MODIFIKOVANÉ NIKLOVÉ KATALYZÁTORY A ENANTIOSELEKTIVNÍ HYDROGENACE

PAVEL KUKULA a LIBOR ČERVENÝ

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Došlo dne 24.IX. 1998

Klíčová slova: katalýza, hydrogenace, enantioselektivita, chiralita

Obsah

1. Úvod
2. Enantioselektivní hydrogenace s modifikovaným niklovým katalyzátorem
   - 2.1. Parametry systému ovlivňující katalytickou účinnost
     - **2.1.1.** Katalyzátor
     - 2.1.2. Modifikátor
     - 2.1.3. Příprava katalyzátoru a jeho modifikace
     - 2.1.4. Reakční podmínky
   - 2.2. Adsorpce modifikátoru a substrátu
   - 2.3. Mechanismy enantioselektivních hydrogenací
3. Komerční využití enantioselektivních niklových katalyzátorů
4. Závěr

1. Úvod

Syntéza opticky čistých chirálních sloučenin se v poslední době stává velmi důležitou a nezbytnou součástí chemických postupů především v oblasti výroby farmak, agrochemikálií a vonných a chuťových látek. Výzkum v této oblasti je podporován vzrůstajícím uvědomováním si, že „špatný" enantiomer chirální látky se může v organismu chovat přinejlepším jako balast a přinejhorším jako velmi nebezpečná látka s nežádoucími účinky, které mohou dokonce převážit nad účinky „správného" enantiomeru. Klasický případ z oblasti farmacie je thalidomid[1]. (*R*)-izomer ťhalidomidu je účinné sedativum. Tragickým se však stalo, že lék byl prodáván jako racemát a jak bylo později zjištěno je (*S*)-enantiomer velmi silný teratogen. Vrozené vývojové vady u narozených dětí způsobené „špatným" enantiomerem ťhalidomidu značně urychlily úsilí v používání pouze jednotlivých enantiomerů.

Při výrobě opticky čistých chirálních látek se využívá několika rozdílných přístupů. Mezi nimi poskytuje heterogenní asymetrická katalýza jedinečné výhody. Především je to vícenásobné enantiorozlišení reaktantu na jediném chirálním aktivním centru, kdy se vytvoří velké množství chirálního produktu za použití malého množství katalyzátoru, jako zdroje chirality. Z technického hlediska pak snadnější manipulace a separace reakční směsi.

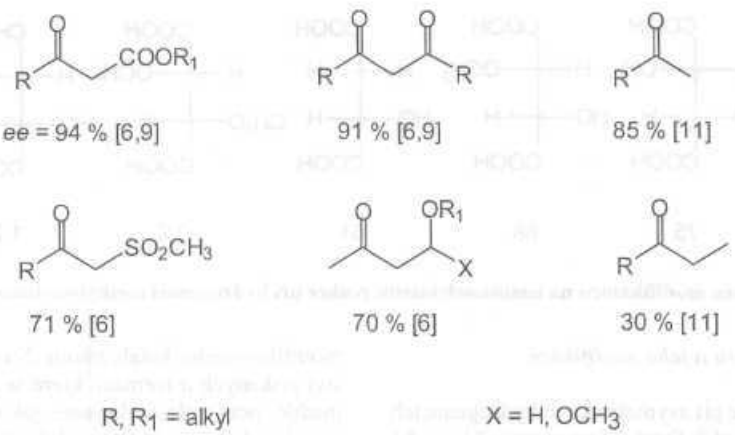
Existuje několik důležitých selektivitních problémů, u kterých poskytuje asymetrická katalýza zajímavé možnosti. Mezi tyto problémy patří redukce funkčních skupin C=O, C=C a C=N, oxidace (epoxidace, hydroxylace) C=C skupin a různé tvorby C-C vazeb, jako jsou aldolové reakce, Dielsovy-Alderovy reakce, adice karbenů nebo hydroformylace. Ačkoliv pro většinu těchto reakcí existují selektivní homogenní katalyzátory nebo biokatalyzátory, jejich aktivita a stabilita je často velmi nízká a technická manipulace s nimi je dosti náročná, zvláště pokud se jedná o ekonomicky výhodné průmyslové aplikace. Z technického hlediska je tedy heterogenní asymetrická katalýza upřednostňována oproti homogenní, vzhledem k jejím určitým procesně-inženýrským výhodám (regenerace, separace). Další výzkum heterogenní asymetrické katalýzy má proto velký význam.

Při vývoji asymetrických heterogenních katalyzátorů byly použity různé metody. Mezi nimi byl nejúspěšnější postup[1], při kterém se aktivní centrum na katalyzátoru modifikuje chirální sloučeninou (modifikátorem). Výzkum v této oblasti je doposud omezen na dva katalytické systémy: niklové katalyzátory modifikované kyselinou vinnou pro hydrogenaci (3-ketoesterů a 2-alkanonů a platinu modifikovanou cinchoninem pro hydrogenaci a-ketoesterů. S těmito katalyzátory bylo dosaženo vysokých hodnot „přebytku enantiomeru" (e.e. ~ enantiomeric excess) až 90-95 %. Značné úsilí bylo rovněž věnováno studiu mechanismu působení těchto katalyzátorů. Navzdory tomu nebyl do současnosti tento mechanismus plně objasněn.

V současné době je velkou snahou mnoha výzkumných skupin nalézt nové typy chirálních heterogenních systémů a to především díky značným výhodám heterogenní katalýzy. Jelikož však není přesně znám mechanismus jejich působení, je hledání dalších takových systémů založeno pouze na intuici a hypotézách. Většina těchto hypotéz vychází z předpokladu, že chirální modifikátor musí mít takové funkční skupiny, které jsou schopny specifické interakce jak s aktivním centrem na povrchu katalyzátoru, tak s reagujícím substrátem. V poslední době byly publikovány práce[1-4] využívající k interpretaci získaných dat a k nalezení jednoduchých analogů již existujících modifikátorů molekulární modelování. Ve většině případů se však jedná o modifikované platinové katalyzátory[1-3].

2. Enantioselektivní hydrogenace s modifikovaným niklovým katalyzátorem

Enantioselektivní hydrogenace p-ketoesterů, především methyl-acetoacetátu (M AA), na niklových katalyzátorech modifikovaných opticky čistým izomerem kyseliny vinné byly dobře prozkoumány a staly se předmětem několika přehledů[5-8]. Modifikace katalyzátoru je vysoce specifická vůči substrátu. To má za následek, že daný katalyzátor modifikovaný specifickým chirálním modifikátorem je selektivní pouze v úzkém okruhu substrátů. V extrémním případě může být selektivní pouze pro jeden typ molekuly. Na obrázku 1 jsou typy substrátů, které byly hydrogenovány s nízkou až velmi vysokou enantioselektivitou za použití niklových katalyzátorů modifikovaných kyselinou vinnou, Určitá podobnost v uspořádání



Obr. 1. Substráty hydrogenované na niklových katalyzátorech modifikovaných kyselinou vinnou

jejich funkčních skupin zřejmě odpovídá schopnosti interakce těchto substrátů s modifikátorem. Nejvyšších optických výtěžků bylo dosaženo při hydrogenacích β-ketoesterů[6,9], β-diketonů[9] a methyl ketonů[10,11]. Ve většině prací byl jako modelový substrát použit methyl-acetoacetát.

