

## POKROKY ASYMETRICKÉ KATALÝZY V OBLASTI ENANTIOSELEKTIVNÍCH HYDROGENACÍ

LUKÁŠ BARTEK, PETR KLUSOŇ a LIBOR ČERVENÝ

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 6, 166 28 Praha 6  
libor.cerveny@vscht.cz

Došlo 5.2.04, přijato 26.5.04.

Klíčová slova: asymetrická katalýza, enantioselektivní hydrogenace, chirální komplexy, imobilizace, heterogenizace

### Obsah

1. Úvod
2. Heterogenní katalytické systémy
  - 2.1. Modifikované niklové katalyzátory
  - 2.2. Modifikované platinové kovy
3. Homogenní hydrogenační katalyzátory
  - 3.1. Ru-BINAP
  - 3.2. Imobilizace komplexů BINAP na anorganických nosičích
  - 3.3. Zakotvení katalyzátorů Ru-BINAP s využitím polymerních materiálů
  - 3.4. Imobilizace pomocí heteropolykyselin
4. Závěr

### Úvod

Chiralita hraje velmi důležitou roli ve většině biologických systémů. Řada fyziologických jevů spočívá ve schopnosti molekuly či receptoru rozlišit mezi jednotlivými optickými isomery interagující sloučeniny. Formy jedné a téže látky, lišící se pouze optickou otáčivostí, mohou mít často jinou vůni a chuť, mnohem podstatnějším jevem je ovšem to, že mohou mít zcela opačné účinky v případě jejich použití ve formě léčiva. Obecně známým příkladem z této oblasti je *causa* účinné látky Thalidomidu<sup>1</sup>. Jeho podávání v podobě léku Contergan vyvolalo v šedesátých letech minulého století aféru, která svou závažností přiměla odborníky a vědce z akademické i průmyslové sféry zaměřit značné úsilí na výzkum a vývoj metod syntézy a separace opticky čistých sloučenin. Thalidomid byl distribuován ve formě racemické směsi, přičemž jeden z jeho optických isomerů (*R*) je účinným sedativem, zatímco isomer (*S*) je nebezpečným teratogenem. Podávání tohoto léčiva těhotným ženám způsobilo u řady narozených dětí malformace a defekty. I přes obrovské pokroky, které byly

v oblasti stereoselektivních syntéz a katalýzy učiněny, ještě počátkem 90. let 20. století bylo 90 % syntetických léčiv podáváno ve formě racemátů<sup>2</sup>.

Syntéza látek obsahujících více center chiralit vyžaduje stereoselektivní reakce v jednotlivých reakčních stupních. Syntéza může vycházet buď z opticky aktivního materiálu (chirálního synthonu), nebo z racemátu či z látek achirálních (opticky neaktivních). Asymetrická katalýza ve snaze o získání opticky čistých látek vykazuje výrazné přednosti. Především je to vícenásobné enantiozložení reaktantu na jediném chirálním aktivním centru, kdy se vytvoří velké množství chirálního produktu za použití malého množství katalyzátoru jako zdroje chiralit. U heterogenních či heterogenizovaných enantioselektivních katalyzátorů je výhodou ještě snadná separace katalyzátoru z reakční směsi. Enantioselektivní katalýza je v současnosti velmi dynamicky se rozvíjející oblastí chemie. To potvrzuje i udělení Nobelovy ceny za chemii v roce 2001 za dosažené výsledky právě v oblasti výzkumu asymetrické katalýzy<sup>3</sup>.

### 2. Heterogenní katalytické systémy

Prvním z příkladů použití heterogenního enantioselektivního katalyzátoru byl již roku 1922 oxid zinečnatý na chirálním nosiči – fruktose. Tehdy na něm Erlenmayer<sup>4</sup> testoval adici bromu na kyselinu skořicovou s překvapující enantioselektivitou (ee 50 %). Jedním z dalších průkopnických pokusů o přípravu chirálního katalyzátoru bylo palladium nanosené na hedvábném vlákne. Akabori a spol.<sup>5</sup> s tímto katalyzátorem dosáhli v roce 1956 při hydrogenaci derivátů oxazolinu enantioselektivity až 66 %.

Znáмым a od poloviny 60. let intenzivně zkoumaným přístupem k heterogenní asymetrické katalýze je modifikace kovových hydrogenačních katalyzátorů. Tato oblast asymetrické katalýzy využívá klasické heterogenní katalyzátory s dobrou aktivitou pro příslušné reakce, které se modifikují malými organickými chirálními molekulami. Tento přístup se jeví jako velmi flexibilní, jelikož je k dispozici velké množství různých typů strukturně dobře definovaných modifikátorů. Modifikátory se mohou přidávat ke katalyzátoru nebo přímo do reakční směsi. Mezi nejznámější systémy, jejichž vývoji a výzkumu byla v posledních desetiletích věnována pozornost, patří niklové katalyzátory modifikované kyselinou vinnou a platinové kovy modifikované cinchoninovými alkaloidy.

#### 2.1.1. Modifikované niklové katalyzátory

Od dob počátků výzkumu chirálně modifikovaných niklových katalyzátorů bylo shromážděno a publikováno

značné množství výsledků enantioselektivních hydrogenací  $\beta$ -ketoesterů, především methyl-acetoacetátu na niklových katalyzátorech modifikovaných opticky čistým isomerem kyseliny vinné<sup>6</sup>. Modifikace katalyzátoru je vysoce specifická vůči substrátu, což způsobuje, že daný katalyzátor modifikovaný specifickým chirálním modifikátorem je selektivní pouze v úzkém okruhu substrátů. Nejvyšších optických výtěžků bylo dosaženo při hydrogenacích  $\beta$ -ketoesterů,  $\beta$ -diketonů a alkyl(methyl)ketonů<sup>7</sup>.

Objev katalytického systému Ni/kyselina vinná/NaBr, znamenal velký průlom v oblasti asymetrické katalýzy. S použitím takto modifikovaného katalyzátoru byly již v roce 1962 Izumihio skupinou hydrogenovány  $\beta$ -ketoestery s 89% optickým výtěžkem<sup>8</sup>. Bylo prokázáno, že kyselina vinná je optimálním modifikátorem, při použití  $\alpha$ -aminokyseliny a  $\alpha$ -hydroxykyseliny nebylo dosaženo uspokojivých výsledků (obr. 1).

Modifikace niklových katalyzátorů je stupeň velmi citlivý na řadu faktorů, jako např. teplotu, pH modifikačního roztoku, dobu modifikace, koncentraci modifikátoru a komodifikátoru<sup>10</sup>. Bylo zjištěno, že klasická modifikace niklového katalyzátoru je korozivní proces, při kterém se nikl vyluhuje do modifikačního roztoku. Modifikaci katalyzátoru lze provádět různým způsobem a podmínky modifikace musí být optimalizovány pro každý typ katalyzátoru. Předmětem výzkumu byly prakticky všechny typy niklových katalyzátorů počínaje Raney niklem<sup>11-13</sup> až po nosičové niklové katalyzátory<sup>14-16</sup>. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s Raney niklem modifikovaným kyselinou vinnou za působení ultrazvuku<sup>17,18</sup>. Takto připravený katalyzátor vykazoval vysokou aktivitu a zároveň vysokou enantioselektivitu (98 %) jak při hydrogenaci  $\beta$ -ketoesterů, tak i  $\beta$ -diketonů. Poměrně novým způsobem modifikace niklových katalyzátorů je modifikace *in situ*. Tyto modifikace jsou hlavní metodou pro enantioselektivní hydrogenace za použití cinchoninem modifikovaného platinového nebo palladiového katalyzátoru.

