

**POLITECHNIKA ŚLĄSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY
KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ, BIOORGANICZNEJ I BIOTECHNOLOGII**

mgr inż. Monika Heba

Chemia

Nauki Chemiczne

Rozprawa Doktorska

**Badania nad katalityczną racemizacją w
dynamicznym rozdziale kinetycznym**

**Investigations on catalytic racemization in
dynamic kinetic resolution**

Kierujący pracą: dr hab. inż. Nikodem Kuźnik Prof. Pol. Śl.

GLIWICE 2023

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Wstęp	7
<i>Część literaturowa</i>	9
1. Dynamiczny rozdział kinetyczny (DKR).....	10
1.1. DKR alkoholi	18
1.2. Kompleksy rutenu w DKR.....	22
1.3. Inne kompleksy metali w DKR alkoholi	39
1.4. DKR amin	44
2. Enzymy w DKR.....	47
2.1. Enzymatyczny DKR	50
3. Racemizacja.....	51
3.1. Metody racemizacji.....	53
3.1.1. Racemizacja za pomocą temperatury	54
3.1.2. Racemizacja katalizowana zasadą.....	54
3.1.3. Racemizacja katalizowana kwasem	55
3.1.4. Racemizacja poprzez reakcje redoks i reakcje rodnikowe.....	57
3.1.5. Racemizacja katalizowana enzymatycznie.....	58
3.1.6. Inne metody racemizacji	59
<i>Część badawcza</i>	61
4. Cele i założenia badawcze	62
4.1. Charakterystyka wybranych nośników	63
4.1.1. Nośniki krzemionkowe	63
4.1.2. Nośniki węglowe	64
5. Synteza kompleksów rutenu.....	66
5.1. Synteza kompleksu Ru(4) chlorodikarbonyl[1-(N-2-propanamino)-(2,3,4,5-tetrafenylocyklopentadienyl)]ruten(II)	66
5.2. Synteza kompleksu Ru(5) chlorodikarbonyl(pentafenilo-cyklopentadienyl)ruten(II).....	73
5.3. Synteza kompleksu Ru(10) chlorodikarbonyl[(1-benzylkso-2,3,4,5-tetrafenyl)cyklopentadienyl]ruten(II)	79
5.4. Synteza kompleksu Ru(13) chlorodikarbonyl[1-(N-cykloheksyloamino)-(2,3,4,5-tetrafenylocyklopentadienyl)]ruten(II)	86
6. Immobilizacja kompleksów rutenu na nośnikach krzemionkowych.....	94
6.1. Synteza MCF.....	94
6.2. Funkcjonalizacja MCF i immobilizacja kompleksu rutenu.....	97
6.3. Niekowalencyjna immobilizacja kompleksu rutenu MCF	108

6.4. Analiza termogravimetryczna otrzymanych i modyfikowanych struktur MCF	111
6.5. Immobilizacja kompleksu rutenu na SBA-15.....	112
6.6. Analiza termogravimetryczna otrzymanych i modyfikowanych struktur SBA-15.....	115
6.7. Analiza porowatości struktury materiałów krzemionkowych.....	116
6.8. Analiza ilości rutenu w wybranych katalizatorach heterogenicznych	117
6.9. DKR z udziałem kompleksu rutenu osadzonego na MCF.....	117
7.0. Podsumowanie.....	119
7. Immobilizacja kompleksów rutenu na nośniku węglowym z udziałem cieczy jonowej.....	121
7.1. Immobilizacja kompleksu rutenu na nanorurkach węglowych	121
7.2. Immobilizacja kompleksu rutenu na nanorurkach węglowych z udziałem cieczy jonowej.....	124
7.3. DKR z udziałem kompleksu rutenu zaimmobilizowanego na nanorurkach węglowych.....	127
7.4. Charakterystyka kompleksu osadzonego na nanorurkach węglowych, oraz nanorurkach węglowych modyfikowanych cieczą jonową	128
7.5. Badanie wpływu dodatku cieczy na aktywność katalityczną kompleksów rutenu.....	130
7.6. DKR z udziałem kompleksów rutenu i cieczy jonowej	133
7.7. Podsumowanie.....	135
<i>Część eksperymentalna</i>	137
8. Opis zastosowanych metod badawczych i laboratoryjnych	138
8.1. Używane w reakcjach reagenty oraz inne odczynniki pomocnicze	138
8.2. Przygotowanie odczynników.....	139
8.3. Aparatura zastosowana do analiz	140
8.4. Synteza kompleksu Ru(0) trikarbonylo[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1-ono]ruten(0) .	142
8.5. Synteza liganda <i>N</i> -(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy	143
8.6. Synteza kompleksu Ru(4) chlorodikarbonyl[1-(<i>N</i> -2-propanamino)-(2,3,4,5- tetrafenylocyklopentadienylo)]ruten(II)	144
8.7. Synteza liganda pentafenylcyklopentadienonu	145
8.8. Synteza kompleksu Ru(5) chlorodikarbonyl(pentafenilo-cyklopentadienylo)ruten(II).....	146
8.9. Synteza kompleksu Ru(10) chlorodikarbonyl[(1-benzylkso-2,3,4,5- tetrafenylo)cyklopentadienylo]ruten(II)	147
8.10. Synteza liganda <i>N</i> -(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-cykloheksyloaminy..	148
8.11. Synteza kompleksu Ru(13) chlorodikarbonyl[1-(<i>N</i> -cykloheksyloamino)-(2,3,4,5- tetrafenylocyklopentadienylo)]ruten(II)	150
8.12. Synteza MCF.....	151
8.13. Funkcjonalizacja nośników krzemionkowych za pomocą 3-aminopropylotrietoksylanu oraz chlorku 4-chlorometylobenzoilu	152
8.14. Immobilizacja kompleksu Ru(0) trikarbonylo[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1- ono]ruten(0) na MCF.....	153

8.15. Immobilizacja kompleksu Ru(5) chlorodikarbonyl(pentafenylo-cyklopentadienylo)ruten(II) na MCF	154
8.16. Immobilizacja kompleksu Ru(0) trikarbonylo[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1-ono]ruten(0) na SBA-15	155
8.17. Immobilizacja kompleksu rutenu Ru(5) chlorodikarbonyl(pentafenylo-cyklopentadienylo)ruten(II) na nanorurkach węglowych oraz nanorurkach węglowych z cieczą jonową	156
8.18. Test racemizacyjny	157
8.19. Procedura DKR	157
8.20. Recykl DKR.....	158
9. Wnioski końcowe	158
10. Bibliografia	161
11. Załączniki	177
12. Podziękowania	179

Wykaz skrótów

- **[BMIM][NTf₂]** - bis(trifluorometylosulfonylimid 1-butylo-3-metyloimidazoliowy
- **[BMIM]PF₆** – heksafluorofosforan(V) 1-butylo-3-metyloimidazoliowy
- **[EMIM]BF₄** - tetrafluoroboran 1-etylo-3-metyloimidazoliowy
- **APTS** - 3-aminopropylotrietoksysilan
- **CALB** – enzym Lipaza B ze szczepu *Candida Antarctica*
- **CMBC** - chlorek 4-chlorometylobenzoilu
- **CoA** – koenzym A
- **DCM** - dichlorometan
- **DKR** – (z ang. *dynamic kinetic resolution*) dynamiczny rozdział kinetyczny
- **dppf** - 1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen
- **ee** – (z ang. *enantiomeric excess*) nadmiar enancjomeryczny
- **HMDS** – heksametylodisilazan
- **IL** – (z ang. *ionic liquid*) – ciecz jonowa
- **IPA** – alkohol izopropylowy, 2-propanol
- **IR** – (z ang. *infrared spectroscopy*) spektroskopia w podczerwieni
- **ISCBCL** – enzym lipaza ze szczepu *Burkholderia cepacia*
- **KR** – (z ang. *kinetic resolution*) rozdział kinetyczny
- **MCF** – (z ang. *mesoporous cellular foams*) krzemionkowa pianka mezoporowata
- **MPS** – (z ang. *mesoporous silica*) krzemionka mezoporowata
- **MPV** – reakcja Meerwein-Ponndorf–Verley
- **MPVO** - Meerwein – Ponndorf – Verley – Oppenauer
- **NMR** – (z ang. *nuclear magnetic resonance spectroscopy*) spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
- **PCL** – enzym lipaza ze szczepu *Pseudomonas cepacia*
- **PCPA** – octan *p*-chlorofenyłu
- ***p*-Cymen** – 1-izopromylo-4-metylobenzen
- **PFL** – enzym lipaza ze szczepu *Pseudomonas fluorescens*
- **RT** – (z ang. *room temperature*) temperatura pokojowa
- **Ru** – (z łac. *ruthenium*) ruten

- **SEM-EDS** – (z ang. *Scanning Electron Microscopy*) skaningowa mikroskopia elektronowa z systemem EDS (z ang. *Energy Dispersive Spectroscopy*)
- **SBA-15** – (z ang. *Santa Barbara Amorphous*) mezoporowata krzemionka o uporządkowanej strukturze
- **SILP** – (z ang. *supported ionic liquid phase*) – system fazowy wspomagający ciecz jonową
- **TEA** - trietyloamina
- **TEOS** - tetraetyloortosilan
- **THF** – tetrahydrofuran
- **TLC** – (z ang. *thin layer chromatography*) chromatografia cienkowarstwowa
- **TGA** – (z ang. *thermogravimetry analysis*) analiza termogravimetryczna
- **TMB** – 1,3,5-trimetylobenzen
- **TMOS** - tetrametyloortosilan
- **UV** – ultrafiolet
- **ZPC** – związek powierzchniowo czynny

Wstęp

Nauka – słowo, które kryje w sobie bardzo bogatą treść. Obejmuje poznawanie otaczającego nas świata i rządzących nim praw. Posiada swoje metody badawcze, dzięki którym można odkrywać rzeczy nowe, zgłębiać i weryfikować to, co już odkryte, szukać związków przyczynowo - skutkowych, tworzyć teorie opisujące różne obszary naszej rzeczywistości. W starożytności, średniowieczu i na początku czasów nowożytnych, kiedy tworzyły się zręby nauki nie brakowało ludzi, którzy mieli bardzo szerokie spektrum zainteresowań. W czasach współczesnych, aby osiągnąć określone rezultaty, czy to w naukach humanistycznych, czy w ścisłych, naukowcy muszą dogłębnie specjalizować się w danej dziedzinie, często pracować w zespołach i szeroko korzystać z dorobku swoich poprzedników. Podążając tą drogą, jako inżynier chemik specjalizujący się w zakresie chemii organicznej, pragnę dołożyć swoją cząstkę do skarbnicy wiedzy w tym obszarze. Problematyką, którą podejmuję, interesowałam się od czasu napisania pracy magisterskiej. Dzięki temu mogłam podchodzić do poszczególnych kwestii na bazie zdobytych wcześniej doświadczeń.

Badania nad katalityczną racemizacją w dynamicznym rozdziale kinetycznym (DKR) to temat z jednej strony bardzo rozległy, gdyż do samej katalizy czy procesu racemizacji można podchodzić na różne sposoby. Z drugiej strony temat tej rozprawy doktorskiej dotyczy wąskiego obszaru DKR, w którym powinny się zamknąć dwa procesy. Stąd też w przedstawionej rozprawie doktorskiej w części literaturowej skupiłam się w pierwszej kolejności na samym procesie DKR, by w kolejnym kroku przedstawić dwa rodzaje katalizatorów biorących udział w tym procesie: katalizatory metaliczne oraz biokatalizatory - enzymy. Część literaturową tej pracy zamyka opis różnych metod racemizacji, wokół których oscylowała moja uwaga w ramach badań związanych z pracą doktorską.

W części badawczej niniejszej pracy zawarłam zarówno sukcesy, jak i porażki poniesione w trakcie syntezy katalizatorów racemizacji – przy próbach uzyskania katalizatorów o jak najlepszych właściwościach. Przedstawiłam sposoby otrzymywania kompleksów rutenu jako katalizatorów racemizacji zarówno w formie natywnej, jak i immobilizowanej. Wykonane odpowiednie analizy potwierdziły struktury otrzymanych związków. Wszystkie katalizatory zbadalam pod względem ich aktywności katalitycznej w reakcji racemizacji alkoholi drugorzędowych. Praca ta porusza kwestie nie tylko otrzymania aktywnych katalizatorów,

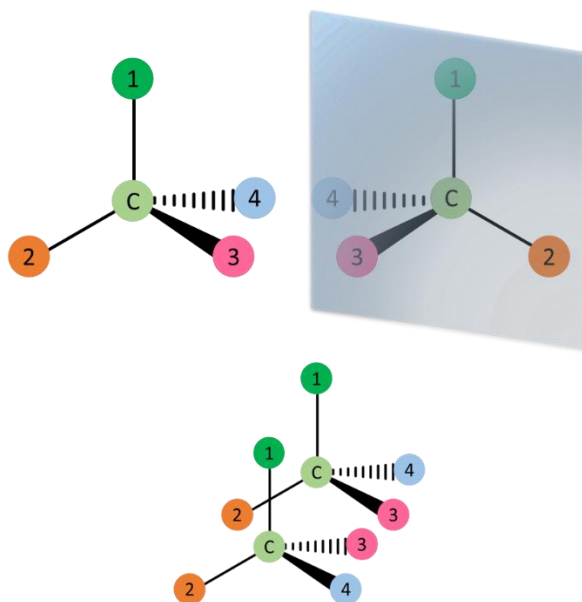
lecz również ich zastosowania w procesie DKR, w szczególności we współpracy z enzymem Lipazą B.

W dalszej części pracy opisałam szczegółowe działania eksperymentalne, prowadzone w celu syntezy związków kompleksowych rutenu, ich immobilizacji oraz badania ich aktywności.

Część literaturowa

1. Dynamiczny rozdział kinetyczny (DKR)

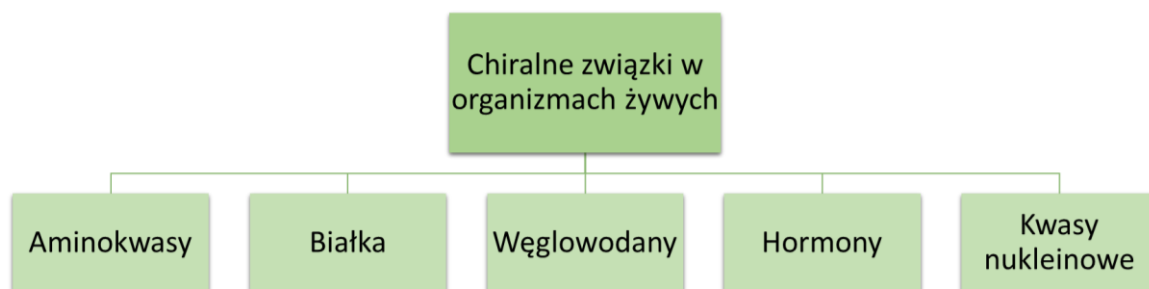
Chiralność, czyli sposób opisanie cząsteczki, której odbicie lustrzane jest nienakładalne [Rysunek 1], to bardzo powszechne zjawisko. Można ją zauważyć już po obserwacji swej lewej i prawej dłoni.



Rysunek 1. Chiralność cząsteczki.

Nasz biologiczny świat można by opisać jako homochiralny, głównie ze względu na to, że białka zawierają głównie aminokwasy należące do względnej konfiguracji L. Spośród 20 aminokwasów biorących udział w syntezie białek rybosomalnych tylko glicyna jest achiralna, 17 zawiera pojedyncze centrum chiralności, a treonina i izoleucyna zawierają 2 centra chiralne. Ponieważ tworzenie struktur makrobiologicznych zależy od reakcji enzymatycznych, chiralność metabolitów, zarówno dużych, jak i małych, determinuje chiralność także większych struktur. Węglowodany mogą być również przykładem homochiralności. Przewaga D-glukozy, D-rybozy i D-deoksyrybozy na naszej planecie jest ogromna, choć istnieją znaczne ilości niektórych L-węglowodanów, na przykład L-arabinozy. Istnieje niewiele chemicznych lub biochemicznych metod syntezy węglowodanów o przeciwnej konfiguracji, na przykład L-glukozy czy L-galaktozy. Alkaloidy, terpeny oraz wiele innych wtórnych metabolitów może występować zarówno w formie enancjomerycznej, jak i racematu.

Można zaobserwować różne reakcje organizmu na środki farmakologiczne, jeśli w użytych substancjach występują elementy chiralne¹⁻³. Przykłady związków chiralnych występujących w organizmach żywych przedstawia Rysunek 2.



Rysunek 2. Przykłady chiralnych związków o znaczeniu biologicznym.

Ogólnie można powiedzieć, że obecność w organizmach żywych związków chiralnych ma rozległy wpływ na ich funkcjonowanie oraz potrzeby. Prowadzi to do specyficznego kształtowania się tych gałęzi przemysłu, które organizmów żywych w istotny sposób dotyczą. Należą do nich przemysły:

- farmaceutyczny
- chemiczny
- spożywczy
- agrochemiczny
- perfumeryjny
- materiałów specjalnych⁴

Bardzo często w procesie wytwórczym danej gałęzi przemysłu, spośród wielu metod pozyskiwania substancji, bardzo ważną jest synteza asymetryczna. Jednym z głównych celów syntezy asymetrycznej, niezależnie od tego, czy jest ona na etapie badawczym, czy jest realizowana w przemyśle jest pozyskanie związków o wysokiej czystości optycznej w jak najbardziej efektywny i możliwie ekologiczny sposób. Jednak wybór strategii czy metody syntezy często nie jest prosty, gdyż zarówno skuteczność, jak i praktyczność, a w tym ekonomia wybranej metody będzie zależała od wielu czynników.

Mogą do nich należeć:

- skala syntezy
- koszty odczynników
- wymagany czas procesu - czas jaki można poświęcić na określone reakcje
- liczba kroków/manipulacji/etapów
- potencjalne zagrożenia
- wytwarzanie odpadów
- specyfikacja produktu
- czystość substratów/produktów
- wydajność reakcji
- dostępność odpowiedniego sprzętu
- zaplecze naukowe zaangażowanych naukowców/pracowników

Przy odpowiednim wyborze metody dla pozyskania związku o wysokiej czystości optycznej należy zatem wziąć pod uwagę różne możliwości⁵. Można wyróżnić trzy główne podejścia w syntezie związków optycznie czystych - należą do nich:

- 1) podejście chiralne – polega na użyciu czystego enancjomerycznie substratu, materiałem wyjściowym są substancje występujące w naturze,
- 2) podejście rozdziału – polega na separacji enancjomerów ze względu na różnice we właściwościach fizycznych lub chemicznych,
- 3) podejście syntezy enancjoselektywnej – metoda polegająca na użyciu prochiralnych substratów i przekształceniu ich w produkty o odpowiedniej konfiguracji za pomocą chiralnych odczynników, lub katalizatorów⁶.

Różne podejścia prowadzące ostatecznie do uzyskania optycznie czynnych związków pokazano obrazowo na Rysunku 3⁷.



Rysunek 3. Różne strategie otrzymywania czystych enancjomerycznie związków.

Istnieje sporo przypadków, w których podejście chiralne jest najlepszym rozwiązaniem. Dzieje się tak najczęściej wtedy, gdy materiał wyjściowy jest wytwarzany przez naturę w bardzo dużej ilości lub gdy izolacja produktu ze źródeł naturalnych jest prostsza i tańsza w stosunku do odpowiednika syntezy laboratoryjnej. Niestety, zakres pozyskiwanych ze źródeł naturalnych związków jest dość ograniczony, zarówno pod względem struktury, jak i stereochemii. Z tego powodu zarówno podejście rozdzielcze, jak również syntezy enancjoselektywnej są niezwykle istotnymi strategiami dostępu do związków enancjomerycznie czystych. Można powiedzieć, że to właśnie podejście rozdzielcze odgrywa kluczową rolę w uzyskiwaniu związków optycznie czystych^{6,8}. Ogromne postępy poczyniono również w syntezie asymetrycznej, ze szczególnym naciskiem na rozwój enancjoselektywnych reakcji katalitycznych. Zalety związane z enancjoselektywną syntezą są dobrze znane. Mogą one obejmować:

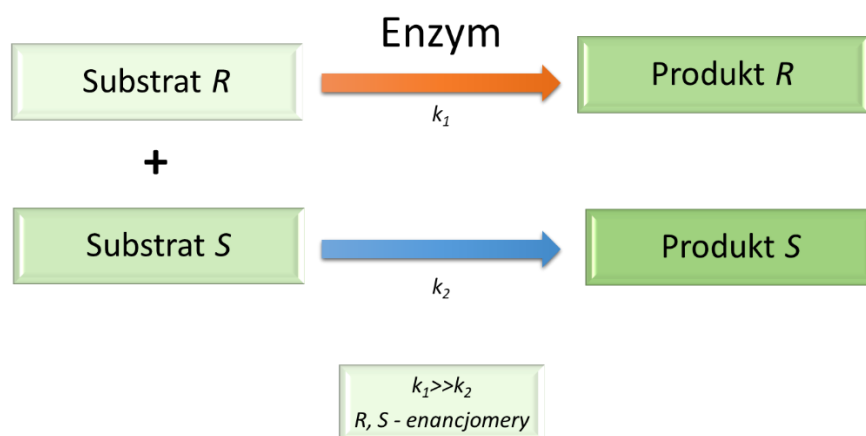
- łatwy dostęp do jednego z enancjomerów produktu, na podstawie którego enancjomer odczynnika stosowany jest jako środek pomocniczy lub katalizator
- wykorzystanie stosunkowo niedrogiego i łatwo dostępnego substratu achiralnego
- minimalizację odpadów⁹

Wiele czynników ma istotny wpływ na praktyczne zastosowanie syntezy asymetrycznej. Idealna reakcja enancjoselektywna powinna uwzględniać takie aspekty, jak:

- produkty są uzyskiwane z wydajnością ilościową
- w reakcji powstaje produkt ze 100% nadmiarem enancjomerycznym
- materiały wyjściowe są niedrogie
- czasy poszczególnych reakcji są krótkie
- spore ilości produktu można uzyskać za pomocą ogólnodostępnego sprzętu laboratoryjnego
- chiralne odczynniki/katalizatory są niedrogie i ogólnodostępne
- produkty można łatwo wyizolować, przy czym nie wymagają lub potrzebują niewielkiego oczyszczenia
- ilość wytworzonych odpadów i produktów ubocznych jest minimalna
- reakcja jest powtarzalna i może być stosowana w dowolnej skali
- w reakcji jest możliwy do zastosowania szeroki zakres substratów (wysoka kompatybilność grup funkcyjnych)
- nie ma lepszego sposobu na uzyskanie danego produktu⁵

Prawdopodobnie żadne reakcje, które zostały odkryte do tej pory nie spełniają wszystkich tych warunków, a wybór metody jest podyktowany kompromisem pomiędzy możliwościami, oczekiwaniami, ekonomią i regulacjami prawnymi. Dowodem na to, że żaden proces enancjoselektywny nie jest doskonały, może być porównanie reakcji asymetrycznych z najlepszymi metodami syntezy odpowiednich produktów w formie racemicznej. W kilku przypadkach np. laboratoryjnej syntezy 1,2-dioli, alkoholi epoksydowych czy niektórych produktów reakcji uwodornienia istnieją metody katalizy asymetrycznej, które bardzo ułatwiają uzyskanie produktów o wysokiej czystości optycznej z podobną opłacalnością, jak w przypadku otrzymania mieszaniny racemicznej. W znacznej liczbie przypadków dostęp do racematów jest nadal zarówno łatwiejszy, jak i tańszy. Jednak zapotrzebowanie na związki o wysokiej czystości optycznej jest również bardzo duże, a materiały te trzeba w jakiś sposób pozyskać nierzadko z dużym udziałem katalizy asymetrycznej^{10,11}.

W ostatnich latach pojawiło się wiele osiągnięć w dziedzinie katalizy asymetrycznej wykorzystującej enzymy, katalizatory organiczne oraz metale przejściowe, prowadzące do uzyskania optycznie czystych związków chemicznych^{4,12,13}. Spośród tych metod, enzymatyczny rozdział kinetyczny mieszanin racemicznych jest jednym z najczęściej wybieranych sposobów na uzyskanie czystych enancjomerycznie alkoholi i amin na skalę przemysłową. Dzieje się tak ze względu między innymi na wysoką enancjoselektywność tej metody¹⁴ Rozdział kinetyczny (KR) opiera się na różnicach w reaktywności między enancjomerami. Dwa enancjomery reagują z różnymi szybkościami w reakcji chemicznej z chiralnym katalizatorem, którym jest najczęściej enzym. KR nie opiera się na różnych właściwościach fizycznych produktów diastereoizomerycznych, ale raczej na różnych właściwościach chemicznych racemicznych materiałów wyjściowych. Nadmiar enancjomeryczny (ee) nieprzereagowanego materiału wyjściowego stale rośnie w miarę tworzenia się większej ilości produktu, osiągając praktycznie 100% na koniec reakcji [Rysunek 4]¹⁵.



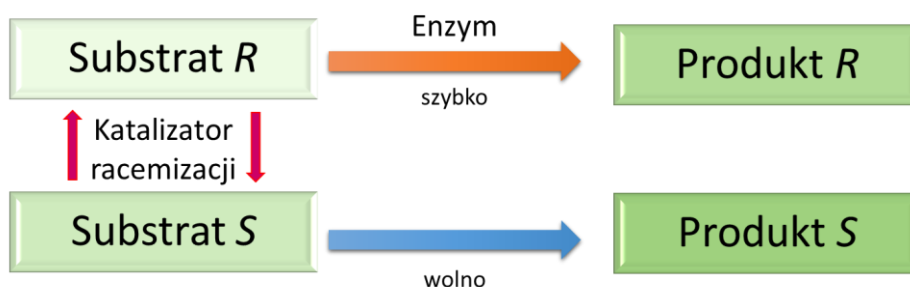
Rysunek 4. Kinetyczny rozdział racematów.

W przypadku KR alkoholi lub amin drugorzędowych, proces może być *R*- lub *S*-selektywny w zależności od tego, czy do rozdziału jako enzym wybrana jest lipaza czy proteaza serynowa. W większości opisanych procesów KR tych związków, enzym rozdziela racemiczny substrat poprzez selektywną acylację jednego z jego enancjomerów, co pozwala w kolejnym kroku na izolację enancjomerycznie czystego alkoholu lub aminy przy użyciu konwencjonalnych technik oczyszczania.

Grupa acylowa przenoszona przez enzym na substrat pochodzi z tak zwanego donora acylowego, który jest dodawany do reakcji w co najmniej równomolowych ilościach w stosunku do substratu. Z uwagi na to, że proces transestryfikacji jest odwracalny, jako donory acylowe bardzo często stosowane są specjalne estry enolowe lub inne o wysokiej reaktywności. Zabieg ten ma na celu przesunięcie równowagi reakcji w kierunku tworzenia acylowanego produktu^{16,17}. Niestety enzymatyczny KR, podobnie jak wszystkie inne metody rozdziału enancjomerów posiada pewne ograniczenia. W tym wypadku główną wadą tej metody jest fakt, że maksymalna teoretyczna wydajność wynosi tylko 50%. Wraz z pojawieniem się katalizy asymetrycznej wykorzystującej często wysublimowane katalizatory, istotne jest rozważenie praktycznego wykorzystania KR do otrzymywania produktów enancjomerycznie czystych. Nawet w przypadku produktu, który można uzyskać na drodze syntezy asymetrycznej poprzez drogę katalityczną lub z wykorzystaniem wielu substancji pomocniczych, racemat może być znacznie tańszy niż wytworzony produkt enancjomerycznie czysty. Może to skutkować podwyższoną opłacalnością nawet przy nieodłącznej „utracie” 50% materiału. Proponowane są następujące warunki, które należy koniecznie rozważyć w przypadku praktycznego wykorzystania KR:

- racemiczny substrat i katalizator enzymatyczny są stosunkowo niedrogie
- odpowiednia metoda rozdziału enancjomerów: enancjoselektywna, chiralna lub klasyczna nie jest możliwa do wykonania
- rozdział enancjomerów przebiega selektywnie przy niskich obciążeniach katalizatora enzymatycznego
- oddzielenie materiału wyjściowego od produktu jest stosunkowo proste⁵

Skutecznym sposobem na pokonanie ograniczenia maksymalnego wykorzystania 50% materiału poprzez zwiększenie wydajności teoretycznej nawet do 100% jest połączenie procesu rozdziału enancjomerów z racemizacją *in situ* w tak zwanym dynamicznym rozdziale kinetycznym (DKR), co ilustruje Rysunek 5.



Rysunek 5. Dynamiczny rozdział kinetyczny.

Do tej pory opracowano różne metody racemizacji alkoholi i amin, które obejmują na przykład:

- katalizatory kwasowo-zasadowe
- kompleksy metali przejściowych
- nanocząstki metali
- enzymy^{18,19}

Stworzenie udanego i działającego procesu DKR nie jest proste, ponieważ muszą być spełnione następujące wymagania:

- 1) rozdział kinetyczny (głównie chodzi o możliwości enzymu) musi zachodzić z odpowiednio wysoką enancjoselektywnością²⁰,
- 2) enzym i katalizator racemizacji muszą być ze sobą kompatybilne,
- 3) szybkość racemizacji powinna być co najmniej 10 razy większa niż katalizowana enzymatycznie reakcja wolniej reagującego enancjomeru,
- 4) katalizator racemizacji nie może reagować z produktem powstałym w procesie.

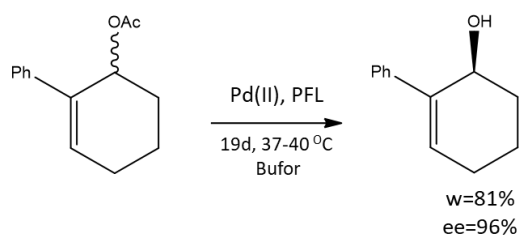
Spośród tych wymagań najtrudniejsza do osiągnięcia jest kompatybilność między enzymem a katalizatorem racemizacji, ponieważ związki te często optymalnie działają w bardzo różnych warunkach⁴. Często również można zaobserwować, że katalizator racemizacji zaburza rozdział enzymatyczny, bądź też enzym i towarzyszące mu dodatki (np. surfaktanty i stabilizatory) działają hamująco na katalizator racemizacji. W związku z przytoczonym problemem kompatybilności, opracowanie warunków reakcji, które umożliwiają zarówno wysoką enancjoselektywność rozdziału kinetycznego, jak i wydajną racemizację, stało się ciągle powracającym wyzwaniem w dziedzinie dynamicznego rozdziału kinetycznego²¹.

Samo pojęcie racemizacji, która przebiega w procesach DKR zostanie uściślone po dokonanych przeglądzie DKR alkoholi, amin i enzymów w rozdz. 3.

1.1. DKR alkoholi

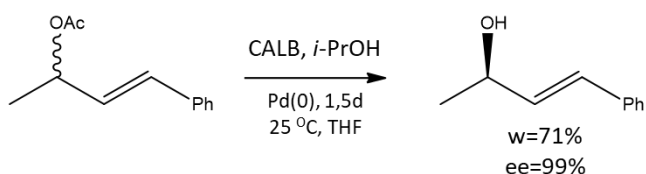
Enancjomeryczne alkohole można skutecznie rozdzielać za pomocą enzymów, takich jak lipazy, przeprowadzających reakcje hydrolizy lub estryfikacji. Zastosowanie rozpuszczalników organicznych w reakcjach enzymatycznych zdecydowanie rozszerzyło możliwości użycia tych związków jako biokatalizatorów, a także umożliwiło połączenie ich z katalizatorami metalicznymi²².

Pierwszym przykładem chemoenzymatycznego DKR-u była reakcja z udziałem pochodnej alkoholu allilowego, która została opisana przez grupę Williamsa i in.²³. Cykliczna pochodna octanu allilu została poddana deracemizacji dzięki połączeniu hydrolizy katalizowanej przez lipazę z racemizacją poprzez transpozycję grupy octanowej, katalizowanej przez kompleks Pd(II) [Schemat 1].



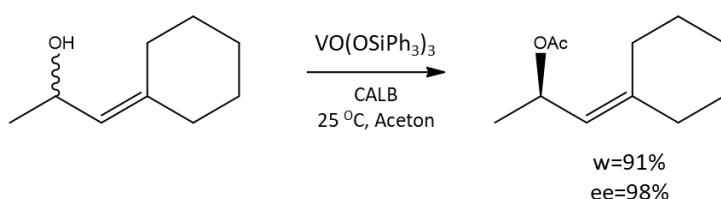
Schemat 1. DKR cyklicznego octanu allilu z udziałem kompleksu palladu(II) i PFL.

Pomimo dużego ograniczenia tego procesu, jakim był długi czas reakcji (wyniósł on bowiem aż 19 dni), opracowana metoda była znaczącym osiągnięciem, jeśli chodzi o połączenie katalizatorów enzymatycznych i metalicznych w jednym naczyniu reakcyjnym (z ang. *one pot*). Kilka lat później grupa badaczy pod przewodnictwem Kima znacznie ulepszyła proces DKR-u octanów allilowych, stosując kompleks palladowy na zerowym stopniu utlenienia. Proces ten zachodził dzięki wytworzeniu produktów przejściowych z palladem [Schemat 2]²⁴.



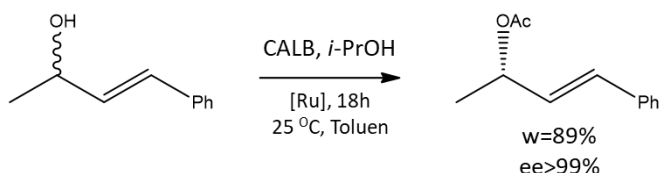
Schemat 2. DKR octanu allilu z udziałem palladu i CALB.

Kolejnym dość nowatorskim podejściem wykazała się grupa Kita i in. Wykonali oni DKR alkoholi allilowych poprzez połączenie acylacji katalizowanej lipazą oraz racemizacji z wykorzystaniem kompleksów wanadu. Tutaj również w procesie racemizacji kluczowe było tworzenie produktów pośrednich z kompleksem wanadowym [Schemat 3]²⁵.



Schemat 3. DKR alkoholu allilowego z udziałem kompleksu wanadu i CALB.

W obu tych reakcjach udało się uzyskać badaczom bardzo dobrą wydajność i wysoką enancjoselektywność. Proces ten miał jednak pewne ograniczenie. Alkohol allilowy używany w reakcji musiał posiadać dwa jednakowe podstawniki ($R_1=R_2$), gdyż w tworzącym się alkoksylowym związku pośrednim wymagana jest rotacja pojedynczego wiązania C-C. Alternatywnie, podstawnikiem R_1 lub R_2 mógł być wodór H, jeśli obydwa alkohole allilowe, które zostały utworzone przez migrację grupy hydroksylowej są enancjomerami np. cykliczne octany allilowe)⁴. W procesach DKR-u alkoholi allilowych również dobrze sprawdzało się użycie związków kompleksowych rutenu jako katalizatorów racemizacji [Schemat 4]. Reakcje te również zachodziły z mechanizmem przeniesienia wodoru²⁶.



Schemat 4. DKR alkoholu allilowego z udziałem kompleksu rutenu i CALB.

W przypadku alkoholi drugorzędowych pionierami były grupy naukowców kierowane przez Williamsa²⁷ oraz Bäckvalla²⁸.

Opracowali oni pierwsze udane procesy DKR-u alkoholi drugorzędowych, z wykorzystaniem kompleksów metali przejściowych oraz enzymów z grupy lipaz. Reakcje racemizacji opierały się na mechanizmie przeniesienia wodoru²⁹.

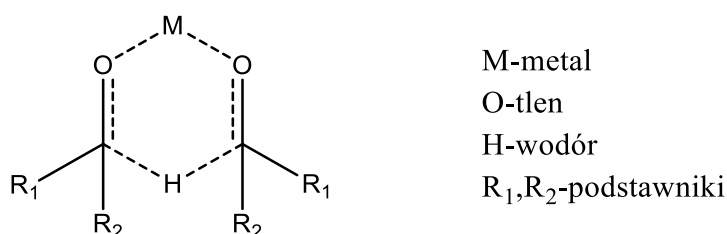
Mechanizm przeniesienia wodoru

Dzięki odkryciu reakcji Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV)³⁰, w której keton zostaje zredukowany do alkoholu w obecności alkoholanu glinu, prowadzono bardzo szerokie badania dotyczące zastosowanie związków metali umożliwiających transfer wodoru między alkoholami i związkami karbonyłowymi³¹. W ostatnim czasie asymetryczne przeniesienie wodoru prochiralnych ketonów to jedna z bardziej atrakcyjnych metod w syntezie optycznie czynnych alkoholi drugorzędowych.

Alkohole te tworzą ważną klasę półproduktów potrzebnych do uzyskania wysokowartościowych chemikaliów i farmaceutyków^{32,33}. Produkt alkoholowy otrzymuje się w stosunkowo łagodnych warunkach z wysoką wydajnością i dobrą enancjoselektywnością. Dzięki połączeniu transferu wodoru katalizowanego metalami przejściowymi z enzymem lipazą można uzyskać czyste enancjomerycznie alkohole drugorzędowe w procesie DKR^{34,35}. Z czysto mechanicznego punktu widzenia można wyodrębnić dwie główne ścieżki w sugerowanym mechanizmie przenoszenia wodoru:

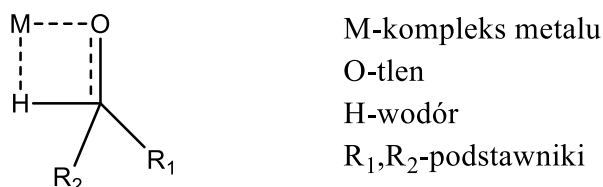
- 1) bezpośredni transfer wodoru,
- 2) szlak hydrydowy.

Bezpośredni transfer wodoru, który jest proponowany w reakcji MPV³¹ jest procesem dość złożonym, obejmującym cykliczny stan przejściowy, w którym zarówno donor, jak i akceptor wodoru są skoordynowane z metalem [Schemat 5]²⁹.



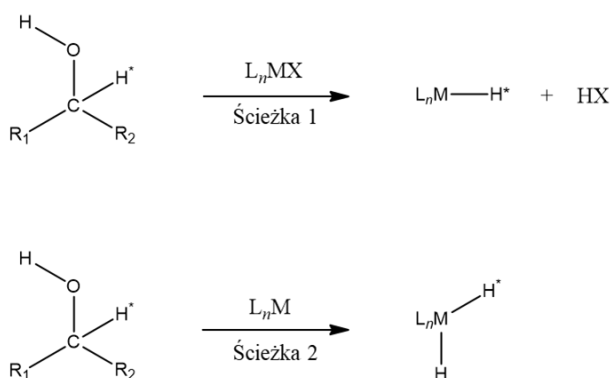
Schemat 5. Cykliczny stan przejściowy dla mechanizmu bezpośredniego przeniesienia wodoru.

W drugiej ścieżce, zwanej szlakiem hydrydowym bierze udział wodorek metalu [Schemat 6]. Uważa się, że bezpośredni transfer wodoru zachodzi w przypadku metali grup głównych, podczas gdy w szlaku hydrydowym zaangażowane są kompleksy metali przejściowych^{29,36,37}.



Schemat 6. Stan przejściowy w mechanizmie szlaku hydrydowego.

W przypadku szlaku hydrydowego można wyróżnić jeszcze dwie różne ścieżki - mogą istnieć dwie różne drogi przejścia wodoru w zależności od pochodzenia wodoru metalu. Zatem wodorek ten może powstać wyłącznie z wodoru przyłączonego bezpośrednio do węgla (-CH), bądź pochodzić z wodoru grupy hydroksylowej (-OH) oraz wodoru przyłączonego do węgla (-CH). Ścieżki te ukazuje Schemat 7²⁹.



L_nM-kompleks metalu przejściowego
X-atom halogenu

Schemat 7. Możliwe drogi tworzenia wodoru metalu.

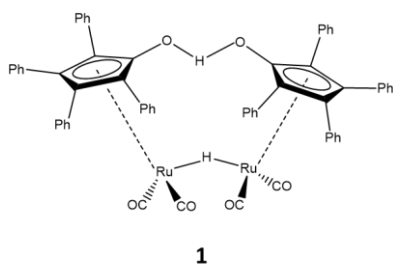
W przypadku ścieżki drugiej dowolny z wodorów połączonych z metalem może z powrotem przyłączyć się do karbonylowego atomu węgla.

Po odkryciu skutecznej metody DKR alkoholi kolejnym bardzo istotnym krokiem było przeprowadzenie rozdziału enzymatycznego oraz racemizacji w jednym naczyniu reakcyjnym (z ang. *one pot*), dzięki czemu całkowita wydajność produktu była zdecydowanie większa.

1.2. Kompleksy rutenu w DKR

Grupa Bäckvalla w latach 90-tych XX wieku zauważyła, że w przypadku wykorzystania niektórych kompleksów rutenu w celu asymetrycznego uwodornienia alkoholi drugorzędowych następuje racemizacja lub epimeryzacja asymetrycznego substratu^{23,28,38,39}. Grupa ta postanowiła zbadać możliwości enzymatycznego rozdzielania mieszanin racemicznych alkoholi w połączeniu z wyżej wymienioną racemizacją. W komunikacie z 1997 roku przedstawia pomyślnie przeprowadzone enzymatyczne rozdzielanie substratów wraz z racemizacją substratu.

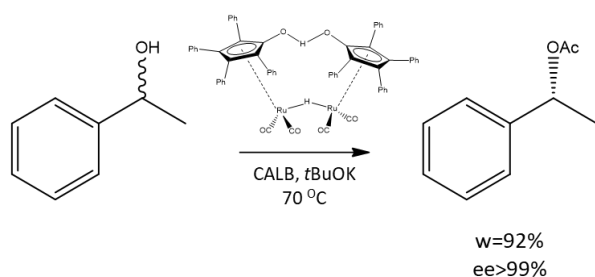
W tej reakcji katalityczne ilości kompleksu rutenu $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ racemizowały enancjomerycznie czysty alkohol α -metylobenzylowy, jednakże dla wydajnej izomeryzacji konieczne było użycie ketonu jako kokatalizatora w celu zastymulowania reakcji przeniesienia wodoru katalizowanej przez kompleks rutenu²⁸. Z powodu problemów z ponownym użyciem katalizatora $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ grupa Bäckvalla postanowiła wykorzystać katalizator Shvo - **Ru(1)** [Rysunek 6]⁴⁰.