2.1. Parametry systému ovlivňující katalytickou účinnost

2.1.1. Katalyzátor

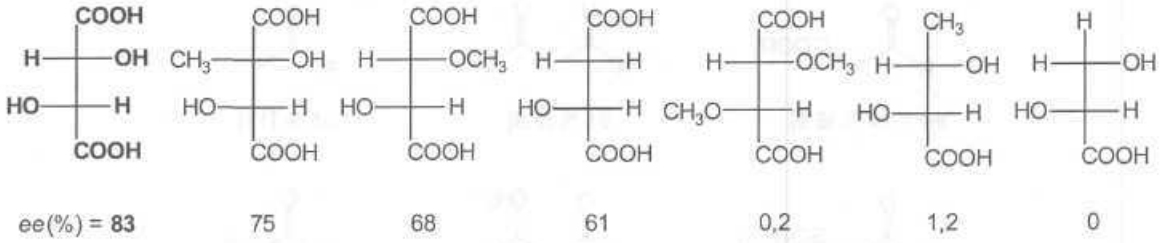
Nejvíce studovaný[5] niklový katalyzátor pro enantioselektivní hydrogenace je Raneyův nikl, kterému se dává přednost pro preparativní účely. Byly také popsány některé nosičové niklové katalyzátory[12-15], např. Ni/SiO_2, se kterým bylo dosaženo srovnatelných hodnot enantioselektivity s Raneyovým niklem, zatímco enantioselektivita Ni/Al_2O_3 byla velmi nízká. Některé práce[7,16-23] se zabývaly testováním modifikovaných bimetalických katalyzátorů. Jednalo se především o systémy NiPd, NiCo a NiCu na nosiči SiO_2. Tyto katalyzátory však dosahovaly s výjimkou některých $NiPd/SiO_2$ pouze nízkých hodnot enantioselektivity. Modifikované bimetalické katalyzátory, niklové katalyzátory na různých typech nosičů (Al_2O_3, $BaSO_4$, akt. C, zeolity) a slitiny niklu s hliníkem s nízkým poměrem Ni/AI vykazují uspokojivou enantioselektivitu, ale nízkou hydrogenační aktivitu[24-26]. Dobrých výsledků bylo dosaženo za použití niklového prachu[5,7,27]. U nosičových niklových katalyzátorů byla demonstrována závislost enantioselektivity na disperzitě niklu[28] a nezávislost optického výtěžku na velikosti krystalitů[29]. Optimální velikost niklových částic[30,31] se odhaduje na 10-20 nm. Mnoha experimenty[32,33] byl prokázán vliv velikosti pórů na enantioselektivitu katalyzátoru a vliv stupně pokrytí povrchu katalyzátoru modifikátorem na optický výtěžek[34]. V současnosti však neexistuje obecně platný vztah mezi enantioselektivitou a jakýmkoli parametrem katalyzátoru. Charakterizace a kontrola strukturních vlastností katalyzátorů typu Raneyova niklu je obtížná a korozivní povaha modifikačního kroku pravděpodobně dosti výrazně mění situaci na povrchu niklu. Koroze niklových katalyzátorů kyselými substráty je jedním z dalších problémů. Stabilitu modifikovaného katalyzátoru lze zvýšit jeho zabudováním do silikonového polymeru nebo reakcí s aminem. V těchto případech je možné opakované použití katalyzátoru[5,35].

2.1.2. Modifikátor

Jako modifikátory byly pro enantioselektivní hydrogenace testovány[5,6] různé opticky aktivní α-aminokyseliny nebo a-hydroxykyseliny obecného vzorce R-CHX-COOH (X=NH_2 nebo OH). Bylo zjištěno[6], že přítomnost jakéhokoli dalšího substituentu na C(2) uhlíku, dusíku nebo kyslíku značně snižuje enantioselektivitu a výsledná selektivita vůči enantiomeru *R*- nebo *S*- závisí na dvou faktorech. Prvním faktorem je konfigurace chirální struktury modifikátoru. Je-li například katalyzátor modifikovaný kyselinou (*S*)-glutamovou, dochází při hydrogenaci MAA k tvorbě (*R*)-methyl-3-hydroxybutyrátu (MHB), zatímco při modifikaci katalyzátoru kyselinou *(R)*-glutamovou vzniká přednostně (*S*)-MHB. Druhým faktorem je povaha modifikátoru (to, zda se jedná o α-amino- nebo α-hydroxykyselinu). Použije-li se jako modifikátor a-aminokyselina a α-hydroxykyselina se stejnou konfigurací, jsou produkty hydrogenace MAA ve většině případů oba enantiomery MHB. Například, použije-li se k modifikaci katalyzátoru kyselina (S)-asparagová, bude hlavním produktem (*R*)-MHB, zatímco modifikace s kyselinou (*S*)-jablečnou bude poskytovat především (*S*)-MHB.

Stupeň enantioselektivity záleží také na povaze substituentu R. Bylo pozorováno[5,6], že substituent R má opačný vliv na optickou rotaci produktu u α-aminokyselin a α-hydroxykyselin. Vzrůst objemu substituentu R u aminokyselin zvyšuje enantioselektivitu, zatímco u hydroxykyselin enantioselektivita klesá. Vzrůst (pokles) elektronové hustoty na chirálním centru modifikátoru má za následek pokles (vzrůst) enantioselektivity u hydroxykyselin nebo vzrůst (pokles) u aminokyselin. Pokud modifikátor obsahuje dvě chirální centra, konfigurace na druhém chirálním centru má na enantioselektivitu velký vliv.

Nejlepším modifikátorem pro niklové katalyzátory je kyselina vinná[5,6], a to i z ekonomického hlediska. Zkoumání systematických změn struktury kyseliny vinné identifikovalo skupiny (obr. 2), které jsou nezbytné pro efektivní rozlišení enantiomerů[5,6,36]. Jedná se především o obě karboxylové skupiny a přinejmenším o jednu hydroxylovou skupinu. Nedávno Keane a Webb[37] modifikovali Ni/SiO_2 (L)-alaninem a s tímto katalyzátorem dosáhli při hydrogenaci MAA vyšších hodnot enentioselektivity než při modifikaci s kyselinou vinnou.



