

Válasz

Dr. Rábai József, az MTA Doktora, egyetemi tanár

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

Mindenekelőtt nagyon köszönöm Bírálómnak, hogy áttanulmányozta értekezésemet és téziseimet, köszönöm a dolgozat alapos tartalmi és szerkezeti elemzését és nem utolsósorban elismerő szavait. Köszönöm, hogy felhívta figyelmem a téziszüzetben található hibára, valóban következetesen difenilfahéjsavat használtam difenilpropénsav helyett (3 alkalommal), ami helytelen. Csak kicsit nyugodtam meg mikor láttam, hogy az értekezésben nem vétettem ilyen hibát. A bírálatban megfogalmazott kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

1) Egyetértek Bírálómmal, hogy sokszor egy kisebb optikai tisztaságú termék előállítása és egy azt követő tisztítási eljárás (például átkristályosítás) előnyösebb lehet, mint csak arra törekedni, hogy a reakció során a lehető legnagyobb enantioszelektivitást érjük el. Erre példa a Bíráló által említett (*R*)-2-hidroxi-4-fenilbutirát benazepril-intermedier előállítása is etil 2,4-dioxofenilbutirát enantioszelektív hidrogénezésével [179]. Ebben a reakcióban dihidrocinkonidinnel módosított Pt-n „csak” 88%-os ee érhető el, azonban diizopropiléterben átkristályosítva a termék optikai tisztasága 99% fölé növelhető. Elképzelhetőnek tartom, hogy a vizsgált savakból kapott termékek közül néhányal megvalósítható hasonló tisztítás. Ezt alátámasztja az is, hogy a benzilamin jelenlétében alacsony hőmérsékleten végzett 2,3-difenilpropénsav-származékok hidrogénezése során nagyobb konverzióknál kikristályosodó termék-só optikai tisztasága nem azonos az oldatban maradt anyagéval. Néhány reakciót követően megmértük a kristályok és a folyadékban található termék enantiomer-tisztaságát, és akárcsak Nitta és munkatársai [399], eltérést tapasztaltunk. A szűrletben maradt anyag optikailag tisztább volt (ee 92%), mint amit a reakció teljes enantioszelektivitása mutatott 71%. Így véleményem szerint az előállított savak vagy sóik esetében kristályosítással tovább növelhető a termék optikai tisztasága.

2) Egységnyi felületi fémen előállított termékmennyiséget (TON) illetve időegység alatt egységnyi felületi fémen átalakuló anyagmennyiséget (TOF) több alkalommal is számoltunk, különösen azt követően, hogy némely folyóirat követelményévé tette ezek megadását. Ilyen értékeket a folyamatos rendszerben kapott eredményeket bemutató cikkekben adtunk meg. Például $1040 \pm 50 \text{ h}^{-1}$ körüli TOF értéket kaptunk cinkonin vagy kinin módosítókkal ketopantolakton hidrogénezésében 40 atm hidrogén nyomáson és 20°C -on [S32], és $410 \pm 40 \text{ h}^{-1}$ körüli TOF értékeket etil piruvát hidrogénezésében hasonló körülmények között [S34]. Ezek az értékek a két jól jellemzett Pt E4759 és Pd E40692 katalizátor használatakor könnyen kiszámolhatók. A TOF számolása a kezdeti

sebességek alapján telítetlen savak enantioszelektív hidrogénezéseiben a következő értékeket adta (ismerve, hogy a Pd E40692 fémtartalma 5%, Pd diszprezitása 0,21 [356]): itakonsav 5980 h^{-1} (ee 55%) [S41 alapján], 2-metil-2-hexénsav 2380 h^{-1} (ee 67%) [S43 alapján] és 2-(2-metoxifenil)-3-(4-fluorfenil)propénsav 55 h^{-1} (ee 93%) [S46 alapján]. Sajnos ezek az értékek sem jellemzik teljes mértékben a katalitikusan aktív enantioszelektív felületi helyek aktivitását, mivel ezekben a reakciókban nem ismert, hogy egy felületi aktív hely hány fématomból áll, erre csupán geometriai megfontolásokból lehet következtetni. Ugyanakkor a különböző fém-kristálylapok, élek, csúcsok közötti aktivitásbeli különbségeket sem veszik figyelembe. Ennek ellenére a különböző katalizátorok összehasonlítására ezidáig ezek az értékek a legjobban használható adatok.