Rysunek 6. Katalizator Shvo – **Ru(1)**.

Stwierdzono, że katalizator jest bardziej wytrzymały w warunkach prowadzenia procesu, a co za tym idzie może być dłużej stosowany w reakcjach racemizacji, zanim nastąpi jego dezaktywacja. W celu uzyskania pomyślnego wyniku przeprowadzonej reakcji trzeba było również użyć odpowiedniego ketonu jako kokatalizatora, reakcja wymagała też podwyższonej temperatury, aby aktywować katalizator rutenowy. Racemizacja całego substratu trwała 46 godzin²⁸.

Połączenie racemizacji z użyciem katalizatora **Ru(1)** wraz z enzymatyczną estryfikacją za pomocą lipazy B ze szczepu *Candida Antartctica*, dostępnej handlowo w formie immobilizowanej jako Novozyme 435 [Schemat 8] dało lepsze wyniki w porównaniu z wynikami grupy Williamsa. Grupa ta testowała DKR z katalizatorem rodowym $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ oraz lipazą ze szczepu *Pseudomonas fluorescens* (PFL)^{23,27}.



Schemat 8. DKR alkoholu drugorzędowego z udziałem katalizatora **Ru(1)**.

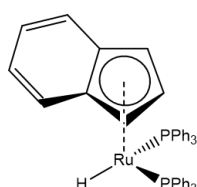
Można również powiedzieć, że był to pierwszy praktyczny chemoenzymatyczny dynamiczny rozdział kinetyczny, w którym powstawały acylowane alkohole drugorzędowe z wysoką wydajnością oraz enancjoselektywnością⁴. Ta metoda jest również stosowana przez holenderską firmę DSM do produkcji (*R*)-fenyloetanolu⁴¹. Układ katalizatorów opracowany przez Bäckvalla i współpracowników był skuteczny zarówno w przypadku DKR alkoholi alifatycznych, jak i benzylowych. Ponadto dzięki dalszym badaniom pojawiła się możliwość DKR-u alkoholi dwufunkcyjnych, w tym:

- dioli^{42,43}
- estrów hydroksykwasów
- aldehydów hydroksylowych⁴⁴
- azydoalkoholi³⁴
- hydroksynitryli⁴⁵
- halogenoalkoholi⁴⁶
- hydroksyalkanofosfonianów⁴⁷

W tych procesach DKR-u drugorzędowych alkoholi alifatycznych i benzylowych znalazły zastosowanie proste estry alkilowe, takie jak maślan izopropylu lub octan fenylometylu. Reakcje udało się przeprowadzić przy niskim obciążeniu katalizatora wynoszącym od 1 do 0,5 mol%⁴⁸.

Kolejnym wyzwaniem stawianym naukowcom z całego świata było opracowanie katalizatorów rutenowych, posiadających zdolność racemizacji w niższej temperaturze w porównaniu do katalizatora **Ru(1)** oraz w krótszym czasie.

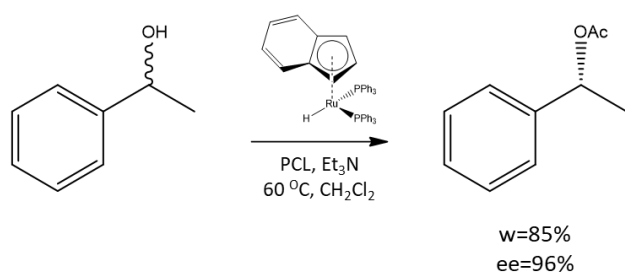
Następnym dobrze rokującym związkiem był kompleks **Ru(2)** zawierający pierścień indenylu [Rysunek 7].



2

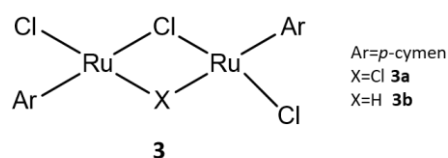
Rysunek 7. Indenylowo-fosfinowy kompleks **Ru(2)**.

Wykazywał on wysoką aktywność w reakcji racemizacji (*S*)-1-fenyletanolu w obecności mocnej zasady, takiej jak wodorotlenek potasu. Racemizacja trwała 20 minut, była prowadzona w temperaturze pokojowej z 5% molowymi KOH w stosunku do 1% molowego katalizatora. Powstawanie produktu ubocznego w postaci ketonu było marginalne⁴⁹. Niestety, katalizator racemizacji nie wykazywał aktywności bez KOH, przez co jego zastosowanie nie było możliwe w połączeniu z enzymem w DKR. Tak mocna zasada uniemożliwiała selektywne acylowanie substratu oraz przyspieszała degradację enzymu. W późniejszym czasie Park i współpracownicy znaleźli warunki, które nie wymagały użycia tak mocnej zasady aktywującej. Śladowa ilość tlenu cząsteczkowego oraz obecność trietyloaminy (TEA) pozwoliła na aktywację kompleksu i racemizację substratu⁴⁹. Połączenie zaprojektowanego katalizatora oraz immobilizowanego enzymu PCL (*Pseudomonas cepacia lipase*) umożliwiło przeprowadzenie skutecznego DKR-u alkoholi benzytowych. Skuteczne przeprowadzenie procesu wymagało podwyższenia temperatury do 60 °C [Schemat 9]. Opracowany system katalityczny był zdecydowanie mniej skuteczny w przypadku alkoholi alifatycznych niż benzytowych.

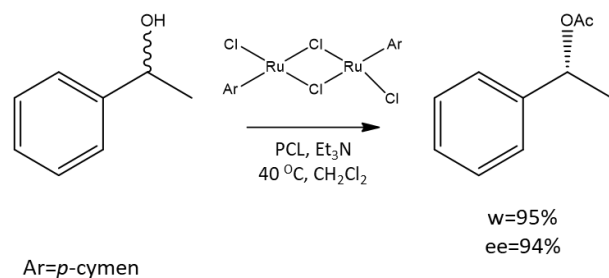


Schemat 9. DKR z udziałem indenylowo-fosfinowego kompleksu rutenu.

Innym kompleksem wymagającym trietyloaminy jako zasady aktywującej oraz nieco niższej temperatury 40 °C był cymenowy kompleks rutenu $[\text{RuX}_2(p\text{-cymen})_2]_2$ – **Ru(3x)** [Rysunek 8]. W przypadku, gdy ligandem X jest atom chloru (**3a**) obserwuje się powstawanie sporych ilości produktu ubocznego. Jeżeli zastosowano kompleks z ligandem X w postaci wodoru (**3b**), ilość produktu ubocznego była znacznie mniejsza. Oba te kompleksy znalazły zastosowanie w DKR alkoholi zarówno benzytowych, jak i alifatycznych [Schemat 10].



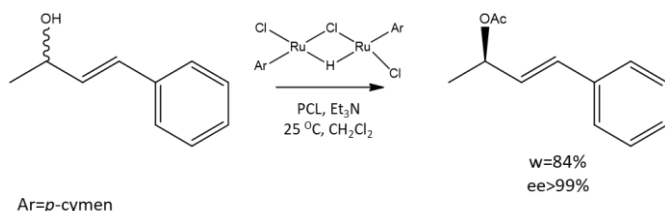
Rysunek 8. Cymenowy kompleks **Ru(3x)**



Schemat 10. DKR alkoholi drugorzędowych z udziałem cymenowego kompleksu **Ru(3a)**.

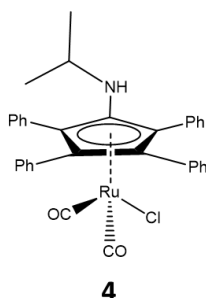
Dobrym przykładem wykorzystania tego kompleksu w połączeniu z enzymem PCL była reakcja otrzymywania octanu *R*-2-oktylu. Produkt udało się uzyskać z wysoką wydajnością 93% oraz ee 85%. Ponadto istotną zaletą tych kompleksów była możliwość racemizacji alkoholi alilowych w temperaturze pokojowej [Schemat 11], jak również możliwość zastąpienia rozpuszczalnika cieczami jonowymi, takimi jak: [EMIM]BF₄ oraz [BMIM]PF₆^{50,51}.

Natomiast grupa Trauthweina odkryła, że kompleks cymenowy z ligandem chlorowym **Ru(3a)** w połączeniu z 1,3-propanodiaminą (działała jako ligand chelatujący) racemizuje alkohole drugorzędowe w ciągu 5 godzin w temperaturze 80 °C. To połączenie również nadawało się do zastosowania w DKR⁴³.



Schemat 11. DKR alkoholi allilowych w temperaturze pokojowej z udziałem cymenowego kompleksu **Ru(3b)**.

Następnie Kim, Park i współpracownicy kolejny raz poinformowali o możliwości zastosowania innego katalizatora **Ru(4)** [Rysunek 9], posiadającego właściwości racemizacji alkoholi drugorzędowych w całkowitym czasie 30 minut oraz w temperaturze pokojowej^{52,53}.



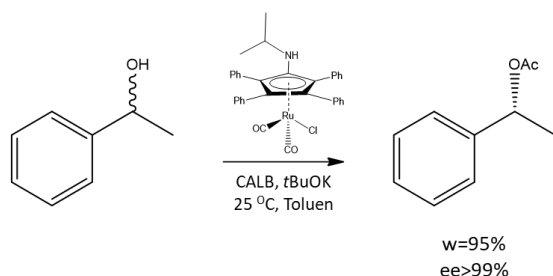
Rysunek 9. Aminowo-cyklopentadienylowy kompleks **Ru(4)**.

Zastosowanie tego aminowego kompleksu rutenu umożliwiło również wprowadzenie innego środka acylującego niż octan *p*-chlorofenyłu (PCPA), który był używany w poprzednich reakcjach. Wykorzystany w DKR octan izopropenylu jest znacznie wygodniejszym odczynnikiem acylującym niż PCPA ze względu na szereg zalet:

- jest w szerokiej dystrybucji - łatwy w dostępie handlowym,
- łatwy do oddzielenia z mieszaniny
- bardziej aktywny niż PCPA

Aminowo-cyklopentadienylowy kompleks rutenowy był skutecznym katalizatorem racemizacji dla szerokiego zakresu alkoholi benzytowych i alifatycznych [Schemat 12].

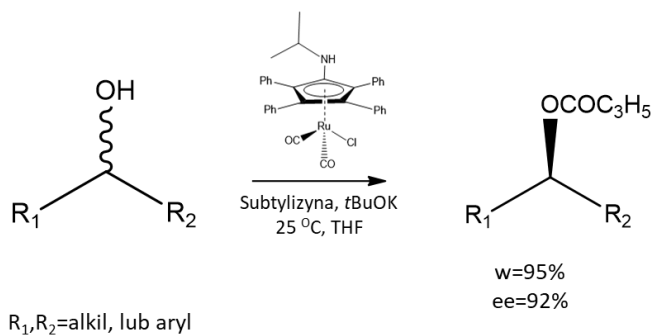
Transformacja 2-oktanolu i 1-fenyletanolu do odpowiednich *R*-octanów powiodła się z wydajnością wynoszącą odpowiednio 89% oraz 95% w 89% i nadmiarem enancjomerycznym o wyniku 91% i 99%⁵⁴.



Schemat 12. DKR z udziałem aminowo-cyklopentadienylowego kompleksu **Ru(4)** oraz CALB.

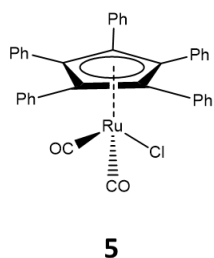
Pomimo znaczącego skrócenia czasu racemizacji połączenie z enzymem (lipazą) w dynamicznym rozdiale kinetycznym prowadzonym w temperaturze pokojowej wymagało bardzo długiego czasu reakcji, sięgającego nawet 7 dni, choć sam KR zajmował tylko kilka godzin.

Mimo problemów z kompatybilnością, uzyskane przez grupę Kima i Parka wyniki wniosły bardzo istotne zmiany w zakresie prowadzenia DKR, a mianowicie dzięki obniżeniu temperatury prowadzenia procesu do temperatury pokojowej i przez zastosowanie enzymów wrażliwych na wysokie temperatury. Po dalszych badaniach udało się znacznie skrócić czas DKR^{52,55}. Katalizowany lipazą DKR alkoholi dostarcza tylko produkty o konfiguracji *R*. W celu uzyskania octanów o przeciwnej konfiguracji potrzebne są enzymy wykazujące *S*-stereoselektywność. Aminowo-cyklopentadienylowy katalizator **Ru(4)** dzięki aktywności w temperaturze pokojowej umożliwia stosowanie enzymów niestabilnych w wysokiej temperaturze. Enzym subtylizyna był kandydatem wybranym do tych reakcji, ale jego forma handlowa nie miała zastosowania w DKR ze względu na niską aktywność enzymatyczną i niestabilność w rozpuszczalnikach organicznych. Kim, Park i współpracownicy odnieśli sukces w zastosowaniu subtylizyny dzięki zwiększeniu jej aktywności i stabilności. Stało się to poprzez oddziaływanie na nią środkiem powierzchniowo czynnym przed użyciem w samym procesie. Powodzenie reakcji wymagało również zastosowania innego środka acylującego, którym został butanian trifluoroetylu [Schemat 13]⁵⁵. Opracowany układ katalizatorów miał zastosowanie w DKR szerokiej gamy alkoholi benzytowych i alifatycznych.



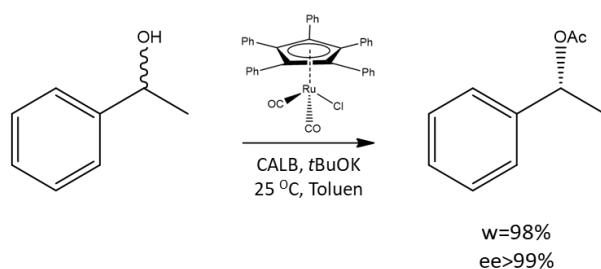
Schemat 13. DKR alkoholi drugorzędowych z udziałem kompleksu **Ru(4)** oraz subtylizyny.

Opublikowane sukcesy w badaniach, jak również ich ograniczenia skłoniły grupę Bäckvall'a i współpracowników do opracowania nowego kompleksu **Ru(5)** [Rysunek 10].



Rysunek 10. Fenylowo-cyklopentadienylowy kompleks **Ru(5)**.

Kompleks ten jest niezwykle efektywnym katalizatorem przeniesienia wodoru, co pozwoliło na znaczące skrócenie procesu racemizacji, jak również całego procesu dynamicznego rozdziału kinetycznego. W zoptymalizowanych warunkach szybkość DKR-u alkoholi benzytowych była około jeden rząd wielkości większa niż poprzedniego DKR-u z aminowo-cyklopentadienylowym kompleksem rutenu. Na przykład DKR z udziałem 1-fenyletanolu został ukończony w ciągu 3 godzin [Schemat 14]. Opracowany system katalityczny był również skuteczny w przypadku DKR alkoholi alifatycznych. Syntezę *S*-estrów przeprowadzono łącząc fenylowo-cyklopentadienylowy kompleks rutenu oraz subtylizynę, pokrytą środkami powierzchniowo czynnymi⁵⁵. Kompleks ten oraz aminowo-cyklopentadienylowy kompleks rutenu zostały również przetestowane na szerokiej gamie alkoholi drugorzędowych, co pozwoliło na wprowadzenie nowego mechanizmu racemizacji, poprzez utworzenie prochiralnego ketonu^{26,56}.

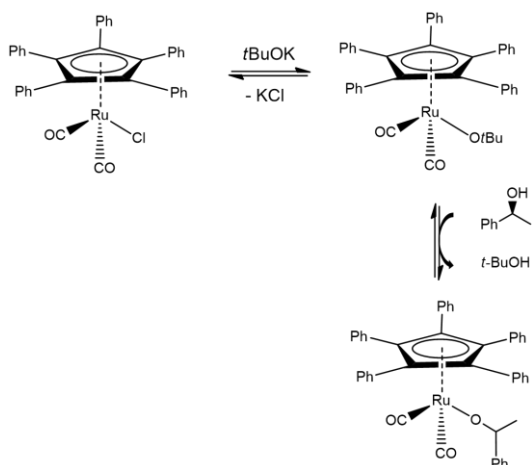


Schemat 14. DKR z udziałem fenylo- η^5 -cyklopentadienylowego kompleksu **Ru(5)**.

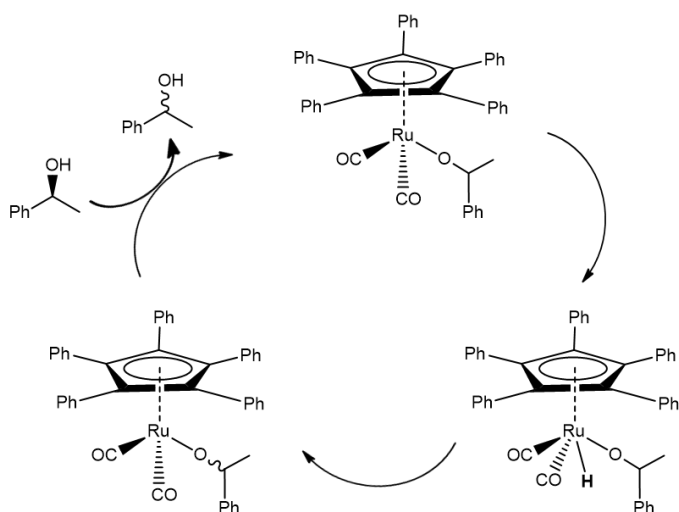
Proponowany mechanizm racemizacji alkoholi drugorzędowych przez kompleksy rutenu

Pierwszym krokiem w cyklu katalitycznym jest aktywacja halogenowego kompleksu rutenu. Zachodzi ona przez wytworzenie odpowiedniego alkoholanu rutenu w reakcji kompleksu rutenu z *t*-BuOK. Produktem ubocznym jest sól - chlorek potasu. W kolejnym kroku *tert*-butanolowy kompleks rutenu reaguje z właściwym alkoholem drugorzędowym w reakcji wymiany liganda, dając nowy kompleks alkoholanowy.

Mechanizm reakcji wymiany alkoholanów nadal pozostaje dość niejasny [Schemat 15]. Nowy kompleks alkoholanowy ulega β -hydro eliminacji poprzez przejście pierścienia z η^5 do η^3 , dając kompleks ketonowo-wodorkowy. Prochiralny keton pozostaje skoordynowany z centrum aktywnym rutenu. Taka sugestia wyjaśnia brak interferencji między acetonem (wytwarzanym z octanu izopropenylu w procesie dynamicznego rozdzielania kinetycznego) oraz pośrednim wodorkiem rutenu. Inna możliwość obejmuje dysocjację karbonylku, ale wydaje się ona mniej prawdopodobna ze względu na konieczność wytworzenia wysokiej temperatury, która jest zwykle wymagana do dysocjacji karbonylku od strefy centrum koordynacji rutenu⁵⁷. W ketonowo-wodorowym kompleksie rutenu, pomiędzy wiązaniem ruten – tlen występuje swoboda rotacji. Stąd też insercja (readdycja) wodoru może odbywać się z dowolnej strony prochiralnego ketonu umożliwiając proces racemizacji. Ostatnim etapem jest odłączenie się racemicznego alkoholu i przyłączenie nowej cząsteczki. Gdyby keton pochodzący z β -eliminacji posiadał wiązanie π , racemizacja nie mogłaby mieć miejsca. Wodór ulegałby readdycji zawsze z tej samej strony, z której wcześniej został wyeliminowany [Schemat 16]²⁶.

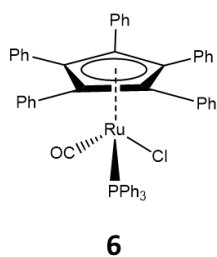


Schemat 15. Aktywacja kompleksu rutenu.



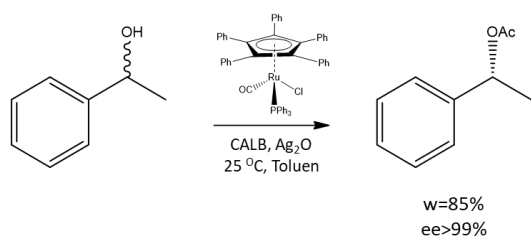
Schemat 16. Mechanizm racemizacji.

Również Kim, Park i współpracownicy opracowali inny stabilny w powietrzu kompleks rutenu, zastępując jeden z ligandów karbonylowych trifenylfosfiną **Ru(6)** [Rysunek 11].



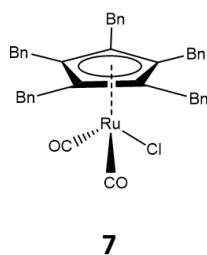
Rysunek 11. Fosfinowo-cyklopentadienylowy kompleks **Ru(6)**.

Otrzymany katalizator, może być aktywowany w temperaturze pokojowej przez Ag_2O i używany razem z CALB w DKR alkoholi alifatycznych i benzylowych. Proces z udziałem tego kompleksu charakteryzuje się wysokim ee [Schemat 17] z dostępem powietrza, jednak wymaga użycia stechiometrycznych ilości Ag_2O ⁵⁸.



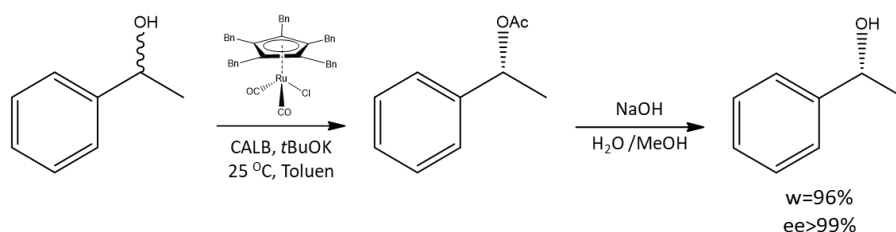
Schemat 17. DKR alkoholi benzylowych z udziałem fosfinowo-cyklopentadienyłowego kompleksu **Ru(6)** i immobilizowanej CALB.

Grupa Leino uzyskała katalizator **Ru(7)**, rezygnując z ligandów fenylowych na rzecz benzylowych, podstawionych w cyklopentadienonie [Rysunek 12].



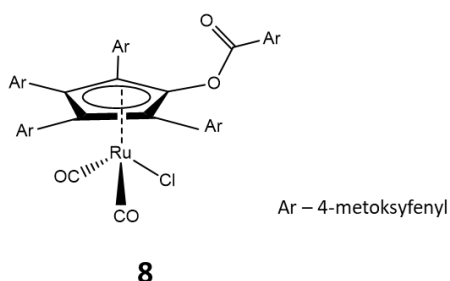
Rysunek 12. Benzylo-cyklopentadienyłowy kompleks **Ru(7)**.

Zsyntezowany związek charakteryzował się podobną aktywnością oraz użytecznością jak pokrewne z ligandami fenyłowymi [Schemat 18], jednak jego zaletą była prostsza i tańsza możliwość syntezy na większą skalę. Bowiem materiałami wyjściowymi był cyklopentadien oraz alkohol benzyłowy^{59–61}.



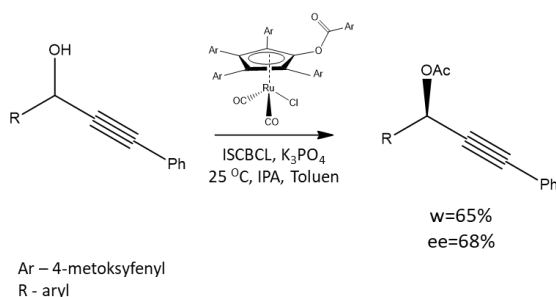
Schemat 18. DRK z udziałem benzylo-cyklopentadienyłowego kompleksu **Ru(7)** i CALB, prowadzących do uzyskania czystego enancjomerycznie (*R*)-1-fenyletanolu.

Kolejnym związkiem rutenu opracowanym przez grupę Kima i Parka, był kompleks **Ru(8)** z podstawionym do pierścienia cyklopentadienylowego ligandem acylowym, oraz zastąpieniem podstawników fenylowych, 4-metoksyfenylem [Rysunek 13].



Rysunek 13. Kompleks **Ru(8)** z ligandem acylowym i 4-metoksyfenylem.

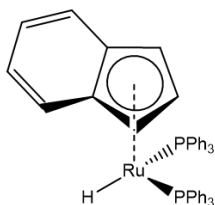
Dzięki wprowadzeniu ligandów elektronodonorowych zwiększyły się znacząco możliwości katalityczne tego kompleksu. Po kilkukrotnym użyciu w DKR nie zauważono znaczącego spadku aktywności⁶². Ponadto zastosowanie katalizatora pozwoliło na znaczne rozszerzenie zakresu enancjomerycznie czystych drugorzędowych alkoholi, które można uzyskać za pomocą chemoenzymatycznego DKR. Poprzez połączenie tego katalizatora z enzymem *Burkholderia cepacia lipase* (ISCBCL) pokrytym jonowym środkiem powierzchniowo czynnym, udaje się przeprowadzić proces DKR różnych drugorzędowych alkoholi w temperaturach 25–60 °C. W tym można zastosować alkohole α -arylopropargilowe, B(PIN)-podstawione alkohole benzylowe, γ -chloroalkohole, czy TMS-propargilowe alkohole [Schemat 19]⁶³.



Schemat 19. DKR α -propargilowych alkoholi z udziałem kompleksu **Ru(8)** i enzymu ISCBCL.

Zhang i współpracownicy zsyntetyzowali indenylowo-fenylowy kompleks **Ru(9)** [Rysunek 14] z 2,3-difenyloindenonu. Reakcja ta przebiegała w dwóch etapach.

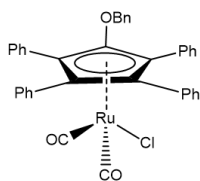
Kompleks ten badano w reakcji racemizacji 1-fenylloetanolu w temperaturze pokojowej z zastosowaniem zasady aktywującej w postaci wodorku sodu lub n-butyloplitu. Badania kinetyczne wykazały, że aktywacja kompleksu za pomocą wodorku sodu jest dużo lepsza niż w przypadku *t*-BuOK ($t_{1/2} = 13,3$ min vs. $t_{1/2} = 31,3$ min). W przypadku n-BuLi (0,5 mol%) $t_{1/2}$ wynosił 15,5 min. Po zwiększeniu ilości n-BuLi do 2,5 mol% zaobserwowano znaczne skrócenie czasu racemizacji ($t_{1/2} = 6,0$ min), tak, że 1-(*S*)-fenylloetanol został całkowicie zracemizowany w ciągu 30 min. Również ta grupa badawcza dzięki wnikliwej analizie NMR zasugerowała tworzący się wodorek rutenu jako kluczowy związek pośredni w cyklu katalitycznym. Pomimo wielu zalet katalizator ten nie znalazł zastosowania w DKR, ze względu na konieczność użycia bardzo mocnej zasady aktywującej⁶⁴.



9

Rysunek 14. Fenylowo-indenylowy kompleks **Ru(9)**.

Kolejnym przełomem w syntezie kompleksów rutenu mogących znaleźć zastosowanie w DKR alkoholi drugorzędowych była synteza benzylo-fenylowo-cyklopentadienylowego związku **Ru(10)** [Rysunek 15].

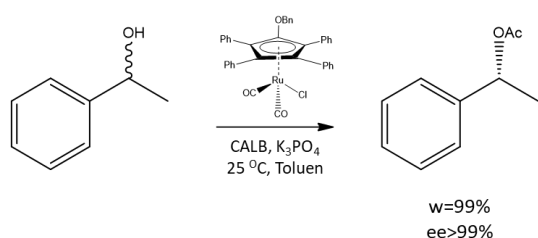


10

Rysunek 15. Benzylo-fenylowo-cyklopentadienylowy kompleks **Ru(10)**.

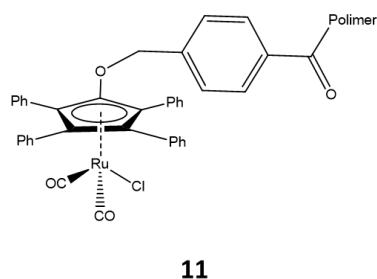
Grupie badawczej Kima udało się przeprowadzić jednoetapową reakcję karbonylo-cyklopentadienylowego kompleksu rutenu z chlorkiem benzylu. Uzyskany związek wyróżniała stabilność w powietrzu w porównaniu z innymi katalizatorami rutenowymi. Reakcja racemizacji z udziałem tego katalizatora była wykonywana pod

ciśnieniem 1 atm tlenu cząsteczkowego. Zatem DKR alkoholi z udziałem benzylo-5-cyklopentadienylowego kompleksu rutenu był możliwy do przeprowadzenia w atmosferze powietrza oraz temperaturze pokojowej. Octan (*R*)-1-fenyletylu udało się otrzymać z 1-fenyletanolu, użyciu 4% molowych kompleksu rutenowego, enzymu CALB i octanu izopropenylu, w obecności nieorganicznej zasady w postaci fosforanu potasu jako aktywatora [Schemat 20]⁶⁵. Ten układ katalityczny bardzo dobrze sprawdził się zarówno w przypadku alkoholi benzylo-5-cyklopentadienylowych, jak i alifatycznych.



Schemat 20. DKR z udziałem benzylo-5-cyklopentadienylowego kompleksu **Ru(10)**.

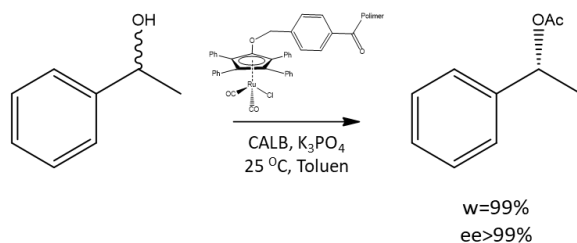
Sukces, jakim okazała się możliwość wykorzystania kompleksu **Ru(10)** w DKR drugorzędowych alkoholi skłonił grupę Kima i Parka do otrzymania pochodnej związanej z polistyrenem **Ru(11)** [Rysunek 16].



Rysunek 16. Polimerowy kompleks **Ru(11)**.

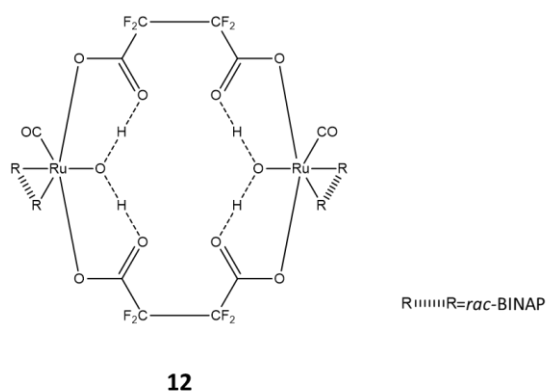
Hydroksymetylopolistyren poddano reakcji z chlorkiem 4-(chlorometylo)benzoilu w celu przyłączenia grup chlorobenzylowych. Ogrzewanie powstałej mieszaniny oraz dodanie karbonylo-5-cyklopentadienylowego kompleksu rutenu doprowadziło do uzyskania polimerowego rutenowego katalizatora racemizacji. Osadzony na nośniku kompleks rutenu nie stracił właściwości racemizacyjnych i wraz z enzymem CALB został zastosowany w procesie DKR [Schemat 21]. Katalizator ten poddano recyklowi, czym udowodniono możliwość jego ponownego użycia⁶⁵.

Otrzymanie heterogenicznego katalizatora racemizacji alkoholi drugorzędowych, możliwego do zastosowania w DKR, ponadto nie wymagającego środowiska gazu inertnego podczas reakcji było niewątpliwym przełomem.



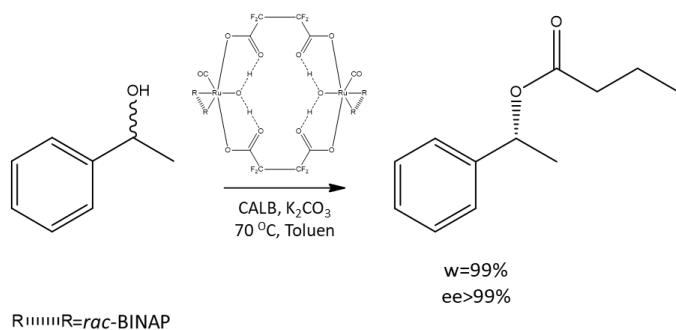
Schemat 21. DRK z zastosowaniem polimerowego kompleksu **Ru(11)**.

Hulshof i współpracownicy zaproponowali inne rozwiązanie w DKR, opracowując katalizator racemizacji **Ru(12)** [Rysunek 17], który wykazywał aktywność katalityczną w bezakceptorowym odwodornianiu alkoholi.



Rysunek 17. Tetrafluorobursztynowy kompleks **Ru(12)**.

DKR alkoholi drugorzędowych przeprowadzono z 0,1 mol% kompleksu rutenu, enzymem CALB, maślanem izopropylu jako donorem acylu, nieorganiczną zasadą aktywującą w postaci węglanu potasu oraz dodatkiem ketonu analogicznego do substratu alkoholowego. Reakcja wymagała podwyższonej temperatury, najbardziej optymalnie przebiegała w 70 °C [Schemat 22].



Schemat 22. DKR z udziałem tetrafluorobursztynowego kompleksu **Ru(12)**.

Bez dodatku odpowiedniego ketonu wydajność i czystość optyczna produktu estrowego uległy znacznemu zmniejszeniu. Produkt uboczny wytwarzany w reakcji przeniesienia acylu był usunięty pod zmniejszonym ciśnieniem podczas DKR⁶⁶.

Istnieje spora ilość zsyntezowanych kompleksów rutenu. Powyżej zostały opisane tylko wybrane związki. Podsumowanie ich własności w DKR 1-fenyletanolu zawiera Tabela 1.

Tabela 1. Porównanie kompleksów rutenu i ich właściwości katalitycznych w DKR 1-fenyletanolu.

L.p.	Kompleks	Enzym	Rozpuszczalnik	Atmosfera	Temperatura [°C]	Wydajność%/ee%	Czas reakcji [h]	Cechy i zastosowanie
1 ^{28,67}	Ru(1)	CALB	toluen	argon	70	92/99	46	<ul style="list-style-type: none"> wymagany dodatek acetofenonu możliwość DKR alk. dwufunkcyjnych
2 ⁴⁹	Ru(2)	PCL	dichlorometan	argon	69	85/96	43	<ul style="list-style-type: none"> alk. benzyłowe konieczny dodatek niewielkich ilości tlenu
3 ⁴³	Ru(3a)	CALB	toluen	argon	80	80/99	5	<ul style="list-style-type: none"> spora ilość produktu ubocznego alk. allilowe
4 ⁵¹	Ru(3a)	LPS-TN	[BMIM]PF ₆	argon	80	85/99	45	<ul style="list-style-type: none"> proces zgodny z zasadami zielonej chemii

Tabela 1. Porównanie kompleksów rutenu i ich właściwości katalitycznych w DKR 1-fenyletanolu cd.

L.p.	Kompleks	Enzym	Rozpuszczalnik	Atmosfera	Temperatura [°C]	Wydajność%/ee%	Czas reakcji [h]	Cechy i zastosowanie
5 ⁵⁵	Ru(4)	CALB	toluen	argon	25	95/>99	30	<ul style="list-style-type: none"> • możliwość zastosowania z subtylizyną • alk. benzyłowe i alifatyczne
6 ²⁶	Ru(5)	CALB	toluen	argon	25	98/>99	3	<ul style="list-style-type: none"> • możliwość zastosowania z subtylizyną • alk. benzyłowe i alifatyczne
7 ⁵⁸	Ru(6)	CALB	toluen	argon	25	95/>99	6	<ul style="list-style-type: none"> • wymagana stechiometryczna ilość Ag₂O • alk. alifatyczne i benzyłowe
8 ⁶¹	Ru(7)	CALB	toluen	argon	25	94/>99	24	<ul style="list-style-type: none"> • tańszy w syntezie niż analog fenylowy • alk. benzyłowe i alifatyczne

Tabela 1. Porównanie kompleksów rutenu i ich właściwości katalitycznych w DKR 1-fenyletanolu cd.

L.p.	Kompleks	Enzym	Rozpuszczalnik	Atmosfera	Temperatura [°C]	Wydajność%/ee%	Czas reakcji [h]	Cechy i zastosowanie
9 ⁶²	Ru(8)	CALB	toluen	argon	25	97/>99	3	<ul style="list-style-type: none"> • alk. alifatyczne, benzyłowe i propylowe • kompatybilny z enzymem ISCBCL
10 ⁶⁴	Ru(9)	-	-	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • wymaga użycia bardzo mocnej zasady aktywującej • brak kompatybilności z enzymem w DKR
11 ⁶⁵	Ru(10)	CALB	toluen	powietrze	25	99/>99	20	<ul style="list-style-type: none"> • alk. benzyłowe i alifatyczne
12 ⁶⁵	Ru(11)	CALB	toluen	powietrze	25	99>99	20	<ul style="list-style-type: none"> • alk. benzyłowe i alifatyczne • łatwe oddzielenie z mieszaniny, recykl
13 ⁶⁶	Ru(12)	CALB	toluen	argon	70	99/>99	10	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność usuwania produktu ubocznego

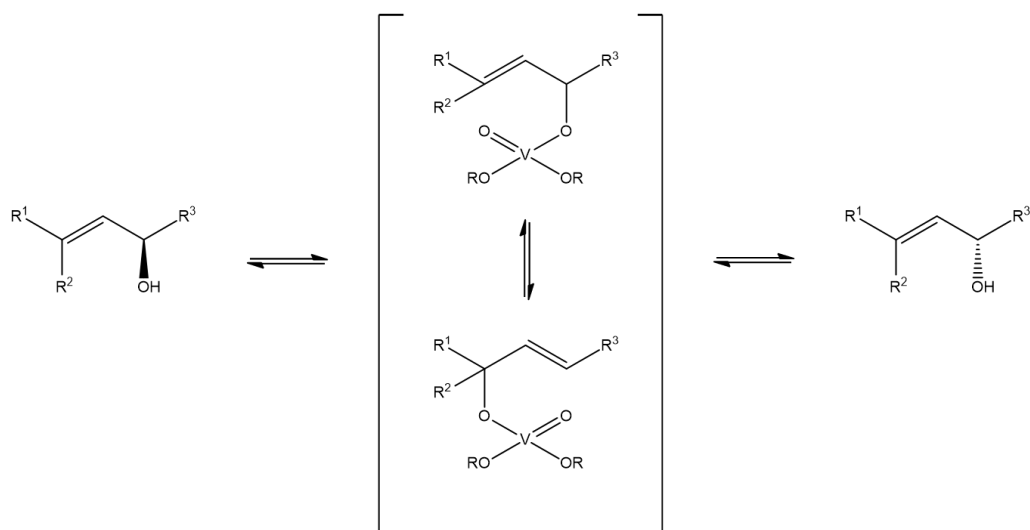
Istotnymi parametrami procesów DKR z udziałem różnych kompleksów rutenu są:

- 1) czas reakcji,
- 2) temperatura reakcji,
- 3) wydajność,
- 4) ilość produktów ubocznych,
- 5) czystość optyczna,
- 6) możliwość pozyskania katalizatorów (substratów do syntezy kompleksów) – ich cena rynkowa.

Opisane prace zespołów badawczych, prowadzone w warunkach laboratoryjnych miały na celu znalezienie rozwiązań, w których wyżej wymienione parametry przyjmowałyby optymalne wartości, co dawałoby możliwość efektywnego wdrożenia tych rozwiązań w przemyśle. Skrócenie czasu reakcji oraz obniżenie temperatury wiąże się z dążeniem do uzyskania mniejszej energochłonności procesu. Wydajność i czystość optyczna są czynnikami jakościowymi, powinny być jak najwyższe. Pojawienie się produktów ubocznych jako niepożądanego efektu reakcji komplikuje cały proces. Istnieje konieczność eliminacji ich w końcowej fazie procesu, zagospodarowania lub zutylizowania. Najlepiej, jeśli nie ma wcale tych produktów lub występują w minimalnej ilości. Wreszcie koszty uzyskania zastosowanych materiałów w procesach DKR rzutują na stronę ekonomiczną przeprowadzanych doświadczeń. Oczywiście parametry wymienione w pkt 1, 2 i 4 mają także swój aspekt ekonomiczny.

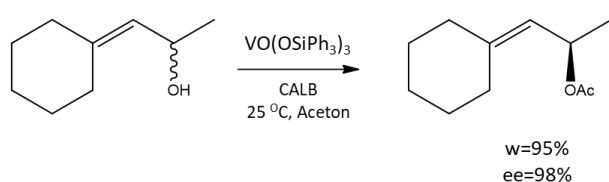
1.3. Inne kompleksy metali w DKR alkoholi

Dość dobrze znane są kompleksy oksowanadu(V) o wzorze ogólnym $VO(OR)_3$, mogące katalizować przegrupowanie alkoholi allilowych dzięki tworzeniu związków pośrednich wanadanu allilu [Schemat 23]⁶⁸.



Schemat 23. Racemizacja alkoholi allilowych za pomocą kompleksów wanadu.

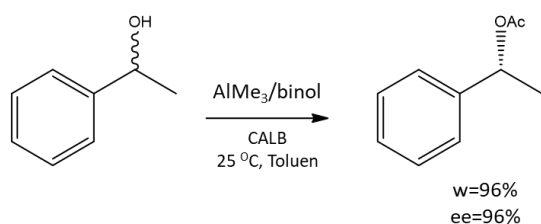
Akai i in. postanowili wykorzystać tę zdolność i zastosowali kompleksy wanadu w DKR alkoholi allilowych. Najbardziej odpowiednim kompleksem okazał się $\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3$. Grupa badawcza zoptymalizowała warunki procesu dla DKR 1-cykloheksylidenopropan-2-olu. Odpowiedni *R*-octan otrzymano z wysoką wydajnością, jak również i nadmiarem enancjomerycznym. Donorem acylu dla tej reakcji był octan etoksywinylu, a zastosowanym enzymem kompatybilnym z katalizatorem metalicznym CALB. Reakcję udało się przeprowadzić w temperaturze pokojowej z użyciem acetonu jako rozpuszczalnika. Po 60 godzinach trwania procesu uzyskano produkt z 5% udziałem produktu ubocznego w postaci (*E*)-1-(prop-1-enylo)cykloheksanol [Schemat 24]²⁵.



Schemat 24. DKR alkoholu allilowego z udziałem kompleksu wanadu.