O modifikacích *in situ* v systémech s niklovými katalyzátory bylo zveřejněno pouze několik studií. V práci Osawy a spol.<sup>19</sup> byl použit při modifikacích *in situ* jako zdroj katalyzátoru jemný niklový prášek. Přidávkem kyseliny vinné a NaBr do reakčního prostředí bylo dosaženo 80% enantioselektivity při hydrogenacích methyl-acetoacetátu. Harada a spol.<sup>20,21</sup> uvádějí, že niklový prášek modifikovaný *in situ* malým množstvím roztoku kyseliny vinné, NaBr a kyseliny octové lze použít opakovaně. Po deseti opakovaných použití tohoto katalyzátoru v hydrogenační reakci nebyl zaznamenán výraznější pokles v selektivitě a při dalších opakováních byl obdržen stabilní optický výtěžek 89 %. Katalyzátor byl mezi hydrogenacemi pouze promyt rozpouštědlem bez další modifikace. Katalyzátor byl použit opakovaně ve třiceti reakčních cyklech bez výraznějších změn v enantioselektivitě. Při tomto způsobu modifikace nenastávají korozivní změny niklového katalyzátoru, které ve velké míře přispívají k dezaktivaci a nestabilní adsorpci modifikátoru na povrchu niklu. Modifikace *in situ* představuje velmi slibný postup přípravy enantioselektivních heterogenních katalyzátorů s poměrně vysokou enantioselektivitou a s možností opakovatelného použití. Ačkoliv modifikované niklové katalyzátory nejsou aplikovány v průmyslovém měřítku, byly s úspěchem použity v řadě malotonažních hydrogenací chemických specialit. Jedním z příkladů je několikastupňová syntéza isomerů sexuálního feromonu pilatky borovicové<sup>22</sup>, která byla zjednodušena hydrogenací 2-methyl-3-oxobutanoátu katalyzovanou Raney niklem modifikovaným kyselinou vinnou a NaBr. Shodný katalytický systém byl využit pro syntézu biologicky aktivních 3-hydroxykyselin C10–C16 z odpovídajících ketoesterů<sup>23</sup> s optickou čistotou 83–87 %, která se dále zvyšuje krystalizací až na 99 %. Modifikovaný Raney Ni je rovněž účinným katalyzátorem pro asymetrickou hydrogenaci methyl-3-oxo-tetradekanoátu při syntéze tetrahydrolipstatinu<sup>24</sup>, pankreatického inhibitoru lipas. Při syntéze je dosahováno 100% výtěžků s 90–92% enantioselektivitou.

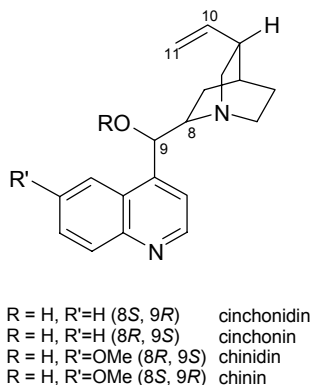
Modifikátor				Substráty		
				 R = alkyl (alk.), cykloalkyl R <sub>1</sub> = alk. ee 84-98,6%	 R = alk. ee 85-91%	 R = alk. ee 63-85%
X	Y	Z	ee (%)	 R = alk. ee 67-71%	 R = alk. ee 68-70%	 R = alk. ee 17-44%
OH	OH	COOH	83			
OH	H/OR	COOH	61-65			
OR	OR	COOH	0-8			
OH	OH	H/Me	0-1			

Obr. 1. Vliv struktury modifikátoru niklových katalyzátorů a substrátu na enantioselektivitu hydrogenací sloučenin s karbonylovou skupinou<sup>9</sup>

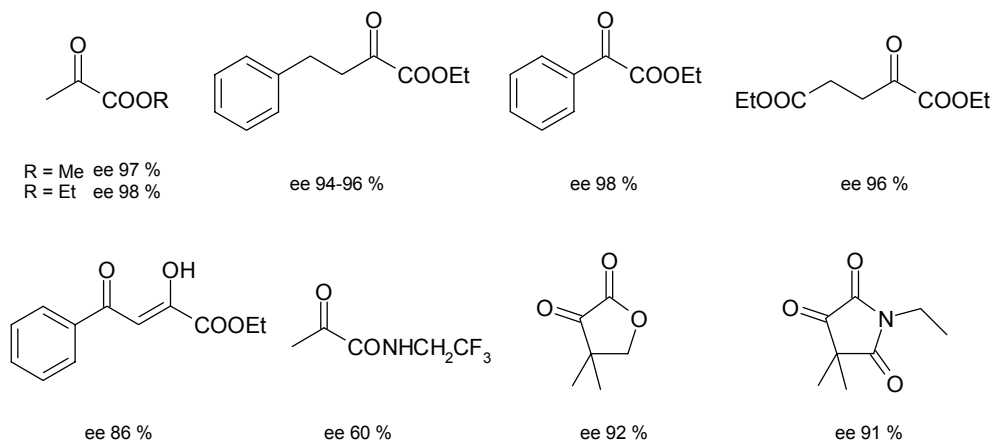
## 2.2. Modifikované platinové kovy

Orito a spol.<sup>25</sup> publikovali v roce 1979 první studii o aplikaci nosičového platinového katalyzátoru modifikovaného chininovými alkaloidy při enantioselektivních hydrogenacích  $\alpha$ -ketoesterů. Ve výzkumu tohoto katalytického systému bylo do současnosti dosaženo značných pokroků. Byly testovány různé kovy platinové řady a rovněž různé druhy modifikátorů<sup>26–28</sup>. Z hlediska aktivity je nejvhodnějším kovem platina, méně pak palladium, rhodium a iridium<sup>29</sup>. Ruthenium a nikl jsou v tomto ohledu neaktivní. Prakticky vždy se používají kovy nanesené na tuhé nosičích<sup>30</sup> (alumina, silika, aktivní uhlí). Nedávno byly také jako nosiče použity zeolity<sup>31</sup>. Nejlepšími modifikátory z chininových alkaloidů jsou cinchonidin a jeho enantiomer cinchonin<sup>32</sup> (obr. 2).

Předmětem výzkumu katalytických vlastností modifikovaných platinových katalyzátorů byla řada substrátů.  $\alpha$ -Ketoestery jako ethyl- nebo methylpyruvát však představují bezesporu substráty s nejvyššími optickými výtěžky<sup>34</sup> (obr. 3). Velká pozornost byla rovněž věnována



Obr. 2. Struktura modifikátorů platinových katalyzátorů na bázi cinchonidinových alkaloidů<sup>33</sup>



Obr. 3. Substráty hydrogenované za použití platinových katalyzátorů modifikovaných cinchonidinovými alkaloidy<sup>34</sup>

modifikačnímu postupu. Byla testována řada modifikačních strategií (použití koloidní platiny<sup>35</sup>, ultrazvuku<sup>36</sup>, směsí rozpouštědel<sup>37</sup>, kyselých či bazických aditiv<sup>38</sup>) za účelem zvýšení enantioselektivity.

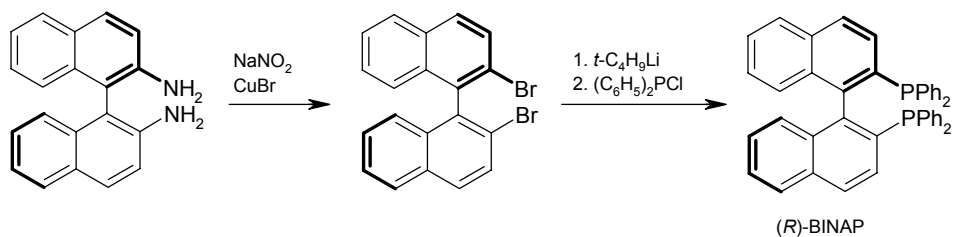
Za použití platinových a palladiových katalyzátorů modifikovaných cinchonidem a cinchoninem byly v provozním měřítku syntetizovány dva možné meziprodukty pro syntézu vazodilatancia benazeprilu, inhibitoru enzymu konvertujícího angiotensin, methylester (*R*)-4-fenyl-2-hydroxybutanové kyseliny a  $\alpha$ -chlorobenzazepinon<sup>39</sup>. Nevýhodou tohoto katalytického systému je, že vysokých selektivit je dosaženo pouze za použití platiny jako katalytického kovu, cinchonidinových alkaloidů jako modifikátorů a  $\alpha$ -ketoesterů jako substrátů.

