

Válasz

Dr. Faigl Ferenc, az MTA Doktora, egyetemi tanár

„Enantioszelektív hidrogénezések cinkona alkaloidokkal módosított nemesfém-katalizátorokkal” című értekezéséről írt bírálatára

Köszönöm Bírálómnak, hogy értekezésemet és a tézisfüzetet áttanulmányozta, felhívta figyelmem az ezekben található hibákra és köszönöm elismerő véleményét. A bírálatban megfogalmazott kérdésekre és megjegyzésekre az alábbiakban válaszolok.

Amint Bírálóm megjegyezte, sajnos valóban maradt a dolgozatban elírásból származó hiba. A válasz megírását megelőzően újra elolvasva az értekezést ez számomra is világossá vált, ugyanakkor köszönöm, hogy a dolgozat szerkesztését pozitívan értékelte.

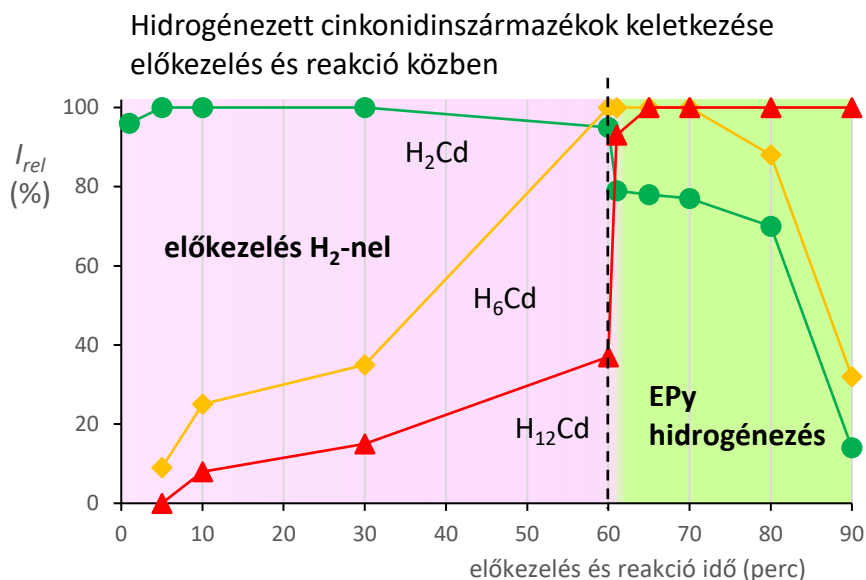
1) A reakció tanulmányozásának kezdetén az enantioszelektivitás irányát kizárólag a cinkona alkaloidmolekula C⁹ és C⁸ atomjai által alkotott úgynevezett sztereogén centrumnak tulajdonították, ez a megállapítás jelent meg az értekezés 20. oldalán. Ezt követően számos esetben ennek ellentmondó megfigyelés látott napvilágot. Ilyen a β -iCn használatával sav hiányában elért inverzió, amely eltérő típusú átmeneti állapot kialakulását mutatta sav jelenlétével összehasonlítva. Az *epi*-cinkona alkaloidokkal valamint C⁹-O-éterekkel elért enantioszelektivitások azonban azt mutatták, hogy nem csak a korábban feltételezett sztereogén centrum a felelős az enantioszelektivitás irányáért. Jelentős hatással van a fémfelületen kialakuló királis centrum alakjára és ezáltal az enantioszelektivitásra az éterek esetében a szubsztituens mérete, amely befolyásolja a cinkona alkaloid adszorpciójának módját és ezáltal akár megváltoztathatja a hidrogénezendő molekula kedvezményezett adszorpcióját. Mivel a kinuklidin rész azonos minden cinkona alkaloid molekulában a C³ és C⁴ konfigurációjának változását nem vizsgálták. A C⁴ terciér C-atom része a merev gyűrűrendszernek, így rögzített. Ezzel ellentétben a C³ centrum konfigurációja könnyebben változtatható, mégsem vizsgálták ennek hatását sem. Talán ezt azzal lehet magyarázni, hogy előállítottak olyan szintetikus, egyszerűbb szerkezetű módosító molekulákat is, amelyekből hiányoztak a megfelelő helyzetben aszimmetria centrumok, ugyanakkor némelyik használatával megközelítették, sőt meghaladták a cinkona alkaloidokkal elért enantioszelektivitásokat (12. ábra). Ennek ellenére, az alapján, hogy vizsgálataink szerint a cinkonidin – cinkonin molekulapár esetén a vinilcsoport elhelyezkedése hatással van a molekula adszorpciójára, elképzelhető, hogy ez utóbbi C³ királis centrum konfigurációja befolyásolja az enantioszelektivitás mértékét és akár irányát is.