Obr. 2. Vliv strukturních změn modifikátoru na enantioselektivitu reakce při hydrogenaci methyl-acetoacetátu

2.1.3. Příprava katalyzátoru a jeho modifikace

Příprava katalyzátoru je při asymetrických hydrogenacích jedním z nejdůležitějších kroků. Dochází při ní zřejmě k tvorbě chirálních aktivních center pro substrát, což ovlivňuje budoucí enantioselektivitu katalyzátoru. Raneyův nikl lze připravit ze slitiny Ni-Al s definovaným poměrem kovů louhováním vodným roztokem NaOH. Na vhodný poměr kovů ve výchozí slitině existují různé názory. Zatímco při hydrogenaci MAA docházelo při snížení poměru Ni/AI ke snížení optického výtěžku[25], vedlo snížení poměru Ni/AI při hydrogenaci EAA (cit.[38]) jak ke zvýšení aktivity katalyzátoru, tak i jeho enantioselektivity. Dalším krokem při přípravě katalyzátoru je vlastní modifikace vodným roztokem vhodného modifikátoru. Během tohoto modifikačního kroku je nutné sledovat všechny veličiny (pH, teplotu, čas, rychlost míchání, ...), jelikož hrají jednu z klíčových rolí v budoucí asymetrické aktivitě katalyzátoru[5,29,39,48]. Bylo zjištěno, že modifikace niklového katalyzátoru je korozivní proces, při kterém dochází k vyluhování niklu do modifikačního roztoku[37,49,52]. Modifikaci katalyzátoru lze provádět různým způsobem a podmínky modifikace musí být optimalizovány pro každý typ katalyzátoru. Nejlepších výsledků dosáhli Tai a Harada[9], kteří modifikovali RaNi pomocí ultrazvuku. S takto modifikovaným Raneyovým niklem dosáhli nejvyšší asymetrické aktivity katalyzátoru a zároveň vysokých hodnot enantioselektivity jak při hydrogenaci P-ketoesterů, tak i (3-diketonů. Bylo také zjištěno[5,49,53], že přídavek tzv. komodifikátoru do modifikačního roztoku, nejčastěji NaBr, může zvýšit optické výtěžky až o 10-30 %. Tento efekt při asymetrických hydrogenacích je vysvětlován jako blokace nemodifikovaných aktivních center katalyzátoru, jelikož poměr modifikovaných a nemodifikovaných center určuje výsledný optický výtěžek[5-7]. Pozitivní vliv ultrazvuku na enantioselektivitu se vysvětluje podobným způsobem. Tai se spolupracovníky[9] naznačili, že za některá neselektivní aktivní centra jsou odpovědné zbytkové ionty hliníku přítomné v Raneyově niklu. Podrobnému studiu efektů průběhu modifikace na katalytické vlastnosti niklových nosičových katalyzátorů, především Ni/SiO_2 za použití kyseliny vinné a aminokyselin se věnovali Keane a Webb[37,49,52]. Jedním z hlavních problémů při přípravě katalyzátoru, který zmiňují mnozí autoři[32,42,44,47,54] je špatná reprodukovatelnost naměřených reakčních rychlostí a optických výtěžků u jednotlivých katalyzátorů. Přesto panuje dobrá shoda v tom, že enantioselektivita katalyzátoru závisí především na metodě jeho přípravy a na způsobu provedení modifikačního kroku[5,6,37]. Z tohoto důvodu se valná část posledních prací[10,11,41,44,46,47,49-52,56] soustředila na vliv modifikačních podmínek, jako je čas, teplota, pH, koncentrace modifikátoru a přítomnost komodifikátoru na enantioselektivitu modifikovaného katalyzátoru. Navzdory nesmírnému množství získaných informací, které se za uplynulé období nahromadilo, není stále zcela jasné, jak vypadá asymetrické hydrogenační aktivní centrum a jakým mechanismem enantioselektivní hydrogenace probíhá.

2.1.4. Reakční podmínky

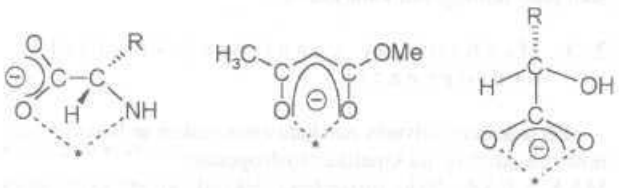
Enantioselektivní hydrogenační reakce jsou prováděny téměř výhradně v kapalné fázi, jako vsádkové procesy. Při reakcích v plynné fázi[55] se dosahuje značně nižších optických výtěžků. Reakční teplota se u publikovaných systémů při hydrogenaci MAA pohybuje v rozmezí od 60 do 100 °C a tlak vodíku v rozmezí od 5 do 12 MPa. Bylo zjištěno[56], že optických výtěžků vyšších než 80 % lze dosáhnout pouze s tlakem vyšším než 9 MPa. Jednoduché vztahy mezi enantioselektivitou a tlakem nebo teplotou nebyly dosud popsány. Jako rozpouštědlo se používá především methyl propionát, ale byla testována i jiná aprotická semipolární rozpouštědla. Webb[56] navrhl řadu rozpouštědel podle klesajícího optického výtěžku: n-alkoholy > methyl propionát ~ ethylacetát > > tetrahydrofuran > > toluen ~ acetonitril. Enantioselektivitu může zvýšit i přídavek slabých kyselin. Například přídavek kyseliny pivalové při hydrogenaci methyl-ketonů značně zvýšil enantioselektivitu[10,11]. Přítomnost vody spíše enantioselektivitu snižuje[5,6].

2.2. Adsorpce modifikátoru a substrátu

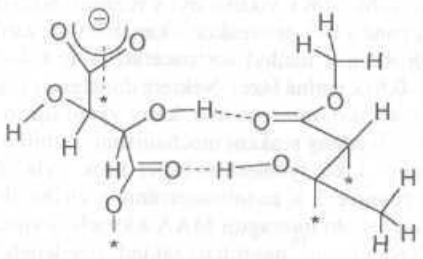
Při pokusech objasnit strukturu substrátů a modifikátorů adsorbovaných na povrchu katalyzátoru a zjistit charakter jejich interakce byly použity moderní instrumentální metody. Adsorpce různých modifikátorů a substrátů na modelových niklových katalyzátorech byla studována pomocí fyzikálně-chemických metod: IR, UV, XPS, EM, CD, ORD a elektronové difrakce[5-7]. Získané výsledky poskytly základ pro popis stereochemického modelu povrchové reakce a pro odvození mechanismu reakce. Použité přístupy k problematice mohou být rozděleny do dvou skupin: studium látek adsorbovaných na pevném povrchu pomocí spektrofotometrických metod[57-60] a studium komplexů kovů v roztoku jako modelových látek[61-63]. Adsorpce látek je značně ovlivněna modifikačními a reakčními podmínkami (teplota[29,39,41-43,64], tlak[5,6,65,66], rozpouštědlo[56,67,68], aditiva[5,6,10,11], pH modifikačního roztoku[5,39,44,45], doba modifikace[29,39,40], přítomnost solí v modifikačním roztoku[5,46-48], složení rozpouštědla[32,42] a koncentrace modifikátoru[39,46]). Vliv těchto podmínek byl však zkoumán hlavně z hlediska výsledné enantioselektivity katalyzátoru. Jedním z klíčových parametrů, který ovlivňuje adsorpci modifikátoru a substrátu a zároveň

i výsledný optický výtěžek reakce je pH. Vliv pH na množství adsorbované kyseliny vinné a methyl-acetoacetátu byl publikován v práci[50,51]. Bylo také ověřeno, že v plynné fázi se methyl-acetoacetát adsorbuje jako enolát. Existují určité náznaky, že adsorpce substrátu je mnohem silnější na modifikovaném katalyzátoru[55]. Použité instrumentální metody přinesly nové poznatky o interakcích mezi katalyzátorem, modifikátorem a substrátem a umožnily navrhnout různé modely aktivních center (obr. 3-8).