## 3. Homogenní hydrogenační katalyzátory

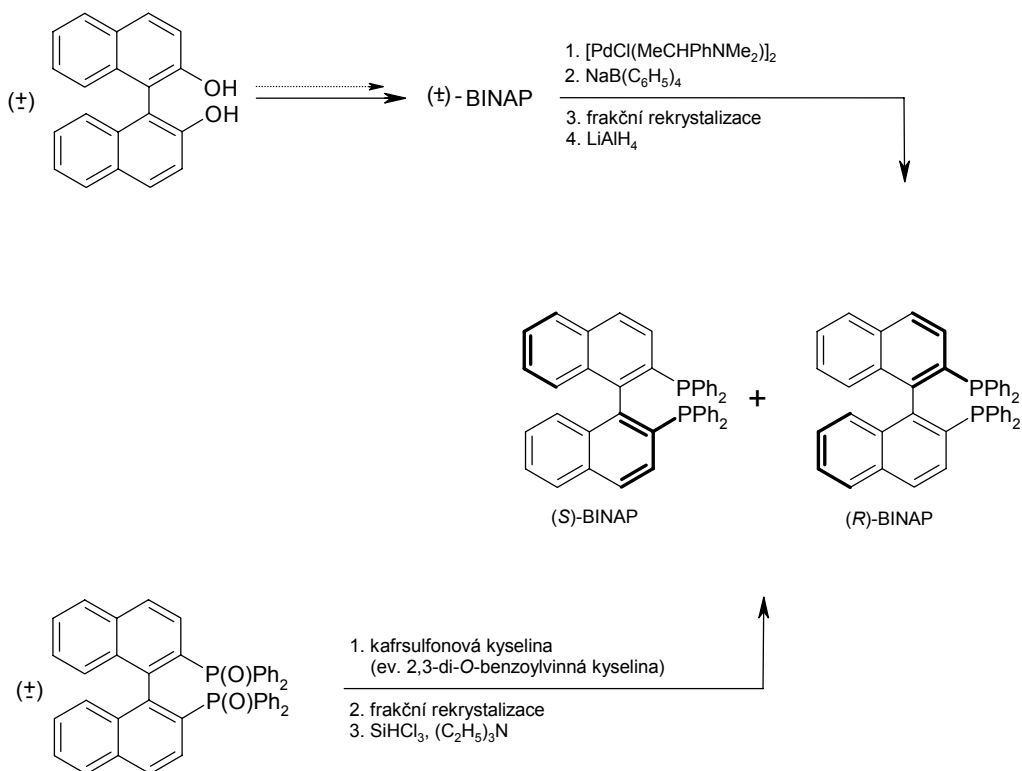
V řadě asymetrických hydrogenací poskytují homogenní katalyzátory při použití výborné optické výtěžky a mají vysokou aktivitu za relativně mírných podmínek reakce. V roce 1974 byl skupinou profesora Noyoriho na univerzitě v Nagoyi vyvinut chirální ligand BINAP (2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl)<sup>40</sup>, jehož použití v komplexech rhodia a ruthenia znamenalo zásadní převrat v oblasti asymetrických hydrogenací. Syntéza ligandu BINAP byla nad očekávání složitá, neboť na první pohled přímá syntetická cesta vycházející z 2,2'-diamino-1,1'-binaftylu vykazovala řadu stupňů náchylných k racemizaci meziproduktů<sup>41</sup> (obr. 4a). Opticky čistý BINAP se stal běžněji dostupným po objevení postupů založených na optickém rozlišení<sup>42–44</sup> (obr. 4b).

Použití v komplexu s rhodiumem se axiálně chirální BINAP dočkal až po roce 1980. Prvních významnějších výsledků bylo dosaženo při použití komplexu BINAP-Rh v syntéze mentholu z myrcenu<sup>45</sup>. V isomerizačním stupni geranyldiethylaminu ve smyslu tvorby (*R*)-citronellal enaminu, bylo dosaženo enantioselektivity 96–99 %, což představovalo výrazně lepší alternativu než získávání dané látky z přírodního růžového oleje (ee 80 %).

## a) Stereoselektivní syntéza



## b) Optické rozlišení

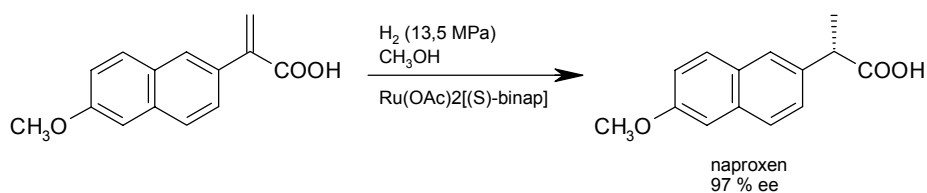
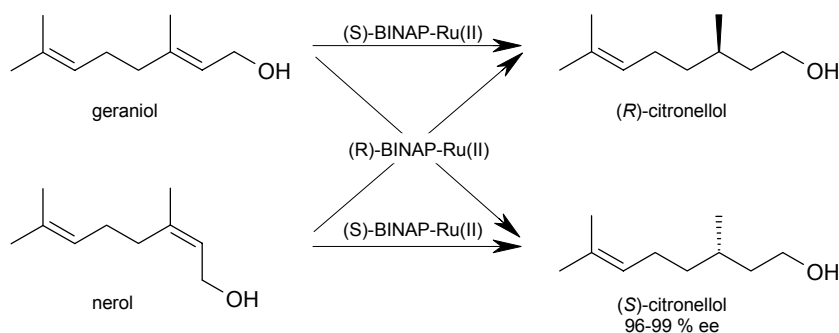
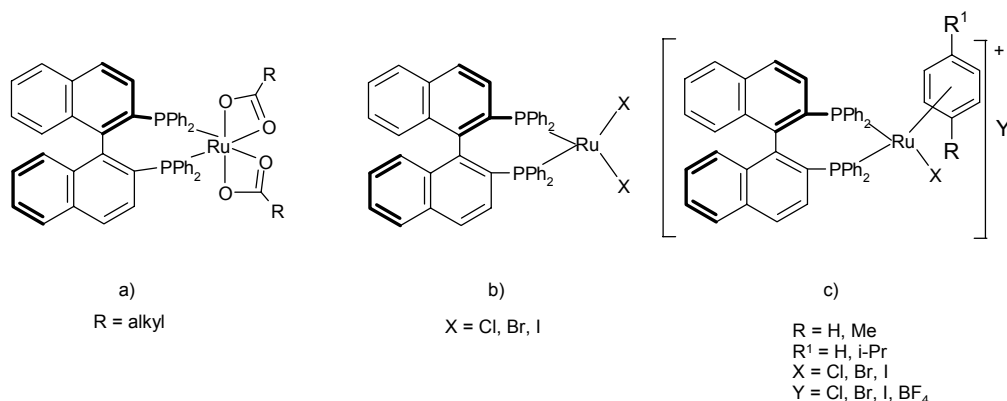


Obr. 4. Způsoby přípravy chirálního ligandu BINAP

## 3.1. Ru-BINAP

Velký přelom v oblasti homogenních asymetrických hydrogenací znamenal objevení katalytických vlastností ligandu BINAP v komplexech ruthenia<sup>46</sup>. Ru(II) komplexy dikarboxylátu BINAP (cit.<sup>47,48</sup>) jsou velmi účinným katalyzátorem hydrogenací funkcionalizovaných alkenů. Byly s úspěchem použity i u řady substrátů ze skupiny  $\alpha,\beta$ -nenasycených karboxylových kyselin. Nejvýznamnějším příkladem aplikace v této třídě je hydrogenační stupeň při syntéze antiflogistika naproxenu<sup>49</sup>, při němž je se 100% výtěžkem získáván naproxen s enantioselektivitou 97 % (obr. 5).

