átmérők.



3. Ábra. A 0,3 % Pd/SiO₂Ph-katalizátor TEM felvétele

A MAS NMR spektroszkópia alkalmas módszer az elkészült katalizátorok felületi jellemzésére, a szililezés útján felületre vitt szerves funkciók csoportok detektálására. A példaként bemutatott 0,3 % Pd/SiO₂Me-katalizátor ²⁹Si MAS NMR spektrumában (4. ábra, a) a –111, illetve –102 ppm-nél megjelenő rezonanciák olyan SiO₄ egységek jelenlétére utalnak, amelyek 4 (Q₄), ill. 3 sziloxánhíddal és egy Si–OH kötéssel rendelkeznek (Q₃). A –35,3 ppm-nél, illetve a ¹³C MAS NMR spektrumában –2,1 ppm-nél megjelenő rezonancia (4. ábra, b) a Si–Me kapcsolat jelenlétét mutatja, és látható a MeO-csoportok jele is.



4. Ábra. A 0,3 % Pd/SiO₂Me-katalizátor MAS NMR spektrumai. a) ²⁹Si MAS NMR spektrum, b) ¹³C MAS NMR spektrum.

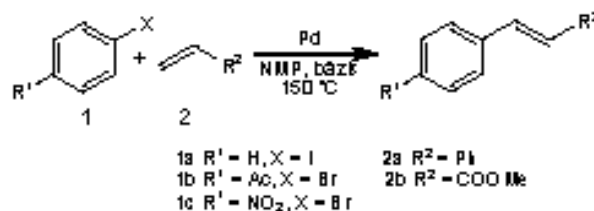
A fentiekben leírt módon nyert öt Pd-katalizátort jódbenzol és brómbenzol Heck-reakciójában vizsgáltuk, *N*-metil-2-pirrolidon (NMP) oldószerben, NaOAc, mint bázis és 0,3 mol% Pd alkalmazása mellett (5. ábra). A 2. táblázat adataiból látható, hogy mindegyik katalizátor aktívnak bizonyult. Fontos rámutatni arra, hogy még az elektronvonzó csoporttal szubsztituált (azaz a Heck-reakcióban dezaktiváló szubsztituensként működő) brómbenzolok – *para*-brómacetofenon (1b) és *para*-brómnitrobenzol (1c) – is kielégítően reagálnak metil-akriláttal. Ugyanakkor a brómbenzol és klórbenzol nem vihető reakcióba. Jellemző továbbá minden esetben a megfelelő *E*-izomerek nagy szelektivitású képződése.

2. Táblázat. A 0,3 % Pd/SiO₂-katalizátorok katalitikus tulajdonságai^a

Katalizátor	1a + 2a		1a + 2b		1b + 2b		1c + 2b	
	Konv.	Szel. ^b	Konv.	Szel.	Konv.	Szel.	Konv.	Szel.
Pd/SiO ₂	54	86	81	99	47	99	64	99
Pd/SiO ₂ Me	58	86	84	99	67	99	100	99
Pd/SiO ₂ Me ₂	35	85	54	99	19	99	68	99
Pd/SiO ₂ Ph	80	83	97	99	75	99	100	99
Pd/SiO ₂ Ph ₂	57	86	51	99	58	99	66	99

^a Reakcióidő: 5 h (sztirol, 2a) és 2 h (metil-akrilát, 2b).

^b Konverzió, illetve az *E*-izomer szelektivitása (mol%).



5. Ábra. A 0,3 % Pd/SiO₂-katalizátorokkal végzett Heck-reakciók.

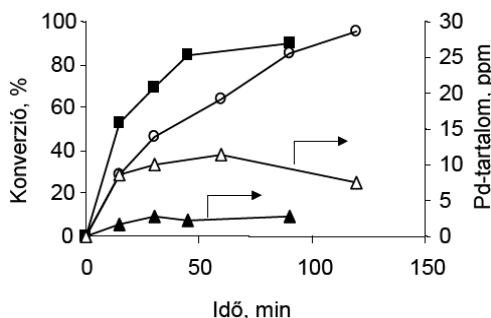
Különös érdekességű azonban az, hogy a felületi szerves funkciók jelentősen befolyásolják az aktivitást. Az egy metil-, ill. egy fenilcsoporttal (továbbá egy MeO-csoporttal) funkcionizált katalizátorok (Pd/SiO₂Me és Pd/SiO₂Ph) legtöbb esetben jelentősen aktívabbak a nem funkcionált katalizátorral (Pd/SiO₂) összehasonlítva. Ezzel szemben a két felületi funkciót tartalmazó katalizátorok (Pd/SiO₂Me₂ és Pd/SiO₂Ph₂) aktivitása jelentősen kisebb, több esetben még a nem funkcionált katalizátorhoz képest is. A felületi funkciók csoportok befolyásolhatják egyrészt a Pd²⁺-ionok redukcióját, másrészt – szterikus és poláris kölcsönhatások eredményeként – a kémiai átalakulást is. További, ez irányú vizsgálataink, sajnos, nem adtak egyértelmű eredményeket.

Katalizátoraink az újbóli felhasználás során a heterogén Pd-katalizátorok esetén általánosan megfigyelhető tulajdonságot mutatták: 4 alkalommal használhattuk újra, mielőtt az aktivitás jelentős csökkenését tapasztaltuk.

Ahogy azt már említettük, az elmúlt évek vizsgálatainak fényében egyértelművé vált, hogy a heterogén Pd-katalizátorok Heck-kapcsolásban történő alkalmazása estén is valójában az oldatfázisba jutott koordinatív telítetlen Pd-komplexek a tulajdonképpeni aktív komponensek. Megfelelő reakciókörülmények alkalmazásával ezek a

reakció végén újra leválnak a felületre és a katalizátor újra felhasználható. Ennek megfelelően az oldatba került palládium mennyiségének ismerete sok információt adhat a reakció tényeges lejárására vonatkozóan.

A legaktívabb katalizátor (0,3 % Pd/SiO₂/Ph) felhasználásával két különböző bázis – trietil-amin és NaOAc – alkalmazása mellett Heck-kapcsolást hajtottunk végre, és meghatároztuk az oldatba került palládium mennyiségét (6. ábra). Látható, hogy a két reakció lefutása nagyon hasonló, attól eltekintve, hogy NaOAc jelenlétében a kezdeti aktivitás kisebb. Ugyanakkor azonban az utóbbi esetben a kioldódott Pd mennyisége jelentősen nagyobb.

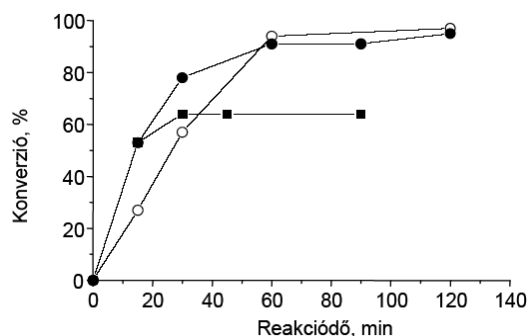


6. Ábra. A konverzió és a kioldódott Pd-tartalom az idő függvényében jódbenzol és sztírol Heck-reakciójában, 0,3 % Pd/SiO₂/Ph-katalizátoron (oldószer: NMP). Bázis: trietil-amin (■), ill. NaOAc (○); a kioldódott Pd mennyisége a megfelelő reakcióban (▲, △).

Elvégeztünk egy másik, általánosan használt vizsgálatot is. Eszerint a reakciót alacsony (10–20 %) konverziónál leállítjuk, a katalizátort a még forró oldatból kiszűrjük, majd az oldattal új reakciót indítunk (hot filtration test). Az így elvégzett reakciók eredményeit foglaltuk össze a 7. ábrán.

A trietil-amin, mint bázis jelenlétében végzett reakció az újraindítás után csak igen kis mértékben megy végbe, ezzel szemben a NaOAc alkalmazása esetén az átalakulás gyakorlatilag változatlan sebességgel folytatódik és 100%-ot megközelítő konverziót eredményez. Amikor viszont a trietil-ammal megkezdett reakciót a megszakítás után NaOAc hozzáadása mellett folytatjuk, lényegében

az előzővel hasonló végeredményt kapunk. Ezek a megfigyelések egyrészt azt mutatják, hogy az oldatban nagyon alacsony, néhány ppm-nyi koncentrációban jelen lévő Pd elegendő ahhoz, hogy a kapcsolási reakció megfelelő sebességgel lejárjon. Másrészt az is látható, hogy az acetácion nyilvánvalóan fontos szerepet játszik a reakcióban aktív Pd-részecskék képződésében, ill. aktivitásuk fenntartásában. További fontos megállapítás, hogy a katalizátorok alkalmazása nem kíván különleges reakciókörülményeket: a levegő és nedvesség kizárása – amely homogén komplexek felhasználása esetén alapvető követelmény – az általunk vizsgált heterogén rendszerek esetén nem szükséges.



7. Ábra. A 15 perc után megszakított reakciók lejátszódása új reakcióeleggyel történt újraindítás után jódbenzol és sztírol Heck-reakciójában, 0,3 % Pd/SiO₂/Ph-katalizátoron. Oldószer: NMP, bázis: trietil-amin (■), ill. NaOAc (○); ●: a trietil-amin jelenlétében végzett reakció NaOAc hozzáadása után újraindítva.