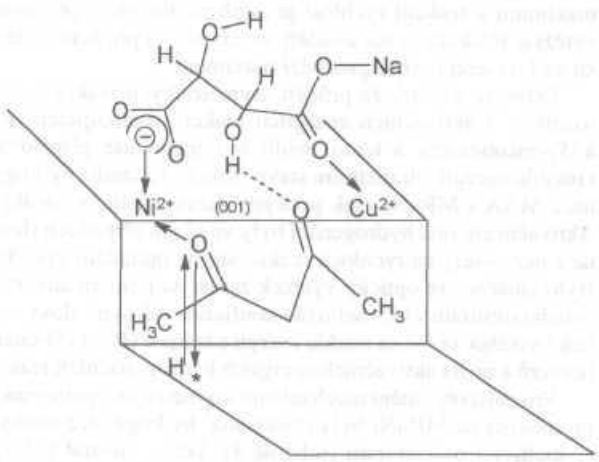
Práce Groenewagena a Sachtlera[69,70], které vycházejí ze studia IČ spekter a měření množství adsorbovaného modifikátoru při úplném pokrytí povrchu katalyzátoru předpokládají adsorpci aminokyselin na povrchu katalyzátoru ve formě chelátu. Hydroxykyseliny se na katalyzátoru sorbují pomocí karboxylové skupiny a methyl-acetoacetát se adsorbuje ve své enol formě (obr. 3). Autoři předpokládají nekorozívní průběh adsorpce modifikátoru, tj. niklový atom, na který se váže molekula modifikátoru nebyl vytržen z krystalové mřížky.



Obr. 3. Způsob adsorpce aminokyselin, methyl-acetoacetátu a hydroxykyselin na povrchu katalyzátoru

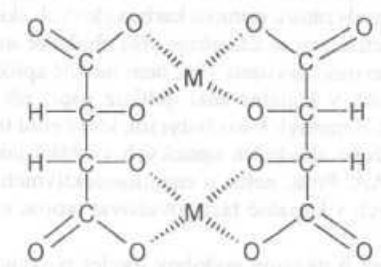


Obr. 5. Model povrchové interakce mezi methyl-acetoacetátem a kyselinou vinnou

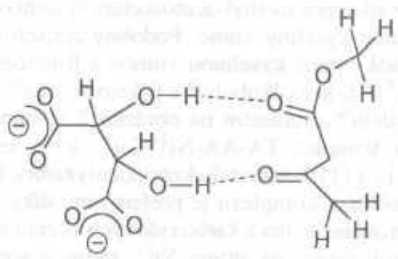


Obr. 7. Interakce acetylacetonu a kyseliny vinné na povrchu Ni-Cu/SiO_2

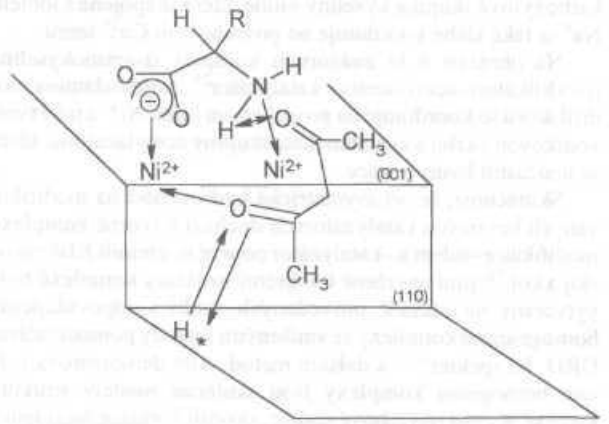
Enantiomerní rozlišení je pak způsobeno faktem, že modifikátor a methyl-acetoacetát jsou adsorbovány na dvou sousedních niklových atomech. Pokud je modifikátorem aminokyselina, jedná se o sterickou interakci s methyl-acetoacetátem, zatímco pokud je modifikátorem hydroxykyselina, zahrnuje interakce i tvorbu vodíkové vazby. Tato představa byla pozměněna na základě dalších experimentálních dat[32,42], která ukazují na možnou tvorbu povrchového dimerního komplexu mezi atomy niklu vytrženými z krystalové mřížky a molekulami kyseliny vinné, které se na nich koordinují (obr. 4). Protonované a deprotonované formy hydroxylových skupin jsou v dynamické rovnováze, a tímto způsobem přispívají k interakci se substrátem. Koordinované atomy niklu mají stále ještě dvě volná ligandová koordinační místa. Methyl-acetoacetát nebo jeho částečně hydrogenovaná forma se bě-



Obr. 4. Struktura povrchového dimerního komplexu mezi atomy niklu a kyselinou vinnou



Obr. 6. Interakce methyl-acetoacetátu a kyseliny vinné na povrchu katalyzátoru



Obr. 8. Interakce acetylacetonu a α-aminokyseliny na povrchu niklu

hem povrchové reakce váže k jednomu z těchto míst, zatímco druhé z volných míst obsazuje atom vodíku z povrchu kovu, který se tam transportuje pomocí spilloveru. Tento atom vodíku se pak naváže na molekulu methyl-acetoacetátu nebo jeho částečně hydrogenovanou formu. Enantioselektivita je způsobena stereochemickou interakcí methyl-acetoacetátu nebo jeho částečně hydrogenované formy s kyselinou vinnou.

Yasumori a kol.[57] se domnívají, že povrchový komplex mezi methyl-acetoacetátem a kyselinou vinnou, který je zodpovědný za enantioselektivitu, má strukturu uvedenou na obrázku 5. Tuto domněnku podporuje řada prací[57,58,71]. V nichž bylo zjištěno, že vodíky na C(2) uhlíku MAA byly při deuteraci v plynné fázi za použití modifikovaného Raneyova niklu zaměněny za deuterium. Z toho plyne, že hydrogenace MAA probíhá přes enol formu β-ketoesteru, která interaguje s modifikátorem. Kyselina vinná se v tomto případě adsorbuje na povrchu katalyzátoru pomocí karboxylových skupin, zatímco methyl-acetoacetát se adsorbuje přes uhlíkové atomy v poloze 2 a 3. Tento mechanismus však není možné aplikovat u reakcí probíhajících v kapalné fázi, jelikož např. při hydrogenaci methyl 2,2-dimethyl-3-oxobutyrátu, který enol formu netvoří, bylo dosaženo shodných optických výtěžků jako při hydrogenaci MAA. Proto nelze u enantioselektivních hydrogenaci prováděných v kapalné fázi považovat tvorbu enolátu za nezbytnou.