Hydrogenace enamidů s vysokou enantioselektivitou vytváří podmínky k účinné asymetrické syntéze isochinolinových alkaloidů<sup>50</sup>. Hydrogenační stupeň syntézy tetrahydropapaverinu vykazuje při použití komplexu  $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\text{-BINAP}$  optický výtěžek převyšující 99,5 %, což usnadňuje syntézu opticky čistých derivátů tetrahydropapaverinu tetrochinolu, norretikulinu, laudanosinu a salsolidinu, jejichž syntézy<sup>51</sup> mají optické výtěžky v rozmezí 96–99,5 %. Stupeň asymetrické hydrogenace při syntéze isochinolinových alkaloidů poskytuje přímou cestu k přípravě opticky čistých opioidů, morfinu, kodeinu a dalších farmaceuticky významných analgetik a antitusik. Hydrogenace 2-(acylamino)skořicové kyseliny či  $\beta$ -(acyl-

Obr. 5. Hydrogenační stupeň syntézy naproxenu<sup>49</sup>Obr. 6. Hydrogenace geraniolu a nerolu ve smyslu tvorby (*R*) a (*S*)-citronelloluObr. 7. Formy komplexních katalyzátorů Ru-BINAP pro hydrogenaci: I. olefinů a)  $[\text{Ru}(\text{OCOR})_2(\text{binap})]$ ; II. karbonylových sloučenin b)  $[\text{RuX}_2(\text{binap})]$ , c)  $[\text{RuX}(\text{aren})(\text{binap})]\text{Y}$ 

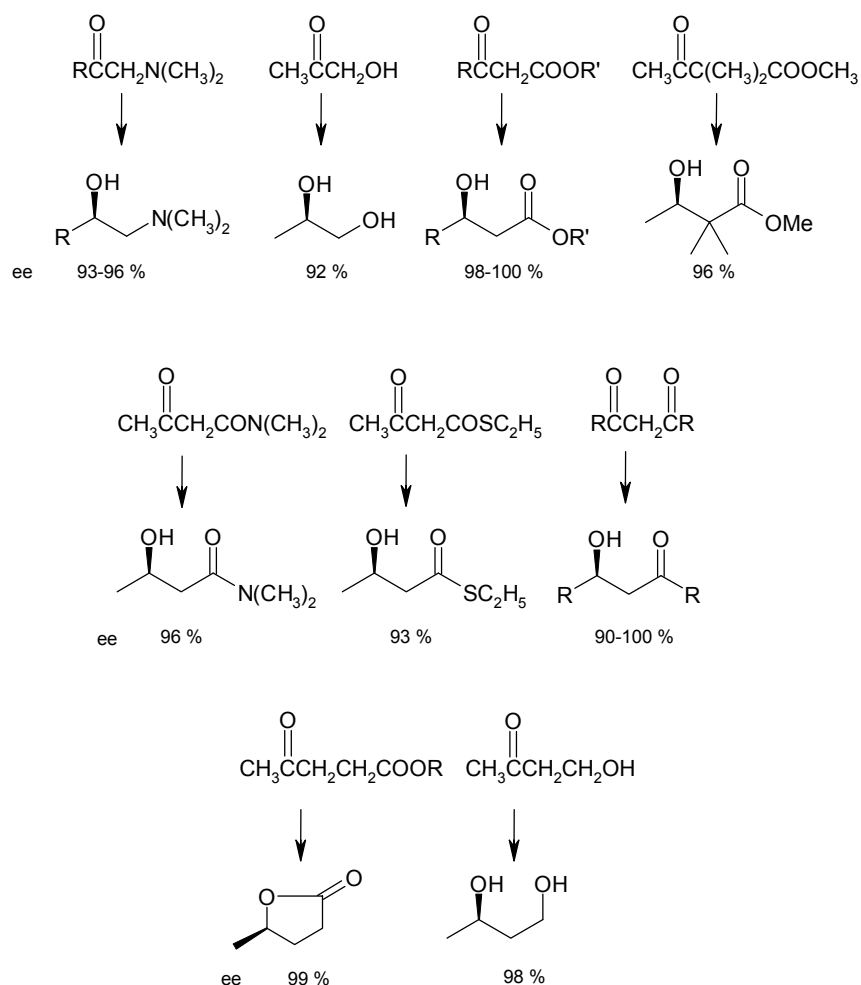
amino)akrylové kyseliny vede k získání  $\alpha$ - či  $\beta$ -amino-kyselin s vysokou enantioselektivitou<sup>52</sup> (ee 96–100 %). Z oblasti chemických specialit je významná hydrogenace vonných látek geraniolu a nerolu<sup>53</sup>, která vede k získání jednotlivých optických isomerů citronellolu (obr. 6).

Vřazení asymetrického hydrogenačního stupně za použití dikarboxylátového katalyzátoru Ru-BINAP je významným krokem při syntéze  $\alpha$ -tokoferolu<sup>54</sup>, intermediátů karbapenových antibiotik<sup>55</sup> či stavebních bloků prostaglandinů<sup>56</sup>.

Dikarboxylátové komplexy Ru-BINAP, které jsou vysoce účinné při hydrogenacích široké škály sloučenin obsahujících C=C vazbu, jsou neefektivní při hydrogenacích  $\beta$ -ketoesterů. Reaktivita v prostředí polárního roz-

pouštědla je nízká a enantioselektivita velmi nedostačující. Karboxylátové ligandy rutheniového komplexu mohou být v prostředí silné kyseliny zaměněny za jiné anionty. Komplexy obsahující halogen s empirickým vzorcem  $[\text{RuX}_2(\text{binap})]$  ( $X = \text{Cl, Br, I}$ ) lze připravit<sup>57</sup> smícháním  $[\text{Ru}(\text{OCOR})_2(\text{binap})]$  s HX nebo  $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$  v molárním poměru 1:2. Syntézou vycházející z komerčně dostupných prekurzorů  $[\text{RuCl}_2(\text{benzen})_2]$  či  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})_2]$  a ligandu BINAP v dimethylformamidu při 373 K lze připravit kationtové komplexy<sup>58</sup> se strukturálním vzorcem  $[\text{RuX}(\text{aren})(\text{binap})]\text{Y}$  ( $X = \text{halogen}$ ,  $Y = \text{halogen}$  nebo  $\text{BF}_4$ ). Oba typy komplexů obsahující halogeny jsou vynikajícími katalyzátory hydrogenací sloučenin s karbonylovou funkcí (obr. 7).

Komplexy Ru-BINAP obsahující halogeny jsou účinnými katalyzátory hydrogenací sloučenin s keto skupinou

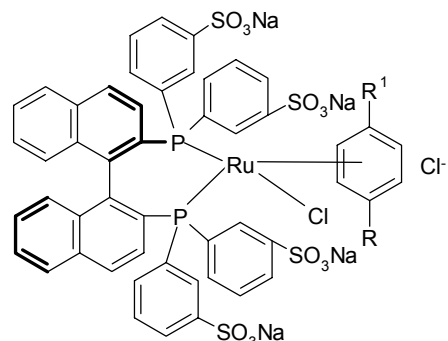
Obr. 8. Substráty s karbonylovou skupinou v  $\beta$  či  $\gamma$  poloze hydrogenované za použití katalyzátorů Ru-BINAP

jak v  $\beta$ -, tak v  $\gamma$ - poloze vůči karboxylové skupině či jejímu derivátu<sup>59</sup>. Optické výtěžky se prakticky u všech hydrogenací  $\beta$ -ketosloučenin pohybovaly v oblasti nad 90 % ve smyslu tvorby příslušných  $\beta$ -hydroxysloučenin. Hydrogenace  $\gamma$ -ketoesterů a  $\gamma$ -ketoalkoholů probíhala za tvorby příslušných  $\gamma$ -laktonů či 1,3-diolů s enantioselektivitou překračující 98 % (obr. 8).