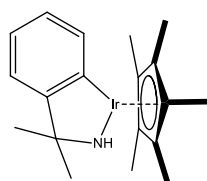
Dzięki udowodnionej aktywności katalitycznej alkoholanów glinu w reakcji Meerwein - Ponndorf - Verley - Oppenauer (MPVO), grupa badawcza pod przewodnictwem Berkessel'a postanowiła sprawdzić kompleksy glinu jako katalizatory racemizacji alkoholi. W tym celu odpowiednie kompleksy glinu, posiadające właściwości katalityczne w reakcji racemizacji utworzono z mieszaniny 1:1 AlMe_3 i dwukleszczowych ligandów, takich jak binol lub 2,2'-bifenol.

W temperaturze pokojowej 10% molowych katalizatora glinowego mogło całkowicie zraccemizować 1-fenyletanol w ciągu 3 godzin, jednakże wymagana była obecność 0,5 ekw. acetofenonu. Katalizatory glinowe znalazły zastosowanie w DKR różnych alkoholi, ale, aby uzyskać sukces procesu, wymagane były specyficzne odczynniki acylujące. Najczęściej występowały estry enolowe pochodzące z odpowiednich ketonów. Na przykład octan (*R*)-1-fenyletylu otrzymano z dość wysoką wydajnością, dzięki zastosowaniu mieszaniny 1-fenyletanolu i octanu 1-fenylowinyłu, przy użyciu AlMe_3 (10 mol%), binolu (10 mol%) i enzymu CALB w temperaturze pokojowej [Schemat 25]⁶⁹.



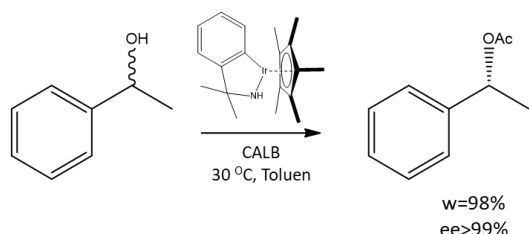
Schemat 25. DRK alkoholu z udziałem kompleksu glinu.

Udowodniono, że związki kompleksowe zawierające metale należące do grupy 8 i 9, zawierające jako ligand aminę protonową mogą być wysoce skutecznymi katalizatorami przeniesienia wodoru między alkoholem i ketonem. Dzieje się tak dzięki interkonwersji między kompleksami amidowymi i hydrido(aminowymi), opartymi na dwufunkcyjności grupy $-\text{NH}$ ⁷⁰. Chociaż niektóre kompleksy Ru lub Ir pochodzące z achiralnych ligandów aminowych, takich jak *N*-tosyloetylenodiamina, difenylfosfinoetyloamina i benzyloamina wykazały się wysoką skutecznością w racemizacji pochodnych 1-fenyletanolu, okazało się, że trudno podlegają procesowi DKR. Być może dzieje się tak z powodu braku ich kompatybilności z donorami acylu oraz enzymem⁷¹⁻⁷³. W ostatnim czasie opracowano nową rodzinę dwufunkcyjnych kompleksów amidoirydowych, bardzo wysoko wydajnych katalizatorów w reakcjach uwodornienia ketonów oraz utleniania alkoholi^{74,75}. Grupa Ikariya i postanowiła wykorzystać kompleks irydowy [Rysunek 18] do racemizacji alkoholi drugorzędowych.



Rysunek 18. Kompleks amidoirydowy.

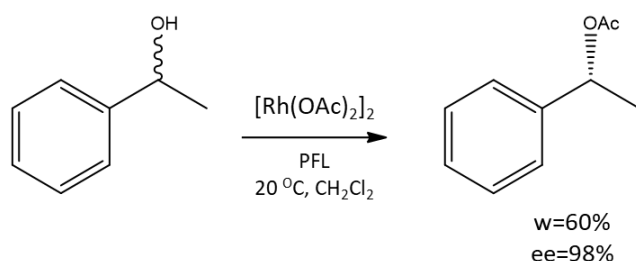
Ponadto grupa ta stworzyła układ chemoenzymatyczny, w którym katalizator amidowo-irydowy oraz enzym CALB zapewniają wydajny proces uzyskania optycznie czystych octanów z mieszaniny racemicznej alkoholi drugorzędowych [Schemat 26]⁷¹. Znaczącą zaletą wykorzystania kompleksów irydowych w procesie DKR była możliwość eliminacji zasady aktywującej.



Schemat 26. DKR z udziałem kompleksu irydu i CALB.

W pierwszych badaniach procesu DKR alkoholi drugorzędowych wykorzystujących kompatybilność enzym-metal testowano różne kompleksy rodu, rutenu irydu oraz glinu.

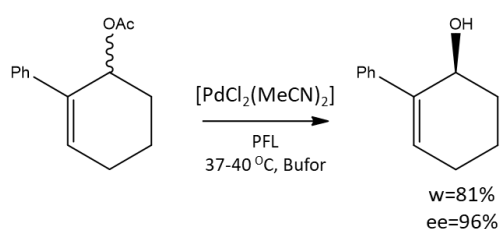
Spośród rodowych katalizatorów racemizacji najlepsze rokowania do wykorzystania w procesie DKR wykazały dwa kompleksy: $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ i $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$. Racemizacja z udziałem tych kompleksów następowała poprzez przeniesienie wodoru, jednakże wymagana była stechiometryczna ilość odpowiedniego ketonu jako akceptora wodoru. Kompleksy alkoholowe potrzebne w mechanizmie racemizacji jako półprodukty najlepiej tworzyły się przy użyciu bardzo mocnej zasady, takiej jak wodorotlenek potasu, co niestety utrudniało włączenie do reakcji enzymu. Ostatecznie grupie Williamsa udało się przeprowadzić DKR 1-fenyletanolu bez obecności KOH, z użyciem kompleksu rodowego $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ oraz enzymu PFL [Schemat 27]. Całość procesu wyniosła 72 godziny^{19,27}.



Schemat 27. DKR z udziałem kompleksu rodowego i enzymu PFL.

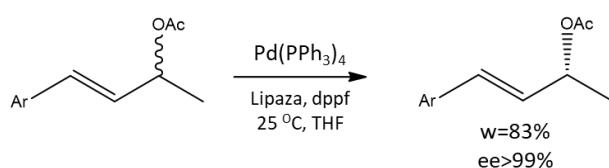
Nieco innymi właściwościami charakteryzuje się palladowy kompleks $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ wykorzystywany jako prekursor w racemizacji cyklicznych octanów allilu.

Reakcja tego kompleksu z octanem allilu tworzy produkt pośredni η^3 -allilopallad(II), będący w równowadze z obydwoma enancjomerami octanu allilu. Następnie lipaza selektywnie hydrolizuje jeden z enancjomerów do optycznie czystego alkoholu allilowego. Wytworzony pośredni η^3 -allilopallad stabilizuje podwójne wiązanie C=C, co utrudnia tworzenie się niechcianych izomerów. Tak więc przykładem pierwszego udanego DKR z udziałem kompleksu palladu było przekształcenie cyklicznego octanu w odpowiedni S-alkohol. Proces ten trwał 19 dni [Schemat 28]^{19,23}.



Schemat 28. DKR cyklicznego octanu allilu z udziałem kompleksu palladu.

Grupa Kima i współpracowników znacznie usprawniła proces DKR liniowego octanu allilu, dzięki użyciu kompleksu palladu-dppf jako katalizatora racemizacji i 2-propanolu jako akceptora grupy acylowej. Według tej grupy badawczej znacząca poprawa wynika ze zmniejszenia ilości reakcji ubocznych, takich jak reakcja eliminacji z wytworzeniem sprzężonych dienów oraz reakcji podstawienia z wytworzeniem izomerów strukturalnych. Dla przykładu (*R*)-4-fenylbut-3-en-2-ol otrzymano z dobrą wydajnością i wysokim nadmiarem enancjomerycznym już w ciągu 36 godzin [Schemat 29]^{76,77}.



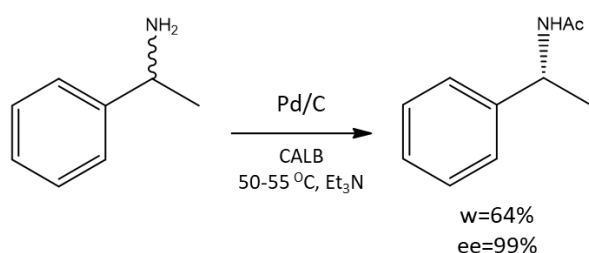
Schemat 29. DKR liniowych octanów allilu z udziałem kompleksu palladu i lipazy.

Choć istnieje wiele kompleksów metali aktywnych w reakcji racemizacji, to warunki do enzymatycznego acylowania często ograniczają zastosowanie kompleksów w DKR. W przypadku alkoholi są opracowane układy katalizatorów prowadzące do syntezy zarówno *R*-, jak i *S*-estrów. Estry o konfiguracji *R* można otrzymać przez połączenie *R*-selektywnej lipazy (np. CALB) i katalizatora racemizacji, podczas gdy zastosowanie *S*-selektywnego enzymu (subtylizyna) w temperaturze pokojowej dostarcza estrów o przeciwnej konfiguracji.

W przypadku niektórych z tych katalizatorów istnieje możliwość wielokrotnego zastosowania, co znacząco wpływa na zmniejszenie kosztów procesu. Jednak opracowywanie kolejnych heterogenicznych efektywnych katalizatorów racemizacji do zastosowania w DKR jest bardzo pożądane.

1.4. DKR amin

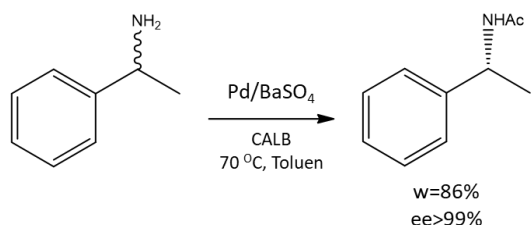
Racemizacja amin jest znacznie trudniejsza niż alkoholi, gdyż wymaga bardziej surowych warunków reakcji. W porównaniu do drugorzędowych alkoholi, katalizatorów zdolnych do wydajnej racemizacji amin jest znacznie mniej. Najczęściej stosowane są tylko dwa rodzaje katalizatorów kompatybilnych z enzymami i mające zastosowanie w DKR amin: metaliczny pallad, rozproszony w porowatych nośnikach oraz opisany już w rozdziale o alkoholach drugorzędowych kompleks Shvo. Wiele kompleksów palladu katalizuje reakcje, takie jak eliminacja wodoru z pierwszorzędowej lub drugorzędowej aminy oraz uwodornienie imin. W związku z tym uważa się, że pallad posiada potencjalną aktywność również w zakresie racemizacji amin¹⁹. Reetz i Schimossek jako pierwsi opisali DKR 1-fenyletyloaminy, stosując pallad na węglu drzewnym i CALB. DKR wymagał bardzo długiego czasu reakcji (8 dni) w temperaturze 50–55 °C i dostarczał (*R*)-*N*-(1-fenyletylo)acetamid z bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym, lecz stosunkowo niską wydajnością [Schemat 30]⁷⁸.



Schemat 30. DKR 1-fenyletyloaminy z udziałem palladu oraz CALB.

Jacob i współpracownicy postanowili unieruchomić cząstki palladu na nieorganicznych solach, takich jak BaSO₄, CaCO₃ i BaCO₃. Powstały dzięki temu wydajne katalizatory heterogeniczne zdolne do racemizacji amin aromatycznych. Zasugerowali oni, że racemizacja przebiega poprzez odwodornienie i uwodornienie aminy, a główną rolą nośnika jest hamowanie kondensacji aminy i iminy jako produktu pośredniego. Racemizację z użyciem heterogenicznego katalizatora palladowego udało się połączyć z enzymatycznym KR, w efekcie otrzymując enancjomerycznie czysty amid przy wyjściu z racemicznej aminy.

Reakcja wymagała octanu izopropylu jako donora acylu, wodoru podawanego pod ciśnieniem 0,01 MPa oraz podwyższonej temperatury do 70 °C [Schemat 31]. Zarówno katalizator palladowy, jak i unieruchomiony enzym można odzyskać i kilkakrotnie wykorzystać bez utraty aktywności^{79,80}.

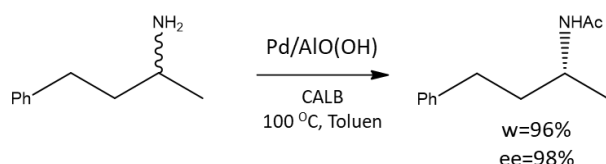


Schemat 31. DKR aminy aromatycznej z udziałem heterogenicznych katalizatorów Pd i CALB.

Kolejnym osiągnięciem w pozyskiwaniu efektywnych heterogenicznych katalizatorów palladowych było opracowanie przez Parka i współpracowników prostej metody tzw. *one pot*. Polegała ona na wytworzeniu nanocząstek metali w nieorganicznych roztworach alkoholowych, a następnie żelowanie mieszaniny przez potraktowanie wodą⁸¹. Otrzymane w ten sposób żele wykazały wysoką aktywność katalityczną w reakcjach, takich jak:

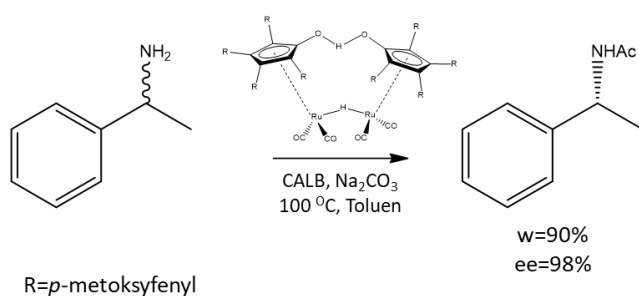
- uwodornienie alkenów i arenów^{79,82}
- tlenowym utlenianiu alkoholi⁸³
- odwodornieniu alkoholi⁸⁴
- krzyżowego sprzężania węgiel-węgiel⁸⁵

W szczególności pallad w tlenowodorotlenku glinu [Pd/AlO(OH)] wykazywał bardzo wysoką aktywność w racemizacji amin. Za pomocą katalizatora palladowego [Pd/AlO(OH)] można przeprowadzać skutecznie nie tylko DKR amin benzylowych i alifatycznych [Schemat 32], lecz również aminokwasów. Katalizator racemizacji można odzyskać i ponownie wykorzystać bez znaczącej utraty aktywności przynajmniej 10 razy⁸⁶.



Schemat 32. DKR amin alifatycznych z użyciem palladu i CALB.

Katalizator Shvo racemizował aminy w temperaturze 110 °C w toluenie, jednakże podczas tych reakcji zaobserwowano znaczne ilości powstających produktów ubocznych. Bäckvall i współpracownicy zaobserwowali, że cząsteczki będące donorami wodoru, jak 2,4-dimetylo-3-pentanol hamują powstawanie produktów ubocznych. Dzięki tego typu dodatkowym substratom aminy benzytowe, w tym aminy drugorzędowe zostały pomyślnie zraccemizowane z użyciem katalizatora **Ru(1)**. Jednakże warunki zastosowane do przeprowadzenia tej reakcji (temperatura 110 °C) były zbyt surowe, aby przeprowadzić DKR amin z udziałem enzymów⁸⁷. Ta sama grupa badawcza zsyntetyzowała pochodne katalizatora **Ru(1)**, zmieniając podstawniki pierścienia cyklopentadienylowego. Pochodna mająca podstawniki *p*-metoksyfenylowe wykazywała wyższą i bardziej selektywną aktywność dla racemizacji amin niż katalizator bez modyfikacji. Nowy kompleks połączono z CALB i zastosowano w DKR amin alifatycznych i benzytowych [Schemat 33], w obecności octanu izopropylu jako donora acylowego oraz węglanu sodu jako kwasu wychwytyjącego zasady, generowane albo z nośnika poliakrylanowego, donora acylowego, lub z samego enzymu⁸⁸.



Schemat 33. DKR amin z udziałem pochodnej katalizatora **Ru(1)** i CALB.

Nanocząstki palladu osadzone na różnych nośnikach są powszechnie występującymi katalizatorami racemizacji amin, chociaż stosowanych jest również kilka innych związków, takich jak nikiel Raneya i czy kompleks rutenu typu Shvo. DKR amin znajduje zastosowanie zarówno dla amin alifatycznych, jak i benzytowych, są również opracowane procesy DKR aminokwasów^{89,90}. W porównaniu do alkoholi DKR amin wymaga ostrzejszych warunków (takich jak wysoka temperatura), co może utrudniać użycie niektórych enzymów.

2. Enzymy w DKR

Do tej pory zostały opisane wysiłki naukowców skoncentrowane prawie wyłącznie na projektowaniu wydajnych katalizatorów racemizacji jako środka do poszerzenia zakresu metodologii DKR. Jednak równie ważne jest dostrzeżenie ogromu pracy, która została wykonana w celu ulepszenia enzymów jako biokatalizatorów. Właściwości enzymu można poprawić przez:

- immobilizację
- sieciowanie
- stabilizację surfaktantem
- innego rodzaju przekształcenia korzystające z inżynierii genetycznej

Ostatni z wymienionych rodzajów był w dużym stopniu napędzany przez postęp w dziedzinie biologii molekularnej, który doprowadził do rozwoju nowych technologii rekombinacji. Umożliwiają one włączanie dostosowanych fragmentów DNA do organizmów, takich jak *Escherichia coli* i *Pichia pastoris* w celu użycia ich jako gospodarzy do ekspresji zmutowanych enzymów o nowych właściwościach^{91,92}. Klasycznym sposobem na poprawę termostabilności enzymów, a przez to zwiększenie ich zastosowania w procesie DKR jest unieruchomienie ich na jednorodnym podłożu⁹³. W rzeczywistości większość dostępnych na rynku enzymów, które są obecnie stosowane w DKR, jest już osadzona na różnego rodzaju nośnikach, w tym na ceramicznych kuleczkach, ziemi okrzemkowej, cieczach jonowych, żywicach i krzemionkach.

Oprócz poprawy termostabilności immobilizacja enzymów prowadzi również do kilku praktycznych korzyści, takich jak: prostsza separacja, możliwości recyklingu czy po prostu łatwiejsze praktyczne posługiwanie się enzymem⁹⁴. Kolejna intrygująca metoda poprawy ogólnej wydajności enzymów polega na ich polimeryzacji do tzw. usieciowanych agregatów enzymatycznych poprzez zastosowanie bifunkcyjnych czynników sieciujących^{95,96}. Obecnie znaczna liczba tego typu modyfikacji enzymatycznych, opartych na lipazach i proteazach została opracowana i z powodzeniem stosowana jest do otrzymywania enancjomerycznie czystych alkoholi i amin^{97–99}.

W przypadku większości zastosowań procesów DKR kluczowe znaczenie ma to, czy enzym działa wydajnie w rozpuszczalnikach organicznych, ponieważ większość substratów i katalizatorów racemizacji nie rozpuszcza się w środowisku wodnym. Wiele lipaz działa dobrze w suchych rozpuszczalnikach organicznych, podczas gdy proteazy nie. Jednym ze sposobów poprawy aktywności i stabilności enzymów w rozpuszczalnikach organicznych jest uprzednie pokrycie ich lipidem lub środkiem powierzchniowo czynnym przed liofilizacją. Takie działanie generuje odwróconą micelę wokół enzymu z towarzyszącą solubilizacją małych ilości wody, która zapewnia im stabilność. To wodne mikrośrodowisko jest utrzymywane nawet wtedy, gdy enzym jest zawieszony w rozpuszczalniku organicznym^{55,63,100}. Alternatywnym sposobem pozyskiwania wariantów enzymatycznych z ulepszonymi właściwościami jest „racjonalne projektowanie enzymu”. W tym podejściu reszty aminokwasowe, które mają odgrywać kluczową rolę w funkcjonowaniu enzymów, są najpierw identyfikowane za pomocą na przykład krystalografii rentgenowskiej lub modeli obliczeniowych. Aminokwasy te są następnie selektywnie zastępowane innymi resztami aminokwasowymi, co do których oczekuje się, że dadzą odmienny wariant wykazujący pożądane właściwości. Niestety, w wielu przypadkach informacje strukturalne na temat enzymu, które są potrzebne do wprowadzenia modyfikacji są niewystarczające, co nakłada poważne ograniczenia w zakresie stosowania tej metodologii. W rzeczywistości, nawet mając taką wiedzę, często trudno jest przewidzieć, jakie modyfikacje strukturalne należy wprowadzić, aby poprawić działanie enzymu. Dzieje się tak, ponieważ nasze zrozumienie zasad chemicznych rządzących funkcją i stabilnością enzymów jest nadal bardzo ograniczone^{94,101,102}. W wyniku lepszego zrozumienia biochemii, a także wszechstronnych przemian, które mogą być katalizowane enzymatycznie, liczba tych biokatalizatorów wykorzystywanych w przemyśle sukcesywnie rośnie. Wśród najczęściej stosowanych enzymów wymienia się lipazy kluczowe - biokatalizatory w rozdzielaniu mieszanin racemicznych. Lipazy i racemazy były szeroko stosowane do syntez enancjomerycznie czystych związków różnymi metodami, w tym: KR, DKR i deracemizacji⁷. Lipazy (hydrolazy estrów triacyloglicerolu) to bardzo powszechne enzymy należące do rodziny enzymów hydrolaz serynowych. Katalizują one hydrolizę tłuszczów do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu. Ze względu na odwracalność tej reakcji, mogą również katalizować tworzenie acylogliceroli z wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu.

Dzięki tym właściwościom lipazy są najczęściej stosowanymi enzymami w syntetycznej chemii organicznej do hydrolizy estrów kwasów karboksylowych w rozpuszczalnikach wodnych, lub transestryfikacji w rozpuszczalnikach organicznych¹⁰³. Lipazy posiadają liczne zalety:

- nie wymagają kofaktorów
- mogą być stosowane zarówno w postaci wolnej, jak i immobilizowanej
- są niedrogie
- łatwo dostępne
- mogą oddziaływać na szeroki zakres substratów, zachowując przy tym wysoką chemo-, regio- i stereoselektywność

Wszystkie te właściwości czynią je niezwykle użytecznym narzędziem w syntezie organicznej. Ponadto lipazy działają na granicy faz lipid-woda, dlatego nie wymagają substratu rozpuszczalnego w wodzie i mogą wydajnie działać w środowisku hydrofobowym rozpuszczalników organicznych. Potrafią również katalizować reakcje w łagodnych warunkach (temperatura otoczenia, pH zbliżone do obojętnego). Lipazy są szeroko stosowane do katalizowania niektórych głównych rodzajów reakcji syntezy asymetrycznej, KR racemicznych alkoholi i kwasów karboksylowych, różnicowania grup enancjotopowych dioli i kwasów dikarboksylowych oraz różnicowania grup enancjomerycznych prochiralnych kwasów dikarboksylowych i doili¹⁰⁴. Zestawienie najczęściej stosowanych lipaz w zależności od rodzaju klasy związku chemicznego przedstawia Tabela 2⁹⁴.

Tabela 2. Lipazy najczęściej stosowane w DKR.

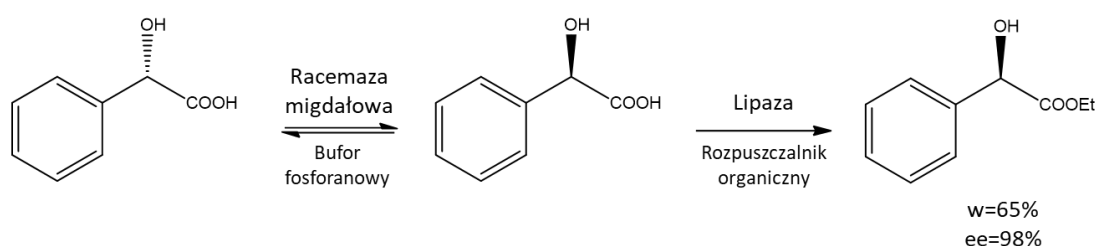
Rodzaj związku chemicznego	Typ Lipazy	Skrót
Alkohole drugorzędowe	Lipaza B <i>Candida Antarctica</i>	CALB
Alkohole allilowe	Lipaza B <i>Candida Antarctica</i>	CALB
Diole	Lipaza B <i>Candida Antarctica</i>	CALB
	Lipaza <i>Pseudomonas Cepacia</i>	PCL
Chlorohydryny	Lipaza <i>Pseudomonas Cepacia</i>	PCL
Heterocykliczne amino-alkohole	Lipaza B <i>Candida Antarctica</i>	CALB
	Lipaza <i>Bulkholderia cepacia</i>	BCL

Chociaż procesy z udziałem enzymów hydrolitycznych są najliczniejsze, bardzo interesujące DKR przeprowadzono również z dehalogenazami haloaldehydowymi, dehydrogenazami, transaminazami i monooksygenazami Baeyera-Villigera¹⁰⁵.

2.1. Enzymatyczny DKR

Dzięki temu, że reakcje katalizowane przez enzymy zachodzą w dość łagodnych warunkach, wykorzystanie racemizacji enzymatycznej jest uważane za atrakcyjną opcję w DKR. Choi i in. opisali syntezę estru etylowego kwasu (*R*)-migdałowego z racemicznego kwasu migdałowego z użyciem rekombinowanej racemazy migdałowej. Proces DKR-u udało się uzyskać za pomocą dwufazowego układu wodno-organicznego oraz z udziałem dwóch enzymów.

W pierwszej kolejności prowadzono KR z lipazą w rozpuszczalniku organicznym, a następnie racemizację *in situ* (nieprzereagowanego izomeru, kwasu (*S*)-migdałowego), w wodnym roztworze przez rekombinowaną racemazę migdałową. Procedurę przeprowadzono w bioreaktorze membranowym, uzyskując ester etylowy kwasu (*R*)-migdałowego z wydajnością 65% i ee 98% [Schemat 34]. Inne racemazy, np. racemaza mleczanowa i racemazy aminokwasowe, mogą być przydatne do racemizacji *in situ* różnych α -aminokwasów^{7,106}.



Schemat 34. DKR kwasu *S*-migdałowego.

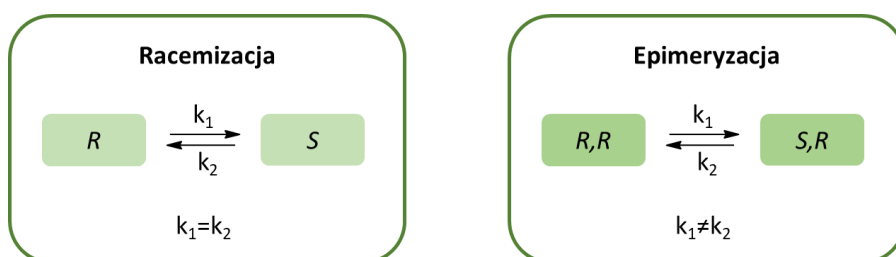
3. Racemizacja

Stereochemia i chiralność mają niezwykle istotne znaczenie we współczesnej chemii. Od czasu pierwszych badań Pasteura nad aktywnością optyczną substancji, można zaobserwować stale rosnące zainteresowanie syntezą związków optycznie czystych. Na początku lat osiemdziesiątych nastąpił gwałtowny wzrost liczby publikacji dotyczących reakcji stereospecyficznych i stereoselektywnych, który prawdopodobnie został zapoczątkowany dzięki powszechnemu uznaniu znaczenia stosowania substancji bioaktywnych w postaci optycznie czystej. Używany w tym kontekście termin „racemizacja” w omawianych wyżej procesach DKR wymaga uściślenia. Literatura na temat racemizacji jako głównego tematu jest dość skąpa i skupia się głównie na aminokwasach oraz ich związkach pokrewnych. Procedury racemizacji są często wspominane tylko pokrótce w kontekście procesów rozdziału. Ponadto, ze względu na wagę tematu dla przemysłu, wiele informacji jest ukrytych w literaturze patentowej. Niezależnie od rewolucyjnych postępów w syntezie asymetrycznej, rozdział racematów jest często nadal najważniejszym procesem w przemysłowej syntezie optycznie czystych związków, gdyż w wielu przypadkach jest to najbardziej ekonomiczny i wygodny sposób otrzymywania czystych enancjomerycznych związków. Główną wadą KR w porównaniu z syntezą enancjoselektywną jest maksymalna teoretyczna wydajność wynosząca 50%.

Stąd też możliwość racemizacji niechcianego izomeru ma kluczowe znaczenie zarówno z ekonomicznego, jak i środowiskowego punktu widzenia. Podczas opracowywania procedur rozdziału przemysłowego to właśnie racemizacja niepożądanego enancjomeru stanowi jedną z najtrudniejszych przeszkód.

W niektórych przypadkach wymagane są trudne warunki reakcji, co prowadzi do rozkładu produktu lub sam substrat musi zostać zmodyfikowany, aby racemizacja była możliwa¹⁰⁷.

Racemizacja jest definiowana jako nieodwracalne tworzenie racematu z czystego enancjomeru, co wiąże się z całkowitą utratą aktywności optycznej. Dlatego związki łatwo racemizujące są określane jako nietrwałe optycznie. Odwrócenie jednego centrum stereogenicznego (dotyczy to związków zawierających kilka centrów stereogenicznych) nazywa się **epimeryzacją**. Jeśli co najmniej jedno centrum stereogeniczne w substracie pozostaje nienaruszone, zwykle nie prowadzi to do całkowitej utraty aktywności optycznej. Z powodu tej zmiany skręcalności optycznej epimeryzacja jest również określana jako mutarotacja, zwłaszcza w przypadku węglowodanów. Różnice pomiędzy racemizacją, a epimeryzacją ukazuje Rysunek 19.



Rysunek 19. Racemizacja oraz epimeryzacja.

Racemat można zdefiniować jako równomolową mieszaninę dwóch enancjomerów niezależnie od ich stanu skupienia¹⁰⁸. Krystaliczne racematy mogą należeć do trzech różnych klas:

- konglomeratów
- związków racemicznych
- pseudoracematów

Konglomerat jest to mieszanina kryształów czystych enancjomerów, podczas gdy związek racemiczny składa się z równych ilości dwóch enancjomerów osadzonych w kryształach.

Pseudoracemat powstaje, gdy dwa enancjomery współistnieją w kryształach w sposób nieuporządkowany, tworząc coś na zasadzie stałego „roztworu”. Rodzaj utworzonego krystalicznego racematu zależy nie tylko od struktury związku, ale także od temperatury lub ciśnienia. Znanych jest kilka przykładów, w których jedna forma zamienia się na inną, jeśli zmieni się temperatura lub ciśnienie^{107,109}.

W idealnym procesie uzyskiwania związków optycznie czystych racemizacja powinna zachodzić równocześnie z rozdziałem, w którym jeden z enancjomerów jest usuwany w procesie enancjoselektywnym. Jeśli krystalizacja jest procesem enancjoselektywnym i dotyczy tylko jednego z pary diastereoizomerów (zwykle soli diastereomerycznych), można proces ten nazwać transformacją asymetryczną indukowaną krystalizacją. W przypadku, gdy chiralny związek tworzy konglomerat w stanie stałym oraz istnieje równowaga między dwoma enancjomerami w roztworze przesyconym, to kryształy tylko jednego izomeru można otrzymać po zaszczerpieniu w roztworze kryształu pożądanego enancjomeru. Wreszcie, jeśli KR towarzyszy równowaga między dwoma enancjomerami, jest to proces DKR. Metody te potrafią być niezwykle atrakcyjne ekonomicznie, jednakże racemizacja i rozdział zwykle wymagają specyficznych warunków (tj. temperatury, stężenia i wartości pH), które często ze sobą kolidują^{32,107,110}.

Ważną częścią procesu racemizacji jest monitorowanie postępu reakcji. Ma to szczególne znaczenie, gdy problemem jest powstawanie związków ubocznych (zanieczyszczeń). Konieczne jest wtedy zahamowanie procesu w dobrze dobranym momencie. W celu śledzenia postępu reakcji racemizacji można wykorzystać metodę pomiaru skręcalności optycznej. Jednak gdy skręcalność optyczna jest zbyt mała, gdy interferują zanieczyszczenia, lub gdy roztwór silnie absorbuje światło, wtedy lepiej sprawdzą się metody spektroskopowe, lub techniki chromatograficzne^{111,112}.

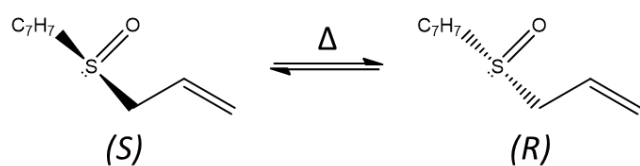
3.1. Metody racemizacji

Aby przekształcić mieszaninę o dużym nadmiarze enancjomerycznym w mieszaninę racemiczną, dostępne są dwa podejścia. Jednym z nich, a zarazem najprostszym będzie dodanie odpowiedniego enancjomeru. Jednak ta metoda stosowana jest tylko w niektórych okolicznościach (najczęściej ze względu na wysokie koszty substancji enancjomerycznie czystych), jak na przykład do opracowywania metod oznaczania ee.

Inną możliwością (zwykle tańszą) jest przekształcenie enancjomeru w jego lustrzane odbicie za pomocą różnych metod fizycznych i chemicznych, które zostały opisane poniżej¹⁰⁷.

3.1.1. Racemizacja za pomocą temperatury

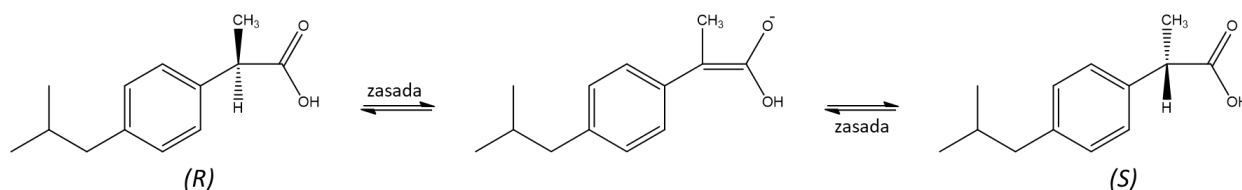
Wiele związków optycznie czynnych można zracemizować dzięki podgrzaniu ich do odpowiednio wysokiej temperatury [Schemat 35]. Metoda ta oprócz temperatury nie wymaga użycia żadnego dodatkowego czynnika. Niektóre związki ulegają powolnej racemizacji w temperaturach bliskich lub nieco niższych od temperatury pokojowej – taki proces jest nazywany spontaniczną racemizacją. Racemizacja termiczna może zachodzić za pomocą różnych mechanizmów w zależności od tego, czy następuje zerwanie wiązania. W przypadku, kiedy nie mamy do czynienia z rozerwaniem wiązania często jest to tylko obrót wokół wiązania, bądź też jednoczesne odkształcenie kilku wiązań i odwrócenie centrów chiralnych heteroatomów. Przy dostarczeniu odpowiedniej ilości energii mogą wystąpić ścieżki obejmujące zerwanie lub przegrupowanie wiązań, takie jak tautomeria czy procesy rodnikowe^{113–115}.



Schemat 35. Termiczna racemizacja 1-(allilosulfinylo)-4-metylobenzenu.

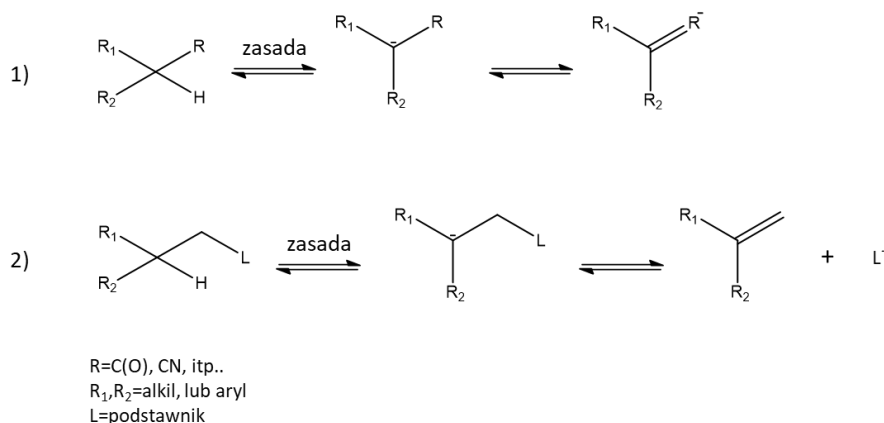
3.1.2. Racemizacja katalizowana zasadą

Racemizacja katalizowana zasadą jest znaną i bardzo często stosowaną metodą racemizacji lub epimeryzacji związków optycznie czystych. Metoda ta polega na usunięciu atomu wodoru z centrum chiralności, w wyniku czego tworzy się karboanion [Schemat 36].



Schemat 36. Racemizacja ibuprofenu katalizowana zasadą.

Wymaga on jednak stabilizacji przez sąsiadujące grupy funkcyjne [Schemat 37.1] lub przez odwracalną eliminację β -podstawnika [Schemat 37.2].



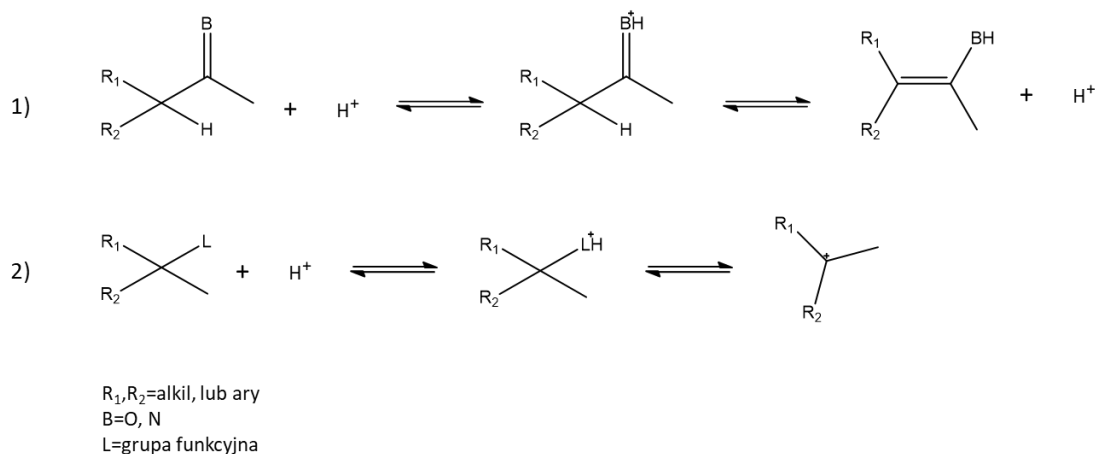
Schemat 37. Mechanizm racemizacji katalizowanej zasadą: 1) karboanion stabilizowany przez grupę funkcyjną, 2) odwracalna eliminacja β -podstawnika.

Do przeprowadzenia racemizacji katalizowanej zasadą często wymagane jest przygotowanie substratu, polegające na przekształceniu go do pochodnej o zwiększonej kwasowości. Z przemysłowego punktu widzenia nie jest to pożądane, ponieważ wprowadza dodatkowe etapy reakcji, chyba że jest to proces odwracalny i może być przeprowadzony *in situ*. Istotnym aspektem jest również to, że optycznie czynne substraty mogą ulegać retencji racemizacji, lub inwersji w reakcjach katalizowanych zasadą. To czy ponowne przyłączenie usuniętego wodoru występuje głównie po tej samej stronie, z której został usunięty (retencja), z przeciwnego miejsca (inwersja) lub losowo (racemizacja) zależy od kilku czynników. Należą do nich: rozpuszczalnik, rodzaj podstawnika czy charakter zasady^{107,116,117}.

3.1.3. Racemizacja katalizowana kwasem

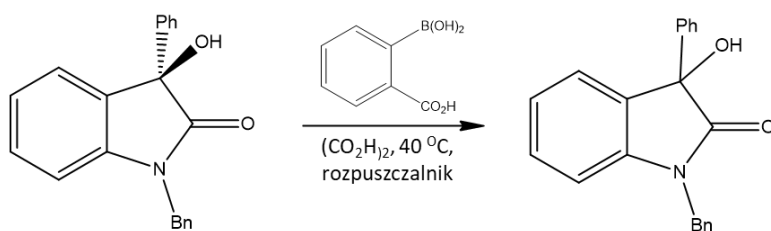
W porównaniu z racemizacją katalizowaną zasadą zakres racemizacji zachodzących przy użyciu kwasów jest nieco ograniczony. Zwykle racemizacja katalizowana kwasami zachodzi według jednego z dwóch mechanizmów. Najczęściej spotykanym jest protonowanie heteroatomu (np. tlen, azot) z podwójnym wiązaniem w pozycji α do centrum chiralności, po którym następuje odejście atomu wodoru z centrum chiralności [Schemat 38.1]. W przypadku, gdy heteroatomem jest tlen, występuje tautomeria ketonowo-enolowa, a jeśli azot, to tautomeria imina-enamina.

Racemizacja katalizowana kwasem jest również możliwa, gdy do centrum stereogenicznego przyłączona jest grupa funkcyjna, która po protonowaniu przekształci się w grupę dobrze odchodzącą. Prowadzi to do odwracalnego utworzenia płaskiego karbokationu [Schemat 38.2]. Karbokation wymaga stabilizacji przez inne grupy funkcyjne, w przeciwnym razie może dojść do przegrupowania, dającego reakcje uboczne.



Schemat 38. Mechanizm racemizacji katalizowanej kwasem.

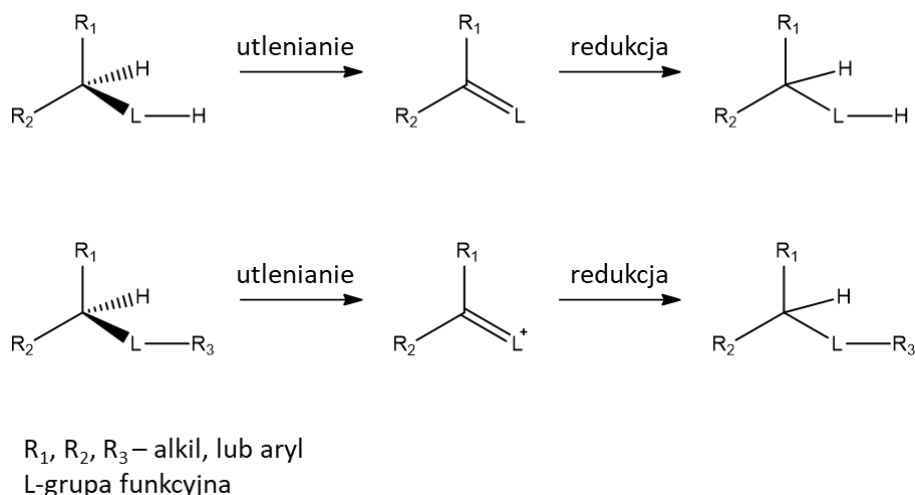
Wymóg by cząsteczka zawierała podstawnik, który po protonacji będzie dobrą grupą opuszczającą oraz grupę funkcyjną w celu stabilizacji karbokationu narzuca większe restrykcje niż w racemizacjach katalizowanych zasadą. Jednakże mechanizm ten jest również możliwy w przypadku związków pozbawionych wodoru, przyłączonych do centrum chiralności. Przykładową racemizację katalizowaną kwasem przedstawia Schemat 39^{107,118,119}.