2) A négy természetes cinkona alkaloid és ezek metilétereinek elegyeivel végzett kísérletek, azt mutatták, hogy kis szerkezeti változások hatására a lineáris viselkedésnek megfelelő

enantioszelektivitástól jelentősen eltérő értékek kaphatók. Ezt a megfelelő cinkona alkaloidszármazékok relatív adszorpciók erősségével értelmeztük, amire hatással van a C^{6'}-szubsztituens (H vagy metoxicsoport), a C⁹-O-szubsztituens (H vagy metilcsoport) illetve a C³ centrumon található vinilcsoport elhelyezkedése. A cinkonidin – cinkonin vagy a kinin – kinidin párok esetében a molekulák mindössze a C³-vinil (hidrogénezés közben a C³-etil csoport) térállásában különböznek, amely cinkonin esetében térgátló hatást fejthet ki. A különbség a két cinkona alkaloid-sorozat között a leglátványosabban, ezek savas közegű gyűrűzárási reakcióiban érhető tetten, amely során a cinkonin-sorozat alkaloidjai könnyen *izo*-származékokká alakíthatók a C⁹-OH és a vinil csoport reakciójával, míg a cinkonidin-sorozatbeli vegyületek nem. Amint Bírálóm is megjegyezte, ez annak tulajdonítható, hogy a C³ és C⁴ centrumok azonosak, viszont a két gyűrűrendszert összekötő rész ellentétes konfigurációjú a két molekulában, vagyis a két sztereoizomer molekula nem enantiomerei, hanem úgynevezett „pszeudo-enantiomerei” egymásnak.

3) Az általunk előállított részlegesen hidrogénezett cinkona alkaloidszármazékok jelentősen kisebb enantioszelektivitásokat eredményeztek, mint a dihidroszármazékok, ami alapján magyarázható kisebb módosító koncentrációknál a hidrogénezésekben tapasztalható enantioszelektivitás-csökkenés hosszabb reakciók esetén. Az aktivált ketonok úgynevezett ligandum-gyorsított enantioszelektív hidrogénezésének kiemelkedően nagy sebessége miatt sok esetben ez a csökkenés nem is jelentkezik. Érdekes kiemelni, hogy a szakirodalom szerint a módosító hidrogénezése nagyobb konverziók elérése után gyorsul fel, tehát a kiindulási anyag jelenlétében ez a folyamat visszaszorul [261]. Kísérleteink során kitértünk a módosító átalakulásának vizsgálatára is, az erre a célra bevezetett ESI-MS módszert alkalmazva. Ezt szemléltettem az alábbi ábrán, amelyiken három hidrogénezett cinkonidin származék relatív mennyiségének alakulása látható egy órás előkezelés és az azt követő etil piruvát hidrogénezés alatt [S20]. Ezekből az adatokból választottam ki és szerkesztettem az értekezés 40. ábráját is.

Az ábrán látható, hogy a kinolingyűrű hidrogénezése már az előkezelés alatt jelentős, azonban a deszorbeált hexahidro és dodekahidro-származékok mellett még mindig jelentős a csak vinilcsoport hidrogénezésével keletkező és hatásos dihidrocinkonidin mennyisége. Etil piruvát hozzáadása felgyorsította a többszörösen hidrogénezett származékok deszorpcióját, amit a reakció kezdeti első percében tapasztalt intenzitásugrás jelez, de a reakció utolsó szakaszáig is van a rendszerben elegendő dihidrocinkonidin mennyiség, ami pótolni képes a felületen elhasználódott módosítót. Még amikor a hidrogénezés teljes akkor is található ebből a származékból az elegyben, így nem tapasztalható jelentős enantioszelektivitás-csökkenés még ekkor sem. Ezek alapján arra érdemes figyelni illetve meghatározni, hogy meddig nem alakul át teljesen a dihidroszármazék. Ez függ a kiindulási anyag szerkezetétől és a reakciókörülményektől, így hosszabb reakciók esetén elfordulhat, hogy szükség lehet a módosító pótlására akár reakció közben is, amire található néhány példa a szakirodalomban.