### 3.2. Imobilizace BINAP komplexů na anorganických nosičích

Mimořádné katalytické vlastnosti homogenních komplexů Ru-BINAP vedly ke snaze tyto vysoce selektivní a aktivní katalyzátory imobilizovat. Při zachování jejich selektivity a aktivity by totiž představovaly ideální katalyzátor, spojující přednosti homogenní katalýzy s provozními výhodami heterogenních katalyzátorů. Jedním z prvních pokusů bylo zachycení ve vodě rozpustného komplexu  $[\text{RuCl}(\text{binap}(\text{SO}_3\text{Na})_4)(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{Cl}$  (obr. 9) ve formě tenkého filmu vodného roztoku na matrici tvořené

kuličkami hydrofilního porézního skla<sup>60</sup>. Takto zachycený katalyzátor byl schopen velmi účinně katalyzovat hydrogenaci intermediátu naproxenu ve dvoufázovém reakčním prostředí voda/ethylacetát. Zachycené katalyzátory projevily vysokou aktivitu vůči neimobilizovaným sulfono-

Obr. 9. Ve vodě rozpustný komplex  $[\text{RuCl}(\text{aren})(\text{binap}(\text{SO}_3\text{Na})_4)]\text{Cl}$  ( $\text{R}, \text{R}_1 = \text{H}, \text{alkyl}$ )

vaným komplexům BINAP díky zvětšení mezifázového rozhraní, bylo s nimi však dosaženo poměrně nízké enantioselektivity 70 %. Tento způsob zachycení imobilizované vodné fáze byl později vylepšen záměnou nanášení ethylenglykolového filmu s rozpuštěným  $[\text{RuCl}(\text{binap})(\text{SO}_3\text{Na})_4](\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}$ . Komplex zachycený v imobilizované kapalně fázi vykazoval velmi dobrou enantioselektivitu 96 %, aktivitu srovnatelnou s katalyzátorem s nanesenou vodnou fází. Nepatrné množství ruthenia vyloučeného do reakční směsi prokázalo, že systém je opravdu heterogenní<sup>61</sup>.

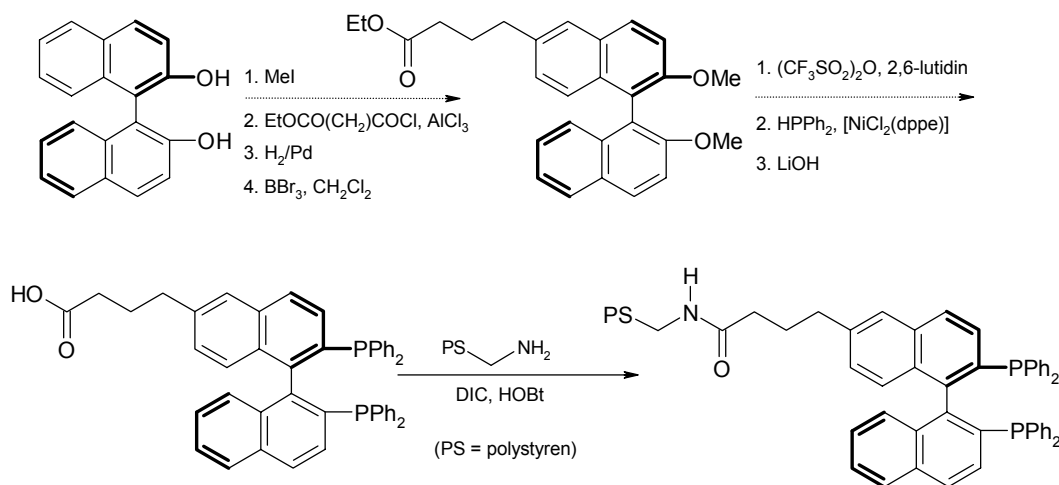
Další cestou k získání heterogenního katalyzátoru na bázi komplexu Ru-BINAP a anorganického nosiče bylo použití vnějšího povrchu zeolitů jako efektivní matrice. Jacobs a spol.<sup>62</sup> využil elektrostatických interakcí kyselého  $\beta$ -zeolitu s komplexem  $[\text{RuCl}((R)\text{-binap})(p\text{-cymen})]\text{Cl}$ . Takto zachycený komplex katalyzoval hydrogenaci methylacetoacetátu s enantioselektivitou 95 %.

Podobným způsobem se Jacobs a spol.<sup>63</sup> pokusil zachytit sulfonovaný komplex Ru-BINAP na vrstevnatých hydroxidech iontovou výměnou. Takto připravený katalyzátor byl použit při hydrogenaci geraniolu s dobrým optickým výtěžkem.

### 3.3. Zakotvení katalyzátorů Ru-BINAP s využitím polymerních materiálů

Jedním ze způsobů imobilizace komplexů Ru-BINAP je zachycení v řadě typů polymerních membrán. V roce 1996 Vankelecom a spol.<sup>64</sup> zakotvili  $[\text{RuCl}((R)\text{-binap})(p\text{-cymen})]\text{Cl}$  v elastomerním typu poly(dimethylsiloxanové) (PDMS) membrány. Komplex zachycený v této membráně byl testován při hydrogenaci methylacetoacetátu s enantioselektivitou 70 %. Lepších výsledků bylo posléze dosaženo přidávkou 4-methylbenzensulfonové kyseliny do membrány jako zdroje Brønstedovských kyselých center<sup>65</sup>. S takto modifikovanou membránou bylo zaznamenáno zvýšení ee na 92 %.

V roce 1998 Bayston a spol.<sup>66</sup> zakotvili ligand BINAP



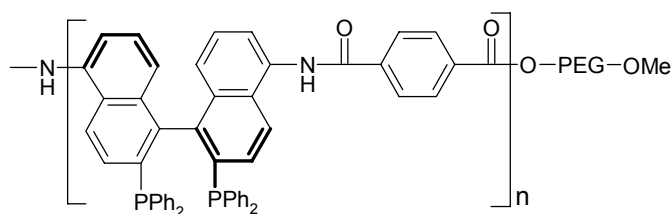
Obr. 10. Imobilizace komplexu Ru-BINAP na povrchově funkcionalizovaném polystyrenu

kovalentní vazbou na povrchově funkcionalizovaném polystyrenu (obr. 10). Několikastupňová syntéza ligandů opatřeného spojkou (spacerem) umožnila připravit katalyzátor, který byl schopen hydrogenovat  $\beta$ -ketoestery se 100% konverzí a enantioselektivitou až 90 %. Při testování opakovatelnosti použití takto heterogenizovaného katalyzátoru bylo prokázáno, že jeho aktivita i selektivita zůstávají i po několika opakovaných použití v hydrogenaci vysoké.

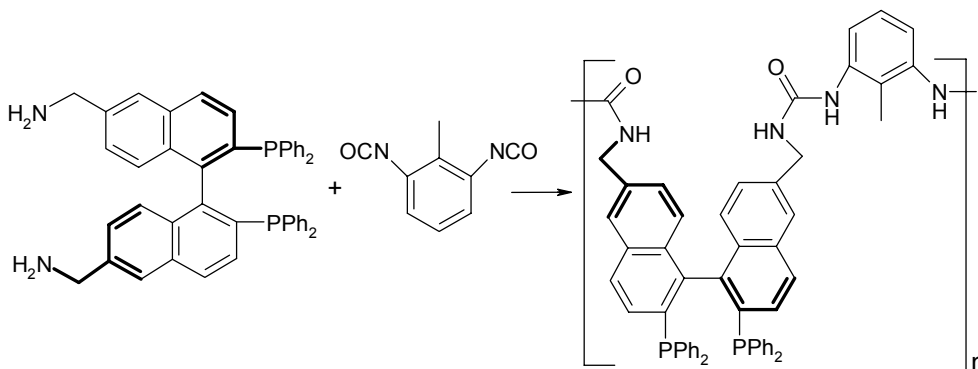
S použitím směsi rozpouštědel propan-2-olu a DMF dosáhl Noyorim a spol.<sup>67</sup> lepšího přenosu hmoty ve zbotnalém polymeru a tedy i vyšší aktivity i po několika použití. Hydrogenace 1-acetylnaftalenu a  $\beta$ -iononu poskytovaly i po 11 opakovaných použití 100% konverzi s ee 97 % pro první substrát a ee 80 % pro druhý.