Schemat 39. Racemizacja katalizowana kwasem aryloborowym.

3.1.4. Racemizacja poprzez reakcje redoks i reakcje rodnikowe

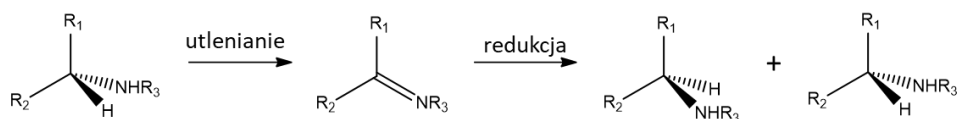
Reakcje utlenienia i redukcji można z powodzeniem stosować do przeprowadzania racemizacji. W reakcji utlenienia wodór przyłączony do asymetrycznego atomu węgla zostaje usunięty, generując płaski produkt pośredni. Redukcja lub uwodornienie przywraca pierwotną geometrię cząsteczki w sposób niestereoselektywny, generując w ten sposób racemat [Schemat 40].



Schemat 40. Racemizacja zachodząca poprzez reakcje redoks.

Utlenianie i redukcja mogą zachodzić jednocześnie w jednym etapie lub w dwóch oddzielnych krokach. Do procesu racemizacji można wykorzystać utleniające usuwanie grup innych niż wodór, natomiast racemizację amin udaje się przeprowadzić w warunkach redukujących. Reakcje redoks mogą być również wykorzystane do epimeryzacji związków z dwoma sąsiednimi centrami chiralnymi^{107,120,121}. W procesie jednoetapowym najbardziej wydajną reakcją uzyskuje się, gdy istnieje równowaga pomiędzy utlenioną i zredukowaną formą substratu. Sposób tej racemizacji wydaje się być odpowiedni w przypadku, gdy asymetryczny węgiel substratu jest aktywowany przez grupy aryłowe. Katalizowane metalem procesy redoks znalazły też zastosowanie w DKR^{107,122}.

Racemizację można także osiągnąć przeprowadzając utlenianie i redukcję w oddzielnych etapach. Zwykle wiąże się to z jakąś formą utleniania chemicznego. Podejście to zastosowano do kilku optycznie czynnych amin. W pierwszym etapie generowane są formy iminowe. Natomiast w drugim etapie zachodzi redukcja w drugim z powrotem do aminy [Schemat 41]^{107,123,124}.



R_1, R_2, R_3 – alkil, lub aryl

Schemat 41. Dwuetapowa racemizacja optycznie czynnych amin.

3.1.5. Racemizacja katalizowana enzymatycznie

Enzymatyczna racemizacja charakteryzuje się dość łagodnymi warunkami reakcji, takimi jak temperatura pokojowa, ciśnienie atmosferyczne i obojętne pH. Jest również wysoce chemoselektywna, przez co unika się powstawania w dużej mierze produktów ubocznych. Ze względu na to, że procesy biochemiczne są w przeważającej mierze stereospecyficzne, w związku z czym enzymy wykazujące zdolność do racemizacji cząsteczki stanowią dość niewielką grupę. Zostały one biochemicznie sklasyfikowane jako podgrupa izomeraz (EC 5.1.X.X). Wchodzą w jej skład zarówno racemazy, jak i epimerazy. Posiadają one duży potencjał syntetyczny, gdyż mogą katalizować reakcje bardzo trudne do przeprowadzenia za pomocą konwencjonalnych metod¹²⁵. Termin „racemaza” najczęściej jest stosowany w stosunku do enzymów, które działają na cząsteczki zawierające tylko jedno centrum asymetrii, związane z tą reakcją¹²⁶. Natomiast termin „epimeraza” odnosi się do enzymów działających na substraty, które zawierają jedno lub więcej centrów asymetrii. W przeciwieństwie do innych klas enzymów, istnieją dwa sposoby ich określenia aktywności racemaz:

- 1) tworzenie lustrzanego odbicia enancjomeru (np. *SS* z *SR*),
- 2) tworzenie racematu z dowolnego enancjomeru (np. *rac-SS/SR* z *SS*) w określonym czasie.

Racemazy często do prawidłowego działania potrzebują kofaktora, w postaci dwuwartościowych jonów metali lub fosforanu pirydoksalu. Grupa funkcyjna przyłączona do centrum stereogenicznego substratu ma bardzo istotne znaczenie dla użycia odpowiedniego enzymu. Właśnie ze względu na rodzaj tej grupy funkcyjnej, racemazy i epimerazy można podzielić na trzy kategorie reakcji, które przedstawiono w Tabeli 3^{107,125,126}.

Tabela 3. Klasyfikacja racemaz i epimeraz w zależności od budowy substratu.

Grupa funkcyjna przyłączona do centrum stereogenicznego	Enzym
-OH	Racemaza migdałowa, racemaza mleczanowa, różne epimerazy węglowodanowe, działające na cukry nukleotydowe, cukry fosforylowane, cukry acylowane lub di- i polisacharydy
-NH₂, lub -NH-	Racemazy i epimerazy aminokwasowe
-CH₃, lub inna	Racemaza metylomalonylo-CoA, racemaza maślanu 2-metylu

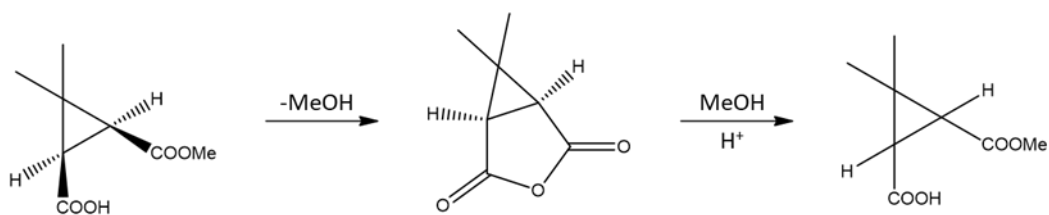
W następstwie prowadzonych prac badawczych uzyskano wzrost liczby zidentyfikowanych (określonych) enzymów oraz układów biokatalitycznych, które wpływają na racemizację. Czasami w połączeniu z katalizatorem rozdzielającym enancjomery mogą tworzyć układ katalityczny procesu DKR. Substraty stosowane w tych reakcjach mają dwie wspólne cechy:

- 1) w centrum chiralności znajduje się proton,
- 2) z centrum stereogenicznym sąsiaduje grupa karbonylowa lub inny podstawnik wzmacniający kwasowość^{107,127}.

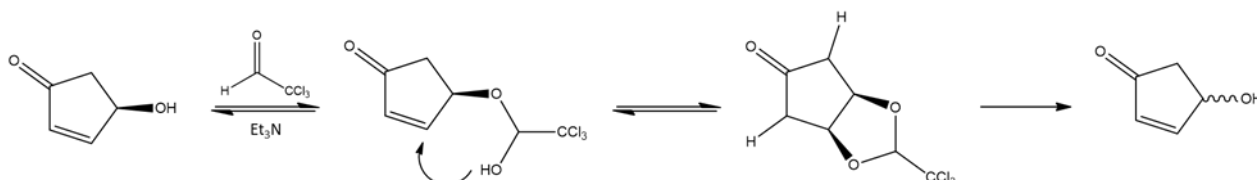
3.1.6. Inne metody racemizacji

Przedstawione powyżej metody racemizacji są zwykle najczęściej używanymi, jednakże można spotkać się również innymi rzadziej występującymi procedurami takimi jak:

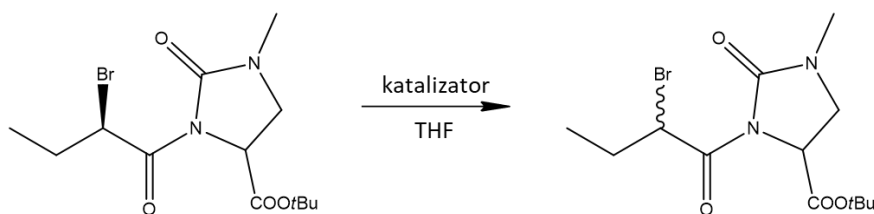
- racemizacja bez reakcji w centrum asymetrii [Schemat 42]^{128,129}
- racemizacja poprzez przeniesienie centrum chiralności [Schemat 43]^{107,130,131}
- racemizacja przez substytucję jonów halogenowych [Schemat 44]^{107,132}



Schemat 42. Przykład racemizacji poprzez związek *mezo*.



Schemat 43. Przykład racemizacji z przeniesieniem centrum chiralności.



Schemat 44. Przykład racemizacji poprzez substytucję atomu halogenu.

Doskonalenie metod racemizacji oraz projektowanie związków katalizujących ten proces w momencie gdy główne zainteresowanie skupia się na związkach enancjomerycznie czystych może wydawać się nieco nieuzasadnione. Szczególnie w przypadku chęci syntezy substancji aktywnych biologicznie. Jednakże udane procesy DKR oraz syntezy enancjoselektywnej ukazują wartość i potrzebę wykorzystania mieszaniny racemicznej, by finalnie uzyskać pożądany produkt o wysokiej czystości optycznej. Korzystanie i ulepszanie metod racemizacji może mieć bardzo cenny wkład do tańszego pozyskiwania wielu nowych związków, których koszty syntezy nadal są bardzo duże.

Część badawcza

4. Cele i założenia badawcze

Z uwagi na duże zapotrzebowanie na związki enancjomerycznie czyste, a co za tym idzie istotność i coraz większą popularność DKR pojawiła się potrzeba opracowania układów katalitycznych dla zastosowania w tym procesie. Układy te powinny spełniać szereg wymagań, w tym m. in.:

- cechować się wysoką aktywnością w środowisku, w którym wybrany do KR enzym pozostaje aktywny i działa selektywnie
- wykazywać kinetykę, która będzie odpowiadać aktywności wspomnianego enzymu
- występować w postaci heterogenicznej, tak by w przyszłości można było zastosować taki układ katalityczny w odpowiednim reaktorze

Zagłębiając się w temacie katalitycznej racemizacji w DKR nie tylko od strony teoretycznej, ale również praktycznej – eksperymentalnej, istotna była praca z odpowiednimi dla tego procesu katalizatorami racemizacji. Jak zostało to opisane w części literaturowej tej pracy, ważną grupę katalizatorów dedykowanych procesom DKR stanowią kompleksy rutenu. Dlatego to na nich głównie skupiła się moja uwaga, można nawet stwierdzić, że to właśnie kompleksy rutenu i ich działanie skłaniały do lepszego poznania procesu racemizacji i jego zastosowania w DKR. Kompleksy rutenu były istotnym elementem opisanych wcześniej układów katalitycznych. Stąd też moje badania w pierwszej kolejności obejmują syntezę kompleksów rutenu aktywnych w reakcji racemizacji alkoholi drugorzędowych, których przedstawicielem jest (S)-1-fenyletanol. Kolejnym kluczowym zadaniem, którego się podjęłam, była immobilizacja wybranych, otrzymanych wcześniej kompleksów. Ponadto zarówno kompleksy w formie natywnej jak i po immobilizacji były poddawane testom katalitycznym. Podejmowałam również ocenę ich zastosowania we współpracy z enzymem w procesie DKR.

Biorąc pod uwagę możliwości ekonomiczne, laboratoryjne oraz posiadany sprzęt wybrałam kilka z wielu już opisanych w literaturze kompleksów rutenu i podjęłam się ich syntezy. Z otrzymanych związków wybrałam te, które w mojej opinii posiadały najwyższy potencjał katalityczny, a następnie wykonałam próbę ich immobilizacji na nośnikach krzemionkowych i węglowych. Kompleksy rutenu, które syntezowałam, zostały już opisane w części literaturowej pracy, natomiast charakterystykę nośników użytych do badań wraz z ich ilustracją [Zdjęcie 1], zamieszczam poniżej.



Zdjęcie 1. Wybrane nośniki do immobilizacji.

4.1. Charakterystyka wybranych nośników

4.1.1. Nośniki krzemionkowe

Mezoporowate krzemionki to materiały nieorganiczne syntetyzowane w obecności środków powierzchniowo czynnych. Matryca do polikondensacji krzemionki może pochodzić ze źródeł takich jak krzemian sodu, bądź też alkoksydy silanu, takie jak tetraetyloortosilan (TEOS), lub tetrametyloortosilan (TMOS)¹³³. Warunki syntezy, takie jak:

- źródło krzemionki
- rodzaj surfaktantu
- siła jonowa
- wartość pH roztworu
- skład mieszaniny reakcyjnej
- temperatura
- czas syntezy

mają wpływ na konformację micelną surfaktantu, interakcje krzemionka – surfaktant oraz stopień polikondensacji krzemionki^{134,135}. Przekłada się to bezpośrednio na właściwości porowatej struktury, takie jak: rodzaj mezostruktury, średnica i objętość porów czy grubość ścianek^{136,137}. Krzemionka jest często stosowanym nieorganicznym materiałem pomocniczym do immobilizacji katalizatorów.

Jej wysoka odporność termiczna i chemiczna oraz dobre właściwości mechaniczne sprawiają, że jest to materiał odpowiedni do wielu praktycznych zastosowań. Krzemionka ma dobre właściwości sorpcyjne ze względu na dużą powierzchnię i porowatą strukturę. Dzięki temu możliwe jest skuteczne przyłączanie katalizatorów oraz zmniejszenie ograniczeń dyfuzyjnych^{138–140}.

Krzemionki typu SBA-15 otrzymuje się w obecności niejonowych środków powierzchniowo czynnych. Utworzenie materiału typu SBA jest wynikiem oddziaływania poprzez wiązania wodorowe amfifilowego kopolimeru blokowego i nieorganicznych form krzemionkowych. Syntezę prowadzi się w warunkach kwaśnych. Przy niskim pH hydrofilowe grupy polimerowe oraz krzemionka są łączone razem przez oddziaływania elektrostatyczne, w których pośredniczą ujemnie naładowane jony chlorkowe. Najważniejszą zaletą materiałów typu SBA jest grubość ich ścian, która jest znacznie większa w porównaniu do krzemionek typu MCM (z ang. *Mobil Composition of Matter*)^{141–143}. Wykazano^{144–146}, że dodanie hydrofobowego środka spęczniającego (np. 1,3,5-trimetylobenzen, ksylen) podczas syntezy SBA-15 indukuje przemianę fazową z wysoce uporządkowanej symetrii heksagonalnej (P6mm) do mezoporowatej pianki krzemionkowej (MCF). Składa się ona z jednakowej wielkości dużych kulistych komórek, połączonych jednolitymi oknami. Pory stanowią system kanałów o znacznie większej średnicy w porównaniu do SBA-15¹⁴¹. Zarówno MCF, jak i SBA-15 mogą być bardzo obiecującymi nośnikami dla wielu katalizatorów, w tym kompleksów rutenowych. Już w 2002 roku Han i współpracownicy wykazali, że z powodzeniem można immobilizować enzymy na MCF¹⁴⁷. Duża porowatość tego nośnika zapewnia lepszy dostęp reagentów do miejsc aktywnych enzymu.

Nośnik SBA-15 otrzymałam już zsyntezowany od grupy badawczej pod przewodnictwem dr hab. inż. Katarzyny Szymańskiej prof. PŚ.; natomiast MCF otrzymałam samodzielnie.

4.1.2. Nośniki węglowe

Nanorurki węglowe (ang. carbon nanotubes - CNT) to ogólny termin odnoszący się do szerokiej gamy nanostruktur rurkowych, wykazujących podobną strukturę oraz kształty. Zostały odkryte i scharakteryzowane już kilka lat przed wyizolowaniem grafenu^{148,149}. W idealnym ujęciu struktury te byłyby oparte na heksagonalnej siatce atomów węgla sp^2 , takiej jak grafen.

Jednakże w nanorurkach krawędzie arkusza grafenu są stapiane, tworząc cylindryczną rurkę o wysokim współczynniku proporcji (tj. stosunku długości do średnicy). Najprostsze CNT posiadają pojedynczą ściankę grafenową zakrytą na obu końcach¹⁵⁰. Jednościenne nanorurki węglowe (SWCNT) mają średnicę około 0,4 - 2 nm i mają kilka mikrometrów długości, z pustą przestrzenią wewnętrzną. Oprócz tego mogą również występować dwuścienne (DWCNT) lub wielościenne (MWCNTs) nanorurki węglowe, w zależności od liczby warstw grafenu w ścianach cylindrycznej struktury¹⁵¹. Współczynnik proporcji CNT często może przekraczać 10 000, zatem są one uważane za jedne z najbardziej anizotropowych materiałów. Oprócz średnicy i długości kluczowym parametrem jest chiralność. Atomy węgla wokół obwodu nanorurki mogą być ułożone m.in. w tzw. wzór fotelowy, czy zygzak¹⁵⁰. CNT nie są rozpuszczalne w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych, są skonsolidowane za pomocą oddziaływań van der Waalsa^{152,153}. Wyjątkowe właściwości mechaniczne CNT są przedstawiane w literaturze w sposób zróżnicowany. Jednak teoretyczne i eksperymentalne wyniki dotyczące CNT wykazały niezwykle wysoki moduł sprężystości podłużnej, większy niż 1 TPa (dla porównania moduł sprężystości diamentu wynosi 1,2 TPa) oraz wytrzymałość od 10 do 100 razy wyższą w porównaniu do stali. CNT również posiadają doskonałe właściwości termiczne oraz elektryczne¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Dzięki tym zaletom CNT mają spory potencjał do zastosowania ich w wielu dziedzinach naukowych i technologicznych, szczególnie jako materiał do wypełniaczy kompozytowych w polimerach, dla poprawy ich właściwości mechanicznych, termicznych i elektrycznych. Istnieją również przesłanki wskazujące na szereg potencjalnych zastosowań CNT, w tym:

- absorpcję mikrofal^{155,157}
- ochronę przed korozją^{158,159}
- wzmacnianie materiałów w kompozytach z włókien naturalnych^{160,161}
- ekranowanie zakłóceń elektromagnetycznych¹⁶²
- baterie^{163,164}
- ogniwa słoneczne^{165,166}
- czujniki chemiczne^{167,168}
- magazynowanie wodoru^{169,170}

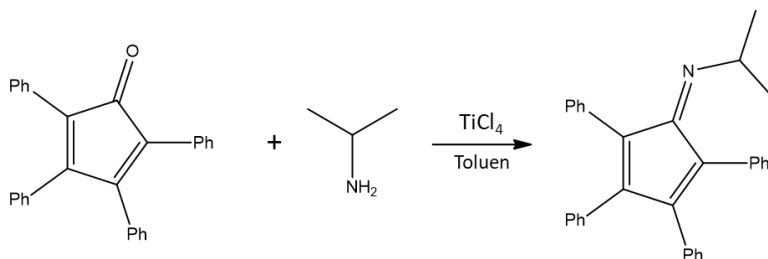
Unikalne właściwości nanorurek węglowych, jak również możliwość zastosowania ich w wielu obszarach sprawiły, że stały się atrakcyjnym tworzywem do wypróbowania ich jako nośnika dla kompleksów rutenu. Sam nośnik MWCNT, jak i jego formę zawierającą ciecz jonową otrzymałam dzięki współpracy z grupą badawczą prof. dr hab. inż. Anny Chrobok.

Podsumowując mój zakres badań nad katalityczną racemizacją w DKR, można powiedzieć, że ich istotnym celem była synteza kompleksów rutenu jako aktywnych katalizatorów racemizacji. Następnym etapem było wykorzystanie kompleksów o najlepszych właściwościach racemizacyjnych, do otrzymania heterogenicznych katalizatorów racemizacji, używając w tym celu również MCF oraz MWCNT. Samo zbadanie właściwości racemizacyjnych katalizatorów nie było dla mnie wystarczające. Dążyłam do opracowania takiego heterogenicznego układu katalitycznego, który we współpracy z enzymem znajdzie zastosowanie w procesie DKR.

5. Synteza kompleksów rutenu

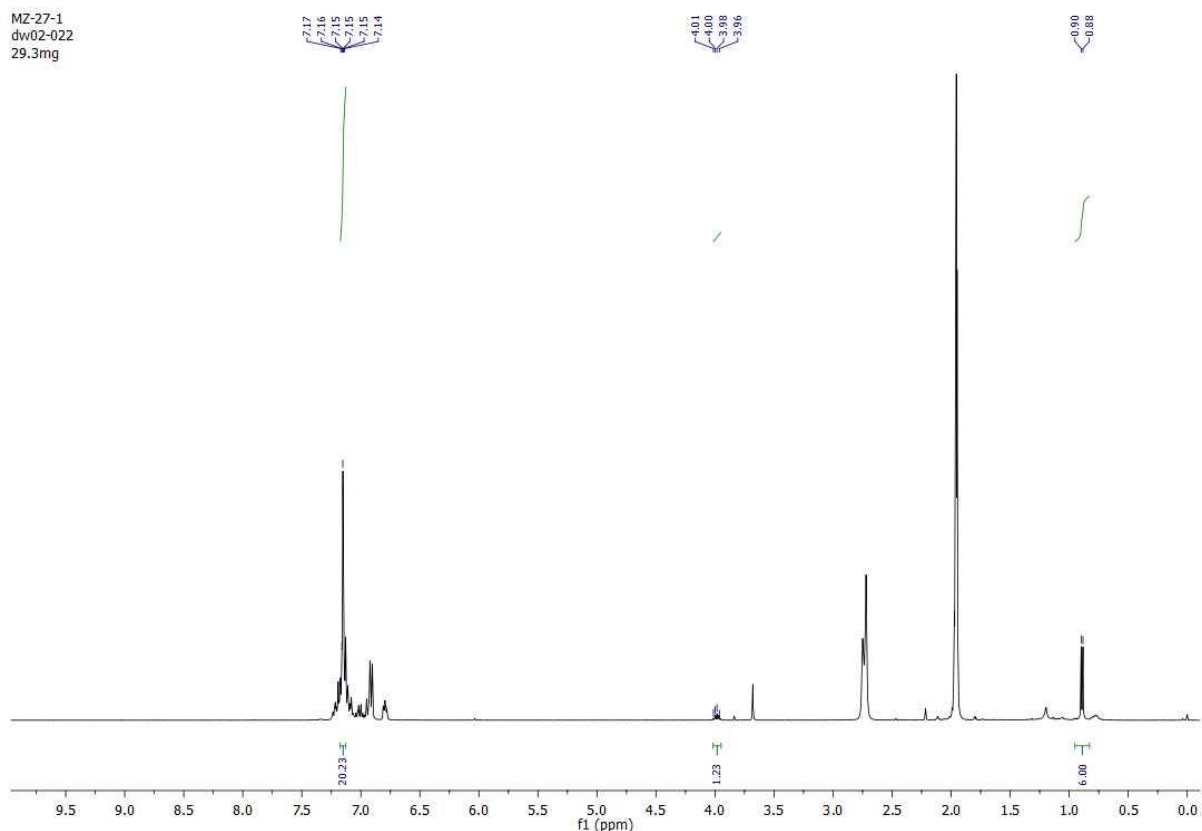
5.1. Synteza kompleksu Ru(4) chlorodikarbonyl[1-(N-2-propanamino)-(2,3,4,5-tetrafenylocyklopentadienyl)]ruten(II)

Przed przystąpieniem do syntezy tytułowego kompleksu musiałam uzyskać odpowiedni ligand. Przy czym zarówno jeśli chodzi o syntezę kompleksu **Ru(4)** jak i liganda posiłkowałam się danymi zawartymi w literaturze⁵². Reakcja prowadząca do uzyskania *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy opiera się na reakcji kondensacji 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienonu z izopropylaminą [Schemat 45].



Schemat 45. Synteza *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy.

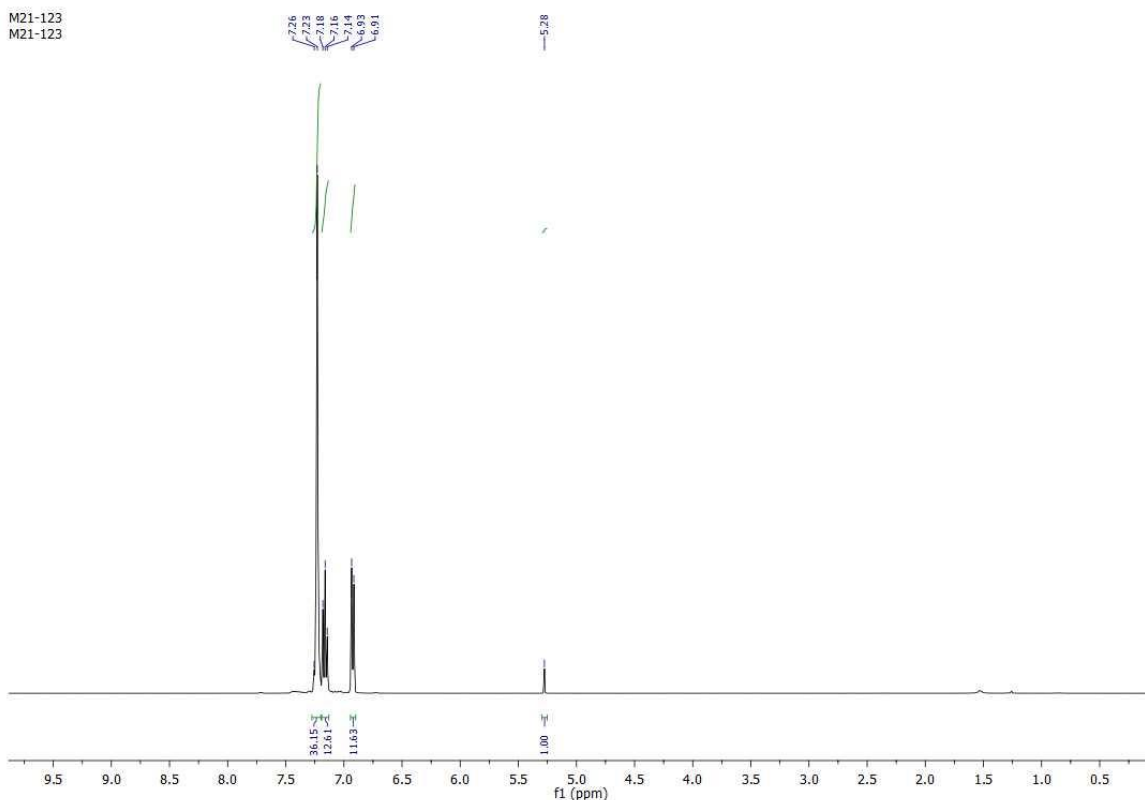
Podczas tej reakcji wydziela się woda, w związku z tym aby przesunąć równowagę reakcji w kierunku tworzenia produktu, dodałam TiCl_4 , w ilości pozwalającej na całkowite związanie tworzącej się podczas reakcji wody. Zadbłam również o odpowiednie oczyszczenie izopropylaminy destylując ją z nad wodorku sodu. Dodawany podczas reakcji TiCl_4 reaguje z wodą, w wyniku czego wydziela się chlorowódor oraz powstaje osad tlenku tytanu. Reakcję kontrolowałam za pomocą TLC pod lampą UV. Ze względu na niewielkie przereagowanie 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienu zdecydowałam o ponownym dodaniu izopropylaminy oraz TiCl_4 . Uzyskaną iminę oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej w układzie octan etylu : heksan 1: 5. Uzyskałam wydajność 40%. Stosunkowo nieduża wydajność była prawdopodobnie spowodowana adsorpcją części iminy na osadzie tlenku tytanu. Ponadto również oczyszczanie iminy na kolumnie chromatograficznej powodowało spore straty. Dla potwierdzenia struktury otrzymanego związku zostało wykonane widmo ^1H NMR [Rysunek 20].



Rysunek 20. Widmo ^1H NMR liganda *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy.

Widmo ^1H NMR potwierdza utworzoną strukturę iminy. Bardzo istotny jest sygnał w postaci multipletu w przedziale od 3,96 do 4,01 ppm, należący do atomu wodoru przyłączonego do drugorzędowego atomu węgla, przesunięty przez bliskie sąsiedztwo atomu azotu. Charakterystyczny jest również sygnał w postaci dubletu przy 0,88 i 0,90 ppm, pochodzący od atomów wodoru grup metylowych oraz sygnał multipletu w przedziale od 7,14 do 7,17 ppm, pochodzący od atomów wodoru w pierścieniach fenylowych. Na widmie też są obecne sygnały atomów wodoru należących do heksanu i zanieczyszczeń obecnych w tym rozpuszczalniku. Sygnały przy 2,7 ppm oraz w obszarze między 6,7 a 7,5 ppm pochodzą z pozostałości substratu 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienonu.

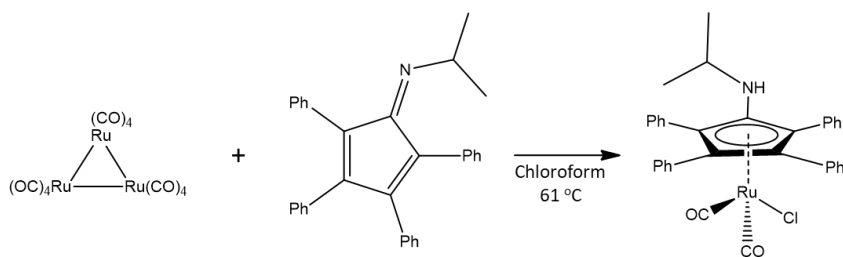
Ze względu na trudności w dostatecznym oczyszczeniu produktu zdecydowałam się oczyścić surową iminę za pomocą preparatywnego HPLC (PHPLC), wykorzystując chloroform jako fazę stacjonarną. W ostatnim etapie wykonałam również krystalizację z metanolu. Choć wydawało się, że wprowadzone zmiany zadziałały na korzyść w uzyskaniu czystego związku, to jednak ostateczna wydajność okazała się dużo niższa, na poziomie 11%. Wykonana została również kolejna analiza ^1H NMR dla sprawdzenia czystości iminy [Rysunek 21].



Rysunek 21. Widmo ^1H NMR liganda *N*-(2,3,4,5-tetrafernylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy po wykonaniu preparatywnej chromatografii i krystalizacji z metanolu.

W tym przypadku na widmie ^1H NMR nie występuje sporo sygnałów zanieczyszczeń, jednak nie sposób również dostrzec istotnych sygnałów w części alifatycznej, takich jak sygnały atomów wodoru należących do grup metylowych. Może to świadczyć o hydrolizie produktu. Z tego względu zdecydowałam się ostatecznie korzystać z wcześniej opisanej metody syntezy i oczyszczania.

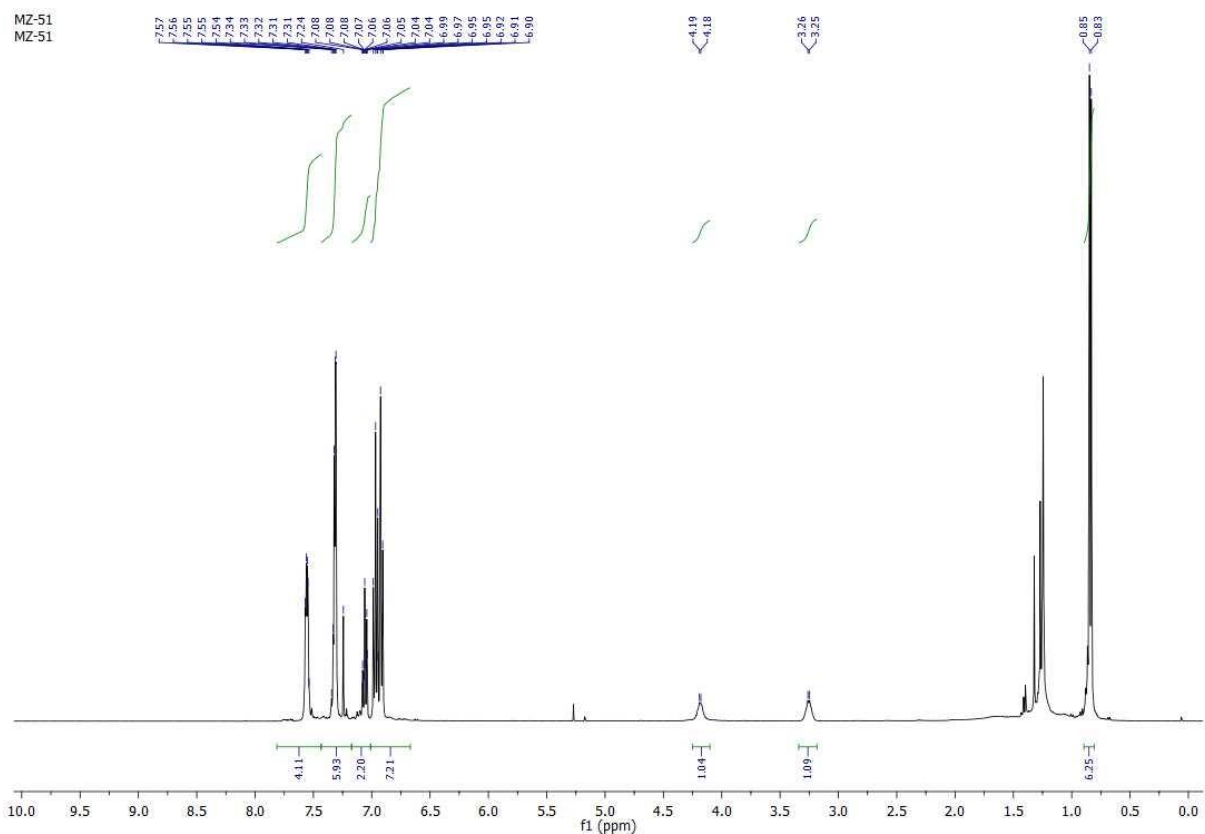
Dysponując już odpowiednim ligandem przystąpiłam do syntezy kompleksu **Ru(4)**. W tej reakcji kompleksowania głównymi substratami są dodekakarbyltriruten(0) oraz otrzymana wcześniej imina. Zastępuje ona ligand karbonylowy przyłączając się do każdego z atomów rutenu w reakcji utleniającej addycji [Schemat 46].



Schemat 46. Reakcja syntezy kompleksu **Ru(4)**.

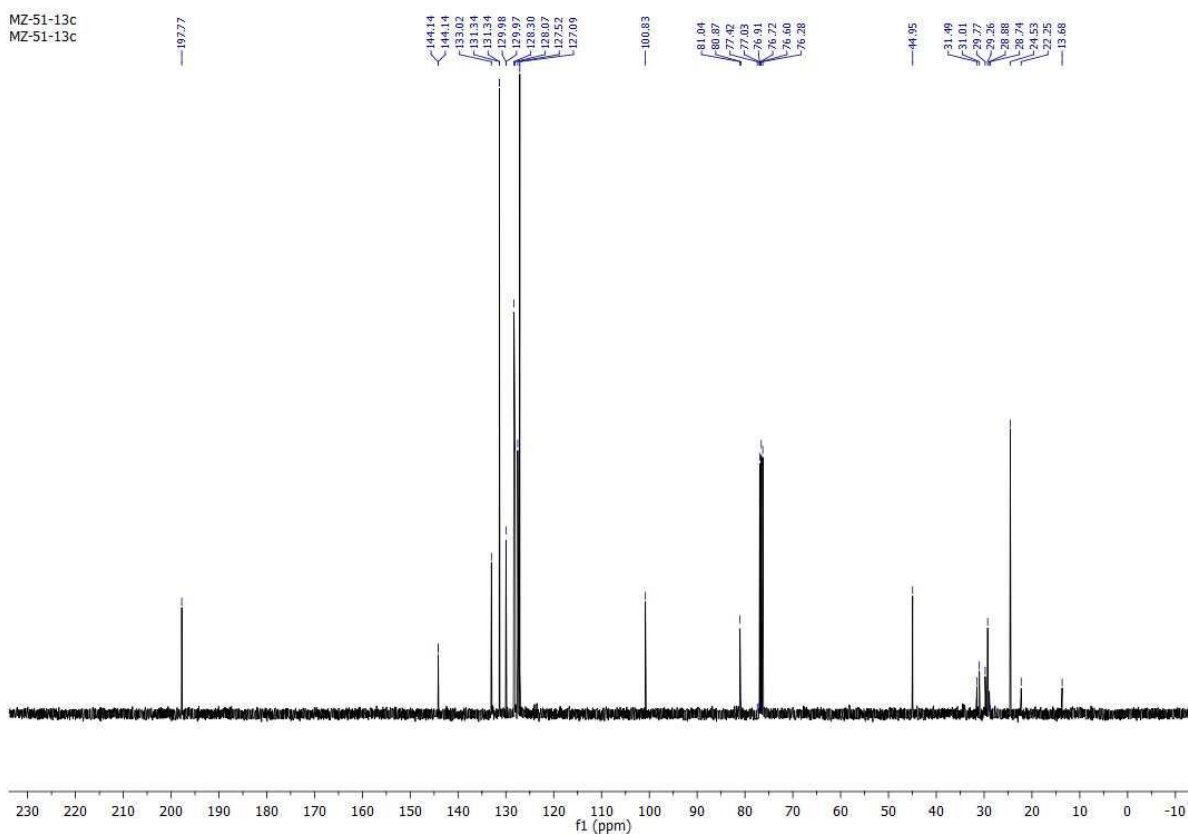
W reakcji tej następuje również aromatyzacja układu cyklopentadienowego oraz zmiana stopnia utlenienia rutenu z 0 na +II. Istotną rolę w reakcji pełni rozpuszczalnik. Użyty w syntezie chloroform jest donorem liganda chlorowego. W związku z tym zadbałam o odpowiednie przygotowanie rozpuszczalnika poprzez wcześniejszą destylację z nadchlorku wapnia oraz przechowywanie z sitami molekularnymi. Reakcję kilkakrotnie prowadziłam od 20 do 24 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, kontrolując jej przebieg za pomocą TLC. Niestety w miarę jak można było zaobserwować pojawianie się na płytce TLC plamki produktu, wytworzyła się spora ilość produktów ubocznych. Surowy kompleks oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, uzyskując najlepsze wyniki w układzie: chlorek metylenu : heksan 7 : 3 z niewielkim dodatkiem amoniaku. Uzyskałam kompleks **Ru(4)** z maksymalną wydajnością 37%, co odpowiada wynikom opisanym w literaturze⁵². W celu sprawdzenia, czy doszło do utworzenia kompleksu wykonane zostały widma ¹H i ¹³C NMR.

Na widmie ¹H NMR [Rysunek 22] istotnymi sygnałami wskazującymi na utworzenie kompleksu są sygnały przy 4,18 i 4,19 ppm pochodzące od atomu wodoru przyłączonego bezpośrednio do atomu azotu, oraz sygnały przy 3,25 ppm pochodzące od atomu wodoru fragmentu izopropylowego, przesunięte ze względu na bliskie sąsiedztwo atomu azotu. Na widmie można również zaobserwować duży sygnał przy 0,8 ppm pochodzący od atomów wodoru grup metylowych fragmentu izopropylowego. Ostatnimi sygnałami charakterystycznymi dla struktury kompleksu są grupy sygnałów w obszarze aromatycznym od 6,90 do 7,57 ppm, pochodzące od atomów wodoru grup fenylowych. Spora grupa sygnałów w przedziale od 1,2 do 1,4 ppm to prawdopodobnie tak jak w przypadku liganda iminowego, jest związana z zanieczyszczeniami pochodzącymi od heksanu użytego jako eluent.



Rysunek 22. Widmo ^1H NMR kompleksu **Ru(4)**.

Na widmie ^{13}C NMR [Rysunek 23] bardzo ważny jest sygnał pochodzący od atomu węgla karbonylowego przy 197 ppm. Sygnały w przedziale od 20 do 50 ppm pochodzą od atomów węgla fragmentu izopropylowego. Piki z przedziału 70 - 105 oraz 127 - 144 ppm, to sygnały skorelowane z atomami węgla połączonymi z atomami wodoru.



Rysunek 23. Widmo ^{13}C NMR kompleksu **Ru(4)**.

W celu sprawdzenia aktywności katalitycznej uzyskanego kompleksu przeprowadziłam test racemizacji na modelowym alkoholu (*S*)-1-fenyletanolu [Tabela 4].

Tabela 4. Test racemizacyjny z udziałem kompleksu **Ru(4)** i (*S*)-1-fenyletanolu.

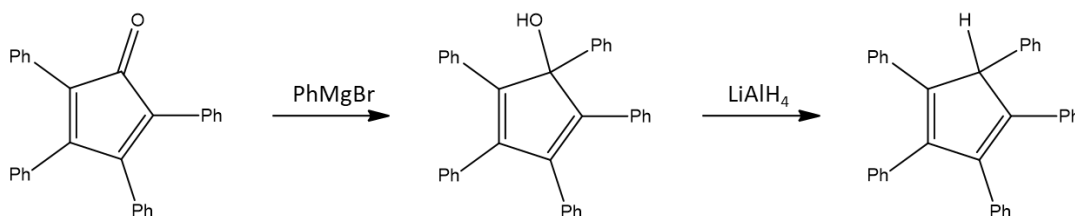
Czas [h]	ee [%]
1	74
2	60
24	17

Ru(4) 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml, azot, RT.

Nadmiar enancjomeryczny maleje w miarę trwania reakcji. Już w ciągu godziny można zaobserwować znaczący spadek ee. Na całkowitą racemizację próbki alkoholu trzeba jednak czekać więcej niż 24 godz. Przeprowadzona reakcja wykazała, że otrzymany kompleks **Ru(4)** posiada dobre właściwości racemizacyjne, choć są one gorsze niż te podawane w literaturze⁵². Uzyskanie lepszych właściwości katalitycznych, zbliżonych do tych literaturowych zapewne będzie możliwe po wprowadzeniu pewnych optymalizacji w procesie syntezy i oczyszczania.

