

Bírálat
Szöllősi György
"Enantioszelektív hidrogénezés cinkona alkaloidokkal módosított nemesfém-katalizátorokkal"
című MTA doktori értekezéséről

A múlt század 80-as éveitől egyre erősödő elvárás az, hogy a királis hatóanyagokat enantiomertiszta formában alkalmazzák a gyógyszer- és agrokémiai ipar fenntarthatóságának biztosítása érdekében. Ebből következik, hogy a tiszta enantiomerek gazdaságos előállítását ígérő eljárások (know-how) kidolgozására világszerte jelentős kutatási erőt fordítanak. A megoldáshoz vezető paradigma az alapkutatás (akadémia) és az alkalmazott kutatás (ipar) szoros és intenzív kapcsolatára épül.

Enantiomerek előállítására szolgáló módszerek alapvetően három típusba sorolhatóak: (1) a természet adta enantiomertiszta kiindulási vegyületekre épülő szintézisek; (2) a racém alakban előállított vegyületek rezolválása; és (3) enantioszelektív szintézisek királis sztoichiometrikus reagensek és/vagy királis katalizátorok felhasználásával. Az utóbbi típus egyik este a (heterogén) királis (hidrogénező) katalizátorok használata.

A heterogén katalitikus szerves kémiai reakciók vizsgálata a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén több mint fél évszázada intenzíven folyik. Itt Bartók Mihály akadémikus vezetésével kidolgozták a fémkatalizált felületi reakciók sztereokémiájának feltárásához szükséges elméleti ismereteket és továbbfejlesztették annak gyakorlati módszereit. Az MTA-SZTE Organikus Katalízis Kutatócsoport (1996→) fő kutatási iránya az aszimmetrikus heterogén katalitikus hidrogénezés és alkalmazhatósági területeinek feltárása.

Szöllősi György az előbbi 'műhelyben' szerezte PhD fokozatát (2002), majd folytatta kutató munkáját szelektív, elsősorban sztereoszelektív, katalitikus szerves kémiai eljárások kifejlesztése, mechanizmusának vizsgálata és alkalmazása gyakorlati jelentőségű szerves finom vegyszerek előállítására című tématerületeken.

MTA doktori értekezésben cinkona alkaloidokkal *in situ* módosított hordozós Pt és Pd katalizátorok aktivált oxovegyületek (Orito-reakció, 1976) és prokirális olefin-karbonsavak enantioszelektív hidrogénezési reakciójára történő alkalmazhatóságának és kiterjesztéshetőségének vizsgálatáról számol be. Az Orito-reakció adaptálásával korábban a Solvias (Basel, 1986) kutatói félüzemi eljárást dolgoztak ki az etil (*R*)-2-hidroxi-4-fenilbutirát előállítására (HCd, Pt/Al₂O₃, & cryst >99%ee), mely a benazepril ACE inhibitor gyógyszerhatóanyag kulcsintermedierje. Mindezek ellenére, még számos kérdés maradt megválaszolatlan, így pl. az enantiomer-megkülönböztést kiváltó, a platina fémfelületéhez kötött *királis módosító molekula*–*szubsztrátum molekula* kölcsönhatásból származó intermedier szerkezete.

A fenti heterogén katalizátorokkal végzett kutatás összetettségét mutatja az, hogy egy jól működő eljárás kidolgozásához többszálajú optimalizálás szükséges. Ítt meghatározó jelentőségű: (1) az aktív fázis (fém/fémoxid) típusa, morfológiája és a fém kiválasztása; (2) a hordozó típusa, texturája; (3) a módosító (szervetlen, szerves, királis) szerkezete és (4) a reakcióközeg (adalekok) megválasztása.