Strategie zabudování ligandů BINAP do polymerního řetězce byla s úspěchem použita při postupu vycházejícím z kopolymerace 5,5'-diamino-(*R*)-BINAP, (*S,S*)-pentan-2,4-diolu a chloridu kyseliny tereftalové<sup>68</sup>. Po následné komplexaci s prekurzorem ruthenia byl tento katalyzátor použit v hydrogenačním stupni syntézy naproxenu s konverzí až 95 % a optickým výtěžkem 90 %. Podobným postupem vycházejícím z ligandu 5,5'-diamino-(*R*)-BINAP byl připraven rozpustný dendrimer<sup>69</sup>, který jako katalyzátor po komplexaci s rutheniem měl enantioselektivitu 92,8 % v hydrogenačním stupni syntézy ibuprofenu. Po vysrážení katalyzátoru z reakční směsi methanolem měly recyklovány katalyzátor polyester-Ru-BINAP i dendrimerní Ru-BINAP stejné aktivity i optické výtěžky při opakovaném použití. Přímá polykondenzace 5,5'-diamino-(*R*)-BINAP, chloridu kyseliny tereftalové a monomethyl esteru polyethylenglykolu vedla k syntéze řetězce<sup>70</sup> schopného po komplexaci s prekurzorem ruthenia katalyzovat hydrogenace 2-arylakrylových kyselin v methanolu s optickým výtěžkem až 90 %. Imobilizovaný katalyzátor vykazoval hodnoty enantioselektivity při nižší teplotě a vyšším tlaku než jeho homogenní protějšek (obr. 11).

Podobným způsobem připravený katalyzátor, při jehož přípravě je ovšem použit polyethylenglykol,



Obr. 11. Ligand BINAP zabudovaný v řetězci MeO-PEG



Obr. 12. (6,6'-bis(aminomethyl)BINAP) v polyurethanovém řetězci

vede k syntéze řady ve vodě rozpustných katalyzátorů PEG-BINAP<sup>71</sup>, které byly s úspěchem testovány v řadě dvoufázových hydrogenačních systémů.

Snaha o zakotvení ligandu BINAP do více či méně rigidního polymerního řetězce vedla k přípravě řady dalších polymerně vázaných ligandů koordinovaných s atomem rhodia (poly(BINAP) Rh)<sup>72</sup> použitých při hydrogenacích derivátů dehydroaminokyselin. Mezi další funkční systémy patří skupinou profesora Noyoriho vyvinutý katalyzátor poly(BINAP)/DPEN/Ru<sup>73</sup> aktivní při hydrogenacích aryl(methyl)ketonů (ee 84 %). Za zmínku rovněž stojí bifunkční polymerní ligand<sup>74</sup> BINOL-BINAP (BINOL - 1,1'-binaftyl-2,2'-diol), který byl po koordinaci s [RuCl<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)<sub>2</sub>] použit při hydrogenaci acetofenonu s optickým výtěžkem 84 % jednotlivých optických isomerů 1-fenylethanolu.

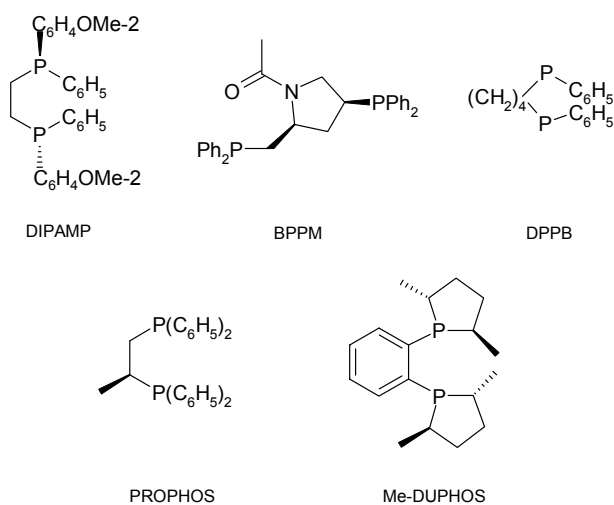
Lemaire a spol.<sup>75</sup> efektivně imobilizovali ligand (6,6'-bis(aminomethyl)-BINAP) reakcí s diisokyanátem za vzniku polyurethanových řetězců. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s komplexem poly-NAP-Ru jehož řetězec byl připraven kopolymerací s toluen-2,6-diisokyanátem. S tímto katalyzátorem byl hydrogenován methylacetoacetát se stabilní 99% enantioselektivitou dokonce po čtyřech použitích (obr. 12).

Komplexy imobilizované v polymerech ve většině zmíněných případů projevovaly podobnou aktivitu a selektivitu jako jejich homogenní ekvivalenty<sup>76</sup>. Dá se z toho soudit na poměrně malý vliv struktury polymerního řetězce na katalytické vlastnosti. Dokonce Baystonův ligand vázaný na polystyrenu dokazuje, že i ztráta axiální symetrie nemusí být na úkor enantioselektivity. Ukotvení ligan-

du BINAP v pozicích 5,5' nebo 6,6' v polymerním řetězci poskytuje cestu k přípravě vysoce aktivních a selektivních heterogenizovaných katalyzátorů.

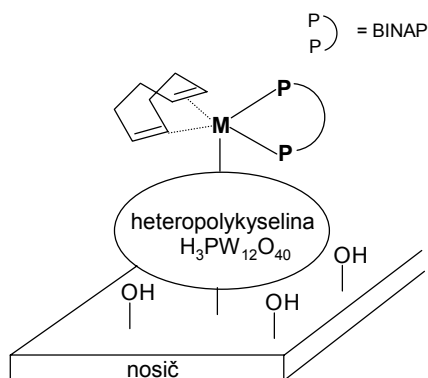
### 3.4. Imobilizace heteropolykyselinami

Překvapující výsledky byly publikovány Augustinem a spol.<sup>77</sup>, kteří se pokusili zakotvit řadu komplexů rhodia a ruthenia na povrchu různých nosičů s použitím heteropolykyselin. Tento koncept lze aplikovat pro homogenní



Obr. 13. Ligandy imobilizované heteropolykyselinami





Obr. 14. Zakotvení komplexu na povrchu nosiče za účasti heteropolykyseliny

katalyzátory obsahující ligandy<sup>76</sup> DIPAMP, BPPM, DPPB, PROPHOS, Me-DUPHOS a BINAP (obr. 13). Jako nosiče byly testovány montmorillonit, aktivní uhlí, alumina či oxid lanthaničitý<sup>78</sup> a heteropolykyseliny jako např.  $H_3PW_{12}O_{40} \cdot nH_2O$  či další polyoxometaláty na bázi P/Mo, Si/W nebo Si/Mo tvořily spojku (spacer) mezi komplexem a povrchem nosiče (obr. 14).

Jednoduchá příprava těchto katalyzátorů zahrnuje postupné smíchání nosiče s roztokem heteropolykyseliny a posléze s komplexem přechodného kovu. Ze žádného z publikovaných systémů se navyluhoval komplex ani po 15 reakčních cyklech<sup>79</sup>. Aktivita i selektivita těchto komplexů se s rostoucím počtem recyklací nemění, po prvním použití oba parametry dokonce výrazně vzrostou.