3) Valóban a Pt E4759 katalizátor jellemzőit több kutatócsoport is vizsgálta. Az alifás savak hidrogénezésében gyakran használt Pd E40692 katalizátort ugyancsak, így ezek tulajdonságai ismertek. A mérések zömét ezekkel a katalizátorokkal végeztük. A többi, általunk használt kereskedelmi hordozós katalizátor bizonyos jellemzői a gyártók leírásaiból ismertek, azonban ezek számos tekintetben hiányosak, így ezek használatát amennyiben lehetséges elkerültük. A saját fejlesztésű katalizátorok jellemzését olyan módszerekkel végeztük, amelyek együttműködő partnereink rendelkezésére álltak. Így a nanocső illetve grafén használatával előállított Pd katalizátorok esetében az anyagok jellemzésére pásztázó elektronmikroszkópiát (SEM), por röntgendiffrakciót (XRD), nitrogén adszorpció-deszorpció izotermákat (BET), termoanalitikai módszereket (TG és DTA), transzmissziós elektronmikroszkópiát (TEM), induktív csatolású plazma atomemissziós spektrometriát (ICP-OES), Raman-spektroszkópiát, röntgen fotoelektronspektroszkópiát (XPS) használtunk. A hordozó morfológiáján, a tömbi és felületi fémtartalom meghatározásán kívül a TEM mérések alapján a fém részecskeméret eloszlásának meghatározása különösen fontosnak bizonyult, ami a grafén-hordozós anyagok esetében 2-5 nm közötti tartományba esett.

4) A hidrogénezésekben használt cinkona alkaloidok átalakulását reakciók közben az általunk bevezetett módszerrel, azaz elektron-spray ionizációs tömegspektrometriával (ESI-MS) vizsgáltuk. Ezeket a vizsgálatokat izocinkona alkaloidokkal módosított katalizátorokon végzett hidrogénezések során vett mintákból is elvégeztük. A reakciókörülményei között a β -izocinkonin csak kismennyiségű hidrogénezett származékot eredményezett, C–O kötés hasításával keletkező gyűrűnyílt termékek jelenlétét nem tapasztaltuk az elegyekben. Mi több ez a cinkona származék ellenállt ecetsavban 100°C -on történő melegítésnek is (abban az oldószer, amelyben az enantioszelektivitás iránya megegyezik a cinkoninnal elérttel). Ugyan a reakciókörülményei között az α -izocinkonin nagyobb mértékben átalakult, mint a β -izomer, ebben az esetben is csak a kinolingyűrű hidrogénezésével keletkező származékok mutathatók ki. Elképzelhető, hogy a C–O kötések hasítása is megtörténhet erélyesebb körülmények között, azonban ez már nem az izocinkona alkaloidok hanem ezek hidrogénezett származékainak a gyűrűnyitását jelenti, mivel a fenti tapasztalatok azt mutatják, hogy az aromás rész részleges vagy akár teljes hidrogénezése előbb megtörténik.

5) Ugyan munkám során a szakaszos rendszerben végzett kísérletek célja általában nem terjedt ki a katalizátor újrahasználatának vizsgálatára, aminek oka a kis anyagmennyiségek kezelésének nehézsége volt (gyakran mindössze 10-25 mg katalizátor), a szakirodalomban található eredmények valóban beszámolnak a katalizátor aktivitáscsökkenéséről több használatot követően. A vizsgált két katalitikus rendszert ebből a szempontból is szükséges külön tárgyalni. Aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezése egy úgynevezett ligandum-gyorsított folyamat, az enantioszelektív reakció sebessége akár nagyságrendekkel nagyobb lehet a racém hidrogénezésénél. Így könnyen előfordulhat, hogy az újrahasznált katalizátor látszólagos aktivitáscsökkenése mindössze a módosított felületi helyek számának csökkenésével van összefüggésben, ami a cinkona alkaloid deszorpciójának és/vagy átalakulásának tulajdonítható, vagyis a fémfelület nem dezaktiválódik. Ez a látszólagos aktivitáscsökkenés könnyen kiküszöbölhető kis mennyiségű módosító adagolásával [241]. Ugyan számos melléktermék képződése lehetséges a kiindulási anyagból, a módosítóból, akár az oldószer részvételével is (2.5.6. alfejezet), ezek hatása nagyrészt kiküszöbölhető a megfelelő körülmények kiválasztásával, amelyeknek összhangban kell lenniük a prokirális anyag szerkezetével. Nem közölt vizsgálatunk módosított Pd katalizátorral azt mutatták, hogy módosító hozzáadása nélkül az újrahasznált katalizátoron az aktivitás nem csökken, az enantioszelektivitás azonban jelentősen esik. A Pt katalizátorral ellentétben Pd-on az enantioszelektív reakció sebessége kisebb, mint a cinkona alkaloid nélkül végzett racém hidrogénezésé, ami elsősorban a felületi helyek részleges lefedésének tulajdonítható. Hasonlóan a Pt katalizátorhoz, amennyiben újrahasználatkor friss módosítót is viszünk a rendszerbe, lehetséges az enantioszelektivitás fenntartása.