Obrázek 6 ukazuje podobný model povrchové interakce kyseliny vinné a methyl-acetoacetátu[72]. V tomto případě se kyselina vinná adsorbuje na povrchu katalyzátoru rovněž pomocí karboxylových skupin, ale na rozdíl od předchozího modelu se adsorpce methyl-acetoacetátu účastní obě hydroxylové skupiny kyseliny vinné. Podobný způsob interakce se předpokládá i mezi kyselinou vinnou a β-ketoestery[6,9,64], P--diketony[9,73], β-ketoalkoholy[74] a β-ketosulfony[6,72].

V modelu[60] uvedeném na obrázku 7 vystupuje smíšený ligandový komplex TA-AA-Ni^{2+}-Cu^{2+}, který leží na hraně rovin (001) a (110) bimetalického katalyzátoru Ni-Cu. Uvedené uspořádání komplexu je preferováno díky jeho prostorovým nárokům. Jedna z karboxylových skupin kyseliny vinné je koordinována na atomu Ni^{2+}, zatímco acetylaceton se váže na další koordinační místo stejného iontu niklu přes kyslík ketoskupiny. Tato ketoskupina je také spojena s dalším povrchovým atomem. Současné interaguje druhá ketoskupina acetylacetonu s hydroxylovou skupinou kyseliny vinné. Druhá karboxylová skupina kyseliny vinné, která je spojena s iontem Na^+ se také slabě koordinuje na povrchovém Cu^{2+} iontu.

Na obrázku 8 je znázorněn komplex α-aminokyselina (modifikátor)–acetylaceton–katalyzátor[75]. Aminoskupina modifikátoru se koordinuje na povrchovém iontu Ni^{2+} a také tvoří vodíkovou vazbu s kyslíkem ketoskupiny acetylacetonu, která se neúčastní hydrogenace.

Skutečnost, že při asymetrické hydrogenaci na modifikovaných kovových katalyzátorech dochází k tvorbě komplexu modifikátor–substrát–katalyzátor poprvé uveřejnili Klabunovskij a kol.[76], jimi navržené konkrétní struktury komplexů byly vytvořeny na základě provedených studií s odpovídajícími homogenními komplexy se smíšenými ligandy pomocí měření ORD, IČ spekter[60,77] a dalších metod. Aby demonstrovali, že tyto homogenní komplexy jsou skutečné modely struktur, které se účastní povrchové reakce, zavedli korelace mezi jejich parametry a optickými výtěžky odpovídajících povrchových reakcí[61-63,78].

V současné době není podstata katalyzátoru ještě plně objasněna. Hlavní shoda spočívá v názoru, že za optimalizovaných podmínek modifikace dochází na povrchu niklového katalyzátoru ke korozivním změnám a molekula kyseliny vinné je adsorbována na atomu niklu pomocí jejích dvou karbonylových skupin. Další shoda je i v tom, že během hydrogenace, která je prováděna v organickém rozpouštědle, neopouští adsorbovaná molekula kyseliny vinné povrch katalyzátoru. Na podstatu katalyzátoru existují dva různé názory. Sachtler a kol.[55] navrhli jako chirální aktivní centrum adsorbovaný dimerní komplex kyseliny vinné a iontu Ni^{2+}, zatímco japonští[5,6] a ruští[7] autoři dávají přednost přímé adsorpci substrátu na modifikovaném niklovém povrchu. Nelze však vyloučit ani možnost, že enantioselektivní aktivní centrum je tvořeno komplexem niklu a kyseliny vinné. Ten je slabě vázán na povrchu niklu nebo adsorbován na katalytickém nosiči, za daných reakčních podmínek je v dynamické rovnováze se shodným komplexem, který je rozpuštěn v kapalné fázi a působí jako homogenní katalyzátor[8].

2.3. Mechanismy enantioselektivních hydrogenací

Při pokusech odvodit mechanismus reakce se hlavní pozornost soustředila na kinetiku hydrogenací[32-34,54,58,66,72,75,79,80] MAA a EAA. Bylo provedeno několik kinetických studií s různými modifikovanými niklovými katalyzátory jak v kapalné[5,6], tak plynné[55] fázi. Aktivační energie reakcí se pohybovaly od 40 do 60 $kJ.mol^{-1}$. Celkový řád reakce byl jedna. Řád reakce vzhledem k vodíku byl v rozmezí od 0 do 0,2 pro reakce v plynné a 0-1 pro reakce v kapalné fázi, zatímco řády reakce vzhledem k methyl-acetoacetátu byly 0,4-1 (plynná fáze) a 0,2-0,8 (kapalná fáze). Některé dosažené výsledky jsou shrnuty v reakčním mechanismu, který vyjadřují rovnice 1-5 (schéma 1). Uvedený reakční mechanismus publikoval Yasumori a kol.[72] Jako rychlost určující krok byla uvažována reakce dle rovnice 5. K enantiomernímu rozlišení dochází při adsorpci, kdy spolu interagují MAA a kyselina vinná. Klabunovskij a Vedenjapin[75] navrhli na základě uvedeného mechanismu vlastní kinetické rovnice (schéma 2). Mimo jiné také zjistili, že reakce vzhledem k substrátu je prvního řádu, závislost optického výtěžku na počáteční koncentraci substrátu má maximum a reakční rychlost je nepřímo úměrná optickému výtěžku. Poslední práce uvádějí, že závislost optického výtěžku na konverzi rovněž prochází maximem[81].

Dříve se věřilo[5], že průběh asymetrických reakcí je dán rozdílem v aktivačních energiích reakcí produkujících (*R*)- a (*S*)-enantiomery a tento rozdíl byl jednoduše připisován i rozdílu energií v tranzitním stavu. Kinetické studie hydrogenace MAA s MRaNi však poskytly zcela odlišné výsledky[5]. Aktivační energie hydrogenací byly ve všech případech shodné a nezávisely na rychlosti reakce ani na optickém výtěžku. Bylo zjištěno, že optický výtěžek závisí na poměru adsorbovaného substrátu v (*R*)- nebo (*S*)-konfiguraci. Jinými slovy, optický výtěžek závisí na rozdílu energií adsorpce (*R*)- a (*S*)-enantiomerů a ne na aktivačních energiích hydrogenačních reakcí.

Pro další objasnění mechanismu asymetrické hydrogenace probíhající na MRaNi byla studována[5] hydrogenace methyl--2-methyl-3-oxobutyrátu (schéma 3). Tento substrát byl vybrán z několika důvodů. Má jedno chirální a jedno prochirální centrum. Chirální centrum na C(2) uhlíku je velmi náchylné

k racemizeci, zatímco chirální centrum, které se vytvořilo hydrogenací ketoskupiny na C(3) uhlíku je vůči racemizaci velmi odolné. Experiment byl prováděn s následující pracovní hypotézou. Jestliže racemický substrát interaguje s modifikátorem na povrchu katalyzátoru ještě před hydrogenační reakcí, poruší se tím rovnovážná distribuce enantiomerů substrátu. Míra porušení této rovnovážné distribuce by měla odrážet stupeň specifické interakce mezi modifikátorem a substrátem a měla by se projevit na složení produktu hydrogenace, methyl-2-methyl-3-hydroxybutyrátu. Pokud k tomuto rozlišení dochází před hydrogenačním krokem, měla by být patrná velmi úzká korelace mezi chirální distribucí na uhlíku C(2)