Interakce povrch-heteropolykyselina a heteropolykyselina-komplex jsou doposud tématem diskuse, neboť jejich pravý charakter nebyl spolehlivě objasněn. Jednou z koncepcí je interakce van der Waalsovými silami či elektronové interakce. V novějších pracích<sup>80</sup> je vazba přechodný kov-heteropolykyselina prezentována jako kovalentní vazba či jako iontová vazba kov-kyslík heteropolykyseliny. Tento postup přípravy heterogenizovaných katalyzátorů představuje velmi slibnou alternativu k synteticky náročným imobilizačním postupům díky jednoduchosti provedení, poměrně nízkým nákladům a výrazně vyšší efektivitě.

#### 4. Závěr

Asymetrické katalyzátory byly testovány již od počátků výzkumu v oblasti stereoselektivních syntéz. Od počátku 60. let bylo o principech asymetrické katalýzy shromážděno obrovské množství dat, a to jak na poli modifikovaných heterogenních katalyzátorů, tak v oblasti homogenních a následně imobilizovaných homogenních katalyzátorů. Tyto dva přístupy, které stojí často zdánlivě proti sobě, nabízejí řadu perspektivních praktických aplikací a rozšiřují tak možnosti syntézy čistých opticky aktivních isomerů. V současnosti se v katalýze prosazují čisté technologie, založené na vývoji vysoce efektivních katalyzátorů

s možností jejich recyklace. Obnovený zájem o homogenní katalýzu a snahy o přenesení jejich předností do systémů se snadnou separací a recyklací může otevřít obrovské možnosti praktického využití. Imobilizace katalyzátorů BINAP dnes představují cestu k získání velmi účinných katalytických systémů s širokou aplikovatelností při hydrogenacích celé řady substrátů významných pro syntézu farmaceutických substancí, vonných a chuťových látek a agrochemikálií. Imobilizace založené na různých principech, počínaje prostým nanášením homogenních katalyzátorů na anorganické nosiče, přes sofistikovanější metody zachycení v kavitách a pórech zeolitů a mezoporézních látek až po synteticky náročné zabudování funkcionalizovaných ligandů kovalentními vazbami v polymerních řetězcích ať už přímo nebo přes vhodné spojky (spacers) našly svoje uplatnění nejen v oblasti enantioselektivních a regioselektivních hydrogenací, ale i při isomeracích, epoxidacích, oxidacích, vzniku vazeb C–C, hydroformylacích, a v řadě dalších reakcí. Nabízí se tak velmi perspektivní cesta k syntézám splňujícím požadavky na vysokou selektivitu, vysoké výtěžky a nízké ekonomické náklady.

Pokud bychom se chtěli pokusit vyjádřit trend a budoucí směřování asymetrické syntézy, nemůžeme se vyhnout pojmu interdisciplinarita. Účelem není připravit více či méně čistou opticky aktivní látku, ale s použitím sofistikovaných syntetických postupů připravit látku, která bude splňovat náročné požadavky medicíny a farmakologie. Příkladem je aplikace isotopově značených sloučenin, připravených za použití katalyzátorů BINAP, jako kontrastních látek v pozitronové emisní tomografii mozku. Dalším poučným příkladem je pokračování kauzy léčiva, které bylo zmíněno na samém začátku tohoto článku – thalidomidu. Léčivo, které způsobilo tragédii mnoha lidem, pomohlo odstartovat dynamický rozvoj celé oblasti asymetrické syntézy, způsobilo, že chemie dnes úzce spolupracuje s medicínou a farmakologií. Vyřešení problému teratogenních a mutagenních účinků tohoto léčiva umožnilo další výzkum jeho farmakologických účinků a thalidomid je dnes úspěšně testovaným lékem při akutní myeloidní leukémii, lepe a celé řadě karcinomů.

#### LITERATURA

1. Von Moos R., Stoly R., Cerny T., Gillessen S.: *Swiss Med. Weekly* 133, 77 (2003).
2. Stinson S. C.: *Chem. Eng. News* 79, 45 (2001).
3. Noyori R.: *Adv. Synth. Catal.* 345, 15 (2003).
4. Baiker A., v knize: *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*. (De Vos D. E., Vankelecom I. F. J., Jacobs P. A., ed.), kap. 7. Wiley, Weinheim 2000.
5. Izumi Y., Imaida M., Fukawa H., Akabori S.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 36, 155 (1963).
6. Osawa T., Harada T., Takayasu O.: *Topics. Catal.* 13, 155 (2000).
7. Kukuła P., Červený L.: *Chem. Listy* 93, 500 (1999).
8. Izumi Y., Imaida M., Fukawa H., Akabori S.: *Bull.*