A 117 oldalas értekezés tagolása logikus, mely a következő részekből áll: Tartalomjegyzék (2 oldal); Rövidítések (2 oldal); 1. Bevezetés (1 oldal); 2. Irodalmi áttekintés (48. oldal, 467 Ref. ebből 34 Blaser, 29 Bartók, 32 ábra); 3. Célkitűzések (1 oldal); 4. Eredmények és következtetések (29 oldal, 28 ábra); 5. Kísérleti rész (4 oldal); 6. Az eredmények összefoglalása (3 oldal); 7. Az eredmények gyakorlati hasznosítása (1 oldal); 8. Irodalomjegyzék (12 oldal, 467 + az értekezésben használt saját közlemények: S01-S62; <http://www.staff.u-szeged.hu/~szollosi> → 648 oldalas pdf-fájl); 9. Saját közlemények jegyzéke (10 oldal, 001-111); Köszönetnyilvánítás (1 oldal).

Az irodalmi áttekintés rendkívül hasznos és tömören összeállított összefoglaló, mely 6 alfejezetből áll és bemutatja az enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezéssel kapcsolatos legfontosabb definíciókat, modelleket, továbbá a kísérleti eredményeket kritikusan elemzi.

Külön foglalkozik (1) a tükörképi viszonyban lévő enantiomerek eltérő biológiai hatásával; (2) az enantioszelektív hidrogénezésekben használt királis ligandum és komplexek (Ru, Rh) szerkezetével; (3) a hatékony organokatalizátorokban gyakran található vázszerkezetekkel; (4) az enantioszelektív (homogén) hidrogénezésekben használt legfontosabb ligandumtípusokkal; (5) bemutatja az enantioszelektív heterogén katalizátor típusok fémrögzítési lehetőségeit; (6) az olefinek fémfelületeken történő hidrogénezésének Horiuti-Polanyi mechanizmusát; (7) enantioszelektív hidrogénezések borkósavval módosított Raney Ni-katalizátoron eljárás kiváló példáit (Izumi, 1963, ee >98%); (8) az első cinkona alkaloiddal módosított Pt/C + Cd (Orito, 78-82% ee, ~1970) és Pd/C + Cd (Jaques, ee 31%, 1985) hidrogénezéseket; (9) példákkal illusztrálja a természetes cinkona alkaloidokkal és néhány származékával az Etpy (piroszőlősav-etilészter) hidrogénezésében elért enantioszelektivitást és a feleslegben keletkezett termékek abszolút konfigurációját [közel 80% ee mellett a Cd és Cn ellentétes preferenciát vált ki]; (10) definiálja a cinkonidin (Cd) τ_1 és τ_2 torziós szögeit, nyílt és zárt konformereit; (11) ábrázol néhány fontosabb cinkona alkaloidszármazékot (α -iCn, Cd-OPh, és 10-11 (vinil) pozícióban R_3SiH addícióval telített Cd); (12) bemutatja az Orito reakcióban az Epy és KPI (pantolakton) 5 cinkona alkaloid mimetikumnak tekinthető módosítókkal elért (*R*) és (*S*) irányítottságot és ee% értékeket, (13) listázza a kiemelkedő eredményt adó gyakorlati jelentőségű termékek képződéséhez vezető szubsztrátum és módosító/Pt- Al_2O_3 rendszereket (17 példa); (14) bemutatja a ketokarbonsavak és ketokarbonsavamidok Pt/ Al_2O_3 , HCdOMe szerkezetét és az elért ee% értékeket; (15) ábrázolja az 1,2-diketonok, α -hidroxiketonok, α -ketoéterek és α -ketoacetálok hidrogénezésekor kapott termékeket és ee% értékeket; (16) bemutatja az aril- és alkil-trifluorometil ketonok enantioszelektív hidrogénezéseinek termékeit és ee% értékét ((*R*)-PhCHOHCF₃, 92%); (17) bemutatja a ligandummódosított reakció kinetikai modelljét (EtPy, HCd, Pt/ Al_2O_3 , Garland & Blaser, 1990); (18) ábrázolja az előbbi reakcióban felépő recém- és enantioszelektív (*R*)- és (*S*)-katalitikus ciklusokat és a folyamat energiadiagramját; (19) csoportosítja az aktivált ketonok lehetséges mellékreakcióit Cd-Pt/ Al_2O_3 mellett; (20) összegzi hét különböző módosító (Cd, CdOMe, CdOSiMe₃, CdOPh, CdOC₆H₃Me₂, CdOC₆H₃(CF₃)₂) esetén az EtPy, KPI és EtO₂CCH₂C(O)CF₃ szubsztrátumokon elért ee% eredményeket és abszolút konfigurációkat; (21) Baiker nyomán (2015) sematikusán ábrázolja a módosított Pt-felületen fellépő kölcsönhatások hálózatát; (22) Bürgi után (2001) sematikusán ábrázolja a cinkinidin kötődését a Pt felszín borítottságának függvényében; (23) bemutatja az Orito reakció értelmezésére javasolt hét különböző átmeneti komplex/Pt modelljét; (24) elemzi a 2,3-difenilpropénsav hordozós Pd/módosító hidrogénezési reakciójának a fenil-gyűrűk szubsztitúciójától függő eredményeit (Pt helyett Pd is alkalmazható, 17 példa, T. Sugimura, 2009-2015); (24) értékeli a 2-alkil-3-fenil /anizil-propénsavak Cd@Pd/C enantioszelektív hidrogénezési reakcióinak eredményeit (6 példa, 7-86 %ee); (26) bemutatja a 2,3,3-trialkil-propénsavak szerkezetét és Cd@Pd/hordozó esetén elért enantioszelektivitás kapcsolatát (8 példa, 20-69%, Baiker, 1997, 2012); (27) néhány dehidro-aminosav és telítetlen gyűrűs karbonsav cinkona alkaloidokkal módosított Pd/C hidrogénezése közepes ee% értékhez vezet; (28) példákkal illusztrálja, hogy az előbbi reakció piron-származékokra is kiterjeszthető (89-94%ee); (29) bemutatja és értelmezi nem királis amin adalékoknak (pl. benzil-amin, Et₂NH, stb) a fahéjsavak Cd @ Pd/TiO₂ vagy Pd/C rendszerekben végzett enantioszelektív hidrogénezési reakciójának sebességére és kimentelére gyakorolt hatását (T. Sugimura, 2009).