5.2. Synteza kompleksu Ru(5) chlorodikarbonyl(pentafenylo-cyklopentadienylo)ruten(II)

Zanim przystąpiłam do właściwej syntezy kompleksu wymagane było otrzymanie liganda pentafenylocyklopentadienonu [Schemat 47]. Ligand ten otrzymałam adaptując metodę opisaną wcześniej w literaturze²⁶.

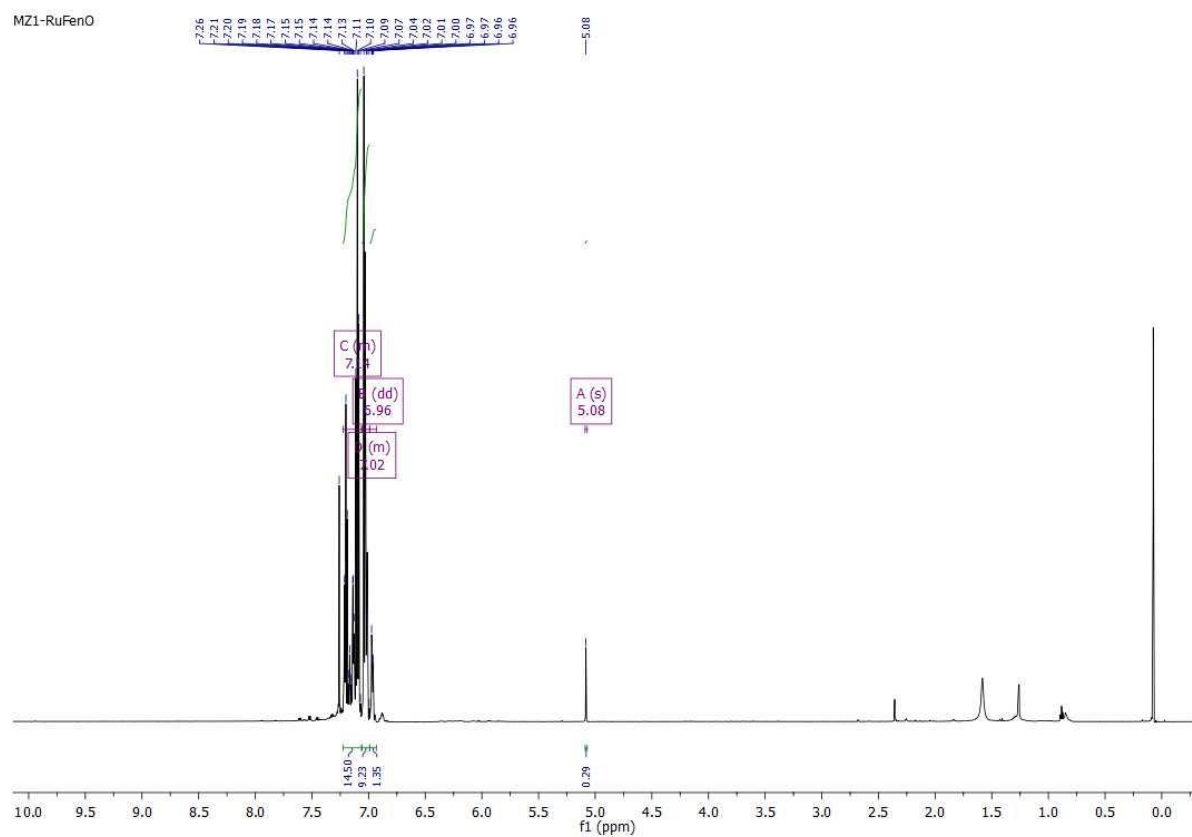


Schemat 47. Synteza liganda pentafenylocyklopentadienonu.

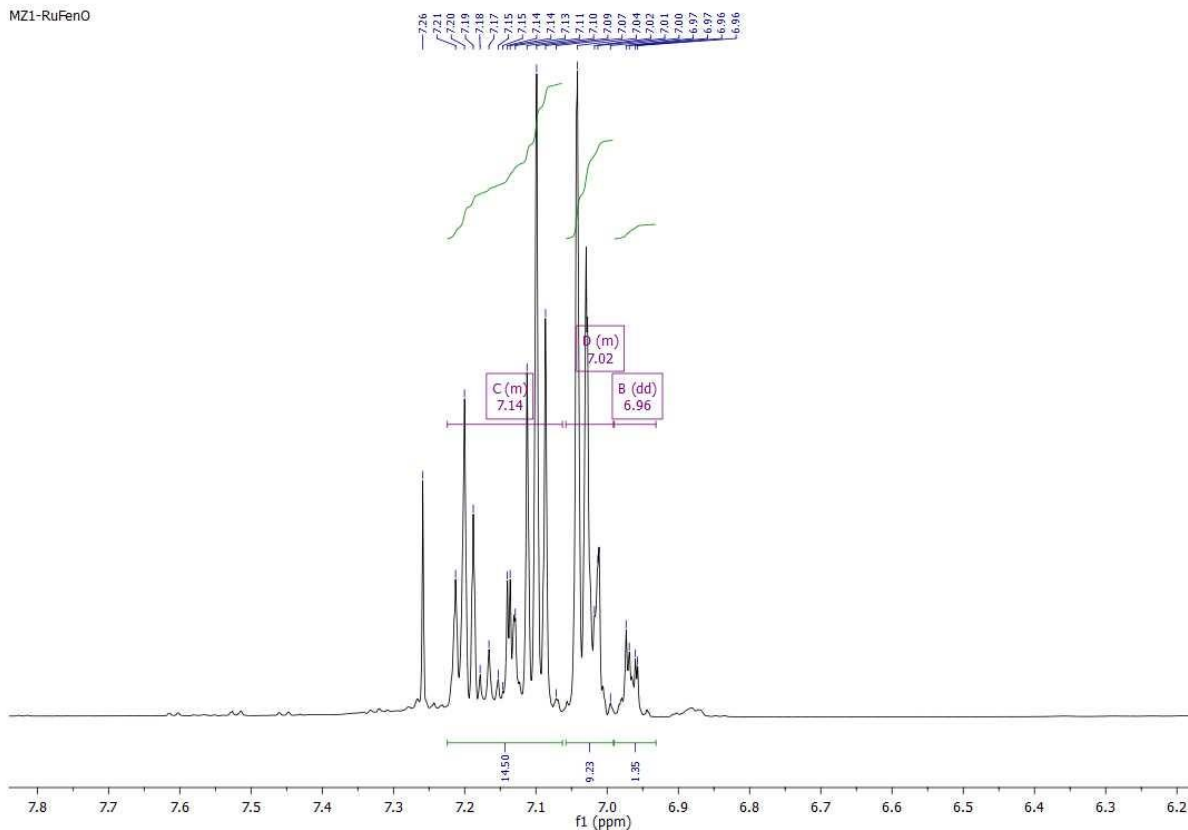
Reakcja ta zachodzi dwuetapowo. Pierwszym z nich było utworzenie związku Grignarda z 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienonu oraz wygenerowanego *in situ* bromku fenylmagnezowego. W pierwszej kolejności do wiórków magnezowych zanurzonych w THF dodawałam niewielkimi porcjami bromobenzen. Po zaobserwowaniu zmętnienia roztworu oraz roztworzenia większości wiórek magnezowych zaczęłam wkraplać 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienon rozpuszczony w THF. Zaobserwowałam zmianę zabarwienia mieszaniny z bordowej na żółto-czarną. W drugim etapie reakcji do mieszaniny dodałam małymi porcjami LiAlH₄ w celu redukcji grupy hydroksylowej. Następnie, aby rozłożyć nieprzereagowany LiAlH₄ do mieszaniny dodałam nasycony roztwór chlorku amonu, obserwując pojawienie się białego osadu. Mieszaninę ekstrahowałam chlorkiem metylenu, wodą i ponownie chlorkiem metylenu. Faza organiczna wymagała suszenia nad bezwodnym MgSO₄. Po przesączeniu i odparowaniu otrzymałam biały osad z wydajnością 78%. W celu potwierdzenia struktury i określenia czystości związku wykonane zostało widmo ¹H NMR.

Na widmie ¹H liganda [Rysunek 24,25] znajduje się grupa sygnałów w obszarze od 6,93 do 7,27 ppm pochodząca od atomów wodoru licznych pierścieni fenylowych. Istotny jest również pojedynczy sygnał przy 5,08 ppm pochodzący od atomu wodoru bezpośrednio związanego z pierścieniem cyklopentadienylowym. Na widmie znajdują się niewielkie sygnały spowodowane pozostałościami THF oraz chlorku metylenu.

Widmo to okazało się na tyle zadowalające, że postanowiłam użyć surowego produktu jako liganda do dalszej syntezy kompleksu.

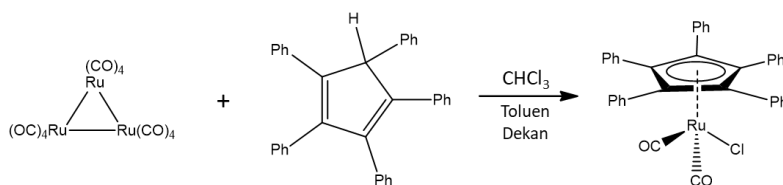


Rysunek 24. Widmo ^1H NMR liganda pentafenylocyklopentadienonu.



Rysunek 25. Widmo ^1H NMR liganda pentafenylocyklopentadienonu z wyszczególnionym obszarem aromatycznym.

Mając odpowiedni ligand mogłam przystąpić do właściwej syntezy kompleksu **Ru(5)**. Jest to reakcja pomiędzy głównym substratem w postaci dodekakarbyltriruten(0), a ligandem pentafenylocyklopentadienonem oraz chloroformem z użyciem mieszaniny toluenu i dekanu jako rozpuszczalnika [Schemat 48].

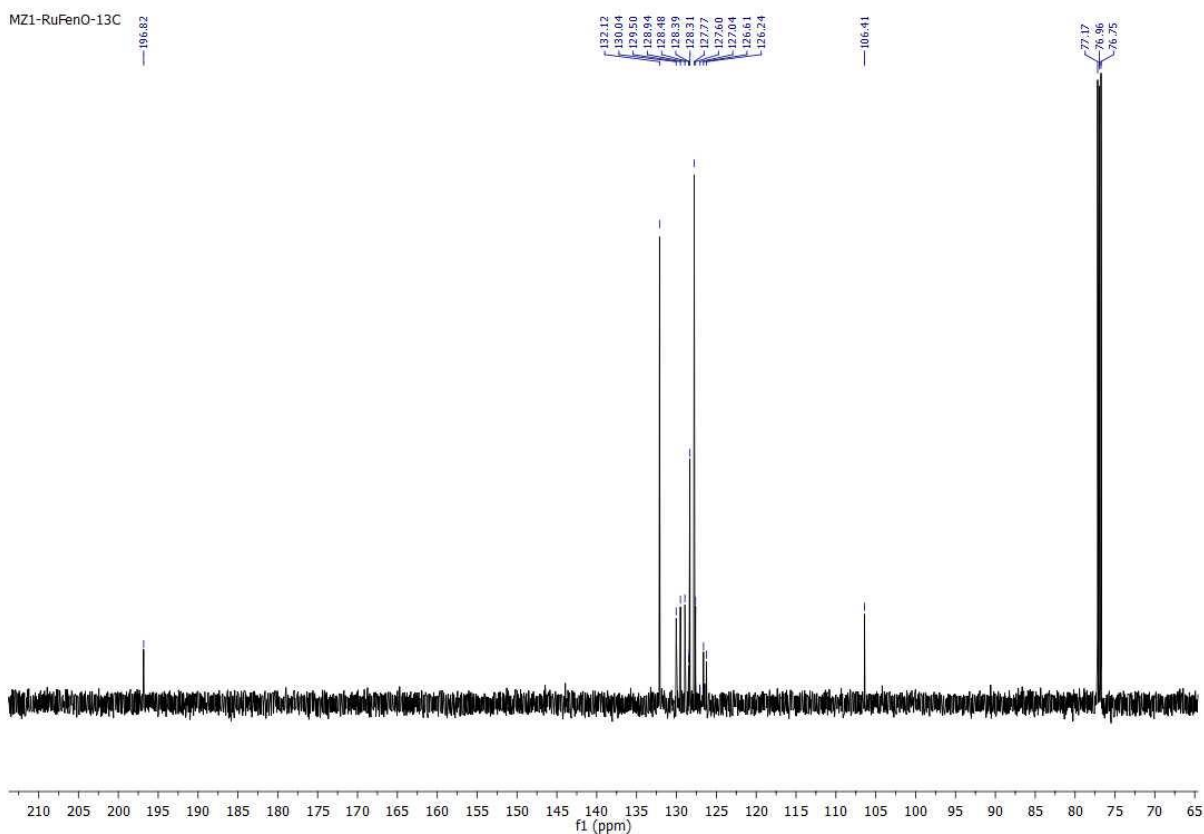


Schemat 48. Synteza kompleksu **Ru(5)**.

W czasie tego procesu ligand występujący jako zasada Lewisa ulega asocjacji, następnie w reakcji utleniającej addycji łączy się z atomem rutenu, w efekcie czego następuje zmiana stopnia utlenienia rutenu z 0 na +II. W trakcie syntezy zachodzi również dwukrotna wymiana liganda.

Podczas pierwszej z nich atom wodoru, pochodzący od penta-fenylocyklopentadienu zastępuje jeden z ligandów karbonylowych, co prowadzi do aromatyzacji układu dienowego w pierścieniu cyklopentadienylowym. W trakcie drugiej wymiany liganda ligand hydrydowy zostaje zastąpiony przez ligand chlorkowy pochodzący z chloroformu. Reakcję prowadziłam następująco: do szczelnie zamkniętej próbówki o grubych ściankach dodałam karbonyl rutenu, ligand oraz mieszaninę rozpuszczalników. Mieszaninę przedmuchałam azotem i zamkniętą probówkę umieściłam w termostacie nastawionym na temp. 160 °C na 56 godzin. Po wyciągnięciu próbówki z termostatu zaobserwowałam wytrącanie się żółtego osadu. W następnym kroku dodałam chloroform i prowadziłam reakcję przez następną godzinę. Po ochłodzeniu próbówki do mieszaniny dodałam heksan w celu całkowitego strącenia kompleksu z roztworu. Po przesączeniu mieszaniny i wysuszeniu osadu na wyparce próżniowej otrzymałam kompleks chlorodikarbonyl(penta-fenylo-cyklopentadienyl)rutenu(II) w postaci żółtego ciała stałego. Wydajność reakcji wyniosła 80%. Dla potwierdzenia struktury związku zostało wykonane widmo ^{13}C NMR [Rysunek 26].

Bardzo istotnym wskaźnikiem potwierdzającym utworzenie kompleksu, obecnym na widmie ^{13}C NMR jest sygnał przy 196 ppm pochodzący od atomów węgla ligandów karbonylowych. Pozostałe sygnały pochodzą od atomów węgla grup fenyłowych 126 - 132 ppm, oraz pierścienia cyklopentadienylowego 106 ppm.



Rysunek 26. Widmo ^{13}C NMR kompleksu **Ru(5)**.

Po otrzymaniu kompleksu **Ru(5)** o zadowalającej czystości postanowiłam sprawdzić jego właściwości katalityczne. W tym celu przeprowadziłam test racemizacyjny na modelowym alkoholu (*S*)-1-fenyletanolu [Tabela 5].

Tabela 5. Test racemizacyjny z udziałem kompleksu **Ru(5)** i (*S*)-1-fenyletanolu.

Czas [min]	ee [%]
15	<1
30	<1
60	<1

Ru(5) 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot; RT.

Całkowita racemizacja z udziałem kompleksu **Ru(5)** przebiegła poniżej 15-tu minut, czyli jeszcze przed pobraniem pierwszej próbki do analizy za pomocą chromatografii gazowej (z ang. *gas chromatography* GC).

Ze względu na bardzo dobre właściwości racemizacyjne otrzymanego kompleksu chciałam sprawdzić, czy jest możliwe szybsze zracementowanie całej alkoholu. Dlatego zdecydowałam się wykonać jeszcze jeden test na tym samym alkoholu, pobierając próbki w krótszym czasie [Tabela 6].

Tabela 6. Drugi, krótszy test racemizacyjny z udziałem kompleksu **Ru(5)** i (*S*)-1-fenyletanolu.

Czas [min]	ee [%]
1	<1
2	<1
3	<1
4	<1
5	<1

Ru(5) 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot; RT.

Z przeprowadzonego eksperymentu wynika, że kompleks **Ru(5)** może zracementować alkohol w czasie poniżej jednej minuty, co czyni z niego katalizator o bardzo dobrych właściwościach racemizacyjnych. W kolejnej reakcji racemizacji postanowiłam znacząco obniżyć użytą do reakcji ilość kompleksu z 0,01 mmol na 0,003 mmol i sprawdzić, po jakim czasie nastąpi pełna racemizacja (*S*)-1-fenyletanolu. Wyniki eksperymentu przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Test racemizacyjny z użytą mniejszą ilością kompleksu **Ru(5)**.

Czas [min]	ee [%]
1	95
5	93
15	86
30	56
60	22
120	2

Ru(5) 0,003 mmol; *t*BuOK 0,009 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Nawet po tak drastycznym obniżeniu ilości kompleksu **Ru(5)** racemizacja (*S*)-1-fenyletanolu zachodzi bardzo szybko – w czasie 120 min zracementowana jest praktycznie cała ilość alkoholu.

Z uwagi na tak dobre właściwości katalityczne tego kompleksu zdecydowałam się wykonać test racemizacyjny na innym alkoholu - (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu, również z obniżoną ilością katalizatora [Tabela 8].

Tabela 8. Test racemizacyjny z alkoholem (*S*)-1-(1-naftylo)etanolem oraz zmniejszoną ilością kompleksu **Ru(5)**.

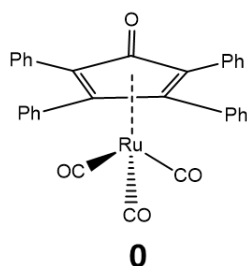
Czas [min]	ee [%]
30	81
60	21
180	5

Ru(5) 0,003mmol; *t*BuOK 0,009 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot, RT.

Również w przypadku (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu uzyskałam przy użyciu kompleksu **Ru(5)** bardzo dobre wyniki w teście racemizacyjnym. Kompleks **Ru(5)** na racemizację tego alkoholu potrzebował więcej czasu (ponad godzinę dłużej), jednak racemizacja postępowała przez cały czas trwania reakcji, na co wskazują wyniki w Tabeli 8.

5.3. Synteza kompleksu Ru(10) chlorodikarbonyl[(1-benzylokso-2,3,4,5-tetrafenylo)cyklopentadienylo]ruten(II)

W celu otrzymania tytułowego kompleksu należy przeprowadzić syntezę dwuetapową⁶⁵. W pierwszym etapie trzeba zsyntezować kompleks **Ru(0)** trikarbonyl[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1-on]ruten(0) [Rysunek 27].

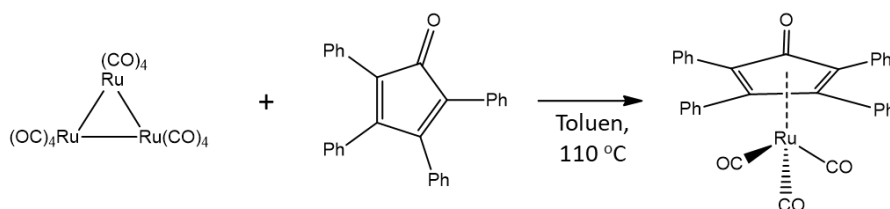


Rysunek 27. Kompleks **Ru(0)**.

Kompleksy rutenu z ligandami cyklopentadienonowymi sprzężonymi elektronowo katalizują szereg reakcji przenoszenia wodoru, takich jak:

- dysproporcjonowanie aldehydów do estrów⁴⁰
- redukcja aldehydów i ketonów¹⁷¹
- utlenianie alkoholi i amin typu Oppenauera^{172,173}
- racemizacja alkoholi i amin⁴⁹
- utlenianie alkoholi bez akceptora wodoru¹⁷⁴

Substratami niezbędnymi do uzyskania kompleksu wyjściowego są dodekakarboxylruten(0) oraz 2,3,4,5-tetrafenyl-2,4-cyklopentadienon, użyte w stosunku 1 : 3 [Schemat 49].



Schemat 49. Synteza kompleksu Ru(0).

Reakcję prowadziłam w toluenie, w temp. wrzenia rozpuszczalnika, zapewniając inertne środowisko gazowe. Wysoka temp. (w tym przypadku temp. wrzenia rozpuszczalnika) prowadzi do rozerwania klasterowego wiązania ruten – ruten, który w wyniku tej reakcji łączy się z ligandem cyklopentadienonowym dając stabilny 18-elektronowy kompleks. W tym przypadku atom rutenu nie zmienia stopnia utlenienia pozostając na stopniu 0. Reakcję kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) w układzie octan etylu : heksan 1: 5 pod lampą UV i prowadziłam ją aż do zaniku obydwu substratów, co trwało od 3 do 8 godzin w zależności od skali syntezy. Tak uzyskany kompleks rutenu wymagał oczyszczenia. W przeciwieństwie do danych literaturowych¹⁷⁵ surowy kompleks poddałam krystalizacji na zimno z THF, a nie oczyszczaniu na kolumnie chromatograficznej. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałam oczekiwany kompleks w postaci beżowego proszku z wydajnością 50%. Wprowadzona przeze mnie metoda oczyszczania surowego kompleksu znacząco wpłynęła na poprawę wydajności. Oczyszczanie przy użyciu kolumny chromatograficznej powodowało większe straty, bowiem maksymalna wydajność wynosiła wówczas 30%. Jednak uzyskana przeze mnie wydajność wciąż nie była zadowalająca. Prowadząc kolejne próby zastosowałam do krystalizacji octan etylu.

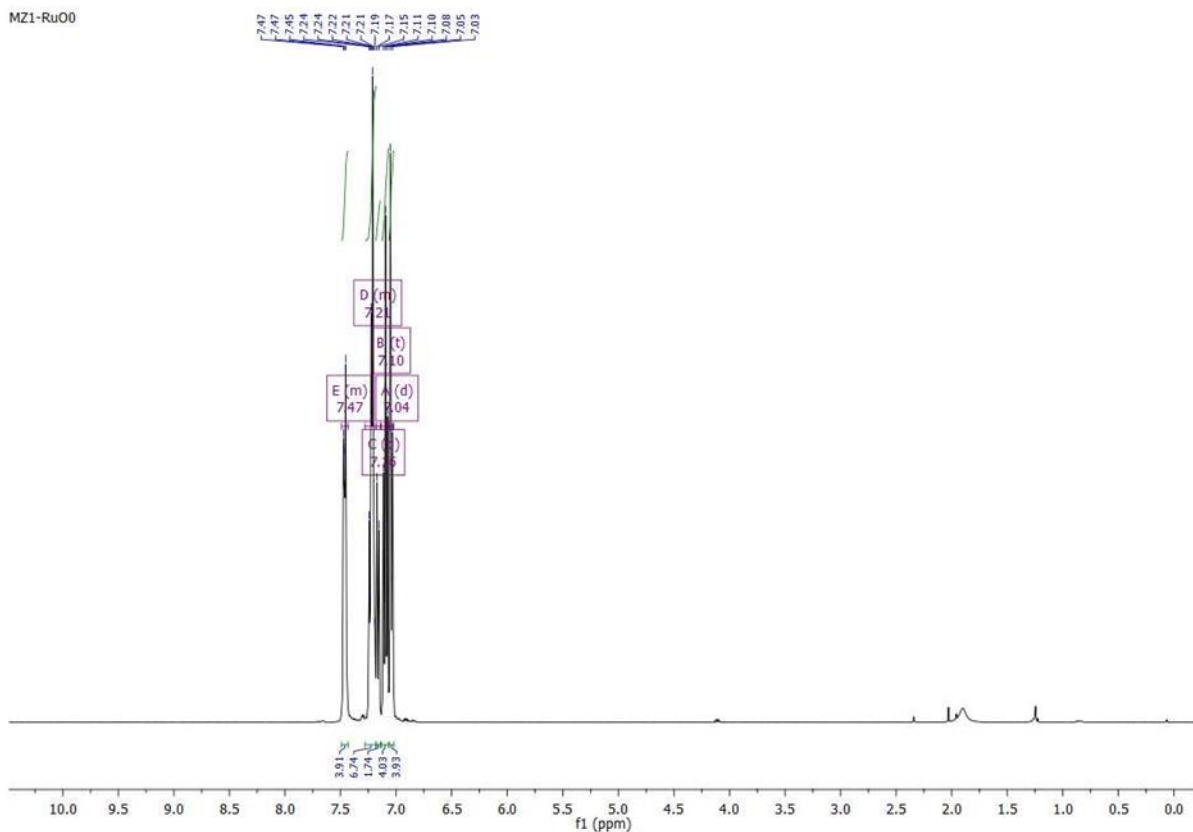
Po dodaniu niewielkich ilości tego rozpuszczalnika do surowego kompleksu ulegał on wytrąceniu w postaci jasnożółtego osadu, natomiast zanieczyszczenia pozostały w roztworze. Porównanie metod oczyszczania kompleksu **Ru(0)** wraz z otrzymaną wydajnością przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Wybrane metody oczyszczania kompleksu **Ru(0)** wraz z wydajnością.

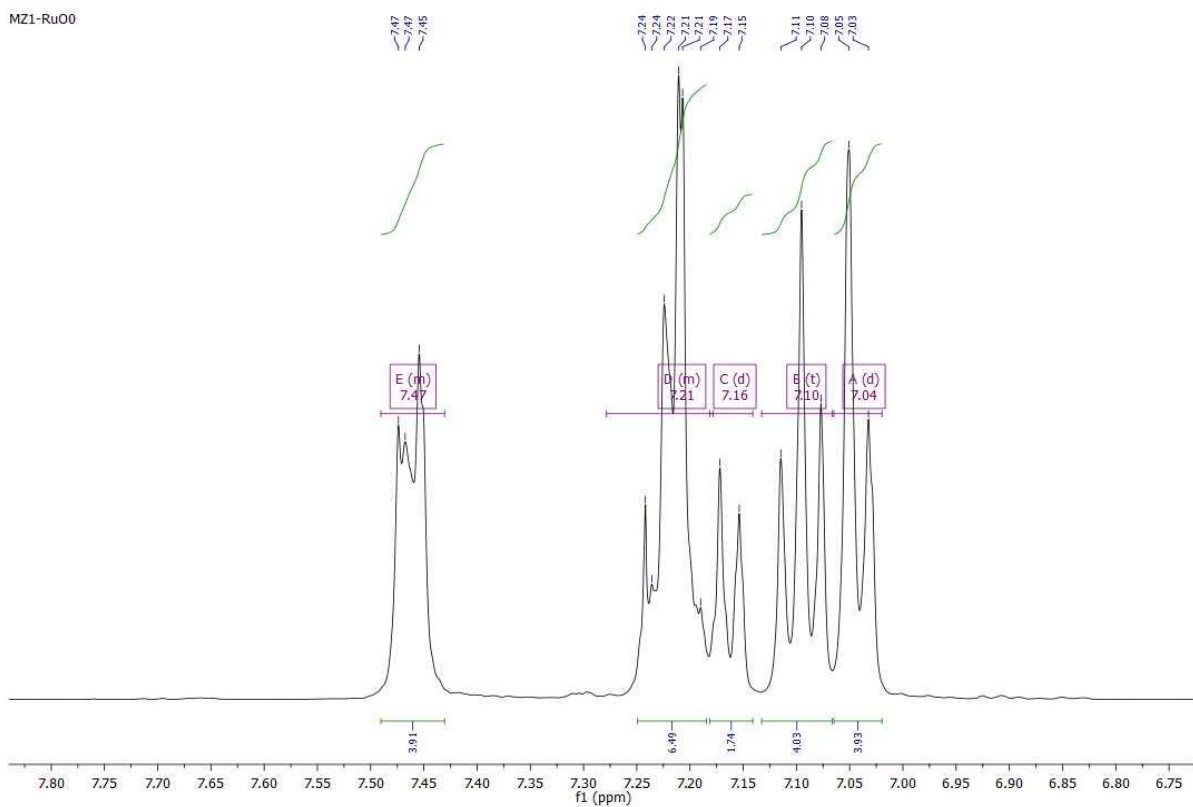
Metoda oczyszczania	Wydajność
Kolumna chromatograficzna w układzie octan etylu : heksan 1:5	30% ^{a)}
Krystalizacja z THF	50% ^{b)}
Krystalizacja z octanu etylu	80% ^{b)}

a) wprowadzona ilość substratu $\text{Ru}_{(3)}\text{CO}_{(12)}$ 0,156 mmol; b) wprowadzona ilość substratu $\text{Ru}_{(3)}\text{CO}_{(12)}$ 0,877 mmol.

Po odsączeniu, przemyciu i usunięciu resztek rozpuszczalnika uzyskałam związek rutenu w postaci jasnobieżowego proszku. Kompleks poddałam analizie ^1H i ^{13}C NMR w deuterowanym chloroformie dla potwierdzenia czystości i struktury. Na widmie ^1H NMR [Rysunek 28,29] wyraźnie zaznacza się 5 grup sygnałów w obszarze aromatycznym, odpowiadającym protonom fenyłowemu liganda cyklopentadienonowego: δ : 7,03 - 7,05; 7,08 - 7,11; 7,15 - 7,17; 7,19 - 7,21; 7,45 - 7,47 ppm. Można również zaobserwować bardzo niewielką ilość zanieczyszczeń w obszarze alifatycznym, pochodzących m.in. z resztek rozpuszczalnika – octanu etylu.

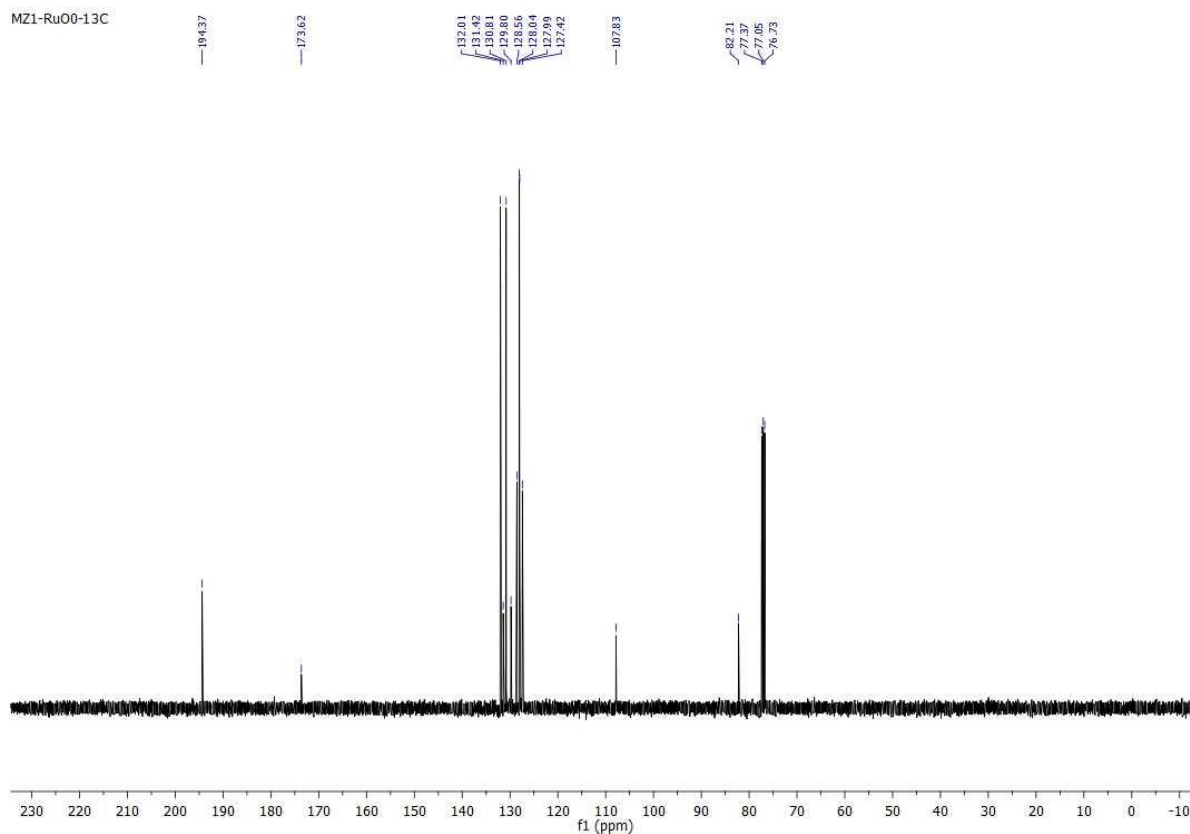


Rysunek 28. Widmo ^1H NMR kompleksu Ru(0).



Rysunek 29. Widmo ^1H NMR kompleksu Ru(0) obszar aromatyczny.

Na widmie ^{13}C NMR [Rysunek 30] charakterystyczny jest sygnał pochodzący od atomu węgla karbonylowego przy 194 ppm. Reszta to sygnały przy 82 i 107 ppm pochodzące od atomów węgla sąsiadujących ze sobą, a także piki z przedziału 127 – 132 oraz 173 ppm skorelowane z atomami węgla połączonymi z atomami wodoru.



Rysunek 30. Widmo ^{13}C NMR kompleksu **Ru(0)**.

Po otrzymaniu kompleksu **Ru(0)** zbadalam jego właściwości katalityczne w reakcji racemizacji z modelowym alkoholem (*S*)-1-fenyloetanołem [Tabela 10].

Tabela 10. Test racemizacyjny z udziałem kompleksu **Ru(0)** i (*S*)-1-fenyloetanolu.

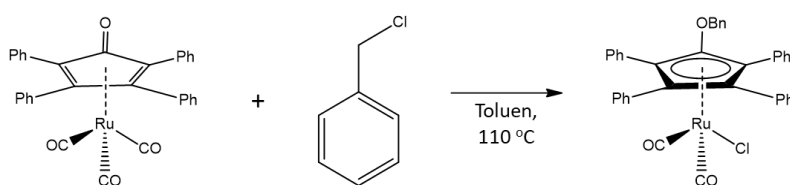
Czas [h]	ee [%]
1	99
2	98
24	96

Ru(0) 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot; RT.

Sam kompleks **Ru(0)** nie wykazywał dobrej aktywności katalitycznej w przeprowadzonej reakcji racemizacji (*S*)-1-fenyloetanolu.

Wynik 96% ee pokazuje, że racemizacja z jego udziałem zachodziła niezwykle wolno. Postanowiłam wykorzystać go jednak do uzyskania kompleksu **Ru(10)** o dużo lepszych właściwościach katalitycznych⁶⁵.

Drugim etapem reakcji prowadzącym do uzyskania kompleksu **Ru(10)** jest reakcja wcześniej otrzymanego kompleksu **Ru(0)** z chlorkiem benzylu [Schemat 50].

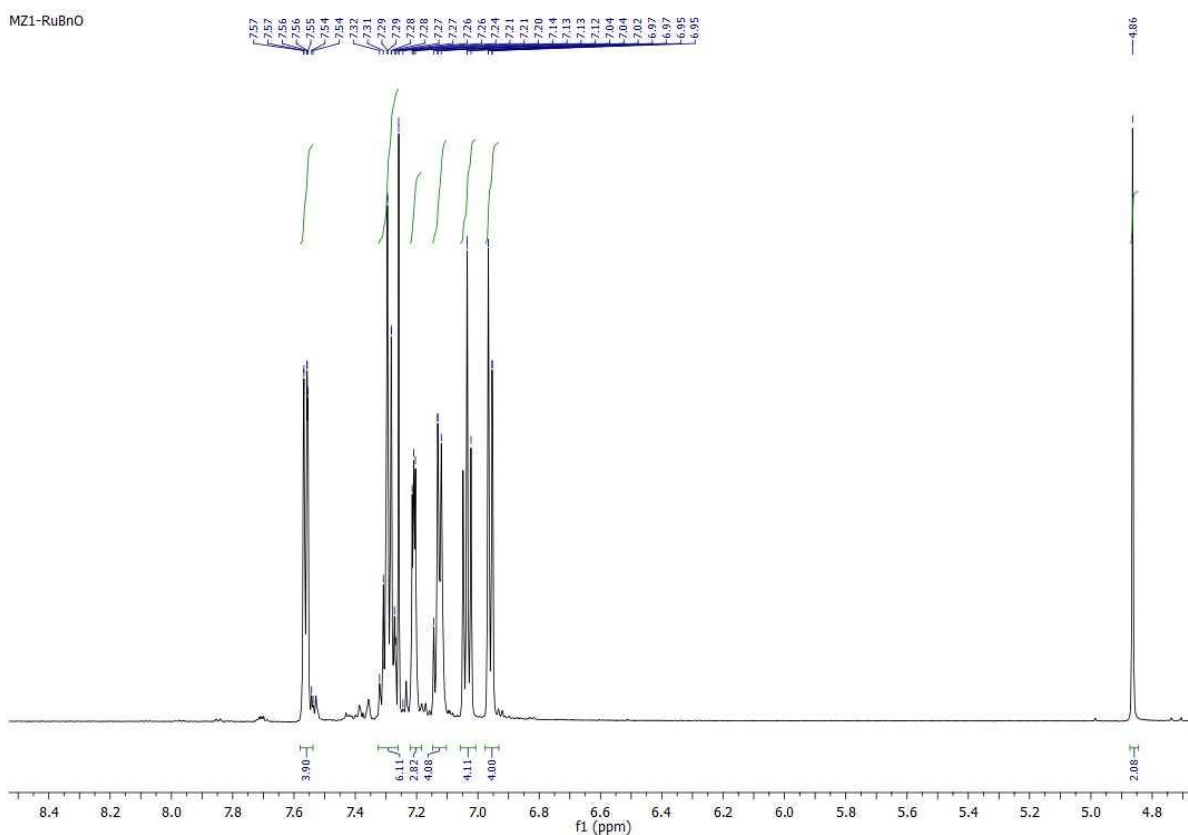


Schemat 50. Reakcja otrzymywania kompleksu **Ru(10)**.

Reakcję tę można zakwalifikować jako utleniającą addycję połączoną z addycją elektrofilową do atomu tlenu grupy karbonylowej, ze względu na zmianę stopnia utlenienia rutenu z 0 na +II. W reakcji tej dokonuje się *O*-alkilowanie liganda cyklopentadienowego, gdy następuje przyłączenie fragmentu benzylowego do tlenu tetrafenylocyklopentadienonu, dzięki czemu ulega on aromatyzacji. Zachodzi również reakcja wymiany liganda, gdy wydzielający się anion chlorkowy zastępuje jeden z ligandów karbonylowych, dodając strukturze ligand jonowy. Reakcję prowadziłam w następujący sposób: do kolby dwuszyjnej wyposażonej w chłodnicę zwrotną, ustawionej na mieszadło magnetyczne wprowadziłam kompleks **Ru(0)** oraz toluen. Kolbę przedmuchałam azotem, następnie wkraplałam chlorek benzylu. Reakcję tę prowadziłam przez 21 godzin, kontrolując ją za pomocą TLC. Surowy kompleks oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie octan etylu : heksan 1 : 5. Otrzymałam kompleks **Ru(10)** w postaci jasnego proszku o żółto zielonej barwie z wydajnością 50%. Dzięki wykonanym analizom ¹H i ¹³C NMR mogłam potwierdzić strukturę tego kompleksu.

Na widmie ¹H NMR [Rysunek 31] dobrze widocznych w obszarze aromatycznym jest 6 grup sygnałów: 6,96 - 6,97; 7,02 - 7,04; 7,12 - 7,14; 7,20 - 7,24; 7,27 - 7,32; 7,54 - 7,57 ppm. Pochodzą one od grup fenyłowych, zarówno tych połączonych bezpośrednio z pierścieniem cyklopentadienylowym, jak i tych pochodzących z fragmentu benzylowego. Istotnym dla tego kompleksu jest również sygnał przy 4,86 ppm pochodzący od atomów wodoru -CH₂ fragmentu benzylowego, odsłoniętych przez sąsiadujący atom tlenu.

Na widmie są również obecne sygnały w obszarze alifatycznym, odpowiadające pozostałościom użytych wcześniej eluentów i obecnych w nich zanieczyszczeń.



Rysunek 31. Widmo ^1H NMR kompleksu **Ru(10)**.

W celu zbadania aktywności katalitycznej otrzymanego kompleksu, przeprowadziłam test racemizacyjny na (*S*)-1-fenyletanolu. Wyniki przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Test racemizacyjny z udziałem kompleksu **Ru(10)** i (*S*)-1-fenyletanolu.

Czas [min]	ee%
1	70
5	56
15	21
30	6
60	<1

Ru(10) 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot; RT.

Wyniki przedstawione w Tabeli 11 pokazują, że spadek wartości ee postępuje już od pierwszych minut trwania reakcji.

Pełną racemizację z udziałem kompleksu **Ru(10)** można osiągnąć w czasie poniżej 1 godziny. Ze względu na bardzo dobre właściwości racemizacyjne tego kompleksu, zdecydowałam się przetestować go na innym alkoholu (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu. Wyniki tej reakcji ukazuje Tabela 12.

Tabela 12. Test racemizacyjny z udziałem kompleksu **Ru(10)** i (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu.

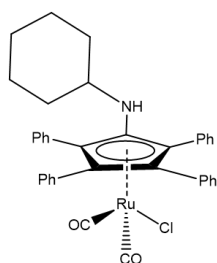
Czas [min]	ee%
5	99
15	99
30	81
60	8
120	3

Ru(10) 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot; RT.

Podobnie jak w przypadku kompleksu **Ru(5)** racemizacja (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu trwa dłużej w porównaniu z racemizacją modelowego (*S*)-1-fenyletanolu. Bardzo niski wynik 3% ee już po 2 godz. świadczy o bardzo dobrych właściwościach katalitycznych kompleksu **Ru(10)**.

5.4. Synteza kompleksu Ru(13) chlorodikarbonyl[1-(*N*-cykloheksyloamino)-(2,3,4,5-tetrafenylocyklopentadienyl)]ruten(II)

Choć kompleks **Ru(13)** [Rysunek 32] jest nieco podobny strukturalnie do opisanego wcześniej kompleksu **Ru(4)**, to jednak nie został on wcześniej opisany w literaturze, jak również nie zostały zbadane jego potencjalne właściwości katalityczne.