2.2. Pd-MCM-41-katalizátorok

A 90-es években több, rendezett szerkezetű, mezopórusos szilícium-dioxid rendszert (MCM-41, SBA-15, HSM) írtak le, amelyek önmagukban vagy felületi funkció csoportokkal módosítva változatos szerves kémiai átalakulásokban kitűnő katalitikus tulajdonságokat mutattak, és fémkatalizátorok hordozójaként is jól alkalmazhatók. Ez utóbbiak felhasználásra kerültek például hidrogénezési reakciókban,¹⁵ sőt egy vákuumpárolgatással készült Pd-MCM-41-katalizátort már Heck-kapcsolásban is tesztelték.¹⁶

3. Táblázat. A Pd-MCM-41-katalizátorok katalitikus tulajdonságai^a

Aromás halogén	Alkén	1,39 % Pd-MCM-41		3,0 % Pd-MCM-41		5,85 % Pd-MCM-41	
		Konverzió	Szelektivitás ^b	Konverzió	Szelektivitás	Konverzió	Szelektivitás
Jódbenzol	Sztírol	84	84	76	86	82	87
	Me-akrilát	100	100	98	100	89	100
4-Jódanizol	Sztírol	93	80	83	80	88	80
	Me-akrilát	100	100	100	100	100	100
4-Brómnitrobenzol	Sztírol	97	95	100	95	95	95
	Me-akrilát	100	100	99	100	100	100
4-Brómacetofenon	Sztírol	97	93	77	93	89	100
	Me-akrilát	90	100	91	100	84	92

^a Ekvimoláris mennyiségű aril-halogenid, alkén és Na₂CO₃, NMP oldószer, 150 °C, reakcióidő: 1 h (jódbenzol) vagy 2 h (a többi halogénvegyület).

^b Minden esetben teljes E szelektivitás; a sztírollal végzett reakciókban kevés α-kapcsolt termék is képződött.

E tapasztalatok alapján további vizsgálatainkhoz MCM-41-hordozós Pd-katalizátorokat állítottunk elő. Célunk elsősorban az volt, hogy lehetőség szerint aktívabb és többször újra felhasználható katalizátorokhoz jussunk. Egy ismert irodalmi eljárás¹⁷ módosításával a mezopórusos MCM-41 képzését, illetve a Pd leválasztását párhuzamosan, egy időben valósítottuk meg. Három (1,39, 3,0 és 5,85 tömeg-% palládiumot tartalmazó) katalizátort készítettünk.¹⁸ A nyert katalizátorok BET felülete és rendezettsége a Pd-tartalommal csökkent, hidrogén kemisorpcióval meghatározott diszperzitásuk pedig 8,2, 5,7 és 13,6 % volt.¹⁹

A nyert katalizátorok aktivitása – azonos körülmények között vizsgálva – jelentősen felülmúlta a 2.1. alfejezetben tárgyalt szerves–szervetlen hibrid hordozós Pd-katalizátorokét (3. táblázat). Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy e katalizátoroknál eltérő reakciókörülményeket (NaOAc helyett Na₂CO₃-ot) alkalmaztunk.

Ez a megállapítás még inkább megerősíthető különböző módon szubsztituált brómbenzolok reakciójával. A 4. táblázatban összefoglalt adatokból látható, hogy – alkalmasan választott reakciókörülmények között – az MCM-41-hordozós Pd-katalizátorok aktívak a brómbenzol, valamint deaktivált származékok (4-brómanizol, 1-bróm-4-klórbenzol, 1,4-dibrómbenzol) átalakulásában is (ugyanakkor a klórbenzol ezek jelenlétében sem vihető kapcsolási reakcióba).

4. Táblázat. Aromás brómvegyületek Heck-reakciója 1,39 % Pd-MCM-41-katalizátor jelenlétében^a

Aromás halogén	Alkén	Idő (h)	Konv.	Szel. ^b
Brómbenzol	Me-akrilát	3	86	96
	Sztirol	6	93	93
4-Brómbenzonitril	Me-akrilát	3	97	93
	Sztirol	6	90	95
4-Brómanizol	Me-akrilát	3	82	94
	Sztirol	6	91	89
1,4-Dibrómbenzol	Me-akrilát	3	100	93
	Sztirol	6	85	92
1-Bróm-4-klórbenzol	Me-akrilát	3	64	100
	Sztirol	6	54	91
1-Brómnaftalin ^c	Me-akrilát	3	100	100
	Sztirol	6	100	92
3-Brómpiridin ^d	Me-akrilát	22	94	100
	Sztirol	22	97	93

^a Aril-halogenid /alkén/Na₂CO₃/Bu₄NCl = 1:1,2:1,2:0,2; 0,3 mol% Pd, NMP oldószer, 150 °C.

^b Minden esetben teljes E szelektivitás. Melléktermékek: sztirol esetén α-kapcsolt termék, metil-akrilát esetén butil-cinnamát.

^c Bu₄NCl nélkül.

^d Bu₄NCl nélkül, NaOAc jelenlétében.

Korábbi megfigyelésekkel összhangban²⁰ különösen hatékonynak bizonyult a Bu₄NCl alkalmazása. A tetraalkilammónium-ionok elősegítik az aktív katalizátorkomponens regenerálódását, illetve szervetlen bázis alkalmazása estén fázistranszfer katalizátorként is működnek. A másik két Pd-katalizátorral hasonló eredményeket kaptunk.

A heterogén Pd-katalizátorok könnyű elkülönítése a reakcióelegyből, illetve többszöri alkalmazásuk fontos előny a homogén rendszerekkel szemben. A továbbiakban ezért katalizátorainkat az újbóli felhasználhatóság céljából tanulmányoztuk. Az előzetes vizsgálatok szerint két katalizátor (1,39 és 5,85 % Pd-MCM-41) adott biztató eredményeket, ezért részletesen ezeket tanulmányoztuk.

Az 5. táblázat első három sorában bemutatott adatok szerint, emelt hőmérsékleten, 50 %-os feleslegben használt alkén és bázis jelenlétében (vagy trietil-amin, vagy trietil-amin és Na₂CO₃) mindkét katalizátor 20 reakcióban újra felhasználhatónak bizonyult az aktivitás csökkenése nélkül, változatlan szelektivitás mellett. A kevert szerves–szervetlen bázis alkalmazás estén kissé hosszabb reakcióidő mellett a szokásos hőmérsékleten (150 °C) is azonos eredményeket kaptunk. Az irodalomban ilyen, tartósan magas aktivitással rendelkező katalizátorokat korábban és azóta sem írtak le.

5. Táblázat. Az 1,39 és 5,85 % Pd-MCM-41-katalizátorok aktivitása (konverziók) újra felhasználás estén (jódbenzol és sztirol Heck-reakciója)

Katalizátor	Újra felhasználás				
	1	2–5	10	15	20
1 1,39 % Pd-MCM-41 ^a	98	100	100	100	100
2 1,39 % Pd-MCM-41 ^b	100	100	100	100	100
3 5,85 % Pd-MCM-41 ^b	100	100	100	100	100
4 1,39 % Pd-MCM-41 ^c	100	100	100	100	100

^a 175 °C, 45 min; 1,5 ekv. metil-akrilát, 1,5 ekv. Et₃N.

^b 175 °C, 45 min; 1,5 ekv. metil-akrilát, 1 ekv. Et₃N, 0,5 ekv. Na₂CO₃.

^c 150 °C, 60 min; 1,5 ekv. metil-akrilát, 1 ekv. Et₃N, 0,5 ekv. Na₂CO₃.

2.3. Hatékony, aromás bróm- és klórvegyületek Heck-reakciójában alkalmazható Pd-montmorillonit-katalizátorok

Munkánk további részében abból indultunk ki, hogy a montmorillonit-hordozós Pd-katalizátorok – ismervé ezek néhány sikeres szerves kémiai felhasználását²¹ – kielégíthetik a fentiekben hivatkozott, Köhler által összefoglalt,^{8c,9} a nagy hatékonyságú heterogén katalizátorok Heck-reakcióban történő alkalmazására vonatkozó követelményeket. Két katalizátort állítottunk elő ioncsere (2,16 % Pd-montm), illetve interkaláció segítségével (1,29 % Pd-montm).²²

Különböző, a 4. táblázatban bemutatott szubsztituált brómbenzolok Heck-reakciójában a korábban is használt reakciókörülmények között, de csak 0,1 mol% Pd jelenlétében, mindkét katalizátor kielégítően működött (konverziók = 71–100 %, szelektivitások = 73–99 %; az alacsonyabb értékeket a 3-brómpiridin és 4-brómanizol átalakulásaiban mértük).

További vizsgálataink során jelentősen csökkentettük a katalizátorok mennyiségét és azt tapasztaltuk, hogy a brómbenzol és metil-akrilát átalakulásában a katalizátorok ilyen körülmények között is igen hatékonyak bizonyultak (6. táblázat). Hasonló céllal részletesen tanulmányoztuk a brómbenzol és a 4-klóracetofenon sztirollal végzett Heck-kapcsolását is (7. táblázat).

6. Táblázat. Pd-montmorillonit-katalizátorok aktivitása a brómbenzol és metil-akrilát Heck-reakciójában^a

Katalizátor	Pd koncentráció (mol%)	Konv. (%)	Hozam ^b (%)	TON ^c	TOF ^d (h ⁻¹)
2,16 %	0,012	97	92	8 083	2 694
Pd-montm	0,005	94	87	18 800	6 267
1,29 %	0,01	93	90	9 300	3 100
Pd-montm	0,005	85	79	17 000	5 667

^a Brómbenzol = 20 mmol; brómbenzol /metil-akrilát/ Na_2CO_3 = 1:1,5:1,2; NMP (10 cm³), 150 °C, 3 h.

^b Hozam = konverzió · szelektivitás.

^c Átalakult brómbenzol (mol)/Pd (mol).

^d TON/h.

A brómbenzol átalakulása estén a nagyon alacsony (0,001 mol%) Pd jelenlétében mért aktivitásértékek (70 000 fölötti TON és 15 000-et meghaladó TOF) közel esnek a homogén Pd-katalizátorokra közölt értékekhez és hasonlóak a Köhler által publikált adatokhoz.^{9b} A 4-klóracetofenon kapcsolása során (amikor Bu_4NBr használatára is szükség volt) kapott

aktivitásadatok ugyan alacsonyabbak, azonban még ezek is arról tanúskodnak, hogy a Pd-montmorillonit-katalizátorok kiemelkedő aktivitásúak. A klórbenzollal végzett kísérletek fentiekkel szemben ugyanakkor gyenge eredményeket hoztak (20 % alatti konverziók és hozamok).