Szőllősi György kutatásai során döntően prokirális telítetlen karbonsavak hidrogénezését vizsgálta, ezért különös figyelmet fordított a tématerületre vonatkozó irodalmi ismeretek és kísérleti tapasztalatok bemutatására. Hozzáférhető példák jelzik, hogy a hőmérséklet emelése (nem királis amin adalékok jelenlétében) csökkenti az enantioszelektivitást, míg a hűtés a termék sav és az adalék amin reakciójából keletkező só kristályosodása miatt zavar. Ugyancsak erős hatással van a reakció kimenetelére az oldószer megválasztása: savak hidrogénezése esetén a poláris oldószerek kedvezményezettek. Bizonyos esetekben kis mennyiségű víz hozzáadása előnyös volt az ee% szempontjából.

Meglepő, hogy a királis adalékok (pl. Cd) az (*E*)-2,3-difenil-propénsav hidrogénezését lassítják az adalék nélküli reakciójához képest. Ugyancsak fontos szerepet játszik a reakciósebesség tekintetében a katalizátor mennyisége, a hidrogénnyomás értéke, a kiindulási sav és a módosító koncentrációja és a konverzió mértéke, illetve a reakció mechanizmusa (Langmuir-Hinshelwood mechanizmus, Y. Nitta, 2000). Ugyancsak meglepő, hogy az (*E*)-2,3-difenil-propénsav hidrogénezése Cd, illetve Cd-OMe módosító jelenlétében ellentétes abszolút konfigurációjú terméket ad (Nitta, Shibata 1998); az előbbi módosítók keveréke nemlineáris hatású (T. Sugimura, 2010). Prokirális karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésekor fellépő átmeneti komplexek szerkezetéről újabb (különböző) modellek születtek, elsősorban Szöllősi György munkája nyomán.