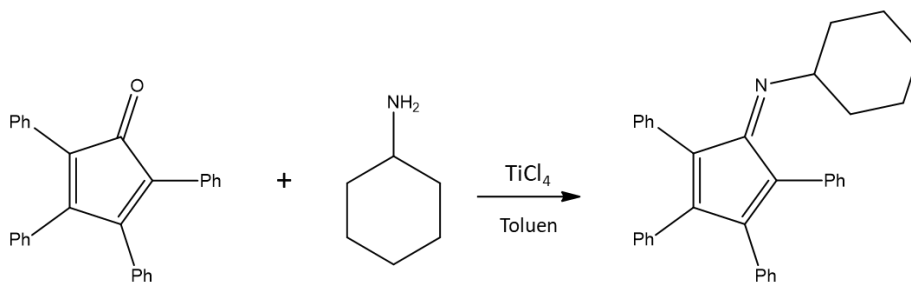


13

Rysunek 32. Kompleks **Ru(13)**.

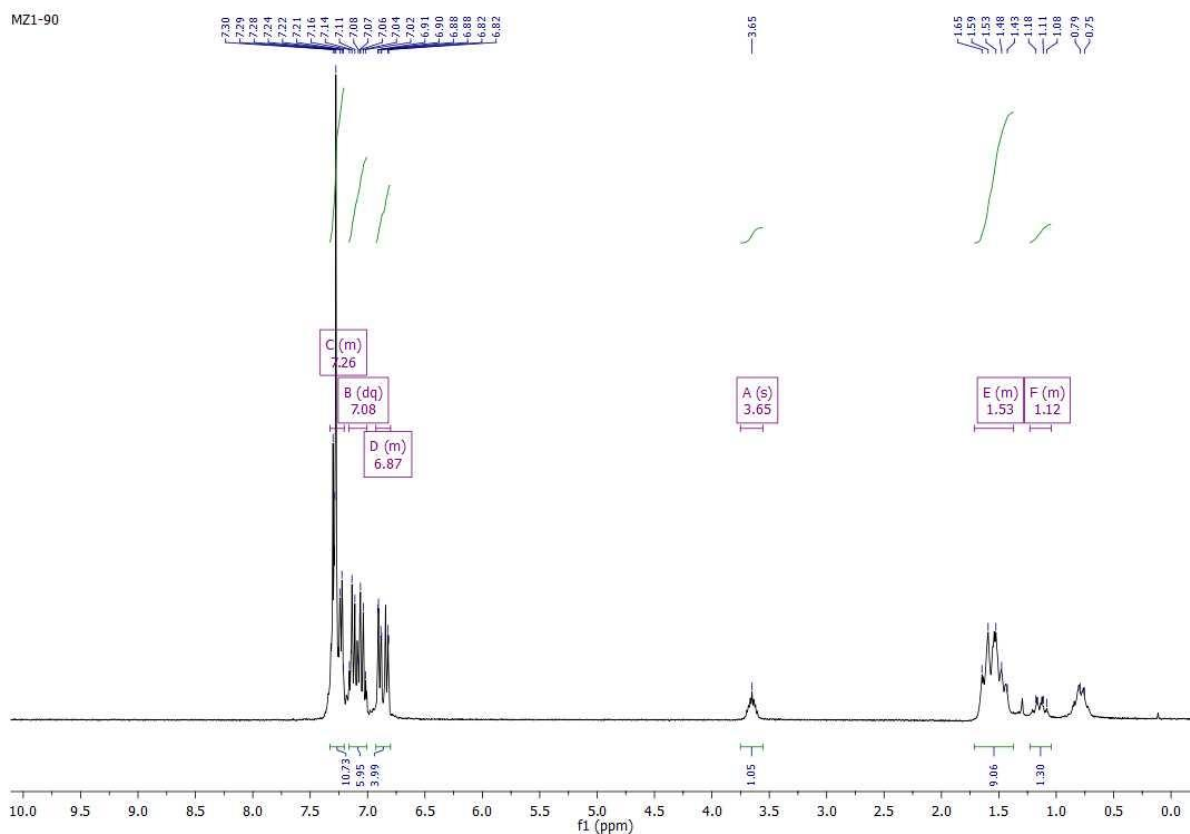
Podobnie jak w doświadczeniu z kompleksem **Ru(4)** przed przystąpieniem do właściwej syntezy kompleksu należy otrzymać odpowiedni ligand, w tym przypadku iminę.

Jej synteza przebiegała bardzo podobnie jak ta z użyciem izopropylaminy. W tej jednak kwestii 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienon ulega reakcji kondensacji z cykloheksyloaminą tworząc iminę *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-cykloheksyloaminę [Schemat 51]. Dodatek TiCl_4 poprzez reakcję z wydzielającą się podczas reakcji wodą pozwala na przesunięcie równowagi reakcji w stronę produktu.



Schemat 51. Reakcja syntezy liganda *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-cykloheksyloaminy.

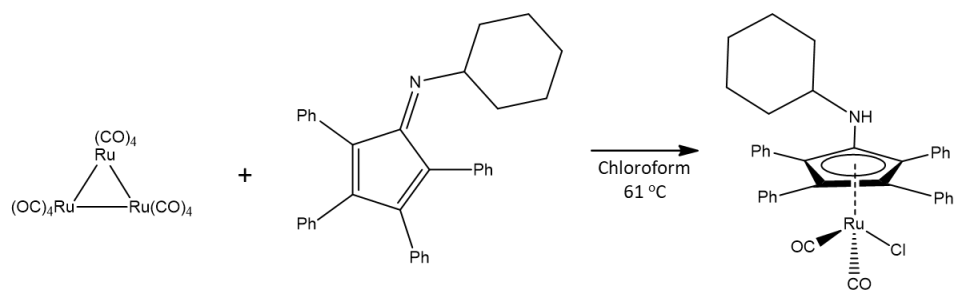
Reakcję syntezy monitorowałam za pomocą TLC. Ze względu na niskie przereagowanie substratu po 24 godz. zdecydowałam się na ponowne dodanie cykloheksyloaminy i TiCl_4 , prowadząc reakcję przez kolejne 24 godz. Po zakończonej syntezie produkt oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej w układzie octan : heksan 1 : 5. Ostatnim etapem oczyszczania była krystalizacja z metanolu. Uzyskałam iminę z 20% wydajnością. Dla potwierdzenia struktury i czystości produktu zostało wykonane widmo ^1H NMR [Rysunek 33].



Rysunek 33. Widmo ^1H NMR liganda *N*-(2,3,4,5-tetrafernylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-cykloheksyloaminy.

Na widmie ^1H NMR najbardziej interesujące są trzy grupy sygnałów. Sporej wielkości sygnały multipletów w przedziałach 1,08 - 1,18 oraz 1,43 - 1,65 ppm pochodzące od atomów wodoru z przyłączonego fragmentu cykloheksyloaminy oraz sygnał multipletu przy 3,65 ppm, również pochodzący od atomu wodoru z tego samego fragmentu, lecz przesunięty z powodu bliskiego sąsiedztwa atomu azotu. Ostatnia grupa to sygnały w części aromatycznej związane z atomami wodoru grup fenylowych. Na widmie są obecne sygnały zanieczyszczeń, których źródłem prawdopodobnie jest heksan. W porównaniu do wcześniej syntezowanej *N*-(2,3,4,5-tetrafernylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy otrzymany związek posiada zdecydowanie mniej zanieczyszczeń, co dowodzi, że krystalizacja z metanolu dała bardzo dobry rezultat.

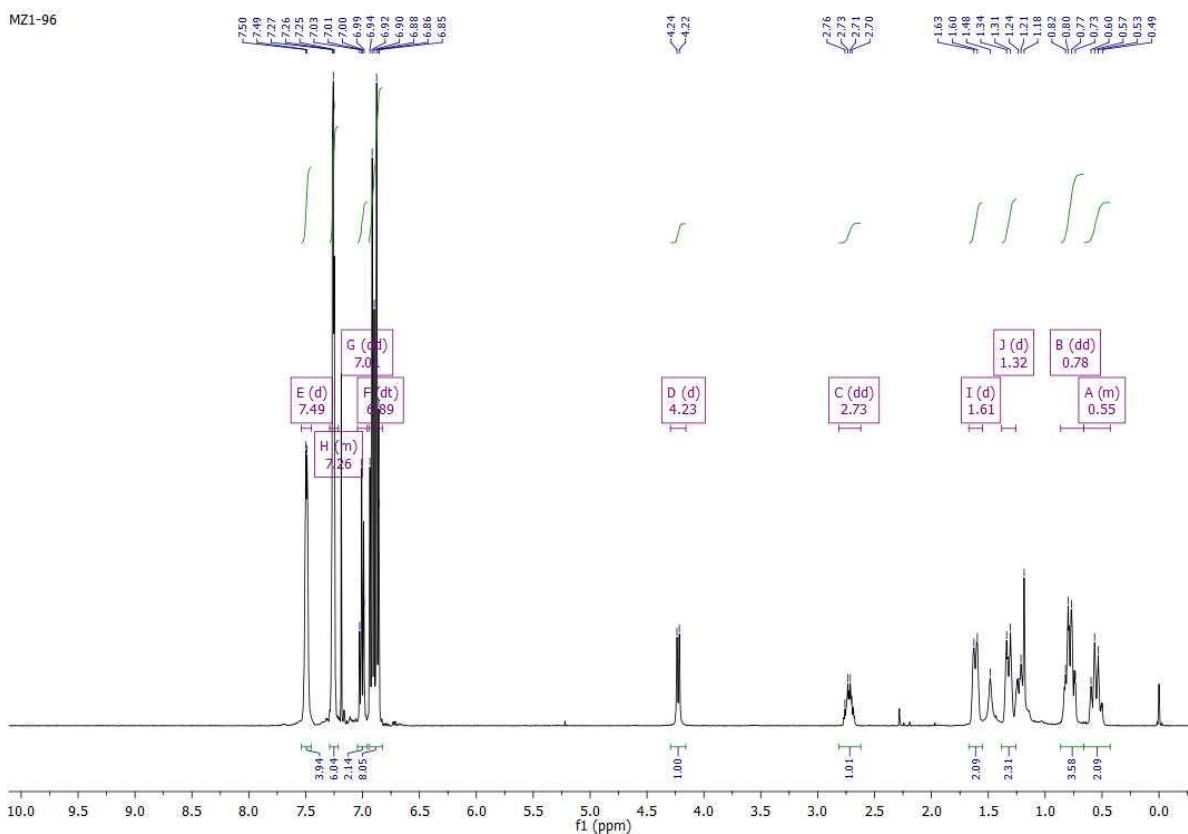
Po syntezie liganda przeszedłem do właściwej reakcji otrzymania kompleksu **Ru(13)**. W tym procesie dodekakarbyltriruten(0) ulega kompleksowaniu wraz z *N*-(2,3,4,5-tetrafernylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-cykloheksyloaminą [Schemat 52].



Schemat 52. Synteza kompleksu **Ru(13)**.

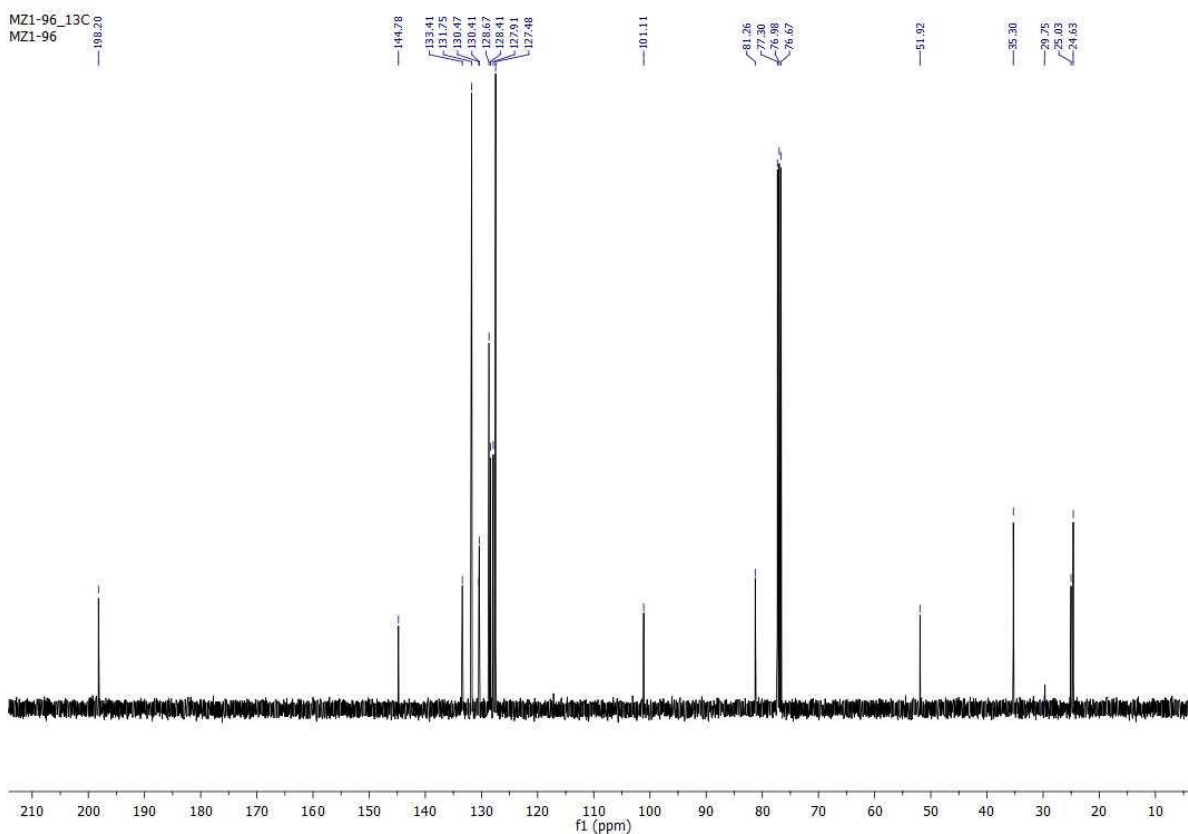
Reakcja ta zachodzi według mechanizmu utleniającej addycji, podczas której następuje aromatyzacja układu dienowego. Ponadto chloroform użyty jako rozpuszczalnik jest jednocześnie donorem liganda chlorowego, który zastępuje jeden z karbonyli. Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godziny, kontrolując ją za pomocą TLC. Surowy produkt oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej w układzie chlorek metylenu : heksan 7 : 3. Uzyskałam kompleks **Ru(13)** z wydajnością 71%, co było dużym postępem w porównaniu do wcześniej syntezowanego kompleksu **Ru(4)**. Głównym powodem tak wysokiej wydajności było prawdopodobnie dobre oczyszczenie liganda iminowego. Wykonane zostały również widma ^1H i ^{13}C NMR.

Na widmie ^1H NMR [Rysunek 34] widoczne są sygnały w części alifatycznej w przedziale od 0,49 do 1,63 ppm oraz 2,70 - 2,76 ppm, pochodzące od atomów wodoru cykloheksyloaminy. W obszarze 4,20 - 4,24 ppm znajduje się sygnał pochodzący od atomu wodoru związanego z azotem. W części aromatycznej można zaobserwować również dobrze rozdzielone grupy sygnałów w przedziale 6,85 - 7,50 ppm przynależące atomów wodoru grup fenylowych. Na widmie zauważalne są niewielkie w porównaniu do widma kompleksu **Ru(4)** sygnały zanieczyszczeń. Pochodzą one prawdopodobnie z pozostałości rozpuszczalników użytych jako eluenty w kolumnie chromatograficznej.



Rysunek 33. Widmo ^1H NMR kompleksu **Ru(13)**.

Dzięki wykonaniu widma ^{13}C NMR [Rysunek 35] można potwierdzić utworzenie się kompleksu rutenowego. Wskazuje na to sygnał przy 198 ppm pochodzący od karbonylowego atomu węgla. Dobrze widoczne są również sygnały od 127 do 144 ppm, związane z atomami węgla pierścieni fenylowych. W obszarze sygnałów alifatycznych szczególną uwagę zwraca sygnał przy 101 ppm, pochodzący od atomu węgla odsłonięty przez bliskie sąsiedztwo azotu.



Rysunek 34. Widmo ^{13}C NMR kompleksu **Ru(13)**.

Właściwości katalityczne otrzymanego kompleksu **Ru(13)** nie zostały wcześniej zbadane ani opisane, postanowiłam więc wykonać test racemizacyjny na modelowym alkoholu (*S*)-1-fenyletanolu w celu określenia potencjału katalitycznego tego kompleksu [Tabela 13].

Tabela 13. Test racemizacyjny z udziałem kompleksu **Ru(13)** i (*S*)-1-fenyletanolu.

Czas [min]	ee%
15	37
60	18
120	12
1440	<1

Ru(13) 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot; RT.

Zgodnie z danymi zawartymi w Tabeli 13 kompleks **Ru(13)** potrzebował na całkowitą racemizację ponad 2 godz. Można zaobserwować znaczny spadek wartości ee w miarę czasu trwania reakcji. Właściwości racemizacyjne kompleksu **Ru(13)** okazały się niezwykle korzystne.

W związku z tym postanowiłam wykonać kolejny test, tym razem na innym alkoholu - (S)-1-(1-naftylo)etanolu. Wyniki tej reakcji ukazuje Tabela 14.

Tabela 14. Test racemizacyjny z udziałem kompleksu **Ru(13)** i (S)-1-(1-naftylo)etanolu.

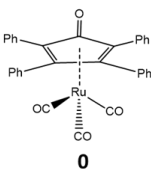
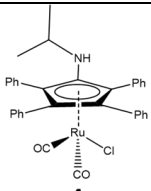
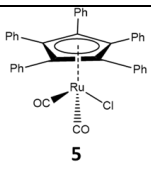
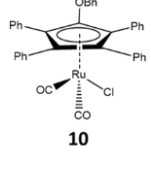
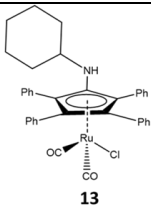
Czas [min]	ee%
15	5
60	4
120	3
1440	<1

Ru(13) 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot; RT.

W przypadku (S)-1-(1-naftylo)etanolu wyniki wypadły jeszcze lepiej, co potwierdza bardzo duży potencjał racemizacyjny tego kompleksu. Praktycznie pełna racemizacja została osiągnięta w czasie 2 godz. Ponadto uzyskane wyniki mogą konkurować z podanymi wcześniej wynikami kompleksu **Ru(4)**. Na podstawie tego eksperymentu można wnioskować, że kompleks **Ru(13)** znajdzie zastosowanie dla drugorzędowych alkoholi o bardziej skomplikowanej budowie i większej masie cząsteczkowej niż 1-fenylloetanol.

Poniżej przedstawiono zestawienie syntezowanych przeze mnie kompleksów i ich aktywności katalitycznej w reakcji racemizacji modelowego alkoholu (S)-1-fenylloetanolu [Tabela 15].

Tabela 15. Porównanie aktywności katalitycznej otrzymanych kompleksów rutenu w reakcji racemizacji (*S*)-1-fenyletanolu.

Kompleks	Czas [h]	ee%
 <p>0</p>	1	99
	2	98
	24	96
 <p>4</p>	1	74
	2	60
	24	17
 <p>5</p>	1	<1 ^a
	2	<1
	24	<1
 <p>10</p>	1	<1 ^b
	2	<1
	24	<1
 <p>13</p>	1	18
	2	12
	24	<1

Ru 0,01 mmol; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 1 ml; azot; RT. a) pełna racemizacja w czasie poniżej 1 minuty; b) pełna racemizacja po upływie maksymalnie 1 godziny.

Porównując wszystkie zsyntezowane kompleksy rutenu można wyróżnić dwa, charakteryzujące się najlepszymi właściwościami katalitycznymi. Są to kompleksy **Ru(5)** i **Ru(10)**, wyróżniające się dużą aktywnością katalityczną. Dlatego właśnie te dwa związki zostaną poddane immobilizacji.

6. Immobilizacja kompleksów rutenu na nośnikach krzemionkowych

W ślad za dokonaniem Kima⁶⁵ w zakresie immobilizacji kompleksu **Ru(10)** postanowiłam również otrzymać katalizator heterogeniczny z kompleksem **Ru(10)** wykorzystując podłoża krzemionkowe.

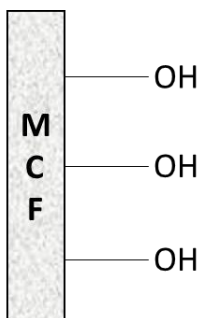
6.1. Synteza MCF

Do zlewki o pojemności 250 ml dodałam 4 g związku powierzchniowo czynnego (ZPC) Pluronic® P-123, 120 ml 2M HCl oraz 30 ml wody destylowanej. Następnie mieszałam aż do rozpuszczenia ZPC, w kolejnym kroku przelałam wszystko do kolby o pojemności 250 ml i dodałam 0,046 g NH₄F. Dodanie fluorku amonu powiększa okienka między komórkami, lecz nie wpływa znacząco na rozmiary komórek MCF¹⁴⁶. Kolbę przykryłam folią oraz umieściłam w łaźni wodnej o temp. 40 °C. Po 40 minutach do mieszaniny za pomocą pipety wkropliłam 11,6 ml 1,3,5-trimetylobenzen (TMB), kontrolując temperaturę. Rozmiary komórek MCF rosną wraz z ilością dodanego TMB. Istnieje liniowa zależność między średnicą komórki i pierwiastkiem sześciennym ilości dodanego TMB. Powolne wkraplanie TMB do roztworu Pluronic® P123 umożliwia wytworzenie jednolitych kropelek TMB/P123 w wodzie i utworzenia mikroemulsji¹⁴⁶. W efekcie prowadzi to do uzyskania MCF o jednakowej wielkości sferycznych komórek, które są połączone oknami również o jednakowej wielkości^{176,177}. Roztwór pozostawiłam na 1 godzinę przy ciągłym mieszaniu. W kolejnym etapie wkropliłam 9,4 ml TEOS i znów pozostawiłam w łaźni wodnej z mieszaniem. Dodany TEOS może ulegać hydrolizie na powierzchni kropelek TMB/P123, a następnie polimeryzować, dając materiał kompozytowy w postaci połączonych ze sobą sferycznych komórek, których wielkość jest kontrolowana przez wielkość kropelek TMB/P123. Okna między komórkami mogłyby się tworzyć w obszarach, w których stykają się sąsiednie kropelki, a zatem powstawałyby w wyniku upakowania kropelek^{146,178}. Po upływie godziny zawiesinę przelałam do plastikowego słoika, szczelnie zakręciłam i umieściłam w suszarce nagrzonej do temp. 40 °C na 20 godzin. Po tym czasie zwiększyłam temperaturę do 100 °C, pozostawiając słoik z zawiesiną na kolejne 24 godziny. Po upływie tego czasu uzyskaną zawiesinę sączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem oraz przemyłam 100 ml wody destylowanej w celu wypłukania ZPC. Uzyskany biały osad przenieśliam do parowniczkę i umieściłam w piecu.

Proces wygrzewania był prowadzony dwuetapowo:

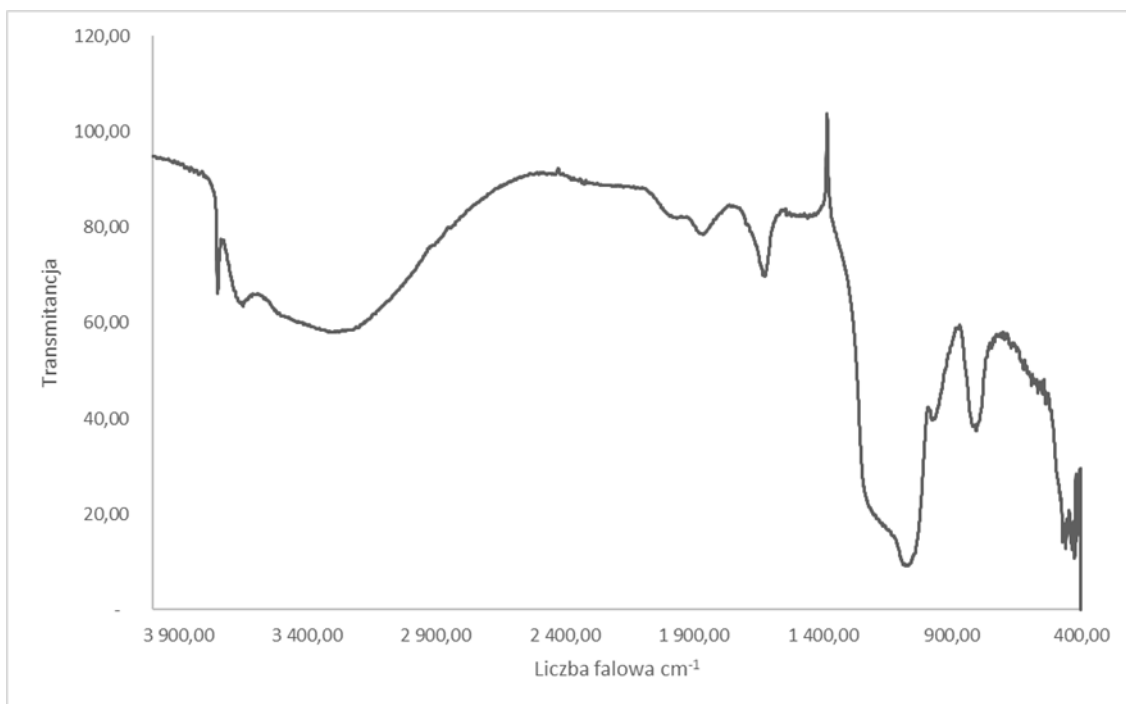
- 1) w temp. 550 °C przez co najmniej 8 godzin,
- 2) w temp. 700 °C przez 2 godziny.

Miał on na celu usunięcie nadmiaru grup hydroksylowych i pozostawienie tylko pojedynczych przyłączonych do krzemu¹⁷⁹ [Rysunek 36].



Rysunek 36. Monohydroksylowe pianki MCF.

MCF poddano analizie spektroskopii w podczerwieni (IR) zrobionej w obecności suchego KBr. Przed analizą KBr suszono przez co najmniej 24 godziny w temperaturze 110°C. Na widmie [Rysunek 37] można zaobserwować szeroki pik przy 3400 cm^{-1} , przypisywany drganiom rozciągającym wiązania O-H zaadsorbowanych cząsteczek wody, oraz odpowiadające drganiom deformacyjnym O-H występującym przy 1600 cm^{-1} . Charakterystyczne są również piki drgań rozciągających przy 1100 cm^{-1} przypisywane grupie Si-O, a także przy 800 cm^{-1} należące do Si-O-Si¹⁸⁰⁻¹⁸².



Rysunek 37. Widmo IR otrzymanego MCF.

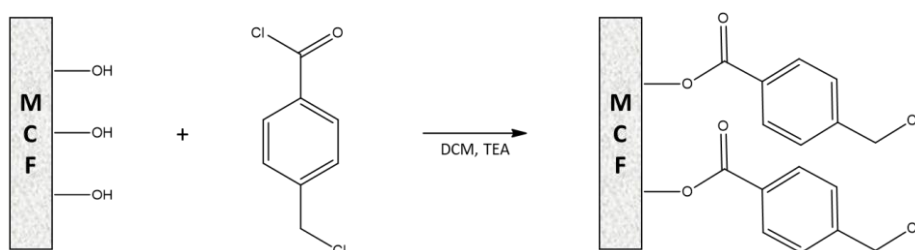
Choć zarówno MCF, jak i SBA-15 należą do nośników krzemionkowych, różnią się bardzo jeśli chodzi o wewnętrzną budowę, co można stwierdzić badając oba związki organoleptycznie [Zdjęcie 2]. MCF jest bardziej pyłący i zdaje się być bardziej „puchowy”, natomiast SBA-15 jest sypki i wydaje się być cięższy.



Zdjęcie 2. Porównanie MCF i SBA

6.2. Funkcjonalizacja MCF i immobilizacja kompleksu rutenu

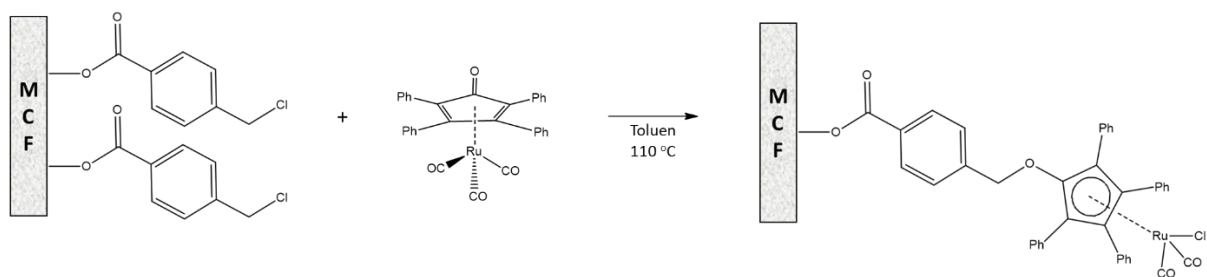
Korzystając z doświadczenia Kima i Parka⁶⁵ w immobilizacji kompleksu **Ru(10)** postanowiłam w podobny sposób, jak w przedstawionej publikacji dotyczącej modyfikacji polistyrenu, sfunkcjonalizować uzyskany wcześniej MCF. Korzystając z występowania grup hydroksylowych w strukturze pianek krzemionkowych oraz wysokiej reaktywności chlorków kwasowych, zdecydowałam się wprowadzić pochodną chlorku benzoilu (chlorek 4-chlorometylobenzoilu, CMBC) do MCF [Schemat 53].



Schemat 53. Funkcjonalizacja **MCF** za pomocą **CMBC**.

W tym celu do kolby okrągłodennej o pojemności 100 ml włożyłam wysuszone pianki MCF w ilości 2 g i dodałam 50 ml DCM (dichlorometanu) oraz niewielką ilość trietyloaminy (TEA). Kolbę umieściłam w łaźni lodowej, zapewniając stałe mieszanie za pomocą mieszadła magnetycznego oraz wkraplałam przez 20 minut 560 mg CMBC zawieszony w 8 ml DCM. Po aplikacji całości roztworu kolbę trzymałam jeszcze przez 20 minut w łaźni lodowej, następnie przez ok. 20 godzin w temp. pokojowej, utrzymując stałe mieszanie. Po upływie tego czasu mieszaninę w kolorze mlecznobiałym sączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad przemyłam 20 ml acetonu oraz 60 ml DCM w celu usunięcia czynników nieorganicznych oraz związków, które nie uległy reakcji. Następnie umieściłam substancję w eksykatorze próżniowym i suszyłam nad P_4O_{10} przez 4 dni. Po tym czasie uzyskałam również białe, sypkie i nieco mniej pyłące sfunkcjonalizowane pianki **CMBC-MCF**.

Posiadając już odpowiednio przygotowany nośnik przystąpiłam do ostatniego etapu, którym było przyłączenie kompleksu rutenu. Dzięki przyłączeniu do MCF fragmentu benzyłowego mogłam przeprowadzić reakcję z kompleksem **Ru(0)**, aby finalnie uzyskać immobilizowany kompleks benzyłowy przyłączony do MCF, analog kompleksu **Ru(10)** [Schemat 54].



Schemat 54. Immobilizacja kompleksu **Ru(0)** na **CMBC-MCF**.

Realizując to zadanie do kolby dwuszynowej wprowadziłam wcześniej sfunkcjonalizowane pianki **CMBC-MCF** oraz kompleks **Ru(0)** i toluen, tak aby na 1g krzemionki przypadało 0,5 g kompleksu. Tak duży nadmiar miał umożliwić jak największą immobilizację katalizatora. Reakcję prowadziłam przy ciągłym mieszaniu, w atmosferze azotu oraz w temp. wrzenia rozpuszczalnika. Reakcję monitorowałam za pomocą TLC. Po upływie 24 godz. odsączyłam **CMBC-MCF** z kompleksem **Ru(10)**, przemyłam DCM oraz suszyłam w eksykatorze próżniowym przez 4 dni. Uzyskałam brązowy proszek dużo mniej pyłący od niesfunkcjonalizowanego MCF. Otrzymany katalizator heterogeniczny **Ru(10)-CBMC-MCF** postanowiłam przetestować w reakcji racemizacji (*S*)-fenyloetanolu. Równocześnie wykonałam takie same reakcje z udziałem **MCF** oraz sfunkcjonalizowanego **CMBC-MCF** w celu zbadania, czy nośnik nie posiada właściwości racemizacyjnych. Wyniki tych eksperymentów przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Testy racemizacji (*S*)-1-fenyloetanolu z udziałem MCF i pochodnych.

Test racemizacyjny	Czas [h]	ee%
MCF	2	>99
	24	>99
CMBC-MCF	2	>99
	24	>99
Ru(10)-CMBC-MCF	2	>99
	24	>99

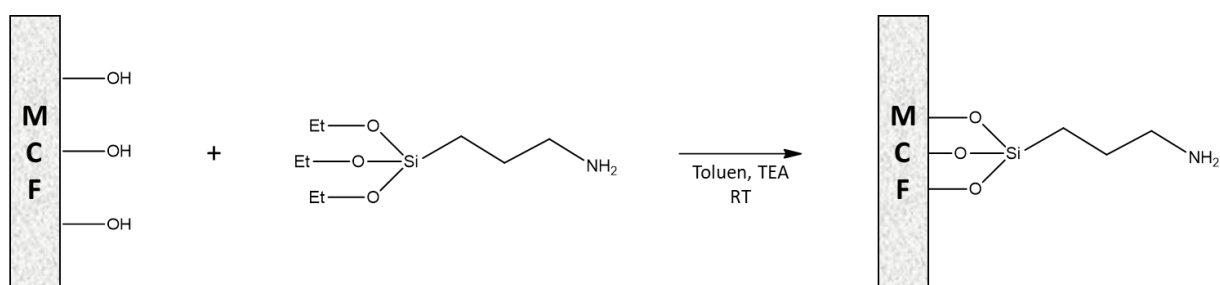
Ru(10)-CMBC-MCF 30 mg; **CMBC-MCF** 30 mg; **MCF** 30 mg; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Zarówno niesfunkcjonalizowany **MCF**, jak i **CMBC-MCF** nie posiadają właściwości racemizacyjnych alkoholi drugorzędowych. Przeprowadzone reakcje racemizacji z udziałem **Ru-CMBC-MCF** dały również wyniki negatywne, katalizator okazał się nieaktywny.

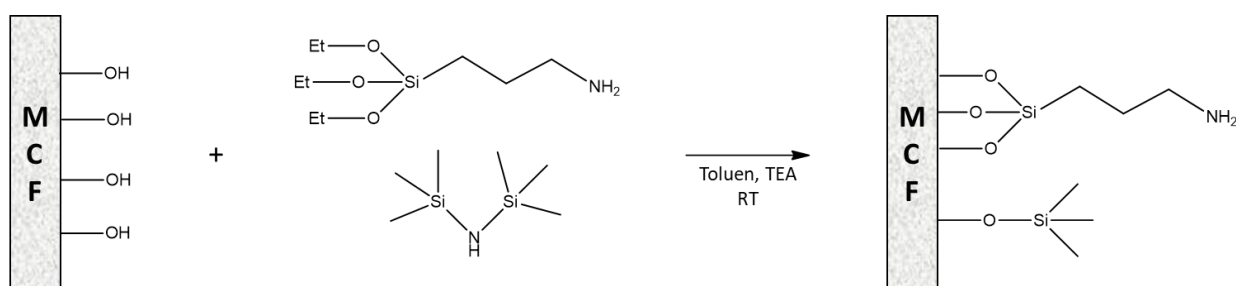
Prawdopodobnie przyczyną tego była spora obecność niesfunkcjonalizowanych grup hydroksylowych na powierzchni krzemionki, a także zbyt mała odległość kompleksu od powierzchni nośnika¹⁸³. Aby zredukować oba te czynniki postanowiłam wprowadzić zabezpieczenie grup hydroksylowych za pomocą związków silanowych, takich jak:

- 3-aminopropylotrietoksylan (APTS)
- heksametylodisilazan (HMDS)

W pierwszym wariantcie użyłam tylko APTS w ilości 3 mmol na 1 g krzemionki, uzyskując **am1-MCF** [Schemat 55]. Natomiast w drugim wariantcie użyłam jeszcze dodatkowo HMDS, również w ilości 3 mmol na 1 g krzemionki **am2-MCF** [Schemat 56]. Takie ilości wprowadzonych grup silanowych miały zapewnić wystarczające zabezpieczenie grup hydroksylowych.



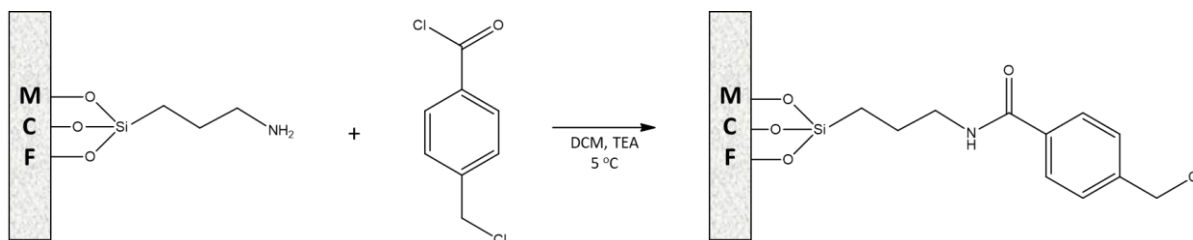
Schemat 55. Funkcjonalizacja **MCF** za pomocą **APTS**.



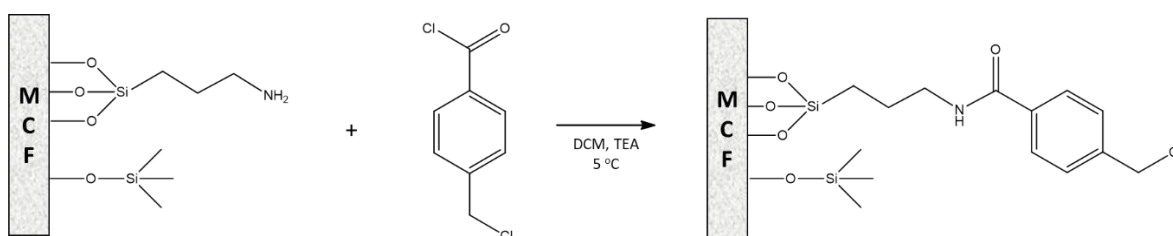
Schemat 56. Funkcjonalizacja **MCF** za pomocą **APTS** oraz **HMDS**.

Po funkcyjnalizacji odpowiednimi silanami nie wprowadzałam od razu kompleksu rutenu do nośnika, lecz przeszłam do drugiej fazy jego przygotowania. Polegała ona na wprowadzeniu CMBC, podobnie jak zostało to opisane wcześniej (str. 97). W tym przypadku jednak pierwszorzędowa amina reaguje z chlorkiem kwasowym tworząc amid. Reakcja zachodzi według mechanizmu Schotten-Baumanna.

Tę reakcję również wykonałam dla dwóch wariantów sfunkcjonalizowanych krzemionek, co prowadziło do uzyskania odpowiednio **CMBC-am1-MCF** oraz **CMBC-am2-MCF** [Schemat 57, Schemat 58].

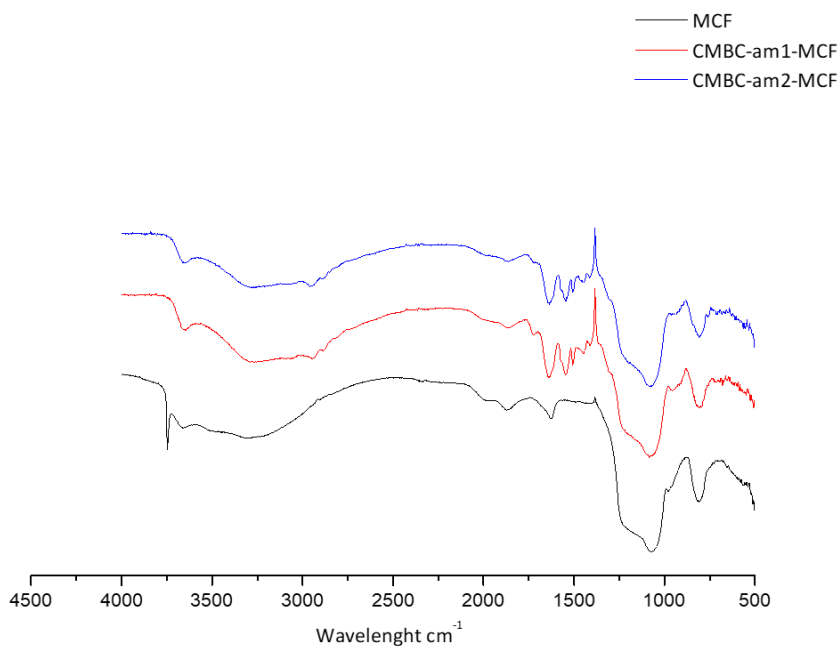


Schemat 57. Drugi etap funkcjonalizacji: reakcja **am1-MCF** z **CMBC**.



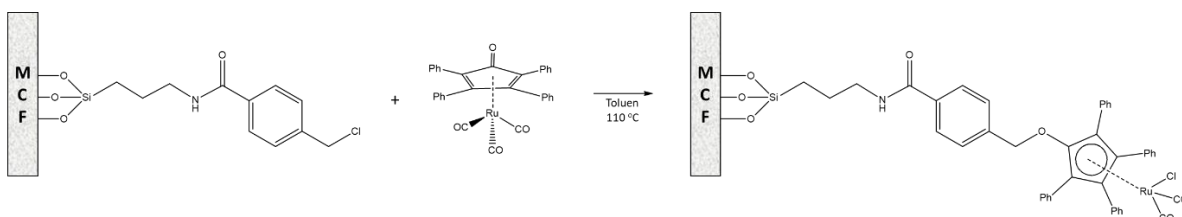
Schemat 58. Drugi etap funkcjonalizacji: reakcja **am2-MCF** z **CMBC**.