3. Összefoglalás

Vizsgálataink során különböző szervesen hordozók (SiO_2 , MCM-41, montmorillonit) felhasználásával Pd-katalizátorokat állítottunk elő, amelyeket a Heck-reakcióban vizsgáltunk. A katalizátorok (megfelelő reakciókörülmények alkalmazása mellett) kiemelkedő tulajdonságokat mutattak: igen nagy hatékonyságúak – deaktivált aromás brómvegyületek és klórvegyületek átalakulásában is igen magas aktivitásúak – ugyanakkor tartósan magas aktivitással sokszor újra felhasználhatók.

4. Kísérleti rész

A reakciókat 5 vagy 25 cm³-es zárt üveg reakcióedényben, mágneses keverés mellett hajtottuk végre. Az aril-halogenidek mennyisége 0,5–10 mmol között változott. A konverziót és szelektivitást gázkromatográfiás módszerrel határoztuk meg (toluol vagy bifetil belső standard). A termékek azonosítása GC-MS (HP 5890 GC+HP 5970 tömegszelektív detektor) és ¹H NMR (Bruker Avance DRX 500) módszerrel történt. A katalizátorok Pd-tartalmát és a kioldódott Pd mennyiségét ICP-AES módszerrel határoztuk meg. Az újrafelhasználás során a katalizátorokat centrifugáltuk, mostuk (aceton, víz, aceton) és szárítottuk.

7. Táblázat. Pd-montmorillonit-katalizátorok aktivitása a brómbenzol és 4-klóracetofenon sztirollal lejátszódó reakciójában

Katalizátor	Pd koncentráció (mol%)	Idő (h)/Hőm. (°C)	Konv. (%)	Hozam (%)	TON	TOF (h ⁻¹)
Brómbenzol ^a						
2,16 % Pd-montm	0,001	3/150	45	42	45 000	15 000
	0,001	6/150	68	64	68 000	11 333
	0,0008	6/160	53	50	66 250	11 042
1,29 % Pd-montm	0,005	3/150	97	90	19 400	6 467
	0,001	6/150	53	50	53 000	8 833
	0,001	6/160	73	71	73 000	12 167
4-Klóracetofenon ^b						
2,16 % Pd-montm	0,0045	3/150	79	70	17 555	5 852
	0,0027	6/160	71	65	26 296	4 383
1,29 % Pd-montm	0,0048	3/150	88	83	18 300	6 111
	0,0045	3/160	91	88	20 222	6 741
	0,0025	6/160	81	77	32 400	5 400
	0,0016	6/150	52	49	32 500	5 417

^a Brómbenzol = 20 mmol; brómbenzol/sztirol/ Na_2CO_3 = 1:1,5:1,2; NMP oldószer (10 cm³).

^b 4-Klóracetofenon = 20 mmol; 4-klóracetofenon/sztirol/ Na_2CO_3 / Bu_4NBr = 1:1,2:1,2:0,6; NMP oldószer (10 cm³).

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond a kutatásokhoz nyújtott OTKA támogatásokért (T042603, TS044690, M041451).

Hivatkozások

- (a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146–151. (b) Bräse, S.; de Meijere, S. A. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, 3. fejezet, 99–. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066. (d) Köhler, K.; Pöckl, S. S.; Kleist, W. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1585–1601. (e) Yin, J.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173.
- (a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211. (b) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3031–3033. (c) Yang, D.; Chen, Y.-C.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1577–1580. (d) Consorti, C. S.; Ebeling, G.; Flores, F. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 617–624. (e) Frey, G. D.; Schütz, J.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 4416–4426. (f) Yi, C.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2573–2576. (g) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581–590. (h) Haneda, S.; Ueba, C.; Eda, K.; Hayashia, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 833–835. (i) Pathak, D. D.; Maheswaran, H.; Prasanth, K. Leon; Kantam, M. *Lakshmi Synlett*, **2007**, 757–760.
- (a) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3791–3802. (b) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ferola, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2596–2601. (c) Mo, J.; Ruan, J.; Xu, L.; Hyder, Z.; Saidi, O.; Liu, S.; Pei, W.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 267–275. (d) Wang, R.; Xiao, J.-C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 671–678.
- Nilsson, P.; Ofsson, K.; Larhed, M. *Topics Curr. Chem.* **2006**, *266*, 103–144. Zhu, M.; Song, Y.; Cao, Y. *Synthesis*, **2007**, 853–856.
- (a) Ley, S. V.; Ramarao, C.; Gordon, R. S.; Holmes, A. B.; Morrison, A. J.; McConvey, I. F.; Shirley, I. M.; Smith, S. C.; Smith, M. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1134–1135. (b) Bennur, T. H.; Ramani, A.; Bal, R.; Chanda, B. M.; Sivasanker, S. *Catal. Commun.* **2002**, *3*, 493–496. (c) Choudary, B. M.; Madhi, S.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127–14136. (d) Srivastava, R.; Venkatathri, N.; Srinivas, D.; Ratnasamy, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3649–3651. (e) Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553–1582. (f) Li, L.; Shi, J.-L.; Yan, J.-N. *Chem. Commun.* **2004**, 1990–1991. (g) Crudden, C. M.; Sateesh, M.; Lewis, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10045–10050. (h) Wang, L.; Zhang, Y.; Xie, C. *Synlett* **2005**, 1861–1864.
- (a) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Fornaro, A.; Sabbatini, L.; Cioffi, N.; Ditaranto, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 5154–5158. (b) Cassol, C. C.; Umpierre, A. P.; Machado, G.; Wolke, S. I.; Dupont, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3298–3299. (c) Bhattacharya, S.; Srivastava, A.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3557–3560. (d) Gniewek, A.; Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J.; Kępiński, L.; Wrzyszczyk, J.; Tylus, W. *J. Catal.* **2005**, *229*, 332–343. (e) Luo, C.; Zhang, Y.; Wang, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *229*, 7–12. (f) Houdayer, A.; Schneider, R.; Billaud, D.; Ghanbaja, J.; Lambert, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 1239. (g) Li, S.; Lin, Y.; Xie, H.; Zhang, S.; Xu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 391–394. (h) de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2006**, 421–429. (i) Astruc, D. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1884–1894. (i) Trzeciak, A. M.; Ziolkowski *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1281–1293.
- (a) Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609–679. (b) Weck, M.; Jones, C. W. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1865–1875. (c) Köhler, K.; Kleist, W.; Pöckl, S. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1876–1884.
- (a) Pröckl, S. S.; Kleist, W.; Gruber, M. A.; Köhler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1881–1882. (b) Pröckl, S. S.; Kleist, W.; Köhler, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9855–9859.
- Polshettiwar, V.; Molnár, Á. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6949–6979.
- Nadkarni, D. V.; Fry, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 997–998.
- Reed-Mundell, J. J.; Nadkarni, D. V.; Kunz, J. M. Jr.; Fry, C. E.; Fry, J. L. *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1655–1660.
- Molnár, Á.; Papp, A.; Miklós, K.; Forgo, P. *Chem. Commun.* **2003**, 2626–2627.
- Papp, A.; Miklós, K.; Forgo, P.; Molnár, Á. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *229*, 107–116.
- (a) Waghmode, S. B.; Waghlikar, S. G.; Sivasanker, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1989–1992. (b) Marín-Astorga, N.; Pecchi, G.; Fierro, J. L. G.; Reyes, P. *Catal. Lett.* **2003**, *91*, 115–121. (c) Panpranot, J.; Pattamakomsan, K.; Goodwin, J. G., Jr.; Praserttham, P. *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 583–590. (d) Selvasm, P.; Mohapatra, S. K.; Sonavane, S. U.; Jayaram, R. *V. Appl. Catal. B* **2004**, *49*, 251–255.
- Mechnert, C. P.; Weaver, D. W.; Ying, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12289–12296.
- Grün, M.; Unger, K. K.; Matsumoto, A.; Tsutsumi, K. *Microporous Mesoporous Mater.* **1999**, *27*, 207–216.
- Papp, A.; Galbács, G.; Molnár, Á. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7725–7728.
- További, katalizátor jellemzési adatok: Papp, A.; Molnár, Á.; Mastalir, Á. *Appl. Catal., A* **2005**, *289*, 256–266.
- (a) de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113–10130. (c) Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2908–2915.
- (a) Ramchandani, R. K.; Uphade, B. S.; Vinod, M. P.; Wakharkar, R. D.; Choudhary, V. R.; Sudalai, A. *Chem. Commun.* **1997**, 2071–2072. (b) Varma, R. S.; Naicker, K. P.; Liesen, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2075–2078. (c) Poyatos, M.; Márquez, F.; Peris, E.; Claver, C.; Fernandez, E. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 425–431. (d) Mastalir, Á.; Király, Z.; Berger, F. *Appl. Catal., A* **2004**, *269*, 161–168.
- Molnár, Á.; Papp, A. *Synlett* **2006**, 3130–3134, 3360.

New heterogeneous Pd catalysts applied in Heck coupling

Three types of Pd catalysts have been prepared and applied in the Heck coupling of various aromatic halides with styrene and methyl acrylate. Organic–inorganic hybrid Pd/SiO₂ catalysts prepared by depositing Pd onto silica modified with organic functional groups (Me, Ph, OMe) exhibited high activity and selectivity and showed varying activities depending on the modification of the surface. Ligand-free Pd-MCM-41 catalysts were found to be highly active and selective in the Heck coupling of bromoarenes including deactivated bromo derivatives. They also exhibited unprecedented stability among heterogeneous catalysts and could be reused at least 20 times to achieve complete conversion without any further activation. Pd catalysts prepared by ion exchange or intercalation of Pd species into montmorillonite promoted Heck reaction of various haloaromatics including chloroarenes to provide coupling products in high yields at low catalyst ratios down to 0.001 mol%. All catalysts could be used without the need to exclude air or moisture.

Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók: koordinációs kémiai vizsgálatok, modellvegyületek átalakítása, gyakorlati fontosságú származékok szintézise

SKODÁNÉ FÖLDES Rita^a és KOLLÁR László^{b,*}

^a Pannon Egyetem, Kémiai Intézet, Szerves Kémia Intézeti Tanszék, Egyetem u. 8., 8200 Veszprém

^b Pécsi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Szervetlen Kémia Tanszék, Ifjúság u. 6., 7624 Pécs

1. Előzmények

Bár legutóbbi, 2004-ben megjelent magyar nyelvű közleményeinkben csupán a királis homogén katalizátorokra vonatkozó eredményeinket,¹ valamint a homogénkatalitikus reakciók biológiailag aktív vegyületek szintézisében játszott szerepét² tárgyaltuk, — ennek megfelelően nem szerepelhettek benne az egyszerű modellvegyületekkel pl. az enoltriflátok és szintetikus analógjaik, a jódarkének homogénkatalitikus átalakításával kapott eredményeink —, terjedelmi korlátok miatt ezúttal csupán a 2005 óta végzett munka bemutatására szorítkozhatunk. Az újabb összefoglalóban az egyik legsokoldalúbb homogénkatalitikus felhasználást lehetővé tevő 'kismolekula', a *szén-monoxid komplex vegyületekkel* történő aktiválásának és különböző szintézisekben való alkalmazásának lehetőségét vizsgáljuk. A homogénkatalitikus reakciók széleskörű elterjedésének,³ kitűnő szelektivitásának köszönhetően azóta sem csupán a címben jelzett karbonilezési reakciók⁴ alkalmazására került sor: kapcsolási,⁵⁻⁷ hidrogénezési reakciók⁸ segítségével számos speciális építőelem, biológiai fontosságú vegyület, más kutatásainkhoz felhasznált modellvegyület előállítására is lehetővé vált, valamint e reakciók alapul szolgáltak szupramolekuláris kölcsönhatások megértéséhez.^{9,10} Jelen közleményünkben azonban ezen kutatásainkat még kivonatossan sem ismertetjük, csupán a fő mondanivalójában katalitikus (karbonilezési) jellegű munkáinkból válogatunk. Néhány fontos általános hivatkozást a fentiekben megadtunk, a konkrét részterületekhez kapcsolódó irodalmak a közleményekben megtalálhatók.

Az *első fejezetben* ismertetjük a katalizátorok vizsgálata (koordinációs kémiai alapok, reakciómechanizmus) területén elért, a *másodikban* a katalizátorrendszerek tesztelésére használt modellreakciókkal kapott legújabb eredményeinket. Az átmenetifém-komplexek gyakorlati alkalmazása azok felfedezése óta az érdeklődés homlokterében áll. A gyakorlati fontosságú vegyületek homogénkatalitikus szintézisének megoldása, így pl. a szteránvázas vegyületek (és más farmakológiai szempontból jelentős alapvázak) átalakítása, új funkciócsoportjainak kiépítése kutatómunkánk egyre hangsúlyosabb részévé vált. E terület utóbbi két évben elért eredményeiről számolunk be a *harmadik fejezetben*.

2. A karbonilezési reakciók néhány újabb prekursorának és kulcsintermedierének vizsgálata

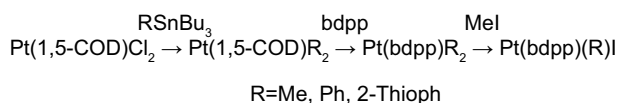
A platina-foszfán-ón(II)halogenid katalizátorrendszerek hidroformilező katalitikus aktivitása már több évtizede ismert. Különös jelentőségre tettek szert e

katalizátorok enantioszelektív hidroformilezési reakciók megvalósításában. A korábbi kutatásaink során is vizsgált királis difoszfán, a bdpp ((2*S*,4*S*)-2,4-bisz(difenilfoszfano)pentán) alkalmazása az optikai hozam látványos, elméleti szempontból is érdekes hőmérsékletfüggését eredményezte.

Részben koordinációs kémiai, részben katalitikus vizsgálatok indokolták néhány újabb bdpp-t tartalmazó platina-organikus származék előállítását.

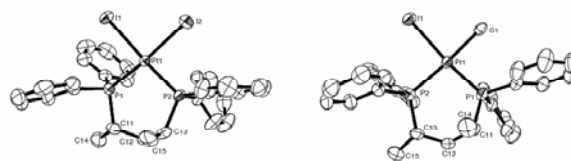
2.1. A Pt-alkil/aril komplexek szerkezete

Kiindulási komplexként — az irodalomból ismert módon előállított — Pt(CH₃)₂(bdpp) komplexet alkalmazva, metilénjodiddal, illetve metiljodiddal végzett ligandumcsere reakcióban PtI₂(bdpp) és PtI(CH₃)(bdpp) komplexet kaptunk (1. Ábra).¹¹



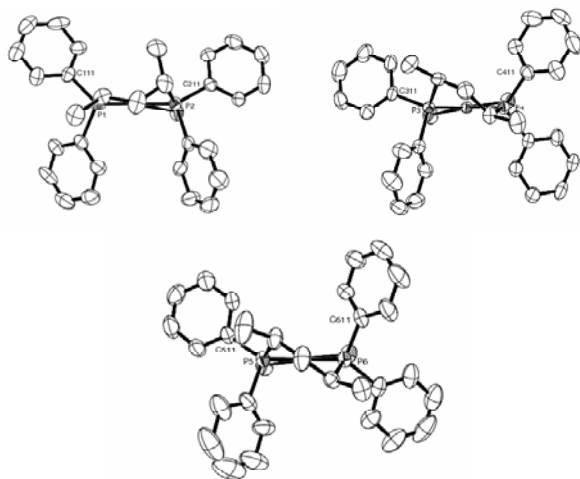
1. Ábra. Platina-jodo-alkil/aril komplexek szintézise

A röntgenkristallográfiás szerkezet-meghatározás — a várákozásnak megfelelően — minimális torzulású síknégyszetes komplexek keletkezését igazolta, mint az a 'felülnézeti' szerkezetből látszik (2. Ábra). Az enantioszelektív katalitikus (hidroformilezési) reakciók szelektivitása szempontjából döntő fontosságú a Pt(bdpp) kelát szerkezeti egység konformációja. Az 'oldalnézeti' ORTEP-ábrák (3. Ábra) jól mutatják, hogy a kristályos fázis elemi celláiban a platinaciklusok változatos konformációkat vehetnek fel. A felső és középső részabrán látható konformáció mindkét komplexnél megtalálható, az alsó csupán a PtI₂(bdpp) esetében. (Ez utóbbi, klatrátként dijódmétánt és acetitrilt tartalmazó komplex esetében a három konformer aránya 3:1:1.)



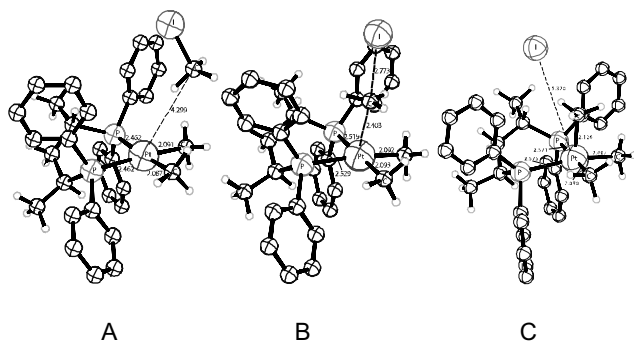
2. Ábra. PtI₂(bdpp) és PtI(CH₃)(bdpp) komplexek röntgenkristallográfiáivál meghatározott szerkezete

* Kollár László. Tel.: 72-503600; fax: 72-501518; e-mail: kollar@ttk.pte.hu

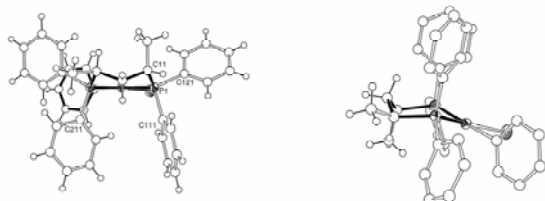
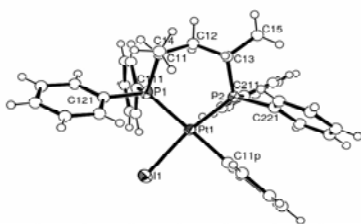


3. Ábra. A Pt(bdpp) szerkezeti egységet tartalmazó komplexek két konformációi

A $\text{Pt}(\text{CH}_3)_2(\text{bdpp})$ komplex metiljodiddal lejátszódó reakcióját kvantumkémiai módszerekkel vizsgáltuk¹². Gradiens-korrigált DFT módszerrel megállapítottuk, hogy a reakció két lényeges elemi lépése a metil-jodid oxidatív addíciója (4. Ábra), majd az etán redukzív eliminációja a keletkezett $\text{Pt}(\text{CH}_3)_3\text{I}(\text{bdpp})$ komplexből.



4. Ábra. A $\text{Pt}(\text{CH}_3)_2(\text{bdpp}) + \text{MeI}$ reakció kvantumkémiai vizsgálata (a $\text{Pt}(\text{bdpp})(\text{CH}_3)_2$ és MeI addukt (A), az oxidatív addíció átmeneti állapota (B) és a $\text{Pt}(\text{bdpp})(\text{CH}_3)_3\text{I}$ intermedier (C))



5. Ábra. A $\text{Pt}(\text{Ph})(\text{bdpp})$ komplex röntgenkristallográfiával meghatározott szerkezete ('felülnézeti' kép (felül), az 'oldalnézeti' ábrákon (alsó sor) a kelátgyűrűt vastagon jelöltük).

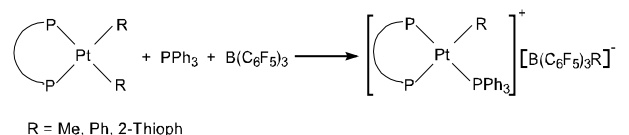
Ez utóbbi a reakció sebesség-meghatározó lépése. (Acetonitril oldószerben az aktiválási energia számított értéke 19,5 kcal/mól.) Az oxidatív addíció a $\text{Pt}-\text{CH}_3$ -I közel lineáris elrendeződése mellett (a reakcióhoz rendelhető átmeneti állapotot a középső ábra mutatja), a belépő metilcsoport központi szénatomján $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmussal játszódik le.