Szöllősi György kutatási célkitűzései két cinkona alkaloid módosítót tartalmazó (heterogén) katalitikus rendszerben, vagyis a királisan módosított platina- és palládiumfelületen lejátszódó folyamatok tanulmányozása volt, az enantioszelektivitást kiváltó kölcsönhatások azonosítás céljából. A tervezett vizsgálatok a valós reakciókörülmények között lejátszódó felszíni események feltárására és az átmeneti komplexek azonosítására irányulnak, melyek megismerése új és prediktív modellek megalkotását teszik lehetővé.

A szakirodalomban részletesen tanulmányozott Orito reakcióval kapcsolatban vizsgálatait annak még ismeretlen, de a hatékonyságát erősen befolyásoló 'átmeneti komplexek' szerkezetének feltárására fókuszálja. További kihívást jelent a reakció szubsztrátkörének bővítése.

A kevésbé feltárt prokirális savak 'királis módosító @ palládium hordozós katalizátorral kiváltott' enantioszelektív hidrogénezése területén az enantioszelektivitás mértékét és irányát meghatározó okok feltárását tűzte ki célul. Úgy is megfogalmazhatók Szöllősi György célkitűzései, hogy: „Miért történnek úgy a reakciók, ahogy történnek?” vagy: „Mit tegyen a kutató, hogy eljárása sikeres legyen eddig nem vizsgált, új szubsztrátumokon is?” Eredményei azt mutatják, hogy ezekre a kérdésekre választ csak az elméleti modellek és a kísérleti eredmények ismeretében végzett iteráció adhat.

Szöllősi György új tudományos eredményei három nagy csoportba sorolhatók:

(1) Eredmények királisan módosított Pt-katalizátorokkal:

- Sikeresen valósította meg Pt/Al₂O₃ katalizátor és nyílt konformációban rögzített cinkona alkaloidok segítségével piroszőlősav etilészter enantioszelektív hidrogénezését ecetsav és toluol oldószerekben. α-iCn és α-iKd esetén 88-85% ee értékeket kapott. Megfigyelte, hogy alacsony ecetsav koncentráció (<1%) esetén α-iCn jelenlétében (*R*)-tejsav, míg magasabb ecetsav koncentráció mellett az (*S*)-izomer a domináns. Javaslatot tett a meghatározó felszíni komplex szerkezetére.
- Módosított cinkona alkaloidokkal végzett kísérletekből arra következtetett, hogy az alkaloidok szerkezetében végzett kisebb kémiai módosítások (9-OH → 9O Me) is befolyásolják az enantiomer kedvezményezettségét, azaz a korábban használt szabály, mely a 9-es pozíció konfigurációjának tulajdonít meghatározó szerepet, érvényét veszítette.
- A reakcióelegyből vett minták ESI MS analízisével kimutatta a módosítók reakció során bekövetkező hidrogéneződését (vinil → etil átalakulást). Deutérium gázzal végzett kísérletek és a királis módosítók további hidrogéneződésének lehetőségét igazolták ESI MS analízisekkel.
- Aktivált ketonok elegyeivel végzett kompetitív kísérletekkel igazolta, hogy az enantioszelektív reakció szempontjából a *királis módosító*-keton komplex adszorpciós erőssége a meghatározó.
- Folyamatos áramlásos rendszerben aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezését állóágas reaktorban vizsgálva megfigyelték, hogy a platinafelszín királis módosítói kicserélhetők. A leszorítás sebességét az egyes módosítók relatív adszorpciós erőssége határozza meg.
- Prokirális α-fluorketon esetén közepes ee% értékeket ért el; míg a racém etil 2-fluoracetoacetát (Cd-OMe & H₂-Pt/Al₂O₃) kiváló ee% és diasztereoselektivitás értékeket adott.