Otrzymane sfunkcjonalizowane nośniki poddano analizie IR również w obecności suchego KBr. Na widmie [Rysunek 38] można zaobserwować dość szeroki, lecz o mniejszej intensywności w porównaniu do czystego MCF pik przy 3400 cm^{-1} dla drgań rozciągających O-H. Oznacza to, że spora ilość grup hydroksylowych została zabezpieczona. Charakterystyczne oraz świadczące o funkcjonalizacji są również piki drgań rozciągających przy 1600 cm^{-1} przypisywane grupie -NH_2 , a także w obszarze $2800 - 3400\text{ cm}^{-1}$ piki drgań rozciągających symetrycznych i asymetrycznych -NH . Widoczne są również dwa piki: 1643 cm^{-1} i 1549 cm^{-1} drgań rozciągających C=C , co również świadczy o funkcjonalizacji. Podobnie jak w przypadku czystego MCF bardzo wyraźne są sygnały drgań rozciągających przy 1100 cm^{-1} grupy Si-O, a także przy 800 cm^{-1} należące do Si-O-Si¹⁸⁴. Na widmie dla drugiego wariantu funkcjonalizacji dość trudno jest zaobserwować istotne różnice. Widoczne jest jednak zmniejszenie intensywności sygnału $2800 - 3400\text{ cm}^{-1}$, jak również przy 1600 cm^{-1} . W tym przypadku jeszcze więcej grup hydroksylowych zostało zabezpieczonych, jednak jest mniej grup -NH_2 , co można tłumaczyć tym, że wprowadzono również grupy metylowe.

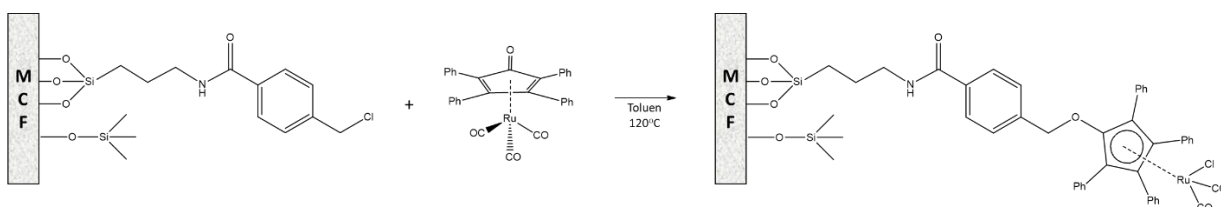


Rysunek 38. Porównanie widm IR czystego i sfunkcjonalizowanego MCF.

Mając już odpowiednio przygotowany nośnik przystąpiłam do immobilizacji kompleksu rutenu [Schemat 59, Schemat 60], postępując analogicznie do wcześniejszej próby opisanej na stronie 98.



Schemat 59. Immobilizacja kompleksu rutenu **Ru(0)** na **CMBC-am1-MCF**.

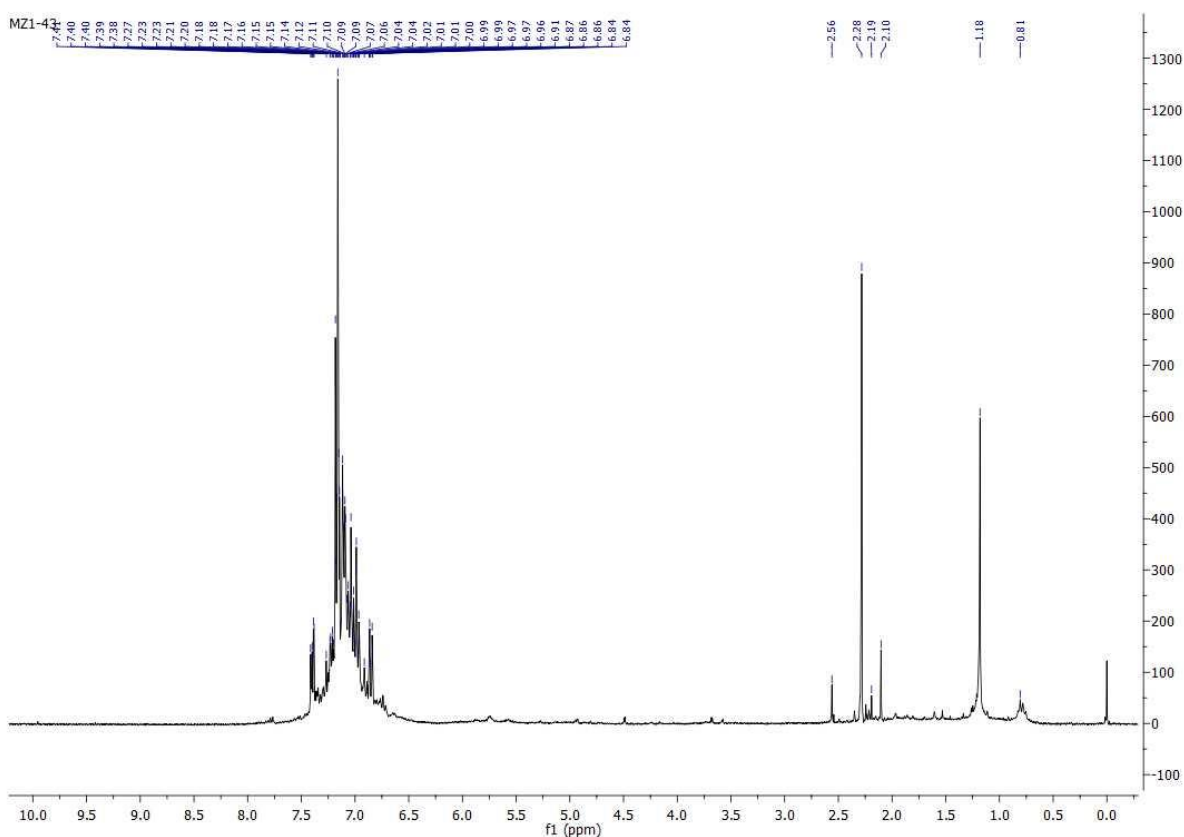


Schemat 60. Immobilizacja kompleksu **Ru(0)** na **CMBC-am2-MCF**.

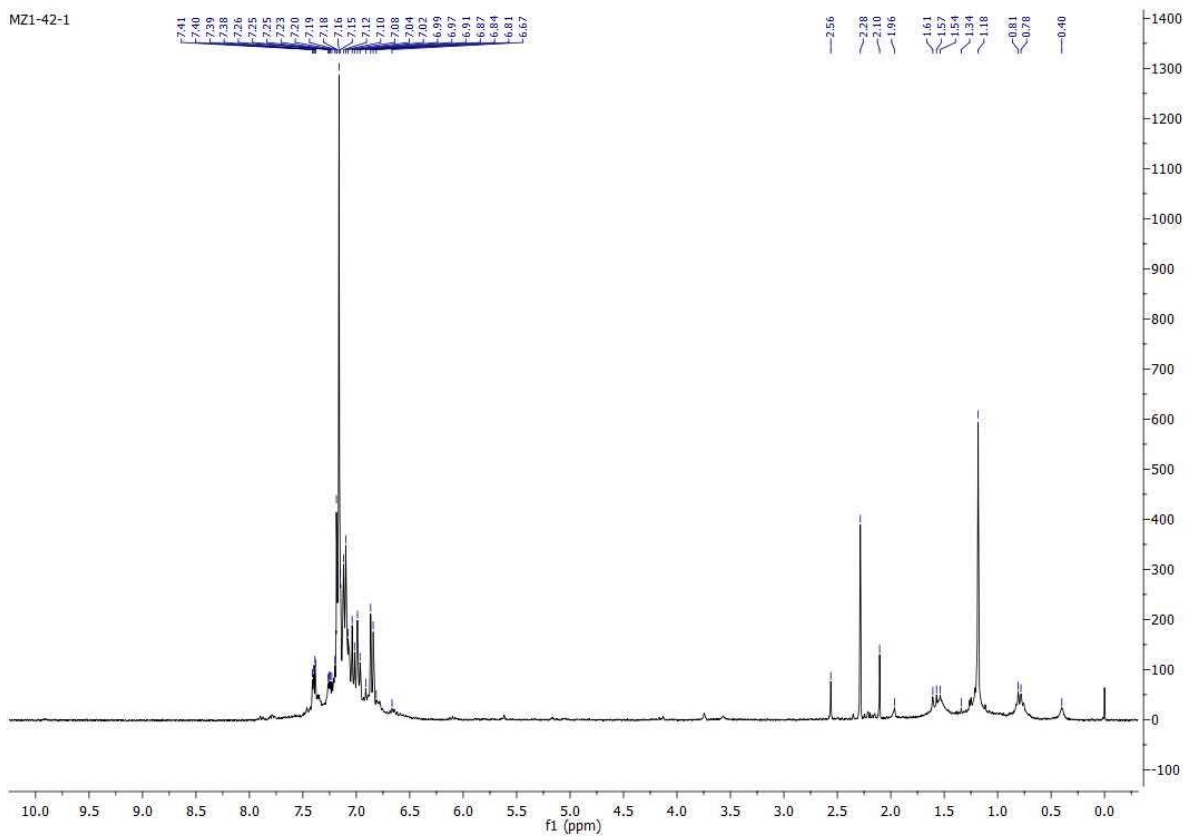
Reakcję monitorowałam za pomocą TLC, starając się zaobserwować zanik substratu - kompleksu **Ru(0)**. Reakcję kompleksu **Ru(0)** z **CMBC-am1-MCF** prowadziłam przez 48 godz., uzyskując po wysuszeniu syпки żółty proszek **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**.

Natomiast w reakcji kompleksu **Ru(0)** z **CMBC-am2-MCF** po 48 godz. pobrałam połowę substancji w postaci żółto-brązowego proszku **Ru(10)-CMBC-am2-MCF**.

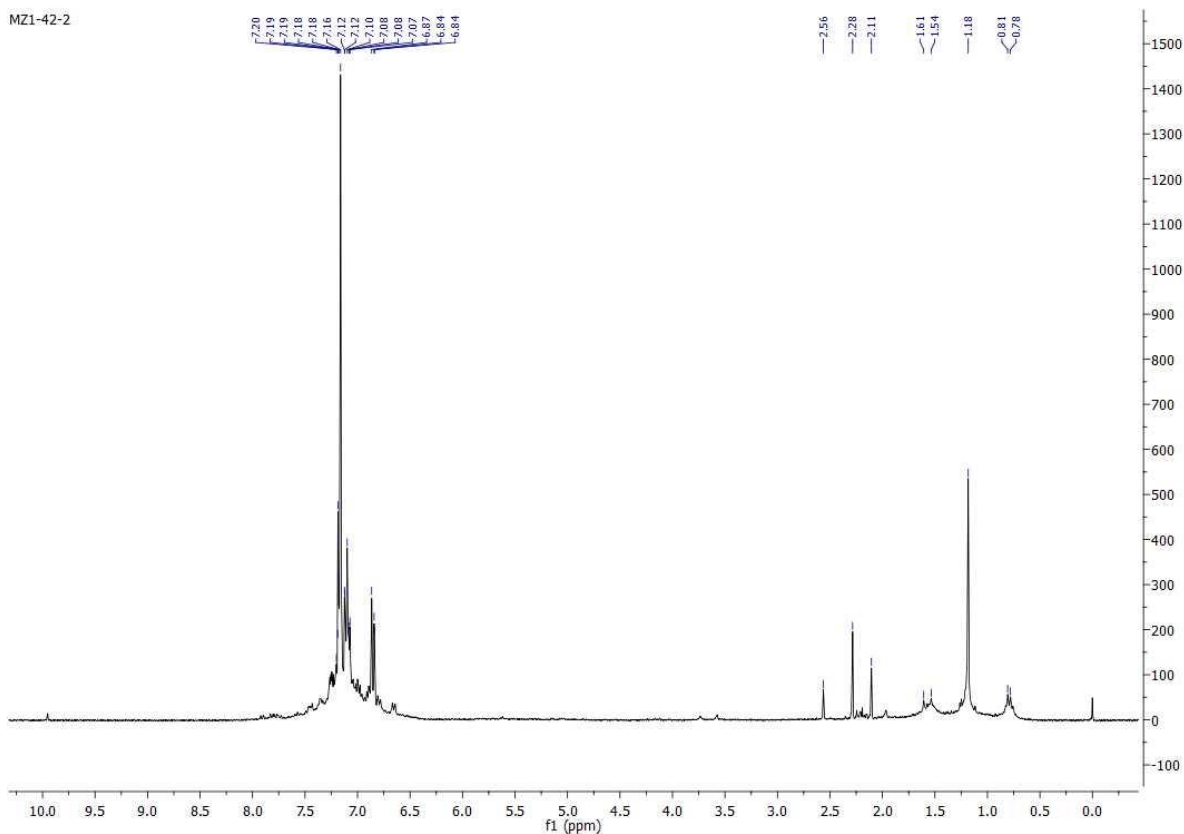
Druga połowa pozostawała w reakcji jeszcze przez 24 godz. dając brązowy proszek **Ru(10)- 2-CMBC-am2-MCF**. Pozostałe po reakcji przesącze poddałam analizie ^1H NMR w celu oszacowania, jaka część kompleksu uległa immobilizacji i jak cały proces wpłynął na sam kompleks. Na wszystkich widmach [Rysunki 39-41] charakterystyczne są piki przy 1,18 ppm oraz 2,56 ppm pochodzące od TEA; 2,28 ppm pochodzące od toluenu. Widoczne są również sygnały w obszarze aromatycznym w zakresie 6,70 - 7,50 ppm związane w dużej mierze z atomami wodoru grup fenylowych, przyłączonych do liganda cyklopedienylowego, wskazujące na częściowy rozpad kompleksu. Pozostałe piki najprawdopodobniej wskazują na obecne w roztworze zanieczyszczenia. Porównując wszystkie trzy widma można wysnuć wniosek, że najlepiej zaszła reakcja prowadząca do uzyskania **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**, ze względu na najniższą intensywność sygnałów, szczególnie w obszarze aromatycznym oraz najmniejszą ilość dodatkowych pików. Wydłużenie procesu reakcji do 48 godz. skutkowało największą degradacją kompleksu rutenu, co można zaobserwować na Rysunku 41.



Rysunek 39. Widmo ^1H NMR w CDCl_3 przesącza z reakcji syntezy **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**.



Rysunek 40. Widmo ^1H NMR w CDCl_3 przesączu z reakcji syntezy **Ru(10)-CMBC-am2-MCF**.



Rysunek 41. Widmo ^1H NMR w CDCl_3 przesączu z reakcji syntezy **Ru(10)-2-CMBC-am2-MCF**.

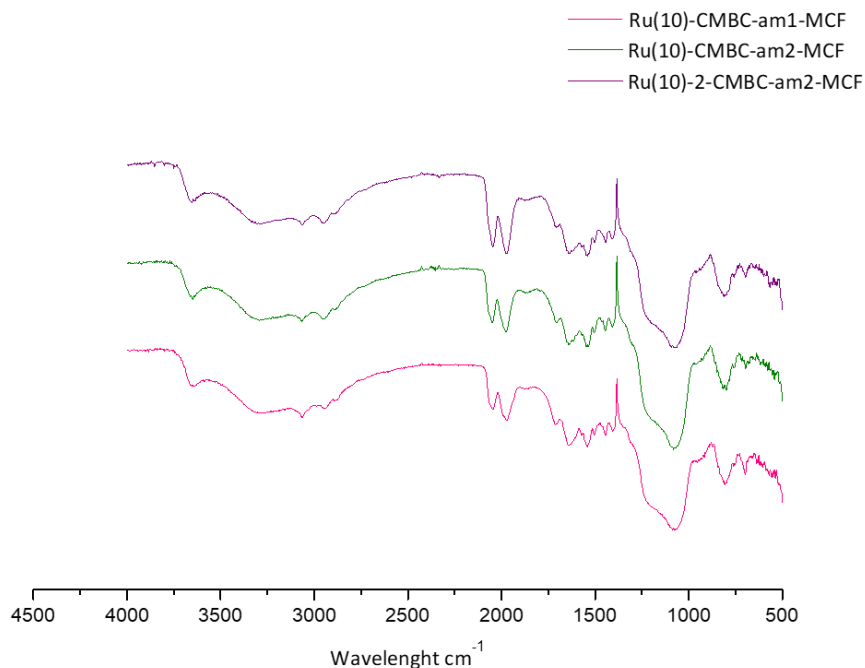
Po wysuszeniu wszystkich heterogenicznych katalizatorów sprawdziłam ich właściwości racemizacyjne w reakcji testowej z (*S*)-1-fenyletanołem. Wyniki tego eksperymentu pokazuje Tabela 17.

Tabela 17. Testy racemizacji (*S*)-1-fenyletanolu z udziałem immobilizowanego kompleksu rutenu.

Test racemizacyjny	Czas [h]	ee%
Ru(10)-CMBC-am1-MCF	2	30
	24	6
	48	3
Ru(10)-CMBC-am2-MCF	2	76
	24	12
	48	5
Ru(10)-2-CMBC-am1-MCF	2	56
	24	47
	48	44

Ru-CMBC-am-MCF 30 mg; *t*BuOK 0,027 mmol; alkohol 0,25 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Wszystkie katalizatory prowadzą do racemizacji (*S*)-1-fenyletanolu, jednak ich aktywność katalityczna jest zróżnicowana. Można zaobserwować, że czas reakcji otrzymywania katalizatorów heterogenicznych ma wpływ na ich aktywność. Na podstawie wyników przedstawionych w Tabeli 17 można stwierdzić, że dłuższe prowadzenie reakcji otrzymywania heterogenicznych katalizatorów niekorzystnie wpływa na ich wartości katalityczne, co jest w korelacji z widmami ^1H NMR przesączy. Optymalny czas wynosi 24 godz. Funkcjonalizacja MCF tylko za pomocą APTS wydaje się wystarczająca ze względu na nieco lepsze wyniki dla reakcji racemizacji i możliwość pełnej racemizacji w ciągu jednej doby. Jednak zarówno wyniki dla **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**, jak i **Ru(10)-CMBC-am2-MCF** okazały się bardzo korzystne, zachęcające do dalszej pracy z tymi katalizatorami. Zarejestrowałam również widma IR wszystkich trzech heterogenicznych katalizatorów [Rysunek 42]. Szeroki sygnał w przedziale od 2800 do 3400 cm^{-1} przypisywany drganiom rozciągającym O-H ma zdecydowanie mniejszą intensywność w porównaniu do czystego MCF. Potwierdzające immobilizację kompleksu są wyraźne sygnały 2048 cm^{-1} i 1980 cm^{-1} , które można przypisać drganiom rozciągającym C=O. Największą intensywność obserwuje się dla najdłuższego wariantu prowadzenia immobilizacji, co niestety nie przekłada się na wyniki racemizacji. Dwa sygnały przy 1643 cm^{-1} i 1549 cm^{-1} drgań rozciągających C=C, występują podobnie jak w przypadku widma sfunkcjonalizowanego MCF, jednakże mają mniejszą intensywność.



Rysunek 42. Widma IR immobilizowanego kowalencyjnie kompleksu rutenu na MCF.

Heterogeniczny katalizator **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** postanowiłam wykorzystać również w reakcji racemizacji (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu, czego wyniki zawiera Tabela 18.

Tabela 18. Wyniki testu racemizacji (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu za pomocą **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**.

Czas [h]	ee%
2	27
24	12
48	9

Ru(10)-CMBC-am1-MCF 30 mg; *t*BuOK 0,1 mmol; alkohol 0,37 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Uzyskane wyniki pokazują, że katalizator ten można stosować również do alkoholi drugorzędowych o bardziej rozwiniętej budowie. Na pełną racemizację (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu trzeba czekać dłużej niż 48 godz., jednak już po 2 godz. trwania reakcji następuje bardzo znaczący spadek wartości ee. Zachęcona otrzymanymi wynikami zdecydowałam sprawdzić, czy opracowany katalizator nadaje się do wielokrotnego użycia, to znaczy czy jego heterogeniczny charakter, umożliwiający łatwe oddzielenie produktów może mieć dodatkową wartość przez wielokrotne wykorzystanie katalizatora.

Badalam katalizator **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** w trzech kolejnych przebiegach reakcji. Każdy proces racemizacji trwał 48 godz. z udziałem (*S*)-1-fenylloetanolu. Przyjęłam jednorazowo wyższe o 20 mg wartości zarówno kompleksu, jak i zasady aktywującej w celu zrekompensowania strat poniesionych w kolejnych cyklach. Wyniki tego eksperymentu ujęte w Tabeli 19 wyraźnie pokazują, że katalizator nadawał się do ponownego użytku dwukrotnie, bez zauważalnej utraty aktywności, a ta ostatnia znacząco spadała w trzecim cyklu.

Tabela 19. Recykl katalizatora **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**.

Liczba cykli	ee%
1	<1
2	<1
3	60

Ru(10)-CMBC-am1-MCF 50 mg; *t*-BuOK 0,16 mmol; alkohol 0,73 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Badania wykazały, że katalizator może być ponownie użyty po reakcji racemizacji bez znacznego obniżenia jego aktywności. Dopiero w trzecim kolejnym obiegu następuje spadek aktywności.

Pracując z heterogenicznymi katalizatorami **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** oraz **Ru(10)-CMBC-am2-MCF** udało się zoptymalizować proces syntezy, polegający na m.in. na lepszym oczyszczeniu kompleksu rutenu **0** czy dosuszeniu pozyskanego katalizatora. Przełożyło się to na otrzymane wyniki w testach racemizacji na (*S*)-1-fenylloetanolu, co przedstawiono w Tabeli 18. Wyniki dla obu katalizatorów wyszły praktycznie identyczne, co daje możliwość całkowitej racemizacji substratu w ciągu 24 godz.

Tabela 20. Wyniki testu racemizacji katalizatorów **Ru(10)-CMBC-am-MCF** po optymalizacji syntezy.

Czas [h]	ee%
2	7
24	1
48	<1

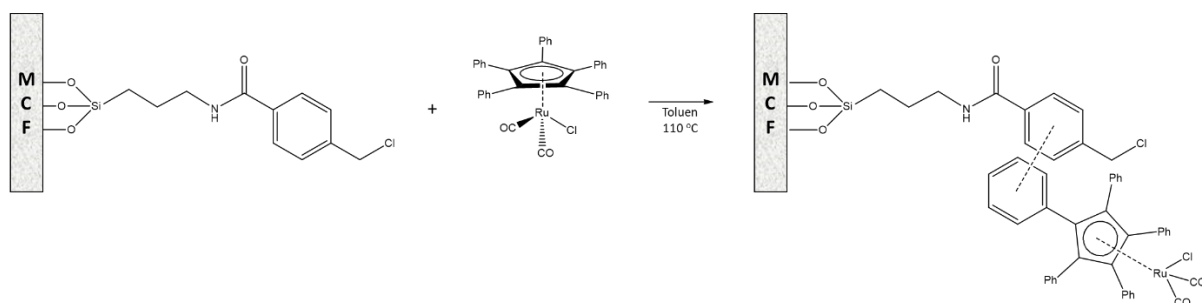
Ru(10)-CMBC-am-MCF 30 mg; *t*BuOK 0,1 mmol; alkohol 0,37 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Dopracowanie procesu syntezy heterogenicznego katalizatora **Ru(10)-CMBC-am-MCF** spowodowało znaczne polepszenie jego właściwości racemizacyjnych. Pełną racemizację osiągnięto w czasie doby, natomiast już po 2 godz. wartość ee spadła poniżej 10%.

Dodatkowa charakterystyka w postaci analizy termograwimetrycznej została przedstawiona poniżej razem z kompleksem immobilizowanym niekowalencyjnie. Natomiast analiza porowatości oraz określenie zawartości rutenu w nośniku zamieszczono w dalszej części pracy wspólnie dla wszystkich heterogenicznych katalizatorów.

6.3. Niekowalencyjna immobilizacja kompleksu rutenu MCF

Pomimo iż kompleks **Ru(5)** posiada bardzo dobre właściwości racemizacyjne, dotychczas nie opracowano heterogenicznego katalizatora z jego udziałem. Postanowiłam podjąć to wyzwanie i spróbować immobilizacji tego kompleksu na MCF. Wykorzystałam do tego uzyskane sfunkcjonalizowane pianki **CMBC-am1-MCF** [Schemat 61]. Ze względu na charakterystyczną budowę tego kompleksu (ligand cyklopentadienylowy podstawiony pięcioma fenylami) dość skomplikowane byłoby przekształcanie tego kompleksu do postaci umożliwiającej połączenie wiązaniem z nośnikiem. Mogłoby to prowadzić do zmiany aktywności katalitycznej całego kompleksu. Z tego względu zdecydowałam się przeprowadzić znacznie mniejszą modyfikację sfery koordynacyjnej wykorzystując jednocześnie dużo słabsze oddziaływanie, jakim jest π -stacking, które mogłoby się wytworzyć pomiędzy pierścieniami aromatycznymi liganda oraz sfunkcjonalizowanego nośnika CMBC. Celem tego eksperymentu było zbadanie, czy takie połączenie kompleksu z nośnikiem okaże się wystarczające do wydajnej pracy katalizatora i jego recyklu.



Schemat 61. Niekowalencyjna immobilizacja kompleksu **Ru(5)** na **MCF**.

Immobilizację kompleksu **Ru(5)** wykonałam bardzo podobnie jak w przypadku immobilizacji kowalencyjnej, jednak użyłam mniejszej ilości kompleksu.

Do kolby dwuszyjnej wprowadziłam 1 g sfunkcjonalizowanych pianek **CMBC-am1-MCF**, 200 g kompleksu **Ru(5)** oraz 25 ml toluenu. Reakcję prowadziłam przez 5 godz. w temp. wrzenia toluenu, zapewniając atmosferę azotu i ciągłe mieszanie. Po zakończeniu reakcji mieszaninę sączyłam oraz przemyłam acetonem i dichlorometanem. Uzyskany heterogeniczny katalizator **Ru(5)-CMBC-am1-MCF** suszyłam w eksykatorze próżniowym, nad P₄O₁₀ przez 4 dni. Właściwości katalityczne katalizatora heterogenicznego sprawdziłam w reakcji z (S)-1-fenyletanołem oraz (S)-1-(1-naftylo)etanolu [Tabela 21].

Tabela 21. Wyniki testu racemizacji (S)-1-fenyletanolu oraz (S)-1-(1-naftylo)etanolu za pomocą **Ru(5)-CMBC-am1-MCF**.

Alkohol	Czas [h]	ee%
(S)-1-fenyletanol	2	68
	24	48
	48	1
(S)-1-(1-naftylo)etanol	2	75
	24	69
	48	69

Ru(5)-CMBC-am1-MCF 30 mg; *t*BuOK 0,1 mmol; alkohol 0,37 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Z danych w tabeli można wnioskować, że po 24 godz. aktywność katalizatora w przypadku (S)-1-(1-naftylo)etanolu została zahamowana. W przypadku (S)-1-fenyletanolu uzyskano znacząco lepsze wyniki, całkowita racemizacja substratu nastąpiła w ciągu 48 godz. Choć wybrana metoda immobilizacji kompleksu **Ru(5)** radykalnie wpłynęła na zmniejszenie jego możliwości katalitycznych, to jednak nie zahamowała ich zupełnie. Choć wyniki są dużo gorsze niż w przypadku immobilizacji kowalencyjnej, niemniej są dowodem, że niekowalencyjne przyłączenie kompleksu z zachowaniem pracy katalizatora jest możliwe. W kolejnym etapie sprawdziłam, ile razy można wykorzystać ten katalizator bez spadku jego aktywności. Wyniki przedstawia Tabela 22.

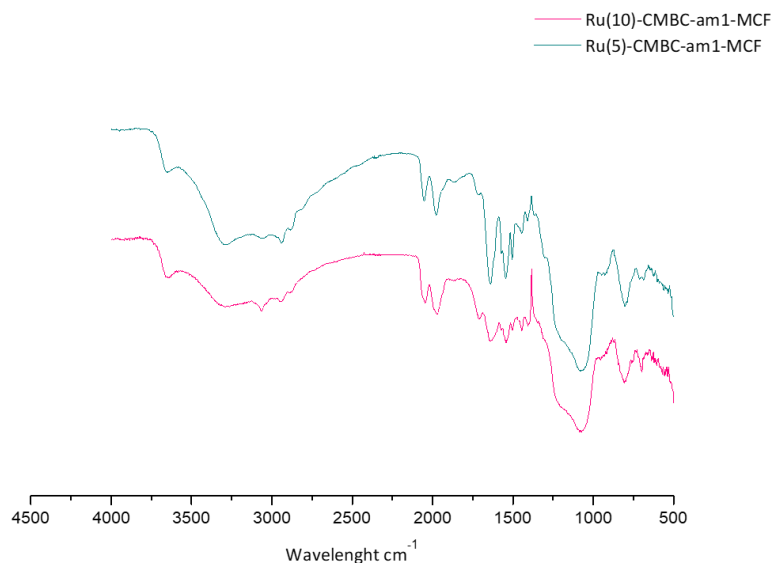
Tabela 22. Recykł katalizatora **Ru(5)-CMBC-am1-MCF**.

Liczba cykli	ee%
1	54
2	91
3	97

Ru(5)-CMBC-am1-MCF 50 mg; *t*-BuOK 0,16 mmol; alkohol 0,73 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Według uzyskanych wyników katalizator w tej formie nie nadaje się do ponownego wykorzystania. Powodem braku racemizacji najprawdopodobniej było oddzielenie się katalizatora od nośnika i jego utrata w kolejnych cyklach. Porównując widma IR immobilizowanych kowalencyjnie i niekowalencyjnie kompleksów rutenu można dokonać następujących obserwacji [Rysunek 43]:

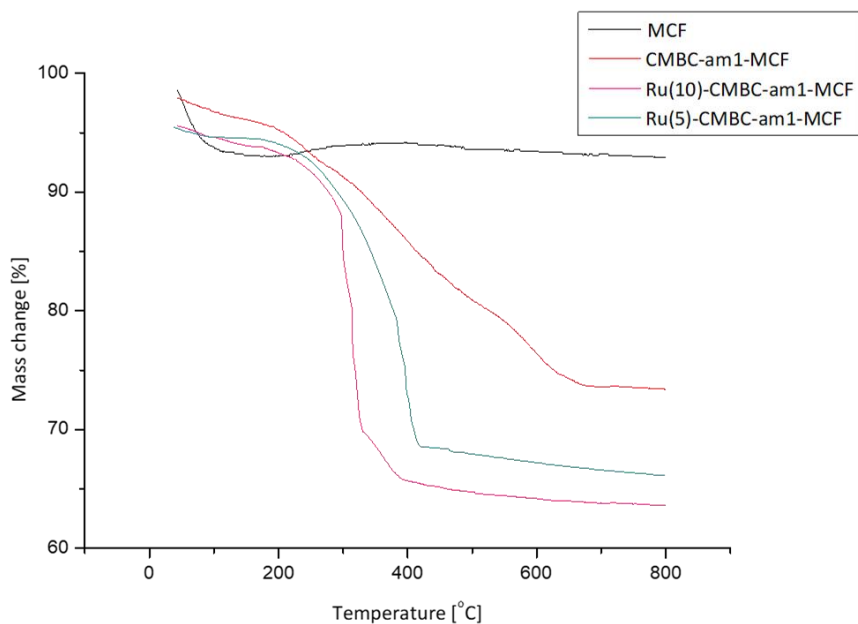
- dla sygnału asymetrycznych drgań rozciągających Si–O w zakresie od 1250 do 1000 cm^{-1} występuje zmniejszenie intensywności o 1% dla katalizatora **Ru(5)-CMBC-am1-MCF**, podczas gdy o 16% w przypadku **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** w porównaniu do czystego MCF
- Większa intensywność dla pasma drgań rozciągających O-H w obszarze 3800 - 2500 cm^{-1} dla **Ru(5)-CMBC-am1-MCF** niż dla **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**
- W przypadku **Ru(5)-CMBC-am1-MCF** dużo intensywniejsze są sygnały przy 1643 cm^{-1} i 1549 cm^{-1} , przypisane drganiom rozciągającym C=C pierścieni fenyłowych z ligandów cyklopentadienylu.



Rysunek 43. Widma IR immobilizowanych kowalencyjnie i niekowalencyjnie kompleksów rutenu na MCF.

6.4. Analiza termograwimetryczna otrzymanych i modyfikowanych struktur MCF

Zarówno czyste, jak i zmodyfikowane MCF analizowano również metodą termograwimetryczną (TGA) [Rysunek 44]. W przypadku natywnego MCF niewielką utratę masy w temperaturze 100°C można przypisać desorpcji wody. Dla **CMBC-am1-MCF** udaje się zaobserwować znaczną redukcję masy, z 98% do ok. 75% w zakresie temperatur 230 – 650 °C, która spowodowana jest kalcynacją fragmentów organicznych, obecnych w zmodyfikowanym nośniku¹⁸⁵. W przypadku MCF z zaimobilizowanymi kompleksami, w zakresie temperatur 250 - 400 °C występuje około 30% ubytek masy dla **Ru(5)-CMBC-am1-MCF** i 35% dla **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**. Warto zauważyć, że nachylenie dla **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** jest większe niż dla **Ru(5)-CMBC-am1MCF**, co wskazuje, że kompleks **Ru(10)** jest mocniej związany z MCF niż kompleks **Ru(5)**¹⁸⁶.

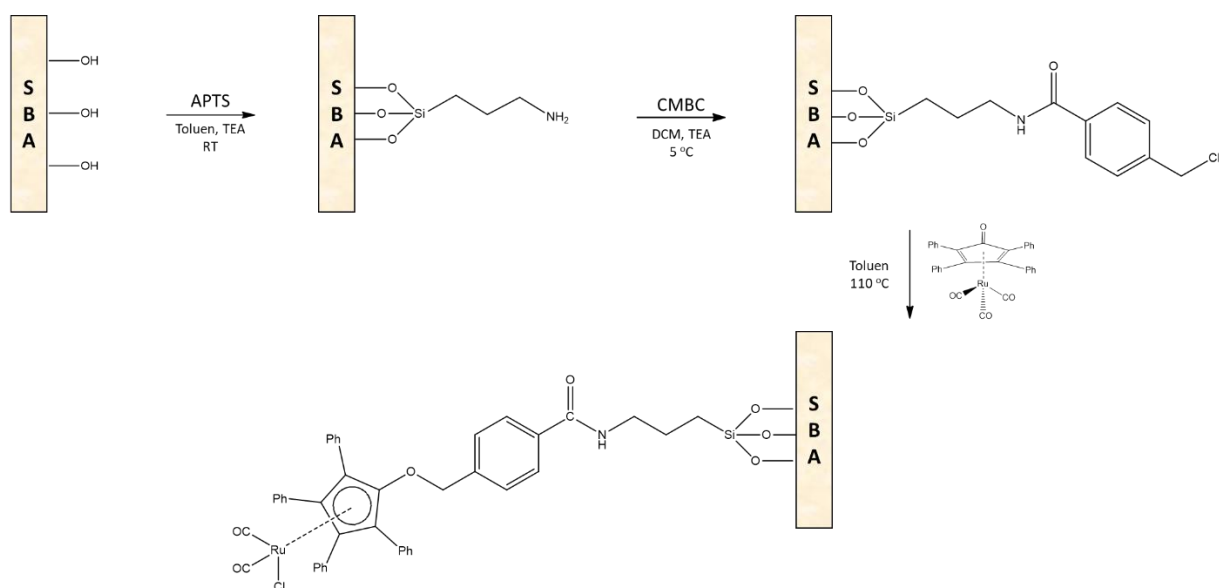


Rysunek 44. Krzywe TGA związków MCF.

Dodatkowe analizy dopełniające charakterystyki kompleksów immobilizowanych na MCF takie jak analiza porowatości czy zawartość rutenu w nośniku znajdują się w dalszej części pracy.

6.5. Immobilizacja kompleksu rutenu na SBA-15

Korzystając z doświadczenia nabytego podczas pracy z MCF postanowiłam w podobny sposób osadzić kompleks **Ru(0)** na nośniku **SBA-15**. Do funkcjonalizacji nośnika użyto tylko APTS i CMBC (podobnie jak dla pierwszego wariantu MCF), a do immobilizacji wykorzystano dobrze oczyszczony kompleks **Ru(0)** [Schemat 62].



Schemat 62. Funkcjonalizacja nośnika SBA-15 wraz z immobilizacją kompleksu.

Po odpowiednim wysuszeniu nośnika z kompleksem otrzymano heterogeniczny katalizator **Ru(10)-CMBC-am1-SBA**. W celu zbadania jego aktywności katalitycznej wykonałam test racemizacyjny na modelowym alkoholu (*S*)-1-fenyletanolu oraz dodatkowo na (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu [Tabela 23].

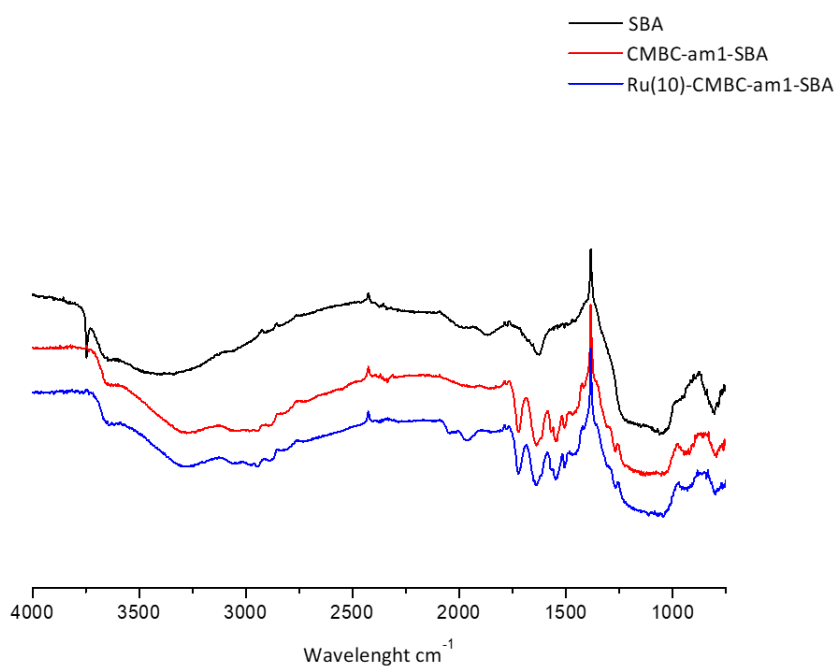
Tabela 23. Wyniki testu racemizacji (*S*)-1-fenyletanolu oraz (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu za pomocą **Ru(10)-CMBC-am1-SBA**.

Alkohol	Czas [h]	ee%
(<i>S</i>)-1-fenyletanol	2	97
	24	92
(<i>S</i>)-1-(1-naftylo)etanol	2	99
	24	94

Ru(10)-CMBC-am1-SBA 30 mg; *t*BuOK 0,1 mmol; alkohol 0,37 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Z przeprowadzonego eksperymentu wynika, że uzyskany katalizator wykazywał bardzo słabą aktywność katalityczną. Zbyt długi i mało efektywny proces racemizacji nie pozwala na zastosowanie go w procesach DKR. Ze względu na różnice w budowie w stosunku do MCF, SBA-15 nie posiada w swej strukturze tzw. okienek.

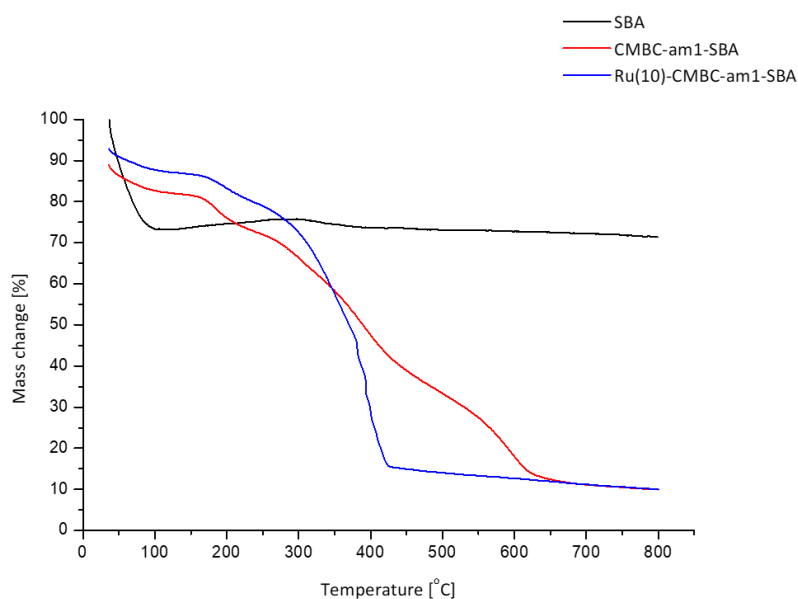
Użyty kompleks jest dość dużych rozmiarów (masa cząsteczkowa kompleksu **Ru(10)** $M=668,14$ g/mol; kompleksu **Ru(0)** $M=569,57$ g/mol), co prawdopodobnie prowadzi do zapchania porów nośnika i uniemożliwia efektywny dostęp do substratu. Podobnie jak w przypadku MCF wykonałam analizę IR w obecności suchego KBr, zarówno dla czystego nośnika, jak i w wersji po funkcjonalizacji oraz z kompleksem [Rysunek 45]. Sygnał z drgań rozciągających O-H przedziale $3800 - 2500\text{ cm}^{-1}$ jest szerszy niż w związkach MCF, co może wskazywać na większą liczbę grup hydroksylowych w nośniku, a co za tym idzie słabsze właściwości katalityczne kompleksu osadzonego na tym nośniku. Dla widma **Ru(10)-CMBC-am1-SBA** występują wyraźne sygnały przy 2048 cm^{-1} i 1980 cm^{-1} drgań rozciągających C=O, co świadczy o immobilizacji kompleksu. Podobnie jak w przypadku MCF można zaobserwować również sygnały przy 2900 cm^{-1} i 2850 cm^{-1} drgań symetrycznych i asymetrycznych C-H¹⁸⁷ oraz 1650 cm^{-1} i 1550 cm^{-1} drgań rozciągających C=C, mające jednak mniejszą intensywność.



Rysunek 45. Porównanie widm IR czystego, sfunkcjonalizowanego oraz z osadzonym kompleksem SBA-15.