A karbonilezési és karbén-beékelődési reakciókban egyaránt alkalmazott $\text{PtPhI}(\text{bdpp})$ szerkezetét a fenti komplexekhez hasonlóan teljesen jellemeztük.¹³ A platina központi atomhoz közvetlenül kapcsolódó fenilcsoport síkja és a 'koordinációs sík' közel merőleges; a két konformer átlagértékét tekintve $86,5^\circ$. Az elemi cellában ebben az esetben is a 3. ábrán bemutatott két platina-bdpp konformer fedezhető fel. (A korábbiakhoz képest — a kelátgyűrű konformációjának újabb oldalról történő bemutatása érdekében — az 'oldalnézeti' ábrák 90° -kal elforgatva jelennek meg.) (5. Ábra).

2.2. A Pt-alkil/aril komplexek reakciói bórvegyületekkel

A korábban alkalmazott platina-foszfán komplexek katalitikus aktivitásának kulcsa az ón(II)klorid alkalmazása. Az ón(II)klorid a $\text{PtCl}_2(\text{difoszfán})$ komplex $\text{Pt}-\text{Cl}$ kötésébe ékelődik $\text{PtCl}(\text{SnCl}_3)(\text{difoszfán})$ komplex keletkezése közben, mely jó távozó-csoportként működő triklorosztannáto ligandumot tartalmaz. Az SnCl_3 csoport kilépése lehetőséget teremt más, különböző donor vagy donor/akceptor sajátosságú ligandumok koordinációjára.

A központi fémen 'üres' koordinációs helyet alakíthatunk ki $\text{PtR}_2(\text{difoszfán})$ komplexekből kiindulva is. Trisz(pentafluorfenil)boránt (vagy bórtrifluoridot) alkalmazva R-csoport elvonással könnyen elérhető trifenilfoszfán vagy szén-monoxid koordinációja (6. Ábra),¹⁴ azaz katalitikus szempontból kulcsfontosságú ligandumok aktiválása (ld. Katalitikus alkalmazás a 3.2. fejezetben).

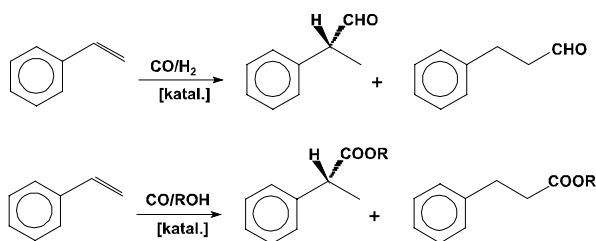


6. Ábra. A $\text{PtR}_2(\text{P}-\text{P})$ komplexek reakciója perfluor-trifenil-boránnal trifenilfoszfán, ill. szén-monoxid jelenlétében.

3. Sztírol karbonilezési reakciói

A sztírol különböző karbonilezési reakcióinak tanulmányozása azért kulcsfontosságú, mert alkalmazásukkal gyakorlati fontosságú, nem-szteroidális gyulladásgátló hatású vegyületek közeli analógjai állíthatók elő. A modellvegyület megfelelő helyettesítésével hidroformilezési, hidroalkoxikarbonilezési (7. Ábra) vagy hidrokarboxilezési reakcióban 2-aril-propionsav intermedierjei nyerhetők. Optikailag aktív katalizátorok alkalmazásával lehetőség nyílik a 2-aril-propionsav származékok biológiai aktivitással bíró enantiomereinek előállítására is. Ily módon állíthatunk

elő pl. (S)-2-(4-izobutil-fenil)-propionsavat (*S*-ibuprofent) is.

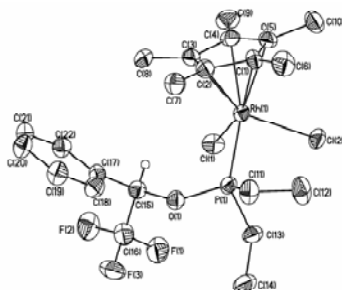


7. Ábra. Sztírol hidroformilezési, ill. hidroalkoxikarbonilezési reakciója.

3.1. Hidroformilezési reakciók ródiump komplexek jelenlétében szerves oldószerekben

A legutóbbi években e területen végzett kutatásaink újszerű, a karbonilezési reakciókban eddig nem használt ligandum-típusok katalitikus vizsgálatát, a reakció mechanizmusának részletesebb felderítését célozzák. A különböző bázicitású és térkitöltésű, egyfogú *P*-szubsztituált foszfol-származékok 'in situ' kialakított ródiump komplexei aktív katalizátoroknak bizonyultak.^{15, 16}

Gyűrűs, trifluormetilcsoportot tartalmazó foszfit, foszfin és amidofoszfin származékok 'in situ' és preparált komplexei (pl. a 8. Ábrán látható ródiump-cp* prekursorok) a jó hidroformilező aktivitás mellett kitűnő 'elágazó-regioszelektivitást' mutattak, azaz sztírol modellvegyület alkalmazásával kitűnő hozammal 2-fenil-propanal regioizomert kaptunk.^{17, 18}

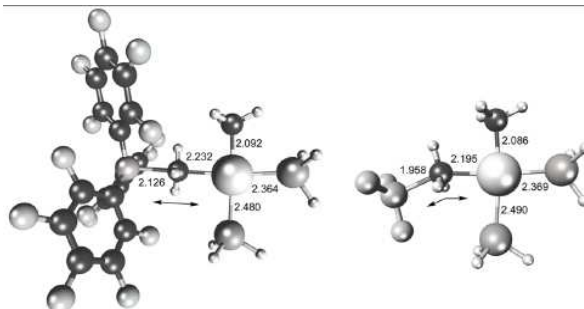


8. Ábra. A hidroformilezési reakciókban alkalmazott $\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)[\text{P}(\text{OCH}_3)_2\text{OCH}(\text{CF}_3)\text{Ph}]$ komplex szerkezete.

3.2. Hidroformilezési reakciók platínakomplexek jelenlétében szerves oldószerekben

A 2.2. fejezetben leírt komplexkémiai vizsgálataink nem egyszerűen újszerű komplexek szintézisét és néhány elemi reakciójának vizsgálatát célozták, hanem — éppen a bór-származékokkal végzett meggyőző metil-absztrakciós lépéseket látva — igazolódott a katalitikus alkalmazást célzó elképzelésünk. Elméleti szempontból is újszerű, ón(II)halogenidet nem tartalmazó platína-tartalmú katalizátorrendszer alakítható ki $\text{PtR}_2(\text{bdpp})$ (R =metil, fenil, 2-tiofenil) katalizátor-prekursorokból perfluorozott trifenilborán ($\text{B}(\text{Ar}_f)_3$, 'BARF') vagy BF_3 jelenlétében. A metil-csoport Lewis-savak hatására történő eltávolítását kvantummechanikai módszerekkel is vizsgáltuk. DFT/PCM vizsgálatok segítségével megállapítottuk, hogy a metilcsoport eltávolítása $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmussal történik. A

reakció aktiválási energiája lényegesen alacsonyabbnak mutatkozott BF_3 mint 'BARF' esetében. A két börtartalmú reagenshez rendelhető átmeneti állapot a 9. Ábrán látható.

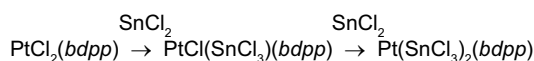


9. Ábra. A $\text{PtMe}_2(\text{PH}_3)_2 + \text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (bal oldali ábra), ill. $\text{PtMe}_2(\text{PH}_3)_2 + \text{BF}_3$ (jobb oldali ábra) reakció kvantumkémiai modellezéssel kapott átmeneti állapotai.

A fenti $\text{PtR}_2(\text{bdpp})$ komplexekkel — a korábbi platínakatalizált reakciókhoz hasonló körülmények között ($p(\text{CO})=p(\text{H}_2)=40$ bar, $50\text{--}100^\circ\text{C}$, toluol oldószert) — megvalósítottuk sztírol enantioszelektív hidroformilezését.¹⁴

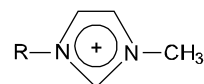
3.3. Karbonilezési reakciók ionfolyadékokban

Az ionfolyadékok mint alternatív oldószerek egyre gyakoribb használata egyrészt az elhanyagolhatóan kis tenzióval, másrészt a korábbi oldószerektől alapvetően eltérő szolvatációs sajátosságokkal magyarázható. Koordinációs kémiai és ^{31}P NMR vizsgálataink azt jelezték, hogy a platina-foszfán-ón(II)klorid rendszerek esetén $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ ionfolyadékot alkalmazva az SnCl_2 beékelődése rendkívül kedvezményezett.¹⁹ Az ón(II)klorid feleslegének jelenlétében nemcsak a (mono)triklorosztannáto-komplex, hanem a bisz(trikloro-sztannáto) komplex is előállítható (10. Ábra).



10. Ábra. Az ón(II)klorid Pt-Cl kötésbe történő beékelődési reakciója.

A jó távozó ligandum $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ ionfolyadékban elősegíti újszerű 'PtP₃' komplex kationok kialakulását²⁰, valamint sztírol hidroformilezését²¹, illetve hidroalkoxikar bonilezését²². A hagyományos 'BMIM' típusú ionfolyadék mellett jónéhány általunk előállított új ionfolyadékot is teszteltünk (11. Ábra).