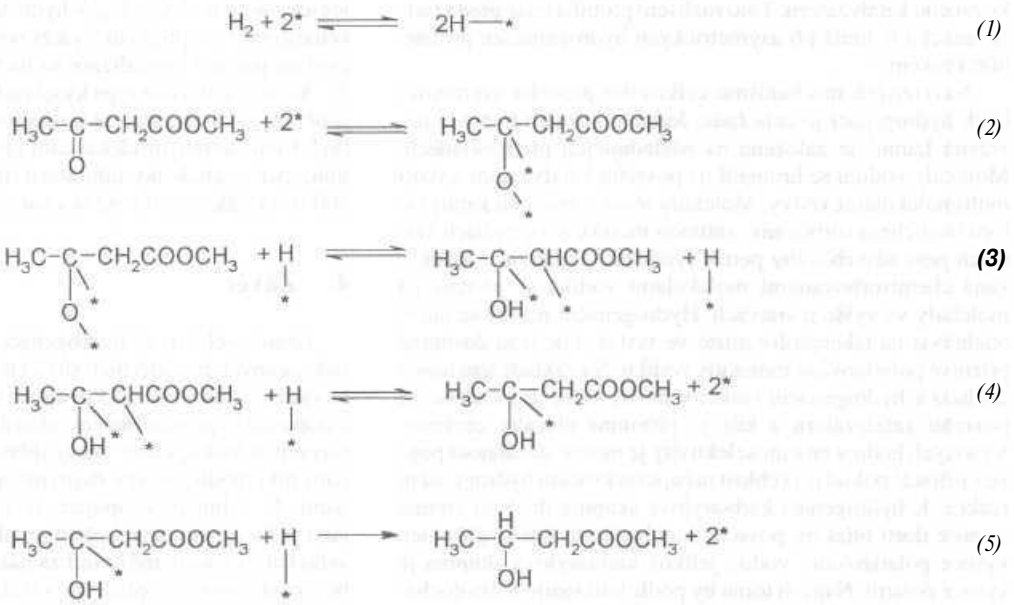


Schéma 1. **Reakční mechanismus hydrogenace mcthyl-acetoacetátu**

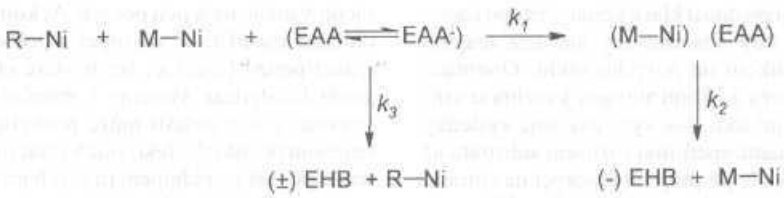


Schéma 2. Rcakční schéma **hydrogenace ethyl-acetoacetátu**

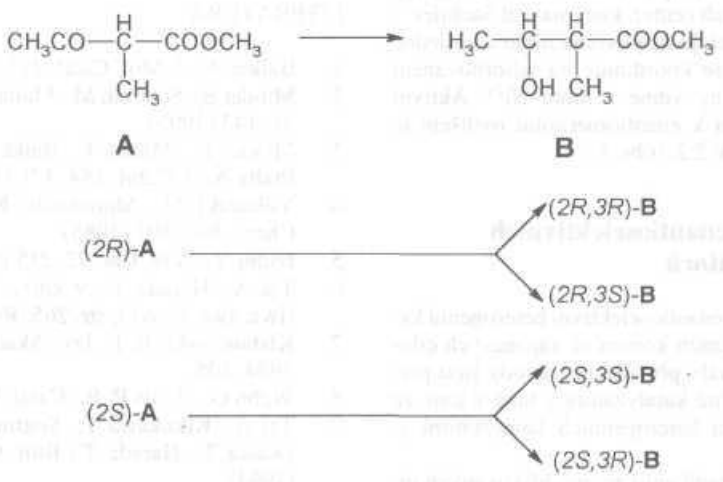


Schéma 3. **Rcakční schéma hydrogenace methyl-2-methyl-3-oxobutyrátu**

a na nově vzniklém chirálním centru na uhlíku C(3). Tato hypotéza byla potvrzena[36] za použití různých typů MRaNi. Byla pozorována velmi dobrá korelace mezi chirální distribucí na uhlíku C(2) a C(3). Z toho vyplývá, že stupeň chirální distribuce nově vytvořeného chirálního centra byl určen ještě před hydrogenačním krokem. K vlastnímu rozlišení dochází pomocí topologického rozpoznání substrátu pomocí modifikovaného katalyzátoru. Toto rozlišení probíhá ještě před vlastní reakcí a je tudíž při asymetrických hydrogenacích primárním krokem.

Navržených mechanismů celkového průběhu asymetrických hydrogenací je celá řada. Jedna z prvních hypotéz navržená Izumi[5] je založena na následujících předpokladech. Molekuly vodíku se hromadí na povrchu katalyzátoru a tvoří multimolekulární vrstvy. Molekuly těsně u povrchu katalyzátoru jsou chemisorbovány, zatímco molekuly ve vyšších vrstvách jsou adsorbovány pouze fyzikálně. Polarizace indukovaná chemisorbovanými molekulami vodíku se přenáší na molekuly ve vyšších vrstvách. Hydrogenační reakce se může odehrávat na jakémkoliv místě ve vrstvě, kde jsou dostupné příznivě polarizované molekuly vodíku. Na základě této teorie dochází k hydrogenační reakci v místě, které je vzdálené od povrchu katalyzátoru a kde je přítomné chirální centrum. Vysokých hodnot enantioselektivity je možné dosáhnout pouze v případě pokud je rychlost určujícím krokem hydrogenační reakce. K hydrogenaci karbonylové skupiny dochází zřejmě v místě dosti blízkém povrchu katalyzátoru, kde je přítomen vysoce polarizovaný vodík, jelikož karbonylová skupina je vysoce polární. Naproti tomu by podle této teorie mělo docházet k hydrogenaci C=C v místě, které je vzdálené od povrchu katalyzátoru, kde se nachází slabě polarizovaný vodík, protože polarita C=C vazby je dosti malá.

Někteří autoři[6,7] dávají přednost klasickému přístupu Langmuira a Hinshelwooda, kdy adsorbovaný substrát reaguje postupně s aktivním vodíkem na povrchu niklu. Orientace adsorbovaného P-ketoesteru je kontrolována kyselinou vinnou pomocí vodíkových můstků. Jak výše uvedené výsledky naznačují, nedochází k enantiomernímu rozlišení substrátu až při hydrogenačním kroku, ale již při jeho adsorpci na chirální katalytické centrum. Bez přímého strukturálního důkazu je však tato teorie pouze hypotetická.

Jedním z posledních navržených mechanismů je mechanismus tzv. duálních aktivních center, který navrhl Sachtler[55]. V tomto případě vodík disociuje na povrchu niklu a následně migruje k substrátu, který se koordinuje na adsorbovaném dimerním komplexu kyseliny vinné a iontu Ni^{2+}. Aktivní centrum, na kterém dochází k enantiomernímu rozlišení je podrobně popsáno v kapitole 2.2. (obr. 8).