- Chem. Soc. Jpn. 36, 21 (1963).
9. Studer M., Blaser H. U., Exner Ch.: *Adv. Synth. Catal.* 345, 45 (2003).
  10. Kukula P., Cerveny L.: *J. Mol. Catal., A* 185, 195 (2002).
  11. Bennet A., Christie S., Keane M. A., Peacock R., Webb G.: *Catal. Today* 10, 363 (1991).
  12. López-Martínez A., Keane M. A.: *J. Mol. Catal., A* 153, 257 (2000).
  13. Kukula P., Červený L.: *Appl. Catal., A* 210, 237 (2001).
  14. Keane M. A.: *Langmuir* 13, 41 (1997).
  15. Web G., Wells P. B.: *Catal. Today* 12, 319 (1992).
  16. Osawa T., Mita S., Iwai A., Takayasu O., Hashiba H., Hashimoto S., Harada T., Matura I.: *J. Mol. Catal., A* 157, 207 (2000).
  17. Tai A., Kikukawa T., Sugimura T., Inoue Y., Abe S., Osawa T., Harada T.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 67, 2473 (1994).
  18. Tai A., Kikukawa T., Sugimura T., Inoue Y., Abe S., Osawa T., Harada T.: *Stud. Surf. Sci. Catal.* 75, 2443 (1993).
  19. Osawa T., Ozawa A., Harada T., Takayasu O.: *J. Mol. Catal., A* 154, 271 (2000).
  20. Osawa T., Sakai S., Deguchi K., Harada T., Takayasu O.: *J. Mol. Catal., A* 185, 65 (2002).
  21. Osawa T., Ozaki N., Harada T., Takayasu O.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 75, 2695 (2002).
  22. Tai A., Morimoto M.N., Yoshikawa M., Uehara K., Sugimura T., Kikukawa T.: *Agric. Biol. Chem.* 54, 1753 (1990).
  23. Nakahata M., Imaida M., Ozaki H., Harada T., Tai A.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55, 2186 (1982).
  24. Schmid R., Broger E. A., Cereghetti M., Cramer Y., Foricher J., Lalonde M., Muller R. K., Scalone M., Schoettel G., Zutter U.: *Pure and Appl. Chem.* 68, 131 (1996).
  25. Orito Y., Imai S., Niwa S.: *Nippon Kagaku Kaishi* 8, 1118 (1979).
  26. Blaser H. U., Jalett H. P., Müller M., Studer M.: *Catal. Today* 37, 441 (1997).
  27. Blaser H. U.: *Tetrahedron: Asymmetry* 2, 843 (1991).
  28. Baiker A.: *J. Mol. Catal., A* 115, 473 (1997).
  29. Wehrli J. T., Baiker A., Monti D. M., Blaser H. U.: *J. Mol. Catal.* 61, 207 (1990).
  30. Blaser H. U., Jalett H. P., Monti D. M., Reber J. F., Wehrli J. T.: *Stud. Surf. Sci. Catal.* 41, 153 (1988).
  31. Reschetilowski W., Böhmer U., Wheel J.: *Stud. Surf. Sci. Catal.* 84, 2021 (1994).
  32. Blaser H. U., Jalett H. P., Lottenbach, W., Studer, M.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 12675 (2000).
  33. Margitfalvi J. L., Talas E., Tfirst E.: *Chim. Oggi* 18, 46 (2000).
  34. Bartok M., Balazsik K., Bartok T., Kele Z.: *Catal. Lett.* 87, 235 (2003).
  35. Margitfalvi J. L., Talas E., Yakhyaeva L., Tfirst E., Bertoti I., Toth L.: *Chem. Ind.* 89, 393 (2003).
  36. Toeroek B., Balazsik K., Toeroek M., Felföldi K., Bartok M.: *Catal. Lett.* 81, 55 (2002).
  37. Perosa A., Tundo P., Selva M.: *J. Mol. Catal., A* 180, 169 (2002).
  38. Blaser H. U., Jalett H. P., Wiehl J.: *J. Mol. Catal.* 68, 215 (1991).
  39. Blaser H. U., Jalett H. P., Sedelmeier G.: *Eur. Pat. Appl. EP 206993*; *Chem. Abstr.* 107, 77434 (1986).
  40. Miyashita A., Yasuda A., Takaya H., Toriumi K., Ito T., Souchi T., Noyori R.: *J. Am. Chem. Soc.* 102, 7932 (1980).
  41. Miyashita A., Takaya H., Souchi T., Noyori R.: *Tetrahedron* 40, 1245 (1984).
  42. Brown K. J., Berry M. S., Waterman K. C., Lingelfelter D., Murdoch J. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 106, 4717 (1984).
  43. Takaya H., Mashima K., Koyano K., Yagi M., Kumobayashi H., Taketomi T., Akutagawa S., Noyori R.: *J. Org. Chem.* 51, 629 (1986).
  44. Cai D., Payack J. F., Bender D. R., Hughes D. L., Verhoeven T. R., Reider P. J.: *Org. Synth.* 76, 6 (1998).
  45. Akutagawa S. v knize: *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds* (Collins A. N., Sheldrake G. N., Crosby J., ed.), kap. 16. Wiley, Chichester 1992.
  46. Noyori R., Ohta M., Hsiao Y., Kitamura M., Ohta T., Takaya H.: *J. Am. Chem. Soc.* 108, 7117 (1986).
  47. Kitamura M., Tokunaga M., Noyori R.: *J. Org. Chem.* 57, 4053 (1992).
  48. Takaya H., Ohta T., Inoue S., Tokunaga M., Kitamura M., Noyori R.: *Org. Synth.* 72, 74 (1993).
  49. Akutagawa S.: *Appl. Catal., A* 128, 171 (1995).
  50. Ramos Tombo G. M., Bellus G.: *Angew. Chem.* 103, 1219 (1991).
  51. Ohkuma T., Kitamura M., Noyori R., v knize: *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. vyd. (Ojima I., ed), kap. 1. Wiley-VCH, New York 2000.
  52. Lubell W. D., Kitamura M., Noyori R.: *Tetrahedron: Asymmetry* 2, 543 (1991).
  53. Inoue S., Osada M., Koyano K., Takaya H., Noyori R.: *Chem. Lett.* 7, 1007 (1985).
  54. Inoue S., Takaya H., Tani K., Otsuka S., Sato T.: *J. Am. Chem. Soc.* 112, 4897 (1990).
  55. Kitamura M., Nagai K., Hsiao Y., Noyori R.: *Tetrahedron Lett.* 31, 549 (1990).
  56. Noyori R.: *Chemtech* 22, 360 (1992).
  57. Taber D. F., Silverberg L. J. *Tetrahedron Lett.* 32, 4227 (1991).
  58. Hoke J. B., Hollis L. S., Stern E. W.: *J. Organomet. Chem.* 455, 193 (1993).
  59. Noyori R. v knize: *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, kap 1., Wiley, New York 1994.
  60. Wan K. T., Davis M. E.: *J. Catal.* 152, 25 (1995).
  61. Wan K. T., Davis M. E.: *US. Pat. Appl. US 5935892, A1/19990810* (1999).
  62. Van Brussel W., Renard M., Tas D., Rane V. H., Parton R., Jacobs P. A.: *Int. Pat. Appl. WO 9714500, A1/19970424* (1997).

63. Tas D., Jeanmart D., Parton R. F., Jacobs P. A.: *Stud. Surf. Sci. Catal.* **108**, 493 (1997).
64. Vankelecom I. F. J., Tas D., Parton R. F., Van de Vyver V., Jacobs P. A.: *Angew. Chem.* **35**, 1346 (1996).
65. Tas D., Thoelen C., Vankelecom I. F. J., Jacob P. A.: *Chem. Commun.* **23**, 2323 (1997).
66. Bayston D. J., Fraser J. L., Ashton M. R., Baxter A. D., Polywka M. E. C., Moses E.: *J. Org. Chem.* **63**, 3137 (1998).
67. Ohkuma T., Takeno H., Honda Y., Noyori R.: *Adv. Synth. Catal.* **343**, 369 (2001).
68. Fan Q.-H., Deng G.-J., Lin C.-C., Chan A. S. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 7407 (1999).
69. Fan Q.-H., Chen Y.-M., Chen X.-M., Jiang D.-Z., Xi F., Chan A. S. C.: *Chem. Commun.* **9**, 789 (2000).
70. Fan Q.-H., Ren C.-Y., Yeung C.-H., Hu W.-H., Chan A. S. C.: *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 1241 (2001).
71. Lamouille T., Saluzzo C., Ter Halle R., Le Guyader F., Lemaire M.: *Tetrahedron Lett.* **42**, 663 (2001).
72. Yu H.-B., Hu Q.-S., Pu L.: *Tetrahedron Lett.* **41**, 1681 (2000).
73. Ohkuma T., Doucet H., Pham T., Mikami K., Korenaga T., Terada M., Noyori R.: *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 1086 (1998).
74. Yu H.-B., Hu Q.-S., Pu L.: *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 6500 (2000).
75. Lemaire M., Ter Halle R., Schulz E., Colasson B., Spagnol M., Saluzzo C., Lamouille T.: *Int. Pat. Appl. WO 2000052081, A1/20000908* (2000).
76. Saluzzo C., Lemaire M.: *Adv. Synth. Catal.* **344**, 915 (2002).
77. Augustine R. L., Tanielyan S. K., Anderson S., Gao Y.: *Precious Met.* **24**, 1 (2001).
78. Tanielyan S. K., Augustine R. L.: *Int. Pat. Appl. WO 9964154, A1/19991216* (1999).
79. Vankelecom I. F. J., Jacobs P. A., v knize: *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (De Vos D. E., Vankelecom I. F. J., Jacobs P. A., ed.), kap. 2. Wiley, Weinheim 2000.
80. Augustine R. L., Tanielyan S. K., Mahata N., Gao Y., Zsigmond A., Yang H.: *Appl. Catal., A* **256**, 69 (2003).

**L. Bartek, P. Klusoň, and L. Červený** (*Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Recent Progress in Asymmetric Hydrogenation Catalysis**

Asymmetric catalysis has become an essential part of many processes in the production of chiral fine chemicals. The review summarizes the progress in enantioselective catalysis in recent years. The review is focused on advances in the field of heterogeneous, homogeneous and immobilized enantioselective hydrogenation catalysts. The most promising methods in the research and development of modified metals, Ru-BINAP complexes and immobilization procedures are discussed. Since the beginning of asymmetric catalysis research, many stereoselective syntheses have been put into practice on industrial scale. Heterogeneous and homogeneous approaches used in this field suggest the chances of immobilization as a technique that combines the advantages of both of them. The most useful heterogenisation techniques are presented.

Redakce oznamuje čtenářům,

že v prosincovém čísle 2005 připravuje vydání série článků zaměřených na **nanomateriály a nanotechnologie**. Rukopisy je třeba dodat na adresu redakce nejpozději do konce září 2005.