$[\text{BMIM}]^+$	$\text{R} = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3 -$
$[\text{acetonil-MIM}]^+$	$\text{R} = \text{CH}_3\text{COCH}_2 -$
$[\text{cianobutil-MIM}]^+$	$\text{R} = \text{CN}(\text{CH}_2)_3 -$
$[\text{dodecil-MIM}]^+$	$\text{R} = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11} -$
$[\text{benzil-MIM}]^+$	$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 -$
$[\text{butilén-MIM}_2]^{2+}$	$\text{R} = \text{MIM}(\text{CH}_2)_4 -$

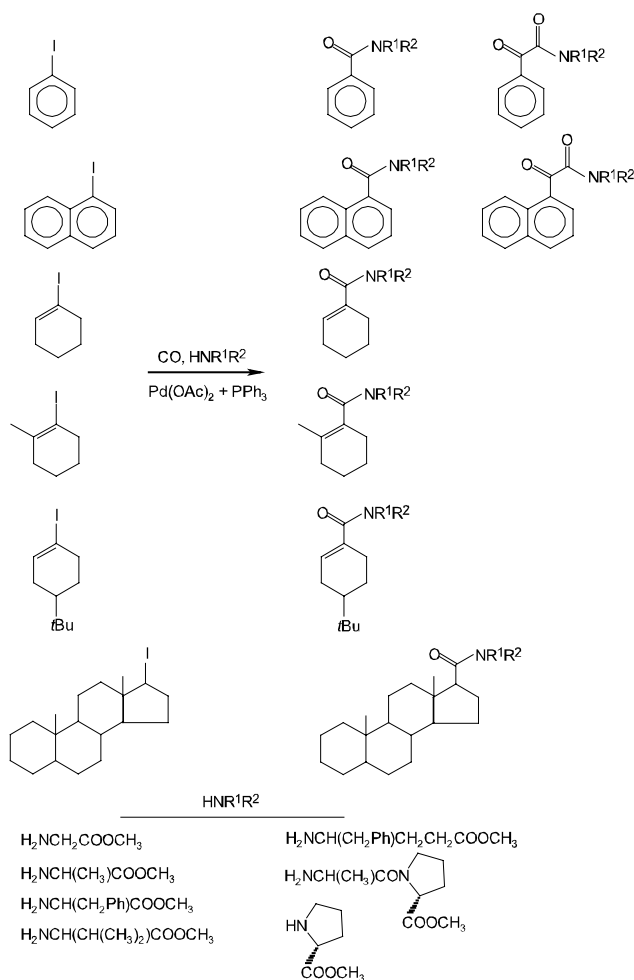
11. Ábra. Karbonilezési reakciókban használt BMIM-alapú ionfolyadékok.

4. Amino- és alkoxikarbonilezési reakciók

A jódkének és jódaromások homogénkatalitikus kapcsolási reakciókban történő alkalmazása közismert.²³ Ezeket a szubsztrátumokat a szintetikus analógnaként használt enoltriflátokkal és ariltriflátokkal összehasonlítva megállapítható, hogy nemcsak drága és környezeti szempontból aggályos fluortartalmú trifluorometilszulfonát szerkezeti egységet nem tartalmaznak, de szintézisük is egyszerű és 'tisztá' reakcióban, könnyen feldolgozható reakcióelegyet eredményeznek.

4.1. Egyszerű jódkének és jódaromások karbonilezési reakciói

Korábbi kutatásaink során, jódkének és jódaromások egyszerű aminokkal végzett karbonilezési reakcióinak áttekintése,²³ valamint ionfolyadék oldószerekben történő alkalmazása²⁴ után vizsgáltuk primer aminocsoportot tartalmazó aminosav-észterek és dipeptidek mint *N*-nukleofilek reakcióit. A jódaromások és a jódkének aminokarbonilezési reakciói során tapasztalt legalapvetőbb különbség az, hogy míg jódaromások esetében még kis szén-monoxid parciális nyomás esetén is a két szén-monoxid beékelődésével keletkező ketokarbonsavamid típusú termékek képződése kedvezményezett, addig jódkénekkel kizárólag a karbonsavamidok képződtek.²²

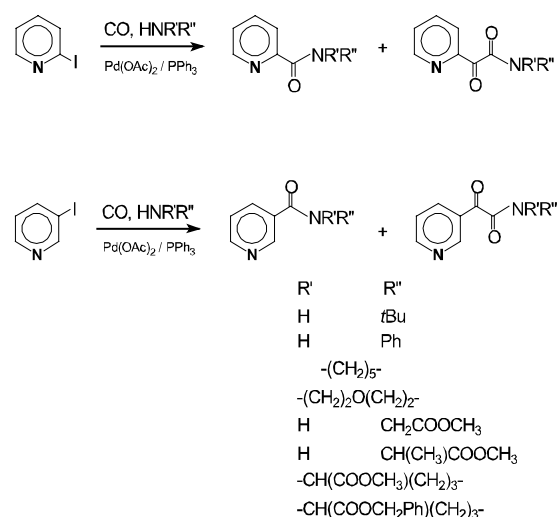


12. Ábra. Jódaromások és jódkének aminokarbonilezése aminosavszármazékokkal 'in situ' kialakított palládium-katalizátorok jelenlétében.

Az egyszerű modellvegyületek aminokarbonilezése mellett nagy kemoszelektivitású reakciót kaptunk a 'jódivinil' szerkezeti egységet tartalmazó szteroidokkal, így pl. 17-jód-androszta-16-énnel és funkcionálizált származékaival is (12. Ábra). A szubsztrátum/katalizátor molarány az ábrán látható esetek döntő többségében (és a további ábrákon szereplő reakcióknál is) 1/40, néhány esetben 1/100 volt. Az aminokarbonilezési reakció széleskörű alkalmazhatóságát jól mutatja, hogy a primer amino csoportot tartalmazó származékok mellett prolinészterekkel is lehetőség nyílik a megfelelő karbonsavamidok szintézisére.²⁵

Bizonyítottuk, hogy az ionfolyadékban lejátszódó karbonilezés aminosav nukleofilek jelenlétében is lehetővé teszi a katalizátor többszöri felhasználását.²⁵⁻²⁷

2-Jód-piridin és 3-jód-piridin aminokarbonilezési reakciójában nemcsak gyakorlati fontosságú származékok (pl. nikotinsavamidok) állíthatók elő (13. Ábra), hanem a két szubsztrátummal kapott jelentős szelektivitásbeli különbséget a katalitikus ciklusban képződő, koordinált 2-piridil szerkezeti egységet tartalmazó stabilis komplex képződésével sikerült értelmeznünk is.²⁸

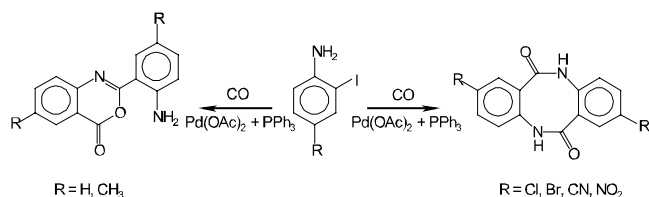


13. Ábra. 2-Jód- és 3-jód-piridin aminokarbonilezési reakciója.

Bár 3-jód-piridin esetén a karbonsavamid/ketokarbonsavamid szelektivitás valamelyest változtatható a reakcióörülményekkel, a ketokarbonsavamid képződése kedvezményezett. 2-Jód-piridin szubsztrátum felhasználásával az utóbbi termék csak nyomokban képződik; jó hozammal izolálhatók viszont a megfelelő pikolinsavamidok. Megállapítható, hogy míg 3-jód-piridin aminokarbonilezési reakciójában az egyszerű karbociklusos jódaromásokhoz hasonlóan a 'szabályos' ketokarbonsavamidok keletkeznek, addig 2-jód-piridinnel a szomszédos helyzetű nitrogén koordinációjának köszönhetően nincs lehetőség 'második' szén-monoxid molekula beépülésére.

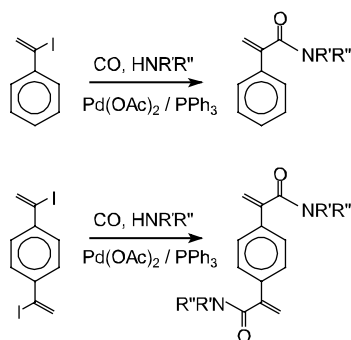
2-Jód-anilinek szén-monoxid jelenlétében — más *N*- vagy *O*-nukleofilek kizárásával — két, alapvetően különböző intramolekuláris aminokarbonilezési reakcióban reagálnak. Az aminocsoporthoz képest para-helyzetben található szubsztituens meghatározza a két szén-monoxid beépülésével járó reakció kemoszelektivitását: metil

vagy hidrogén esetében 2-aryl-benzo[d][1,3]oxazin-4-on származékok keletkeznek, a klór, bróm, ciano vagy nitro csoportok jelenléte dibenzo[b,f][1,5]-diazocin-6,12-dion származékok képződéséhez vezet²⁹ (14. Ábra).



14. Ábra. 2-Jódanilin-származékok reakciói szén-monoxid jelenlétében

Rendkívül nagy reaktivitású, aktivált jódkéneket (α -jód-sztírolt és α,α' -dijód-1,4-divinilbenzolt) állítottunk elő acetofenonból, illetve 1,4-diacetil-benzolból. Ezek a szubsztrátumok nem csupán mint modellvegyületek fontosak, hanem belőlük *N*-nukleofilek egész sorával kiváló hozammal gyakorlati fontosságú fenilakrilamid származékok állíthatók elő³⁰ (15. Ábra). A telítetlen karbonsavamidok enantioszelektív hidrogénezési reakciók szubsztrátumai vagy — a (funkcionalizált) amin megfelelő megválasztásával — más farmakológiai jelentőségű termékek intermediereiként szolgálhatnak.



15. Ábra. α -Jód-sztírolt és α,α' -dijód-divinilbenzol aminokarbonilezése (R' és R'' azonos a 13. ábrán feltüntetettel).

Primer amidok és ketoamidok karbonilezés útján történő előállítása általában nehézségeket okoz. Ilyen típusú vegyületek szintézisét két lépésben, *tert*-butil-amin jelenlétében lejátszódó karbonilezéssel, majd a képződő karbonsavamidok/ketokarbonsavamidok TBDMSOTf (TBDMS = *tert*-butil-dimetilszilil) segítségével történő hasításával oldottuk meg.³¹ Az aril-jodidok karbonilezése során 100°C-on a karbonsavamid típusú termék képződött nagyobb mennyiségben, míg a viszonylag alacsonyabb hőmérséklet a ketoamidok keletkezésének kedvezett. A kétféle termékből kromatográfias szétválasztást követően TBDMSOTf jelenlétében történő melegítéssel általában jó hozammal (74-90%) jutottunk a primer származékokhoz.