3. Komerční využití enantioselektivních niklových katalyzátorů

Až do současnosti byly enantioselektivní heterogenní katalyzátory využity při syntézách komerčně zajímavých cílových látek jen v několika málo případech. Důvody jsou především v substrátové specifitě katalyzátorů a také v tom, že problém enantioselektivních heterogenních katalyzátorů je poměrně mladý.

Několik úspěšných příkladů aplikací modifikovaných niklových katalyzátorů:

1. Několikastupňová syntéza izomerů sexferomonu pilatky borovicové byla zjednodušena pomocí hydrogenace 2-methyl-3-oxobutyrátu katalyzované RaNi modifikovaným kyselinou vinnou a NaBr. Syntéza byla popsána v laboratorním měřítku s velmi vysokou enantioselektivitou a diastereoselektivitou[82-84]

2. Shodný katalytický systém byl využit pro syntézu biologicky aktivních C_{10}-C_{16} 3-hydroxykyselin z odpovídajících ketoesterů[85] s optickým výtěžkem 83-87 %, který se dále zvyšuje pomocí krystalizace až na 99 %.

3. Stejný katalyzátor typu kyselina (2*R*,3*R*)-vinná-NaBr-RaNi je účinným katalyzátorem pro asymetrickou hydrogenaci methyl-3-oxo-tetrahydrodekanoátu při syntéze tethahydrolipstatinu, pankreatického inhibitoru lipas. Syntéza probíhá se 100 % výtěžkem a 90-92 % enantioselektivitou[86].

4. Závěr

Enantioselektivní hydrogenace lze využít pro přípravu řady cenných bioaktivních sloučenin. Literární údaje ukazují, že využití vhodně modifikovaných katalyzátorů otevírá novou a doposud neprozkoumanou oblast enantioselektivních heterogenních hydrogenací. Mezi slibné katalyzátory tohoto typu patří nikl modifikovaný různými opticky aktivními sloučeninami. Je velmi překvapující, že tak jednoduchá sloučenina jako je kyselina vinná, pokud se adsorbuje na povrchu niklového katalyzátoru, může mít za následek tvorbu pouze jednoho enantiomeru s optickým výtěžkem nad 90 %. Výborné vlastnosti modifikovaných niklových katalyzátorů jasně ukazují na možnost kontroly reakcí probíhajících na tuhých katalyzátorech pomocí vhodně vybraného modifikátoru implementovaného na jejich povrch. Ačkoliv jsou současné znalosti ohledně modifikací, adsorpci a průběhu enantioselektivních reakcí pouze částečné, lze některé enantioselektivní heterogenní katalytické systémy komerčně využít již dnes. Další výzkum v této oblasti může poskytnout užitečné informace nejenom pro návrh efektivních katalytických systémů, ale také může přispět k pochopení různých jevů, ke kterým dochází na povrchu tuhých katalyzátorů.

LITERATURA

1. Baiker A.: J. Mol. Catal. *115, 413* (1997).
2. Minder B., Schurch M., Mallat T., Baiker A.: Catal. Lett. 37, 143 (1995).
3. Minder B., Mallat T., Baiker A., Wang G., Heinz T., Pfaltz A.: J. Catal. *154,* 371 (1995).
4. Yokozeki M., Shmokoshi K., Miyazaki E.: J. Phys. Chem. *89,* 2397(1985).
5. Izumi Y.: Adv. Cat. *32,* 215(1983).
6. Tai A., Harada T., v knize: *Tailored Metal Catalysts* (Iwasawa Y., ed.), str. 265. Reidel, Dordrecht 1986.
7. Klabunovskij E. I.: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. *1984,* 505.
8. Webb G., Wells P. B.: Catal. Today *12,* 319 (1992).
9. Tai A., Kikukawa T., Sugimura T., Inoue Y., Abe S., Osawa T., Harada T.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *67,* 2473 (1994).
10. Harada T., Osawa T., v knize: *Chiral Reactions in Hete-*