(2) Eredmények királisan módosított Pd-katalizátorokkal

- Válogatott prokirális α,β -telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésével kimutta, hogy ezek irányított adszorpcióját a β -helyzetű szubsztituens irányítja. Ez a szubsztituens befolyásolja az enantiomerfelesleg nagyságát is (tapasztalati szabály).
- Elsőként használt nem királis aminosavakat alifás telítetlen karbonsavak enantioszelektív hidrogénezésében, ez az enantioszelektivitás növekedéséhez vezetett. Jelentősen bővítette az enantioszelektíven hidrogénezhető telítetlen karbonsavak számát.
- Tanulmányozta 2,3-difenil-propénsavak és fenil-szubsztituált származékainak enantioszelektív redukcióját; négy esetben 92-96% enantioszelektivitással (S)-konfigurációjú terméket lapott. Több esetben (ClC_6H_4 , $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, és HOC_6H_4 szubsztitúciók) a redukció eredményét a prokirális savak királis felületén történő adszorpciójának módjával (lap, vagy dőlt adszorpció) értelmezte. Több esetben intuitív (*spekulatív*) magyarázatot adott a kísérletek eredményére.
- Elsőként hidrogénztek telítetlen savakat enantioszelektíven folyamatos áramlásos reaktorban. Két új hordozós Pd-katalizátort is kifejlesztettek, melyek hordozója titán-dioxiddal borított szén nanocső, illetve grafén. Az utóbbi hordozón rögzített palládium részecskék nagyobb ee% értéket adtak tiglinsav, itakonsav és *transz*- α -fenilvajsav esetén, mint a kereskedésbeli Pd/Al₂O₃ katalizátorral.

(3) Új aszimmetrikus kaszkád reakciók

- Megfigyelte, hogy az (E)-3-(2-nitrofenil)-2-fenil-propénsav Cd-Pd/Al₂O₃ jelenlétében végzett hidrogénezése a C=C kötés telítését követően a nitrocsoport redukciója által keletkező aromás aminosav származék intramolekuláris amidképzése révén mérsékelt enantioszelektivitással 3-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-on képződéséhez vezet.
- Optimalizált körülmények között a 2-nitrofenil-piroszölősav észterek toluol-ecetsav oldószer-elegyben HCd-OMe módosító és Pt/Al₂O₃ katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezése 35-97% termeléssel, 68-90% ee értékkel a megfelelő (R)-3-hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-on típusú ciklusos amidok képződéséhez vezet (11 példa). Megállapította, hogy az új kaszkádreakció mindhárom lépése a fémfelületen játszódik le; a gyűrűzárási lépés a közti termék deszorpcióját és újbóli adszorpcióját követi.

Az 'Értekezés' és a 'Tézisfüzet' csaknem hibátlan, mindössze néhány betűelütést tartalmaz. Egyetlen említésre méltó hiba a "difenil-fahéjsav" elnevezés használata 2,3-difenil-propénsav helyett.

Az értekezés áttanulmányozását és követését segítette a Szerző eredeti közleményeihez (S01-S62) vezető link megadása: <http://www.staff.u-szeged.hu/~szollosi>. **Köszönet érte!**

További tájékozódást biztosított a Bíráló számára

- Hans Ulrich Blaser, Looking Back on 35 Years of Industrial Catalysis, *Chimia* **2015**, 69, No. 7/8, pp. 393-406
- Alfons Baiker: Progress in asymmetric heterogeneous catalysis: Design of novel chirally modified platinum metal catalysts, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **115** (1997) 473-493. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(96\)00352-4](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(96)00352-4)

Az értekezéssel kapcsolatban a következő kérdéseket szeretném feltenni:

(1) A bemutatott enantioszelektív heterogén katalitikus reakciók egyik jellemzője az adott abszolút konfigurációjú termék hozama és az elért enantiomerfelesleg mértéke (ee%). A nagyobb ee% értéket mutató eljárást általában jobbnak tartják a felfedező kutatók. Egy ipari eljárás kidolgozása során viszont egy kisebb ee% értéket mutató rendszer akár kedvezőbb lehet, mint a nagyobb ee% értéket mutató. Kérdésem az, hogy lát-e lehetőséget a kisebb enantioszelektivitással kapott szilárd termékek átkristályosítással, vagy az olajos termékek parciális fagyasztással történő enantiomer dúsítására?