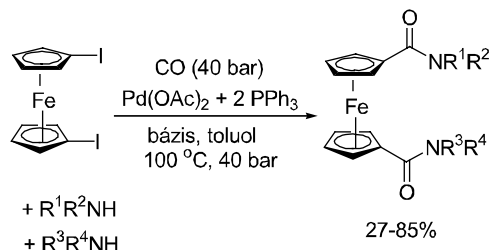
4.2. Jódferrocének karbonilezési reakciói

A ferrocént és származékait kedvező elektrokémiai tulajdonságaik miatt gyakran alkalmazzák ionok³² vagy neutrális molekulák³³ detektálására. Különböző biomolekulákhoz: aminosavakhoz, peptidekhez, szteroidokhoz kapcsolva bioszenzorként szolgálnak.³⁴ Egyes képviselőik kedvező gyógyszerkémiai tulajdonságokkal

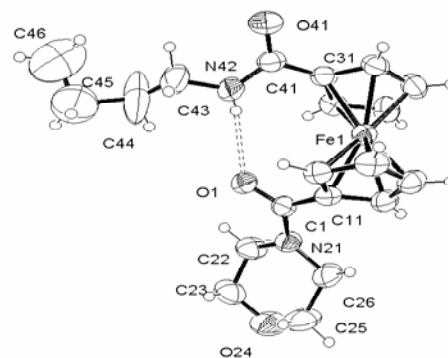
(pl. antibakteriális vagy maláriellenes hatással) is rendelkeznek.³⁵

A jódferrocén nyomás alatt lejátszódó karbonilezési reakciója alkalmasnak bizonyult különböző ferrocenil-amidok, köztük ferrocén-aminosav konjugátumok előállítására.³⁶ Az aril-jodidok reakciójához hasonlóan kettős karbonilezés lejátszódása itt is megfigyelhető, a reakció szelektivitása a megfelelő bázis megválasztásával befolyásolható.

Az 1,1'-dijód-ferrocén két nukleofil reagens együttes jelenlétében lejátszódó karbonilezésével különböző heterodiszubsztituált származékok szintézisét teszi lehetővé. Reakciópartnerként aminok³⁷ és aminosavak³⁸ egyaránt alkalmazhatók (16. Ábra). A heterodiszubsztituált vegyületek mellett melléktermékként képződtek szimmetrikusan helyettesített származékok is. Míg aminosav reakciópartnerek esetében a termékek mindig a statisztikusan várható 1:2:1 arányban keletkeztek, addig aminoknál ettől jelentős eltéréseket is tapasztaltunk. Az aminok arányának megfelelő megválasztásával akár 85%-os hozammal jutottunk a nem szimmetrikusan szubsztituált vegyületekhez. Az egyszerű aminok reakciójában nyert, egy szekunder és egy terciér amidcsoportot tartalmazó vegyületek mind oldatban, mind szilárd állapotban a szekunder amidcsoport hidrogénatomjának és a terciér amidcsoport oxigénatomjának részvételével intramolekuláris hidrogénhid kialakítására képesek (17. Ábra).³⁷



16. Ábra. 1,1'-Dijód-ferrocén aminokarbonilezése kétféle amin együttes jelenlétében.

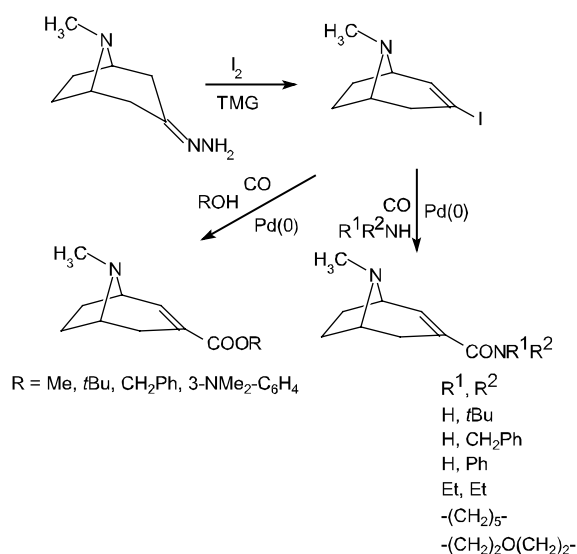


17. Ábra. Az 1-(*N'*-butil-karbamoil)-morfolino-ferrocénkarboxamid röntgenszerkezete.

4.3. 3-Jód-2-tropén karbonilezési reakciói

Az amino- és alkokarbonilezési reakciók számos biológiai fontosságú alapváz (így pl. a tropánváz) új funkciócs csoportjainak kiépítésére is alkalmasak.³⁹⁻⁴¹ A karbonilezési reakciókban használt 3-jód-2-tropént tropinonból állítottuk

elő a más szubsztrátumoknál is alkalmazott keton—hidrazon—jódalkén reakcióssal. Mind a változatos szerkezetű alkoholokkal végrehajtott alkoxikarbonilezési, mind a primer és szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók jó hozammal szolgáltatták a megfelelő telítetlen karbonsavésztereket, illetve karbonsavamidokat⁴² (18. Ábra). Érdeemes megjegyezni, hogy primer és szekunder amino csoportot tartalmazó aminosavakkal ugyancsak teljes átalakulás és 80 % feletti kitermelés érhető el,⁴³ lehetővé téve ezzel két biológiai fontosságú szerkezeti elem (tropán-váz, ill. α -aminosav) karbonilezési reakcióban történő összekapcsolását. A legaktívabb katalizátornak a palládium(II)-acetáttól és trifenilfoszfínból előállított, palládium(0) komplexeket tartalmazó, 'in situ' rendszerek bizonyultak.



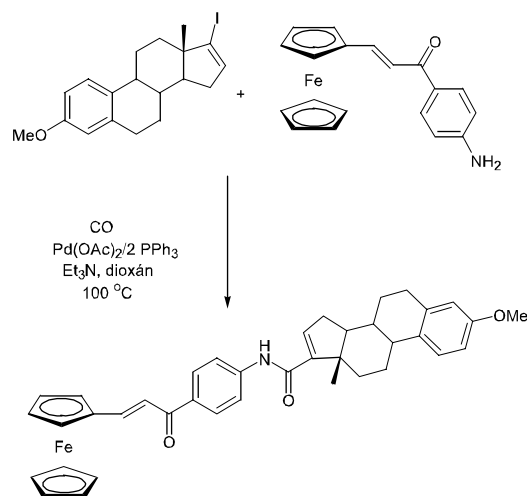
18. Ábra. 3-Jód-2-tropén aminokarbonilezése.

4.4. Jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó szteroidok funkcionálizálása

A homogénkatalitikus reakciók szteránvázas vegyületek átalakítására, új funkciós csoportok bevitelére is alkalmasak, mint erről összefoglaló munkákban is beszámoltunk.^{44,45} Az utóbbi időben szteroidális epoxidokkal gyűrűfelynyitási reakciókban nyert aminoalkoholok,⁴⁶ valamint Stille és hetero-Diels-Alder reakció 'egy-edényes' alkalmazásával nyert, D-gyűrűhöz anellált tetrahidropiridazin-származékok⁷ homogén-katalitikusreakciók fontos szubsztrátumai lehetnek. Az androsztán-váz 16 α pozíciójában difenilfoszfín-csoportot tartalmazó származékok szteránvázas foszfán-ligandumok prekursoraiként szolgálhatnak⁵.

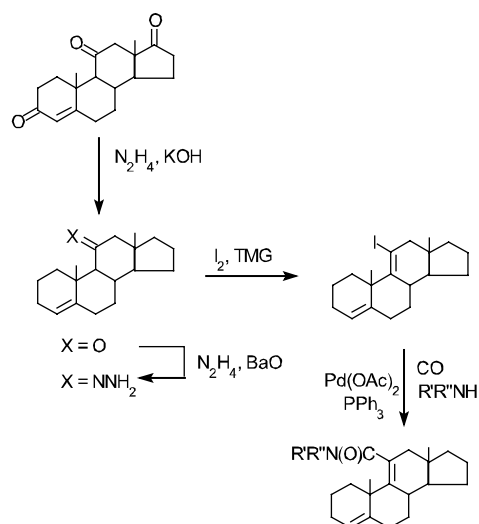
A karbonilezési reakció kitévő eszköz lehet a gyógyszerkutatóban gyakran alkalmazott módszer, a két kedvező biológiai hatással rendelkező alapváz összekapcsolásával keletkező ún. hibrid vegyületek szintézisére. Ilyen hibridnek tekinthetők a 4.1. fejezetben ismertetett szteroid-aminosav származékok, de hasonló módon szteroid-ferrocén konjugátumokat is előállítottunk. (A szteránváz beépítése révén a lipofil jelleg növekedésével várható az eredeti ferrocénszármazék biológiai hatásának intenzitás-növekedése, másrészt a ferrocénváz jelenlétében lehetővé válik a hozzákapcsolt szteroidok elektrokémiai

detektálása.) Az (*E*)-1-(*p*-amino-fenil)-3-ferrocenil-prop-2-én-1-on jelenlétében lejátszódó karbonilezés mind szteránvázas alkenil-jodidok, mind enoltriflátok esetén megfelelő hozammal és szelektivitással szolgáltatta a kívánt hibrideket (19. Ábra).⁴⁷



19. Ábra. 17-jód-3-metoxi-ösztira-1, 3, 5 (10), 16-tetraén karbonilezése (*E*)-1-(*p*-amino-fenil)-3-ferrocenil-prop-2-én-1-on jelenlétében.

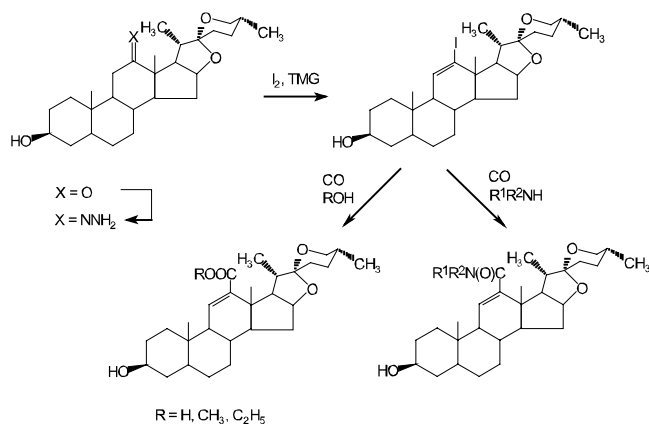
A karbonilezési — és más homogénkatalitikus reakciókban — eddig döntően a szteránváz A- és D- gyűrűjének átalakítását vizsgálták. Legutóbbi munkáinkban a C-gyűrű szterikusán gátolt 11 és 12 pozíciójának funkcionálizálását tűztük ki célul. Adrenoszteronból (androszt-4-én-3,11,17-trion) hagyományos szintetikus módszerekkel modellvegyületként jól kezelhető 11-jód-androszt-4,9(11)-diént alakítottunk ki, amely aminokarbonilezési reakciókban kitévő hozammal változatos szerkezetű karbonsavamidokká alakítható át⁴⁸ (20.Ábra).