rogeneous Catalysis (Jannes G., Dubois V., eds.), str. 83. Plenum, New York 1995.
11. Osawa T., Tai A., Imachi Y., Takasaki S., v knize: *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Jannes G., Dubois V., eds.), str. 75. Plenum, New York 1995.
12. Fu L., Kung H. H., Sachtler W. M. H.: J. Mol. Catal. *42,* 29 (1987).
13. Nitta Y., Utsumi T., Imanaka T., Teranishi S.: J. Catal. *101,* 376 (1986).
14. Nitta Y., Imanaka T., Teranishi S.: J. Catal. *96,* 429 (1985).
15. Groenewegen J. A., Sachtler W. M. H.: *Proc. 6th Int. Congr. Catal.* (Londýn 1976), str. 1014.
16. Vedenjapin A. A., Giorgadze N. G., Murina I. P., Jušin S. V., Chivadze G. O., Nefedov B. K., Akimov V. M.: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 7, 11 (1990).
17. Zubareva N. D., Klabunovskij E. I., Dorochin G. V.: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. *8,* 1769 (1991).
18. Vedenjapin A. A. Čankvetadze B. G., Civinskaja L. K., Akimov V. M., Klabunovskij E. I.: React. Kinet. Catal. Lett. *33,* 53 (1987).
19. Zubareva N. D., Černyševa V. V., Ždan P. A., Čukin G. D., Akimov V. M., Němedov B. K., Klabunovskij E. I.: Kinet. Katal. *27,* 1264 (1986).
20. Vedenjapin A. A., Čankvetadze G. G.: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. *10,* 2213 (1988).
21. Zubareva N. D., Ryndakova I. A., Klabunovskij E. I.: Kinet. Katal. *29,* 1485 (1988).
22. Zubareva N. D., Klabunovskij E. I.: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 5, 1172 (1988).
23. Kuznětsova T. I., Murina I. P.: React. Kinet. Catal. Lett. *37,* 363(1988).
24. Brunner H., Amberger K., Wiehl J.: Bull. Soc. Chim. Belg. 700, 571 (1991).
25. Brunner H., Amberger K., Wischert T., Wiehl J.: Bull. Soc. Chim. Belg. 700, 585 (1991).
26. Keane M. A.: Zeolites *13,* 14 (1993).
27. Brunner H., Mschiol M., Wischert T., Wiehl J.: Tetrahedron Asymmetry 7, 159 (1990).
28. Nitta Y., Imanaka T.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *61,* 295 (1988).
29. Fu L.: Diss. Abstr. Int. B *48,* 146 (1987).
30. Nitta Y., Sekine F., Imanaka T., Teranishi S.: J. Catal. *74,* 382(1982).
31. Nitta Y., Yamanishi O., Sekine F., Imanaka T., Teranishi S.: J. Catal. 79,475(1983).
32. Hoek A., Sachtler W. M. H.: J. Catal. 55, 276 (1979).
33. Woerde H. M., Bostelaar L. J., Hoek A., Sachtler W. M. H.: J. Catal. 7(5,316(1982).
34. Fish M. J., Ollis D. F.: J. Catal. *50,* 353 (1977).
35. Tai A., Tsukioka K., Ozaki H., Harada T., Izumi Y.: Chem. Lett. *1984,* 2083.
36. Tai A., Harada T., Hiraki Y., Murakami S.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *56,* 1414(1983).
37. Keane M. A., Webb G.: J. Mol. Catal. *73,* 91 (1992).
38. Zubareva N. D., Černyševa V. V., Grigorijev J. A., Klabunovskij E. I.: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. *3,* 325 (1987).
39. Tatsumi S.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *41,* 408 (1968).
40. Harada T., Tai A., Yamamoto M., Ozaki H., Izumi Y.: *Proc. 7th Int. Congr. Catal.* (Tokyo 1980), str. 364.
41. Bennet A., Christie S., Keane M. A., Peacock R., Webb G.: Catal. Today 70, 363 (1991).
42. Hoek A., Woerde H.M., Sachtler W.M.H.: *Proc. 7th Int. Congr. Catal.* (Tokyo 1980), str. 376.
43. Izumi Y., Imaida M., Fukawa H., Akabori S.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *36,* 155(1963).
44. Wittmann G., Bartok G. B., Gartok ML, Smith G. V.: J. Mol. Catal. *60,* 1 (1990).
45. Klabunovskij E. I., Vedenjapin A. A., Čankvetadze B. G., Arešidze G. C.: *Proc. 8th Int. Congr. Catal.* (Berlin 1984), str. 543.
46. Richards D. R., Kung H. H., Sachtler W. M. H.: J. Mol. Catal. *42,* 329 (1986).
47. Bostelaar L. J., Sachtler W. M. H.: J. Mol. Catal. *42,* 387 (1987).
48. Harada T., Izumi Y.: Chem. Lett. *1978,* 1195.
49. Keane M. A.: Can. J. Chem. *72,* 372 (1994).
50. Keane M. A., Webb G.: J. Catal. *136,* 1 (1992).
51. Keane M. A.: Catal. Lett. 79, 197(1993).
52. Keane M. A., Webb G.: J. Chem. Soc, Chem. Commun. *22,* 1619(1991).
53. Harada T., Ymamoto M., Onaka S., Imaida M., Ozaki H., Tai A., Izumi Y.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *54,* 2323 (1981).
54. Smith G. V., Musoiu M.: J. Catal. *60,* 184 (1979).
55. Sachtler W. M. H.: Chem. Ind. *22,* 189 (1985).
56. Webb G., v knize: *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Jannes G., Dubois V., eds.), str. 61. Plenum, New York 1995.
57. Yasumori I., Yokozeki M., Inoue Y.: Faraday Discuss. Chem. Soc. 72,385(1981).
58. Yasumori I.: Pure Appl. Chem. *50,* 971 (1978).
59. Hatta A., Suetaka W.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *48,* 2428 (1975).
60. Vedenjapin A. A., Klabunovskij E. I., Vlasenko J. V.: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. *1981,* 2519 (1981).
61. Klabunovskij E. I., Petrov J. I., Vedenjapin A. A.: Koord. Khim. 2, 737(1976).
62. Pavlov V. A., Pilojan S. R., Klabunovskij E. I.: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. *1980,* 545 (1980).
63. Fridman J. D., Klabunovskij E. I.: Kinet. Katal. 27, 1199 (1980).
64. Ozaki H.: Bull. Chem. Soc. Jpn. 57, 257 (1978).
65. Nitta Y., Sekine F., Sasaki J., Imanaka T., Teranishi S.: Chem. Lett. *1981,* 541 (1981).
66. Nitta Y., Imanaka T., Teranishi S.: J. Catal. *80,* 31 (1983).
67. Lipgart E. N., Petrov J. U., Klabunovskij E. I.: Kinet. Katal. 72, 1491 (1971).
68. Fish M. J., Ollis D. F.: Cat. Rev.-Sci. Eng. *18,* 259(1978).
69. Groenewegen J. A., Sachtler W. M. H.: J. Catal. *33,* 176 (1974).
70. Groenewegen J. A., Sachtler W. M. H.: J. Catal. *38,* 501 (1975).
71. Yasumori I., Inoube Y., Okabe K., v knize: *Catalysis, Homogeneous and Heterogeneous* (Delmon B., Jannes G., eds.). Elsevier, Amsterdam 1975.
72. Hiraki Y., Ito K., Harada T., Tai A.: Chem. Lett. *1981,* 131 (1981).
73. Ito K., Harada T., Tai A.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *53,* 3367 (1980).
74. Murakami S., Harada T., Tai A.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *53,* 1356(1980).

75. Klabunovskij E. I., Vedenjapin A. A.: *Asimmetričeskij kataliz, gidrogenizacija na metallach* Nauka, Moskva 1980.
76. Nitta Y., Sekine F., Imanaka T., Teranishi S.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *54,* 980 (1981).
77. Klabunovskij E. I., Vedenjapin A. A., Karpejskaja E. I., Pavlov V. A.: *Proc. 7th Int. Congr. Catal.* (Tokyo 1980), str. 390.
78. Klabunovskij E. I., Vedenjapin A. A.: Zhur. Fiz. Khim. 57, 3005 (1977).
79. Ozaki H., Tai A., Kobatake S., Watanabe H., Izumi Y.: Bull. Chem. Soc. Jpn. 57, 3559 (1978).
80. Keane M. A.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. *93,* 2001 (1997).
81. Nitta Y., Sekine F., Sasaki J., Imanaka T., Teranishi S.: J. Catal. *79,* 24 (1983).
82. Tai A., Imaida M., Oda T., Watanabe H.: Chem. Lett. 61 (1978).
83. Tai A., Watanabe H., Harada T.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *52,* 1468 (1979).
84. Tai A., Morimoto M. N., Yoshikawa M., Uehara K., Sugimura T., Kikukawa T.: Agric. Biol. Chem. *54,* 1753 (1990).
85. Nakahata M, Imaida M., Ozaki H., Harada T., Tai A.: Bull. Chem. Soc. Jpn. *55,* 2186 (1982).
86. Schmid R., Broger E. A.: *Proc. ChiralEurope '94* (Spring Innovations 1994), str. 79.

P. Kukula and L. Červený *(Department of Organic Technology, Institute of Chemical Technology, Prague):* **Modified Nickel Catalysts and Enantioselective Hydrogenation**

Enantioselective hydrogenation can be applied to preparation of a host of valuable bioactive compounds. The synthesis of optically pure chiral substances has recently become an important and indispensable component of chemical procedures, in particular in the production of pharmaceuticals, agrochemicals and fragrant and flavouring substances. The data in literature reveal that the application of suitably modified catalysts opens a new, as yet unexplored field of enantioselective heterogeneous hydrogenations. The promising catalysts of this type include nickel modified with various optically active compounds. This review describes main aspects of operating modified nickel catalysts. The way of adsorption of the modifier and of the substrate is discussed in more detail as well as the mechanism of enantioselective hydrogenation.