(2) A katalitikus rendszerek másik gyakorlati szempontból fontos jellemzője az egységnyi katalizátor előállítható termék mennyisége (mol/mol, TON), illetve az ehhez szükséges idő (TOF). Rendelkezik-e ilyen adattal valamelyik – a dolgozatban bemutatott – királis heterogén katalizátor-szubsztrát-oldószer rendszer esetére?

(3) Az Engelhard E 4759 katalizátor minden paramétere tökéletesen jellemzett, afféle standard a heterogén katalitikus kiutításokban. Mi a helyzet e tekintetben az értekezésben bemutatott hordozós katalizátorok esetén?

(4) Az izo-cinkona alkaloidokkal végzett vizsgálatok fontos szerepet játszottak az Orito reakció mechanizmusának vizsgálatában. A hidrogénezési reakciókban a királis módosító is szubsztátum lehet. Van-e ismerete és/vagy tapasztalata arról, hogy az előbbi izo-cinkona típusú királis módosítók hogyan viselkednek E 4759 katalizátor, oldószer és H₂ jelenlétében? Elképzelhető-e, hogy erősebb körülmények között a molekulában szereplő HetC-O-C kötés hidrogenolízist szenvedjen?

(5) A bemutatott kísérletek során mindig a lehető legtisztább oldószerek, prekursorok és adalékok felhasználására került sor. A katalizátor (fokozatos) deaktiválódása bizonyos esetekben mégis észlelhető. Mik a fontosabb ismert katalizátormérgek pl. az E 4759 katalizátor esetén? Lehet-e újraaktiválni a „kimerült” katalizátort, pl. az áramlásos reaktor állóágyas katalizátorpatron töltetét?

(6) Az oldószer hatását már az Orito reakció kutatásának kezdetén részletesen tanulmányozták. Így például a szuperkritikus etán oldószer használatát jelentős (3x) reakciósebesség növekedéshez vezetett; ezzel szemben a sc-CO₂ alkalmazlannak bizonyult (CO₂ → CO). Ismeretes, hogy a pefluoroalkánok a H₂ gázt jól oldják, könnyen diszpergálhatók, inerte és szerves oldószerekkel többnyire nem elegyednek. Elképzelhetőnek tartja-e, hogy egy négyfázisú gáz-folyadék-folyadék-szilárd (H₂-perfluorometilciklohexán-toluol(ecetsav)-Cd@Pt/Al₂O₃) heterogén katalitikus rendszer a szuperkritikus etán esetén tapasztalathoz hasonlóan reakciósebesség növekedést okozzon például a piroszőlősav-etilészter (EtPy) Orito reakciójában? Vagy talán a perfluorometilciklohexán (CF₃C₆F₁₁) helyett a folyékony halmazállapotú *n*-C₈F₁₇CH₂CH₂CH₃ szerves-fluoros amfifil is jó hidrogén közvetítő oldószer lehet?

Szóllósi György MTA doktori értekezésében bemutatott új tudományos eredményei elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt fontosak. Tudományos teljesítménye maximálisan megfelel az akadémiai fokozathoz kapcsolódó elvárásoknak, amit tudománymetria adatai egyértelműen bizonyítanak. Összes közleményeinek száma (2017.03.23): 111; összesített impakt faktora: 262; független hivatkozások száma: 2041. Közleményeivel hozzájárul az aszimmetriás heterogén katalízis új kutatási területeinek kijelöléséhez itthon és külföldön egyaránt.

Mindezek alapján javaslom Szóllósi György „ENANTIOSZELEKTÍV HIDROGÉNEZÉS CINKONA ALKALOIDOKKAL MÓDOSÍTOTT NEMESFÉM-KATALIZÁTOROKKAL” című akadémiai doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását és – sikeres védelem után – számára az MTA doktora fokozat odaítélését.

Budapest, 2018. március 16.



Rábai József
az MTA doktora