4) Az előbbi adatok alapján várható volt, hogy folyamatos rendszerben is a módosító hidrogénezése enantioszelektivitás-csökkenést okoz. Ez már az első folyamatos rendszerben végzett kísérleteinkben is kimutathatóvá vált [S31] és elkerülése csak úgy lehetséges, ha a betáplált kiindulási anyag oldatához kismennyiségű cinkona alkaloidot is adagolunk, ami képes fenntartani a királisan módosított felületet a reakcióhoz szükséges állapotban. Már kis cinkona alkaloid koncentráció is alkalmas az enantioszelektivitás fenntartására, azonban a módosító betáplálásának megszüntetése egy bizonyos idő után a termék enantiomertisztaságának csökkenéséhez vezetett. A csökkenésig eltelt idő, illetve ennek meredeksége függött a kiindulási anyag szerkezetétől, az áramlási sebességtől és számos más reakciókörülménytől. Azonban érdemes kiemelni, hogy a cinkona alkaloid hidrogénezése folyamatos rendszerben döntően csak hexahidroszármazékig történik a kis érintkezési idő miatt [S21]. Ugyancsak enantioszelektivitás-csökkenés tapasztalható telítetlen savak enantioszelektív hidrogénezésekor folyamatos rendszerben Pd-katalizátoron. Mivel a savak gyorsíthatják a módosító és hidrogénezett származékainak deszorpcióját, az alkaloid adagolásának megszüntetése gyors enantioszelektivitás-esést eredményez, ami ugyancsak a módosító állandó adagolását teszi szükségessé [S61].

5) A nem királis amin adalékok enantioszelektivitás-növelő hatását alifás telítetlen savak hidrogénezésében először mi mutattuk ki és ezt a hatást használtuk ki a folyamatos rendszerben is, a betáplált sav oldathoz adagolva az adott mennyiségű benzilamint, és az enantioszelektivitás fenntartásának érdekében a módosítót is. Ugyan előre előállított benzilaminsót nem használtunk, itakonsavból benzilamin hozzáadására azonnali sóképződést mutattunk ki 1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiával. Így feltételeztük, hogy a betáplálendő oldat elkészítésekor a megfelelő

benzilaminsók képződtek. Itakonsav enantioszelektív hidrogénezését részletesen vizsgálva kimutattuk, hogy a benzilamin hatása nem korlátozódik a sóképződés által okozott enantioszelektivitás-növelésre, ami a benzilamin részvételét mutatta a felületi átmeneti állapotban. A szakaszos rendszerben vizsgált adagolási sorrend hatása rávilágított a benzilamin adszorpciójára olyan felületi helyeken, amelyeken racém reakció játszódhat le, ami további enantioszelektivitás emelkedést okozott. Azonban nincsenek vizsgálataink arra vonatkozóan, hogy alifás savak hidrogénezésében az amin hozzájárul a cinkona alkaloid deszorpciójához. Ugyan a kinolin gyűrű erősebb adszorpciója valószínűleg nem teszi ezt lehetővé, de az amin jelenléte befolyásolhatja a részlegesen telített módosító távozását a fémfelületről. Ezirányú vizsgálatokat egy 2,3-difenilpropénsav-származék hidrogénezésében végeztünk [S52]. Adott cinkonidin koncentrációnál a reakció után kimutatott részlegesen hidrogénezett származékok relatív mennyisége nagyobb benzilamin jelenlétében, ami alapján arra következtettünk, hogy az adalék valóban gyorsította ezek távozását a felületről. A módosító rövidebb tartózkodási idejét a felületen adalék jelenlétében az is mutatta, hogy a kevésbé hidrogénezett származék (tetrahidro) nagyobb mennyiségben volt jelen a reakció végén kapott elegyben, mint benzilamin nélkül. Ennek a hatásnak a kimutatására alifás telítetlen savak esetében további vizsgálatok szükségesek. A folyamatos rendszerben végzett kísérletek során mindkét sav, 2-metil-2-hexénsav és itakonsav koncentrációja 50 mmol/l volt, ami 5 mol% módosító használatát jelenti. Ez megegyezik az alifás telítetlen savak szakaszos rendszerben történő hidrogénezéseiben legjobb enantioszelektivitást biztosító módosító/sav aránnyal.

Végül, még egyszer köszönöm Bírálómnak az értekezés alapos áttanulmányozását, kritikus megjegyzéseit, elismerő véleményét és gondolatébresztő kérdéseit. Reménykedem abban, hogy a kérdésekre adott válaszaimat elfogja és a fokozat odaítélését támogatja.

Szóllósi György

Szeged, 2018. április 30.

Szóllósi György