Átáramlásos rendszerben elért eredmények is hasonló következtetésekhez vezettek. Pt katalizátoron módosító adagolásával bizonyos időn belül kialakul a királis fémfelület, amelyen a vizsgált időtartamok alatt közel állandó sebességgel megy végbe a hidrogénezés [S31-S33]. Azt is ki szeretném emelni, hogy nem közölt eredményeink kimutatták, hogy a használt katalizátort tartalmazó reaktort (patront) akár több alkalommal, több sorozat elvégzésére is fel tudtuk használni, elegendő volt az első használatkor is alkalmazotthoz hasonló előkezelés. Az így regenerált katalizátorágyon közel azonos eredmények érhetők el, mint a frissen betöltött katalizátorral, annak ellenére, hogy ebben a rendszerben tapasztaltuk a maradvány-enantioszelektivitás megjelenését is. Azonban a szokásos előkezelés során a katalizátort előhidrogénezünk, amire az utóbbi tapasztalatokat mutató mérések alkalmával nem került sor. Pd katalizátoron alifás telítetlen savak hidrogénezésében ugyan teljes konverziónál vizsgáltuk a reakciókat folyamatos rendszerben, azonban 2,3-difenilpropénsav reakciójában a konverzió alakulása is láthatóvá vált, ami egyrészt a vizsgált idő alatt nem változott, csak a körülmények változtatásának megfelelő eltérések tapasztalhatók. Másrészt a módosító és a nem királis amin adagolásának megszüntetése a kezdeti racém reakcióban elért konverziókat eredményezte, vagyis a fémfelület a kezdeti aktivitást mutatta.

6) Az oldószerek ezekben az enantioszelektív hidrogénezésekben számos módon fejthetik ki hatásukat, talán a legnyilvánvalóbb a módosító és a reaktánsok oldhatóságából ered, de befolyásolják a módosító konformációs egyensúlyát, a fémfelület állapotát, a módosító és a kiindulási anyag kölcsönhatását. A szuperkritikus etánban elért kiemelkedő reakciósebességet egy etil piruvát-etán- H_2 (kis H_2 koncentrációnál) szuperkritikus folyadékfázis kialakulásának tulajdonították, amely esetében kiküszöbölődik a folyadék és gázfázisok közötti fázishatár [*Chemical Communications* **2001**, 673-674]. Perfluoros oldószerekben végzett hidrogénezésben kimutattak ugyan jelentős sebességnövekedést (toluolhoz képest) egy pórusos polimerben rögzített kationos ródiumpolimer-katalizátor használatával, ezt azonban a polimerben megnövekedett szubsztrátkoncentrációnak (úgynevezett fluorofób effektusnak) tulajdonították [*Chemical Communications* **2001**, 1130-1131]. Hasonló hatás talán elérhető módosított Pt vagy Pd katalizátoron is. Véleményem szerint érdekes lenne ennek kipróbálása fahéjsavak hidrogénezésében, ami talán tovább növelhetné az aszimmetrikus és racém hidrogénezés közötti különbséget, akár már szobahőmérsékleten is. Mivel a fluoros oldószer használatának egyik jelentős előnye a katalizátor rögzítése ebben a fázisban az alacsony hőmérsékleten történő elválasztáskor, ehhez a katalizátor, például a hordozó és/vagy a módosító, perfluoralkilcsoportokkal való funkcionálizálását is érdemes lenne számításba venni. Azonban így szükség lehet magasabb hőmérsékletű reakciókra, ami előreláthatóan nem kedvez az enantioszelekciónak.

Végül, még egyszer köszönöm Bírálónak az értekezés alapos áttanulmányozását, hasznos megjegyzéseit, gondolatébresztő felvetéseit és elismerő véleményét. Reménykedem abban, hogy a kérdésekre adott válaszaimat elfogja és továbbra is fenntartja ezt a véleményt.



Szeged, 2018. április 30.

Szóllósi György