20. Ábra. Adrenoszteronból kialakított 11-jód-9(11)-én modellvegyület aminokarbonilezési reakciója (R' és R'' azonos a 13. ábrán feltüntetettel).

Egy növényi eredetű szteroid-szapogenin, a 12-keto csoportot tartalmazó hekogenin — védőcsoportok kialakítása és más szerkezeti módosítások nélkül — a fent vázolt keton—hidrazon—jódalkén reakcióssal közvetlenül 12-jód-11-én származékká alakítható, amelyből közepes, illetve

kitűnő hozammal nyerhetők alkoxikarbonilezési reakcióban a különböző egyszerű észterek, ill. aminokarbonilezési reakcióban a változatos szerkezetű karbonsavamidok ⁴⁹ (21. Ábra).



21. Ábra. Hekogeninből kialakított 12-jód-11-én aminokarbonilezése ⁴⁹ és R'' azonos a 13. ábrán feltüntetettel).

5. Befejezés

A szén-monoxid mint gyakorlati fontosságú 'kismolekula' átmenetifém-komplexekkel történő aktiválása, egyszerűbb szerkezetű modellvegyületekbe vagy biológiai fontosságú alapvázakba történő beépítése egyre szélesebb körű kutatások tárgya. Ródiom-és platinakomplexekkel katalizált hidroformilezési és hidroalkoxikarbonilezési reakciókban sztirol átalakítását vizsgáltuk, 'in situ' kialakított, katalitikusan aktív palládium-komplexekkel pedig arilcsoportot tartalmazó ketokarbonsavamidokat és biológiai fontosságú alapvázakat (tropán, szerán) tartalmazó karbonsavamidokat állítottunk elő. A szintetikus munka — e helyen kevéssé részletesen elemzett — alapja a katalizátorok, illetve katalizátor-prekurzorok szerkezetének, elemi reakcióinak, a karbonilezési reakciók mechanizmusának vizsgálata.

Hivatkozások

- Petz, A.; Kollár, L. *Magyar Kém. Lapja* **2004**, *59*, 382-387.
- Skodáné Földes, R., Kollár L. *Magy. Kém. Foly.* **2004**, *109-110*, 21-28.
- Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320-1367.; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W. (Eds.) *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1982**.; Cornils, B., Herrmann, W. A. (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.; Beller, M., Bolm, C. (Eds.) *Transition Metals for Organic Synthesis (Vol. I-II)*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.; Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*, Wiley, New York, **1998**.
- Markó, L. Asymmetrische Hydroformylierung, in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4th Ed., Vol. E 18, Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **1986**, pp. 180-230.; Ojima, I., Tsai, C.-Y., Tzamarioudaki, M., Bonafoux, D., The hydroformylation reaction (Chapter 1), in Overman, L. E. (Ed.) *Organic Reactions*, J. Wiley & Sons, Inc.; **2000**, Vol. 56, pp. 1-354.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2825-2832.
- Petz, A.; Péczely, G.; Pintér, Z.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2006**, *255*, 97-102.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Synthesis* **2006**, 2939-2943.
- Nunes, R. M. D.; Peixoto, A. F.; Axet, M. R.; Pereira, M. M.; Moreno, M. J.; Kollár, L.; Claver, C.; Castellón, S. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2006**, *24*, 7275-282.
- Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Bitter, I.; Nagy, G.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, *109*, 5237-5242.
- Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Desbat, B.; Bruneel, J.-L.; Bitter I.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, *111*, 7218-7223. (és az itt közölt további hivatkozások)
- Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2846-2852.
- Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1852-1858.
- Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *Trans. Met. Chem.* **2007**, *32*, 746-752.
- Jánosi, L.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* (beküldve)
- Odinets, I. L.; Vinogradova, N. M.; Matveeva, E. V.; Golovanov, D. D.; Lyssenko, K. A.; Keglevich, G.; Kollár, L.; Roesenthaler, G.-V.; Mastryukova, T. A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2559-2570.
- Odinets, I., Körtvélyesi, T.; Kégl, T.; Kollár, L.; Keglevich, G. *Trans. Met. Chem.* **2007**, *32*, 299-303.
- Odinets, I.; Kégl, T.; Sharova, E.; Artyushin, O.; Goryunov, E.; Molchanova, G.; Lyssenko, K.; Mastryukova, T.; Roesenthaler, G.-V.; Keglevich, G., Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3456-3464.
- Artyushin, O.; Odinet, I.; Goryunov, E.; Goryunova, I.; Fedyanin, I.; Lyssenko, K.; Mastryukova, T.; Roesenthaler, G.-V.; Kégl, T.; Keglevich, G.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5547-5559.
- Rangits, G.; Petőcz, G.; Berente, Z.; Kollár, L. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *353*, 301-305.
- Rangits, G.; Berente, Z.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Coord. Chem.* **2005**, *58*, 869-874.
- Rangits, G.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2005**, *242*, 156-160.
- Rangits, G.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2006**, *246*, 59-64.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119
- R. Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *Green Chem.* **2003**, *5*, 643-645.
- Müller, E.; Péczely, G.; Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Kokotos, G.; Bellis, E.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 797-802.
- Takács, E.; Skoda-Földes, R.; Ács, P.; Müller, E.; Kokotos, G.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 62-67.
- Skoda-Földes, R. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2007**, *90*, 159-165.
- Takács, A.; Jakab, B.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10372-10378.
- Ács, P.; Müller, E.; Rangits, G.; Lóránd, T.; Kollár, L.: *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051-12056.
- Takács, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2007** (beküldve)
- Takács, E.; Varga, Cs.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2453-2456.
- Beer, P. D.; Hayes, E. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *240*, 167-189.
- Westwodd, J.; Cloes, S. J.; Collinson, S. R.; Gasser, G.; Green, S. J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Tucker, J. H. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 946-951.
- Degani, Y.; Heller, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2615-2620.
- (a) Wu, X.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2299-2302. (b) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1-9.

36. Kuik, Á.; Skoda-Földes, R.; Balogh, J.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3237-3242.
37. Kuik, A.; Skoda-Földes, R.; Bényei, A. C.; Rangits, G.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3037-3042.
38. Kuik, A.; Skoda-Földes, R.; Jánosi, L.; Kollár, L. *Synthesis* **2007**, *10*, 1456-1458.
39. Kollár, L.; Törös, S.; Heil, B.; Markó, L. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *255*, 377-384.
40. Koh, J. S.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4494-4495.
41. Cheng, J.; Moore, Z.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5433-5436.
42. Horváth, L.; Berente, Z.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 124-127.
43. Horváth, L.; Berente, Z.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 236-238.
44. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4095-4129.
45. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Polish J. Chem.* **2006**, *80*, 587-604.
46. Horváth, A.; Skoda-Földes, R.; Horváth, J.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2006**, *71*, 706-711.
47. Balogh, J.; Zsoldos-Mády, V.; Frigyes, D.; Bényei, A. C.; Skoda-Földes, R.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1614-1618.
48. Ács, P.; Jakab, B.; Takács, A.; Kollár, L. *Steroids* **2007**, *72*, 627-632.
49. Ács, P.; Müller, E.; Czira, G.; Mahó, S.; Pereira, M.; Kollár, L. *Steroids* **2006**, *71*, 875-879.

Homogeneous catalytic carbonylation reactions: coordination chemistry background, reactions with model compounds and synthesis of derivatives of biological importance

This review comprises the results of the past two years obtained by the application of carbon monoxide as simple C1-source. The investigation of carbonylation reactions ranges from coordination chemistry studies including x-ray structures of various Pt-diphosphine complexes and NMR studies on platinum-borane systems to novel synthetic procedures for the functionalization of skeletons of biological importance. Selected examples are given for all topics.

Several platinum-alkyl-diphosphine complexes have been synthesised. The conformations of the platinum-diphosphine chelate have been studied by x-ray crystallography as well. The formation of iodo-alkyl complexes from the corresponding dialkyl complexes has been studied by quantum chemical modelling.

The role of boron additives including boron trifluoride and perfluoro-triphenylborane as alkyl-group acceptor has been studied by NMR. It has been proved that the abstraction of an alkyl or aryl group could provide a vacant coordination site. This fact made these systems of catalytic importance, since facile activation of carbon monoxide has been observed.

Novel phosphites, phosphinites and amidophosphinites have been used in rhodium-catalysed hydroformylation. High chemo- and

regioselectivities towards 2-phenylpropanal have been achieved in the hydroformylation of styrene. The branched aldehyde regioisomer has been also synthesised in enantioselective platinum-catalysed hydroformylation in the presence of tin(II) halide-free 'in situ' platinum systems based on the above methyl/aryl ligand abstraction. Hydroformylation and hydroalkoxycarbonylation reactions have been also carried out in novel imidazolium-based ionic liquids.

The short review illustrates, that iodo-aromatics and iodoalkenes can be easily functionalised in palladium-catalysed amino- and alkoxy-carbonylation reactions. These reactions have gained importance in the functionalization of ferrocenes, tropenes and steroidal compounds. The aminocarbonylation of iodo- and 1,1'-diiodo-ferrocene with several primary and secondary amines including amino acids provided amides of unprecedented structure. From the other side, ferrocenyl moiety could be introduced as marker into oligopeptides possessing amino termini. Skeletons of biological importance like tropene were functionalised in high-yielding alkoxy- and aminocarbonylation reaction by using 3-iodo-2-tropene as substrate. The rather hindered positions of the steroidal skeleton, position 11- and 12 were functionalised by the same synthetic strategy.