6.6. Analiza termograwimetryczna otrzymanych i modyfikowanych struktur SBA-15

W przypadku materiałów **SBA** zaobserwowano znacznie większe ubytki masy [Rysunek 46] w porównaniu do odpowiadających im **MCF**, co może wskazywać na większą zawartość przyłączonych związków organicznych. Ta teza byłaby zgodna z bardziej znaczącym spadkiem objętości porów dla katalizatora **Ru(10)-CMBC-am1-SBA** (por. Tabela 24). Zarówno sam kompleks, jak i cząsteczki użyte do funkcjonalizacji są mniej związane z nośnikiem niż w odpowiadającym materiale **MCF**. Co zaskakujące, przebieg krzywej **Ru(10)-CMBC-am1-SBA** przypomina przebieg krzywej TGA dla niekowalencyjnie unieruchomionego kompleksu **Ru(5)-CMBC-am1-MCF**. Powodem tego mogą być nieco węższe pory obecne w **SBA-15**, ułatwiające interakcję grup fenylowych kompleksu z grupami sfunkcjonalizowanego nośnika. Większa zawartość związków organicznych w sfunkcjonalizowanym **SBA** prawdopodobnie utrudnia też dostęp substratów do miejsc aktywnych, ostatecznie zmniejszając aktywność katalityczną.



Rysunek 46. Analiza TGA związków SBA-15.

6.7. Analiza porowatości struktury materiałów krzemionkowych

Wybrane nośniki krzemionkowe, zarówno w swej niezmienionej formie jak i po modyfikacjach poddano analizie adsorpcji azotu w $-196,15\text{ }^{\circ}\text{C}$, w celu zbadania różnic w porowatości struktury poszczególnych związków krzemionkowych. Podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24. Właściwości struktury porów materiałów na bazie MCF i SBA-15 przed i po modyfikacji.

	S_{BET} [m^2/g]	V_p [cm^3/g]	d_p [nm]	d_w [nm]
MCF	566	2.5	29	18
CMBC-am1-MCF	258	1.3	27	18
Ru(10)-CMBC-am1-MCF	220	0.99	25	15
Ru(5)-CMBC-am1-MCF	206	0.98	24	14
SBA	527	0.65	7.6	-
CMBC-am1-SBA	19.9	0.28	4.49	-
Ru(10)-CMBC-am1-SBA	13.5	0.21	4.49	-

S_{BET} – powierzchnia właściwa, V_p – objętość porów, d_p – średnica porów, d_w – średnica okien

Izotermy adsorpcji-desorpcji wykazały izotermy typu IV charakterystyczne dla materiałów mezoporowatych. Zauważalne jest, że po modyfikacji powierzchni cząstkami organicznymi mezoporowaty charakter został zachowany. Zgodnie z oczekiwaniami, po modyfikacji pole powierzchni, wielkość porów i objętość porów uległy zmniejszeniu. Zarówno powierzchnia właściwa, jak i objętość mezoporów dla **MCF** zmodyfikowanych grupami aminowymi i benzyłowymi (**CMBC-am1-MCF**) była o około połowę mniejsza od niesfunkcjonalizowanego **MCF**. Dalsza modyfikacja kompleksem Ru miała mniejszy wpływ na parametry struktury porowatej. Można zaobserwować tylko niewielkie różnice w polu powierzchni i objętości porów, obserwowane dla katalizatorów **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** i **Ru(5)-CMBC-am1-MCF**. Zupełnie inne wyniki niż w przypadku MCF dała modyfikacja SBA-15 i dalsze unieruchomienie kompleksu.

W tym przypadku zostały prawie całkowicie zablokowane obecne w materiale natywnym mezopory. Takie zmiany w strukturze miały duży wpływ na właściwości racemizacji unieruchomionego katalizatora, odzwierciedlając drastyczne zmniejszenie aktywności katalitycznej, co widać po wynikach w Tabeli 21.

6.8. Analiza ilości rutenu w wybranych katalizatorach heterogenicznych

Przeprowadzono analizę ICP-OES otrzymanych katalizatorów immobilizowanych na krzemionce [Tabela 25]. Pomiar poprzedziła czterokrotna mineralizacja próbek. Różnica między kowalencyjnym i niekowalencyjnym osadzeniem rutenu jest pięciokrotna, natomiast spadek aktywności nie odzwierciedla tego stosunku. Zarówno MCF jak i SBA pozwalają na osadzanie rutenu w ilości do 4%. Chociaż istnieje niewielka różnica między ilością rutenu na obu tych nośnikach, w przypadku SBA daje on niższą aktywność katalityczną. Sugeruje to, że struktura nośnika ma duże znaczenie. Z kolei jeśli chodzi o same kompleksy rutenowe, to sposób ich osadzania nie aż jest tak istotny, w porównaniu do samej struktury nośnika.

Tabela 25. Zawartość rutenu na nośnikach krzemionkowych mierzona za pomocą ICP-EOS.

Katalizator	Zawartość rutenu na nośniku [%]
Ru(10)-CMBC-am1-MCF	3,6
Ru(5)-CMBC-am1-MCF	0,7
Ru(10)-CMBC-am1-SBA	1,7

Biorąc pod uwagę tak niewielkie ilości kompleksu rutenu w całym katalizatorze heterogenicznym, jego możliwości racemizacyjne przedstawiają się bardzo dobrze.

6.9. DKR z udziałem kompleksu rutenu osadzonego na MCF

Spośród otrzymanych heterogenicznych katalizatorów rutenowo – krzemionkowych postanowiłam wybrać **Ru(10)-CMBC-am1-MCF**, ze względu na posiadaną przez niego wysoką aktywność katalityczną, aby przeprowadzić z jego udziałem proces DKR. Jako enzym wybrałam CALB w postaci immobilizowanej jako Nowozym 435. Z uwagi na pewne, choć niewielkie ilości wody obecne w nośniku enzymu konieczne było wprowadzenie do procesu środka suszącego w postaci K_3PO_4 , aby zapobiec dezaktywacji kompleksu rutenowego.

Jako donor acylu wykorzystałam octan izopropenyli, natomiast jako zasadę aktywującą używany wcześniej *t*BuOK. Niestety, pomimo tego, że *t*BuOK był najlepszą zasadą aktywującą dla kompleksu rutenowego to jego obecność nie była korzystna dla procesu DKR. Zauważyłam pojawienie się estru o niepożądanym konfiguracji *S* oraz wielu produktów ubocznych.

Prawdopodobnie niewielkie ilości *t*BuOK w połączeniu z wodą obecną w immobilizowanym enzymie tworzą KOH, co katalizuje nieselektywną reakcję estryfikacji. W związku z tym postanowiłam najpierw aktywować katalizator heterogeniczny za pomocą *t*BuOK, następnie oddzielić od roztworu zaktywowany katalizator i umieścić go w procesie. Te próby również nie były pomyślne, gdyż zaobserwowano brak aktywności katalitycznej kompleksu. W kolejnych próbach zdecydowałam się zmienić zasadę aktywującą tak, by była ona jednocześnie środkiem suszącym. Przy użyciu samego K_3PO_4 zachodził selektywny KR, jednak nie zachodziła racemizacja. Tutaj prawdopodobnie problemem była znikoma rozpuszczalność K_3PO_4 w toluenie, a nierozpuszczona sól blokowała pory heterogenicznego katalizatora rutenowego. Inną testowaną zasadą aktywującą był octan potasu. Użycie go teoretycznie nie wymagało dodawania osobno octanu izopropenyli, gdyż sam octan potasu był donorem grupy acylowej. Niestety to połączenie również się nie sprawdziło, gdyż nie zaszła ani racemizacja, ani KR. Zestawienie podjętych prób i ich rezultaty przedstawia Tabela 26. Być może w przyszłości będzie możliwość wykorzystania opracowanych katalizatorów heterogenicznych w DKR, jednak wymaga to lepszego dobrania warunków reakcji, między innymi przez dobór odpowiedniej zasady aktywującej bądź modyfikacji samego nośnika. Jak wiadomo multikataliza jest dużym wyzwaniem i tylko nieliczne kombinacje reakcji umożliwiają efektywne skojarzenie reakcji składowych¹⁸⁸.

Tabela 26. Przeprowadzone eksperymenty DKR z udziałem różnych zasad aktywujących oraz ich rezultaty.

L.p.	Zasada aktywująca	ee% estru	ee% alkoholu	Uwagi
1.	tBuOK	65	78	Powstaje ester o niepożądanym konfiguracji, brak efektywnej racemizacji
2.	tBuOK i K ₃ PO ₄	64	99	Brak racemizacji
3.	K ₃ PO ₄	99	99	Brak racemizacji
4.	K ₃ PO ₄ oraz niewielki dodatek cieczy jonowej	99	17	Spora ilość produktu ubocznego w postaci acetofenonu, brak całkowitej racemizacji
5.	CH ₃ COOK	0	0	Brak KR, brak racemizacji
6.	tBuOK i TEA	99	64	Brak efektywnej racemizacji

Ru(10)-CMBC-am1-MCF 30 mg; zasada 0,16 mmol; alkohol 0,37 mmol; enzym 1,5 mg; octan izopropenylu 0,6 mmol; dekan 0,04 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

7.0. Podsumowanie

Zbadałam dwa warianty unieruchomienia katalizatorów rutenowych: kowalencyjne i niekowalencyjne, w modelowej reakcji racemizacji drugorzędowych alkoholi. Do immobilizacji kowalencyjnej wybrałam kompleks **Ru(10)**, natomiast do niekowalencyjnej kompleks **Ru(5)**. Zarówno MCF jak i SBA wymagały funkcjonalizacji odpowiednimi silanami oraz CMBC przed właściwą immobilizacją kompleksów. Syntezowane, sfunkcjonalizowane oraz wzbogacone o kompleksy rutenu krzemionki różniły się między sobą również wizualnie, co zostało przedstawione na Zdjęciu 3.



Zdjęcie 3. Nośniki krzemionkowe (pierwszy od lewej – „czysty” MCF, następnie sfunkcjonalizowany MCF, kolejne- osadzone na MCF kompleksy rutenu).

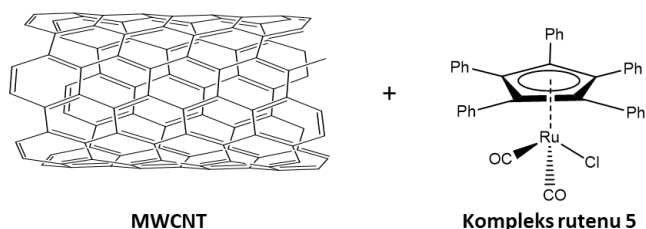
Po analizie wszystkich wyników zdecydowanie lepszymi właściwościami charakteryzowały się kompleksy rutenu osadzone na MCF w porównaniu do SBA. Choć immobilizacja spowodowała spadek aktywności katalizatora, to pełną racemizację (*S*)-1-fenyletanolu z udziałem **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** można było osiągnąć nawet w ciągu 2 godzin. Dla katalizatora niekowalencyjnego **Ru(5)-CMBC-am1-MCF** czas pełnej racemizacji wyniósł 48 godzin. W przypadku katalizatora **Ru(10)-CMBC-am1-SBA** najwyższym uzyskanym wynikiem po 48 godzinach było 92% ee. Udało się utrzymać aktywność unieruchomionego katalizatora rutenowego **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** przy kilkukrotnym użyciu. Zgromadzone w trakcie eksperymentów wyniki wskazują na to, że nośniki krzemionkowe umożliwiają po wprowadzeniu odpowiedniej funkcjonalizacji osadzenie kompleksów rutenowych. Zwłaszcza MCF dzięki swej strukturze jest bardzo korzystnym nośnikiem. Wyniki te prezentują obiecującą wizję zastosowania katalizatorów racemizacji osadzonych na MCF. Katalizatory te w połączeniu z enzymami mogą znaleźć zastosowanie w DKR, jednak wymaga to jeszcze opracowania innych warunków procesu, bądź pewnej modyfikacji samego katalizatora. Osadzenie katalizatora metalicznego i enzymu na tym samym nośniku¹⁸⁹ pozwalałoby na ich wykorzystanie w procesach chemicznych prowadzonych jako „one pot”, zwłaszcza w układach reakcji kaskadowych.

7. Immobilizacja kompleksów rutenu na nośniku węglowym z udziałem cieczy jonowej

W związku z obiecującymi badaniami nad immobilizacją katalizatorów racemizacji drugorzędowych alkoholi na MCF¹⁹⁰ postanowiłam kontynuować prace w tym kierunku. Celem ich było opracowanie lepszych heterogenicznych układów katalitycznych, które można by sparować z enzymem i z powodzeniem wykorzystać w DKR. Wzięłam pod uwagę głównie możliwość stworzenia wydajnego katalizatora heterogenicznego, w którym kompleks rutenu jest niekowalencyjnie związany z nośnikiem ze względu na prostotę układu oraz mniejszy wpływ nośnika na katalizator. Niekowalencyjna immobilizacja wydajnego katalizatora rutenowego wiązałaby się z mniejszą ilością etapów syntezy, a co za tym idzie ograniczeniem możliwych negatywnych czynników na sam kompleks. Jako nośnik wybrałam wielościenne nanorurki węglowe (MWCNT).

7.1. Immobilizacja kompleksu rutenu na nanorurkach węglowych

Ze względu na trudność kowalencyjnej immobilizacji kompleksu **Ru(5)** bez większych modyfikacji w strukturze tego kompleksu zdecydowałam się podjąć immobilizację niekowalencyjną. W tym eksperymencie chciałam sprawdzić, czy oddziaływanie π -stacking pomiędzy pierścieniami fenyłowymi kompleksu a nanorurką węglową okaże się wystarczające dla zachowania aktywności katalitycznej kompleksu oraz umożliwi jego ponowne wykorzystanie. W tym celu 500 mg MWCNT poddałam mieszaniu na mieszadle magnetycznym w atmosferze azotu i temp. pokojowej z **Ru(5)** (0,03 mmol) w toluenie przez 24 godziny. Następnie mieszaninę sączyłam, przemyłam acetonem i dichlorometanem oraz suszyłam próżniowo przez 2 dni, uzyskując **Ru(5)-MWCNT** [Schemat 63].



Schemat 63. Immobilizacja kompleksu **Ru(5)** na **MWCNT**.

Otrzymany katalizator heterogeniczny przetestowałam w reakcji racemizacji, zarówno na (S)-1-fenylometanolu, jak i (S)-1-(1-naftyl)etanolu. Równolegle wykonałam również ślepią próbę z udziałem MWCNT w celu sprawdzenia, czy same nanorurki węglowe nie posiadają właściwości racemizacyjnych. Wyniki tego eksperymentu przedstawia Tabela 27.

Tabela 27. Test racemizacyjny z udziałem czystego MWCNT oraz **Ru(5)-MWCNT**.

Katalizator	Alkohol	Czas [h]	ee%
MWCNT	(S)-1-fenylometanol	2	>99
		24	>99
		48	>99
Ru(5)-MWCNT	(S)-1-fenylometanol	2	35
		24	2
		48	<1
	(S)-1-(1-naftyl)etanol	2	54
		24	25
		48	19

MWCNT, Ru(5)-MWCNT 30 mg; *t*BuOK 0,16 mmol; alkohol 0,37 mmol; toluen 2 ml, azot, RT.

Same **MWCNT** nie posiadają właściwości racemizacyjnych alkoholi drugorzędowych. Natomiast katalizator **Ru(5)-MWCNT** wykazuje właściwości racemizacyjne zarówno w przypadku (S)-1-fenylometanolu, jak i (S)-1-(1-naftyl)etanolu. Zdecydowanie lepsze wyniki uzyskano dla (S)-1-fenylometanolu. Pełna racemizacja nastąpiła po upływie jednej doby. W przypadku (S)-1-(1-naftyl)etanolu widoczny jest spadek wartości ee, jednak nawet po 48 godz. nie osiągnięto pełnej racemizacji. W kolejnym kroku sprawdziłam, czy immobilizowany kompleks **Ru(5)** może być ponownie wykorzystany w reakcji racemizacji. Przeprowadziłam recykling katalizatora **Ru(5)-MWCNT** w reakcji racemizacji (S)-1-fenylometanolu, a wyniki zebrałam w Tabeli 28.

Tabela 28. Recykl katalizatora **Ru(5)-MWCNT**.

Liczba cykli	ee%
1	6
2	16
3	63

Ru(5)-MWCNT 50 mg; *t*-BuOK 0,16 mmol; alkohol 0,73 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Wyniki okazały się korzystniejsze w porównaniu z tym samym kompleksem na MCF (por. Tabela 22), jednak nieco gorsze w porównaniu z heterogenicznym katalizatorem **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** (por. Tabela 19). W przypadku immobilizacji niekowalencyjnej na MWCNT już w drugim cyklu następuje spadek wartości ee. Najbardziej prawdopodobną przyczyną jest każdorazowe wyfukowanie kompleksu z nośnika.

Choć uzyskane wyniki były bardzo obiecujące, jednak zauważono, że w przypadku kompleksu **Ru(5)** podczas długiego prowadzenia reakcji (powyżej 2 godz.) znacząco wzrasta ilość produktu ubocznego – acetofenonu. Chcąc spowodować zmniejszenie jego ilości postanowiłam wykonać kolejny test racemizacyjny z udziałem (*S*)-1-fenyletanolu oraz niewielkim dodatkiem metanolu [Tabela 29].

Tabela 29. Test racemizacyjny **Ru(5)-MWCNT** z dodatkiem metanolu.

Czas [h]	ee%
2	93
24	89
48	85

Ru(5)-MWCNT 30 mg; *t*BuOK 0,16 mmol; (*S*)-1-fenyletanol 0,37 mmol; metanol 0,006 mmol; toluen 2 ml, azot, RT.

Otrzymane wyniki pokazują, że dodatek metanolu hamuje proces racemizacji. W ramach kolejnego eksperymentu, zdecydowałam prowadzić reakcję racemizacji w atmosferze wodoru zamiast azotu [Tabela 30]. Przypuszczałam, że dzięki obecności gazowego wodoru może łatwiej zachodzić uwodornienie acetofenonu do 1-fenyletanolu.

Tabela 30. Test racemizacyjny Ru(5)-MWCNT w atmosferze wodoru.

Czas [h]	ee%
2	34
24	31
48	16

Ru(5)-MWCNT 30 mg; *t*BuOK 0,16 mmol; (*S*)-1-fenyletanol 0,37 mmol; toluen 2 ml; wodór; RT.

Również w tym przypadku zmiana warunków reakcji nie wpłynęła na zmniejszenie produktu ubocznego. Wywarła też negatywny wpływ na aktywność katalityczną kompleksu.

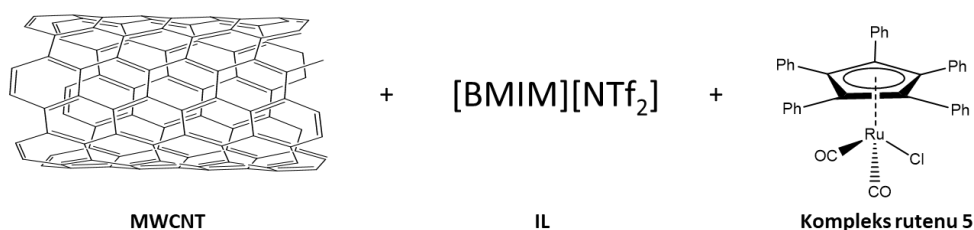
7.2. Immobilizacja kompleksu rutenu na nanorurkach węglowych z udziałem cieczy jonowej

Dążąc do poprawy właściwości katalitycznych uzyskanego wcześniej katalizatora, zdecydowałam się na wprowadzenie pewnej modyfikacji nośnika – funkcjonalizacji cieczą jonową. Ciecze jonowe (IL), nazywane zielonymi rozpuszczalnikami, są solami organicznymi o niewielkiej prężności par. Cechują się unikalnymi właściwościami, takimi jak:

- zdolność tworzenia wiązań wodorowych
- nie-/polarność
- możliwość selekcji kationów i anionów
- pomoc enzymowi w uzyskaniu aktywnej konformacji^{191,192}

Wspomagający IL system fazowy (z ang. *supported ionic liquid phase* SILP) pozwala na unieruchomienie na stałym nośniku zarówno IL, jak i katalizatora. IL tworzy cienką warstwę na matrycy, natomiast katalizator jest na niej adsorbowany. Ponadto ten heterogeniczny system biokatalityczny SILP wpływa na zmniejszenie ilości IL w całym procesie i upraszcza recykling katalizatora¹⁹³. Stąd też pojawiła się hipoteza, że SILP może służyć jako obiecująca modyfikacja do wykorzystania zarówno dla reakcji racemizacji przez kompleksy rutenu, jak i enzymatyczny KR. Ponadto opracowanie heterogenicznego systemu DKR zdecydowanie ułatwi separację produktów i recykling substratów. Wpływ IL na stabilizację enzymu zależy od rodzaju enzymu i użytej IL^{191,192}.

IL w postaci bis(trifluorometylosulfonyl)imidu 1-butylo-3-metyloimidazoliowego [BMIM][NTf₂] silnie wpływa na stabilizację lipaz^{193,194}. Co więcej, IL pozwala na kowalencyjne i niekowalencyjne modyfikacje wielościennych nanorurek MWCNT bez uszkodzenia π -sprzężonej struktury nanorurki. Niekowalencyjne oddziaływania między imidazoliowymi IL i heksagonalnie ułożonymi sp² zhybrydyzowanymi atomami węgla aromatycznych opierają się głównie na siłach van der Waalsa i oddziaływaniach π -elektronowych^{195,196}. Korzystając z tych własności postanowiłam w kolejnym doświadczeniu zaimmobilizować kompleks **Ru(5)** na MWCNT z IL jako SILP, otrzymując **Ru(5)-IL-MWCNT** [Schemat 64]



Schemat 64. Immobilizacja kompleksu **Ru(5)** z udziałem SILP.

Zarówno synteza IL [BMIM][NTf₂], jak również jej osadzenie na MWCNT zostały wykonane dzięki współpracy z mgr inż. Anną Wolny. Proces immobilizacji kompleksu **Ru(5)** na otrzymanym SILP wykonałam analogicznie do tego opisanego na samym MWCNT. Otrzymany katalizator heterogeniczny **Ru(5)-IL-MWCNT** zbadałam pod względem właściwości racemizacyjnych na dwóch alkoholach: (*S*)-1-fenyletanolu oraz (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu. Wykonałam również ślełą próbę w celu sprawdzenia, czy sama IL nie posiada właściwości racemizacyjnych [Tabela 31].

Tabela 31. Test racemizacyjny z udziałem katalizatora **Ru(5)-IL-MWCNT** oraz samego [BMIM][NTf₂].

Katalizator	Alkohol	Czas [h]	ee%
[BMIM][NTf ₂]	(S)-1-fenylloetanol	2	>99
		24	>99
		48	>99
Ru(5)-IL-MWCNT	(S)-1-fenylloetanol	2	6
		24	3
		48	<1
	(S)-1-(1-naftylo)etanolu	2	62
		24	33
		48	25

[BMIM][NTf₂] 0,69 mmol; Ru(5)-IL-MWCNT 30 mg; tBuOK 0,16 mmol; alkohol 0,37 mmol; toluen 2 ml, azot, RT.

Z przeprowadzonego eksperymentu wynika, że sama IL nie wykazuje właściwości racemizacyjnych. Za to katalizator **Ru(5)-IL-MWCNT** posiada aktywność katalityczną w reakcji racemizacji alkoholi drugorzędowych. Już po 2 godz. osiągnięto spadek wartości ee poniżej 10% dla (S)-1-fenylloetanolu. Uzyskane wyniki były lepsze dla (S)-1-fenylloetanolu i nieco gorsze dla (S)-1-(1-naftylo)etanolu w porównaniu do **Ru(5)-MWCNT**. Można było również zaobserwować mniejszy udział acetofenonu, co zachęciło mnie do dalszych badań. Przy kolejnych próbach udało się uzyskać jeszcze korzystniejsze wyniki dla (S)-1-fenylloetanolu, polegające na racemizacji substratu w bardzo krótkim czasie [Tabela 32].

Tabela 32. Test racemizacyjny **Ru(5)-IL-MWCNT**.

Czas [min]	ee%
30	6
60	4
120	1

Ru(5)-IL-MWCNT 30 mg; tBuOK 0,16 mmol; (S)-1-fenylloetanol 0,37 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Pełna racemizacja po 2 godz. i spadek wartości ee poniżej 10% potwierdziły dobre właściwości katalityczne **Ru(5)-IL-MWCNT**. Ze względu na korzystne wyniki zdecydowałam się również podjąć próby recyklu katalizatora [Tabela 33].

Tabela 33. Recykl katalizatora **Ru(5)-IL-MWCNT**.

Liczba cykli	ee%
1	10
2	29
3	76

Ru(5)-IL-MWCNT 50 mg; *t*-BuOK 0,16 mmol; (*S*)-1-fenyletanol 0,73 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

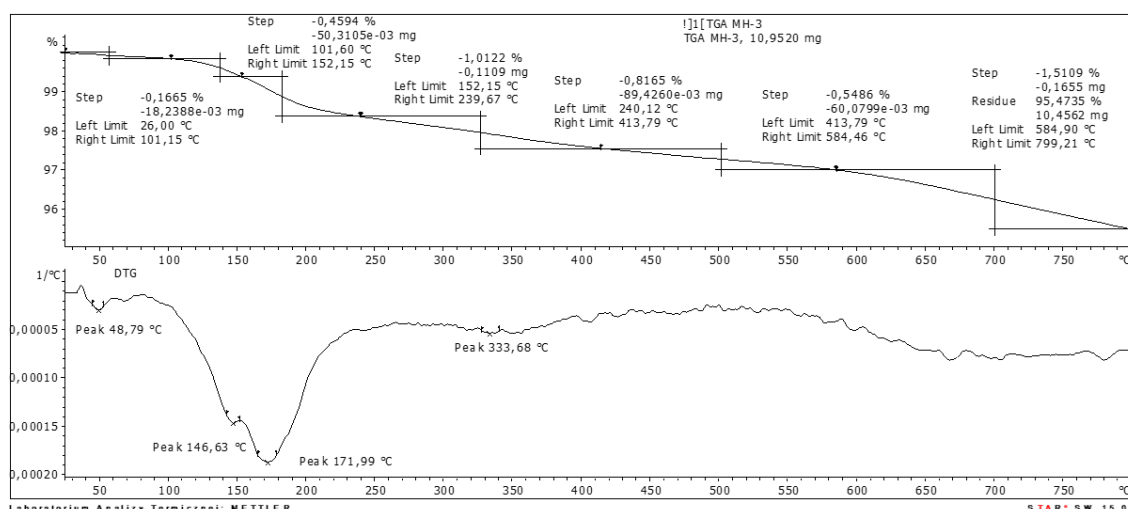
Wykonany eksperyment pokazuje, że choć racemizacja modelowego alkoholu wypada lepiej dla katalizatora z cieczą jonową, to jednak wyniki recyklu są gorsze w porównaniu do **Ru(5)-MWCNT**. Pozwala to wysunąć wniosek, że dodatek [BMIM][NTf₂] wspomaga racemizację przez kompleks, natomiast nie wpływa na jego silniejsze związanie z matrycą.

7.3. DKR z udziałem kompleksu rutenu zaimmobilizowanego na nanorurkach węglowych

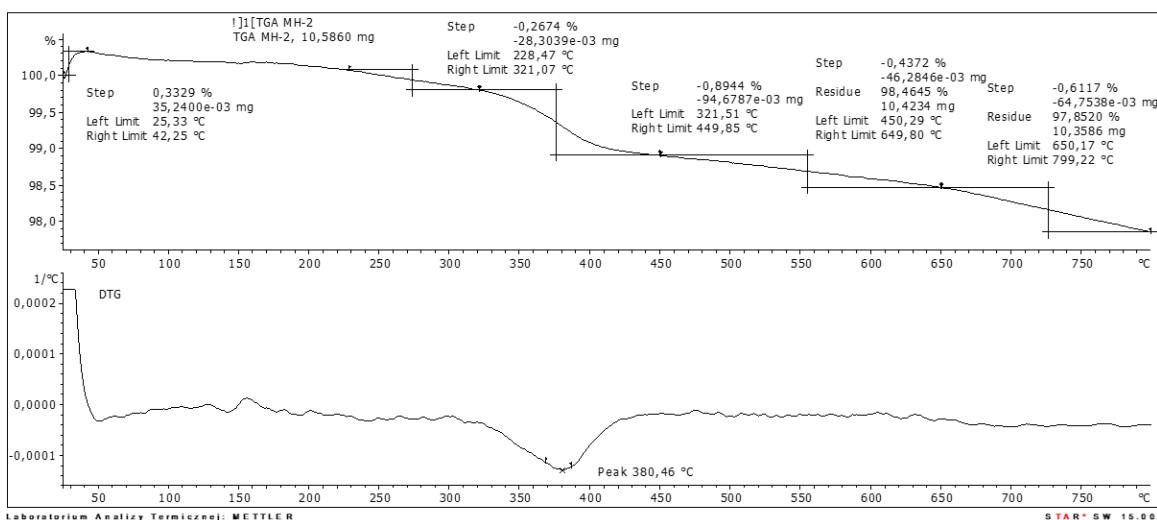
Korzystne wyniki uzyskane w reakcji racemizacji z udziałem **Ru(5)-IL-MWCNT** zachęciły mnie do przeprowadzenia procesu DKR z wykorzystaniem tego katalizatora. Czerpiąc z doświadczenia nabytego podczas pracy z kompleksami osadzonymi na MCF wykonałam reakcję zarówno z *t*BuOK, jak i K₃PO₄ jako zasadą aktywującą. Niestety również w tym przypadku proces nie zakończył się powodzeniem. Choć reakcja tworzenia estru przebiegała początkowo bardzo selektywnie (*R*-ester ee>99%), to jednak racemizacja zachodziła bardzo wolno, a w dalszych godzinach procesu (po 48 godz.) nie zachodziła wcale. Ponadto znaczące wydłużenie procesu skutkowało spadkiem ee dla uzyskiwanego *R*-estru. W związku z tak negatywnymi wynikami postanowiłam opracować nowy system katalityczny, możliwy do wprowadzenia w proces DKR.

7.4. Charakterystyka kompleksu osadzonego na nanorurkach węglowych, oraz nanorurkach węglowych modyfikowanych cieczą jonową

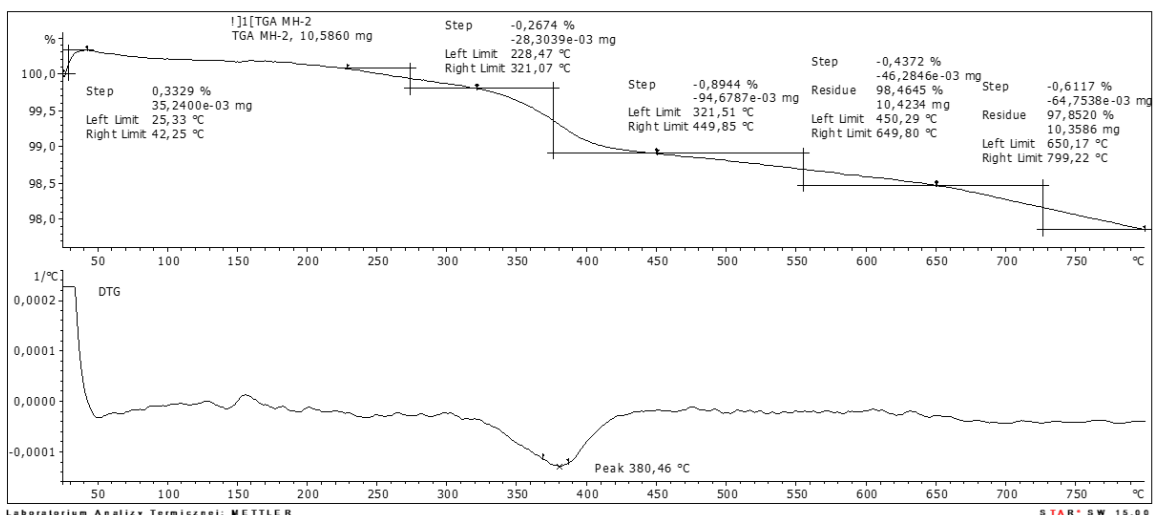
Ilość zaimmobilizowanego kompleksu **Ru(5)** oraz **IL** została zmierzona za pomocą analizy TGA oraz skaningowej mikroskopii elektronowej z przystawką EDS (SEM-EDS). Z danych termograwimetrycznych wynika, że osadzenie kompleksu **Ru(5)** na czystych **MWCNT** wyniosło 4% [Rysunek 47], natomiast w przypadku kompleksu na SILP ta ilość zmniejszyła się do 2% [Rysunek 48]. Wykonanie analizy TGA pozwoliło również na określenie ilości samej cieczy jonowej osadzonej na **MWCT**, która wyniosła 0,7% [Rysunek 49]. Z przeprowadzonej analizy TGA można wysnuć wnioski, że niewielka ilość cieczy jonowej prowadzi do zmniejszenia ilości przyłączonego kompleksu rutenu, jednak wpływa pozytywnie na właściwości racemizacyjne całego katalizatora. Można to było zaobserwować porównując właściwości obu katalizatorów **Ru(5)-MWCNT** oraz **Ru(5)-IL-MWCNT** (Tabela 27 i 32).



Rysunek 47. Analiza TGA Ru(5)-MWCNT.

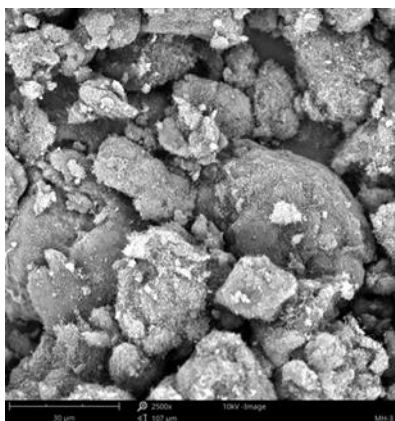


Rysunek 48. Analiza TGA Ru(5)-IL-MWCNT.



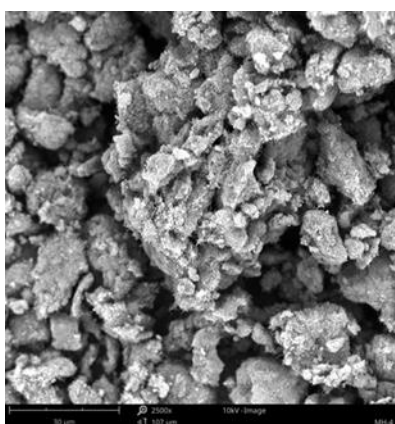
Rysunek 49. Analiza TGA IL-MWCNT.

Przeprowadzona analiza SEM-EDS potwierdziła występowanie rutenu na powierzchni obu katalizatorów. Jednak w przypadku **Ru(5)-MWCNT** (Rysunek 50) ilość rutenu jest większa niż w przypadku **Ru(5)-IL-MWCNT** (Rysunek 51), co jest zgodne z opisaną wcześniej analizą TGA.



Element Number	Element Symbol	Element Name	Atomic Conc.	Weight Conc.
6	C	Carbon	94.29	86.05
8	O	Oxygen	4.63	5.62
44	Ru	Ruthenium	1.08	8.32

Rysunek 50. Analiza SEM-EDS Ru(5)-MWCNT.

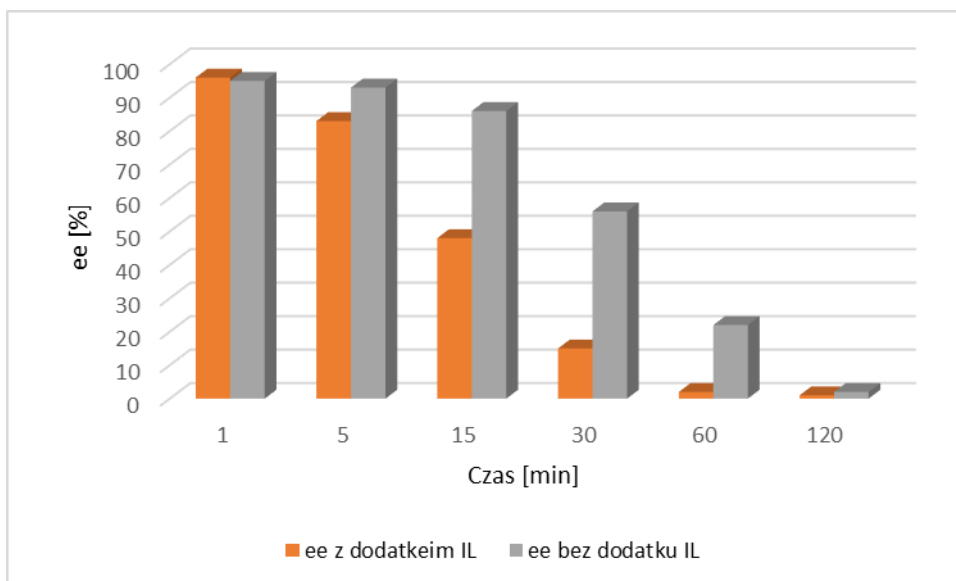


Element Number	Element Symbol	Element Name	Atomic Conc.	Weight Conc.
6	C	Carbon	93.20	81.19
7	N	Nitrogen	3.44	3.49
8	O	Oxygen	2.30	2.67
79	Au	Gold	0.85	12.18
9	F	Fluorine	0.15	0.20
44	Ru	Ruthenium	0.03	0.21
16	S	Sulfur	0.02	0.06

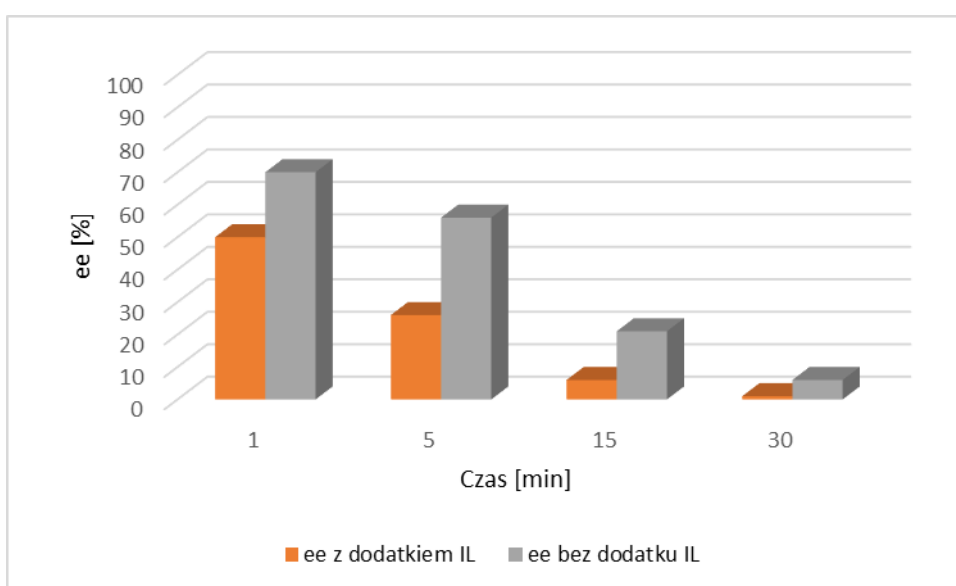
Rysunek 51. Analiza SEM-EDS Ru(5)-IL-MWCNT.

7.5. Badanie wpływu dodatku cieczy na aktywność katalityczną kompleksów rutenu

Uzyskane wyniki eksperymentów z udziałem osadzonych na MWCNT oraz SILP kompleksów rutenu dostarczyły nowych informacji na temat niekowalencyjnej immobilizacji związków rutenu na nośnikach węglowych i ich pracy jako heterogenicznych katalizatorów racemizacji. Jednak podobnie jak w przypadku kompleksów osadzonych na MCF nie udało się ich zastosować w DKR. Chęć opracowania heterogenicznego układu katalitycznego do zastosowania w DKR skłoniła mnie do szerszego zbadania wpływu IL na natywne kompleksy rutenu. Postanowiłam przeprowadzić szereg testów racemizacyjnych z udziałem kompleksów **Ru(5)** oraz **Ru(10)** zarówno z, jak i bez dodatku cieczy jonowej. Wyniki pierwszych eksperymentów na modelowym alkoholu (*S*)-1-fenyletanolu przedstawia Rysunek 52 i 53.

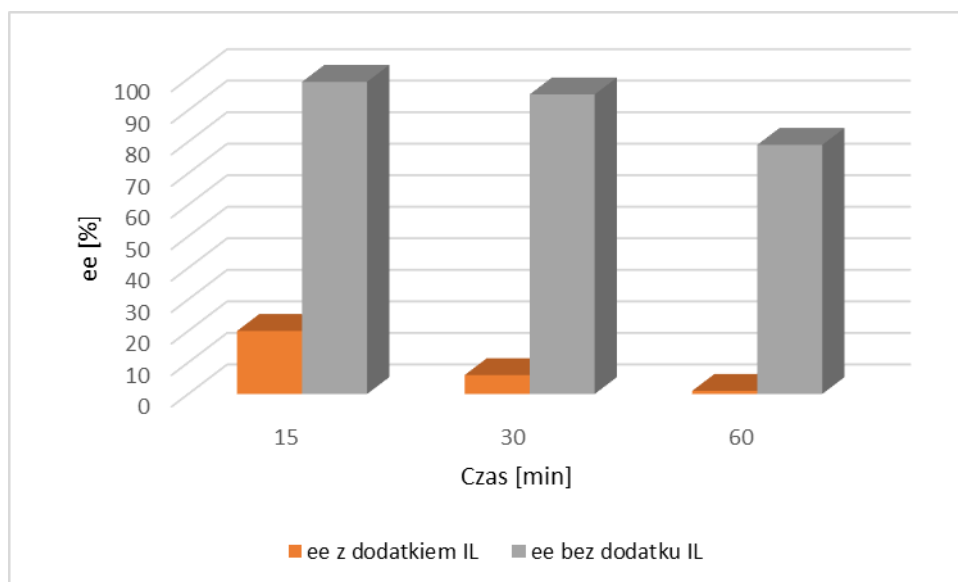


Rysunek 52. Porównanie aktywności katalitycznej **Ru(5)** z i bez IL dla (*S*)-1fenyloetanolu. **Ru(5)** 0,003 mmol; *t*BuOK 0,009 mmol; alkohol 0,25 mmol; [BMIM][NTf₂] 0,07 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

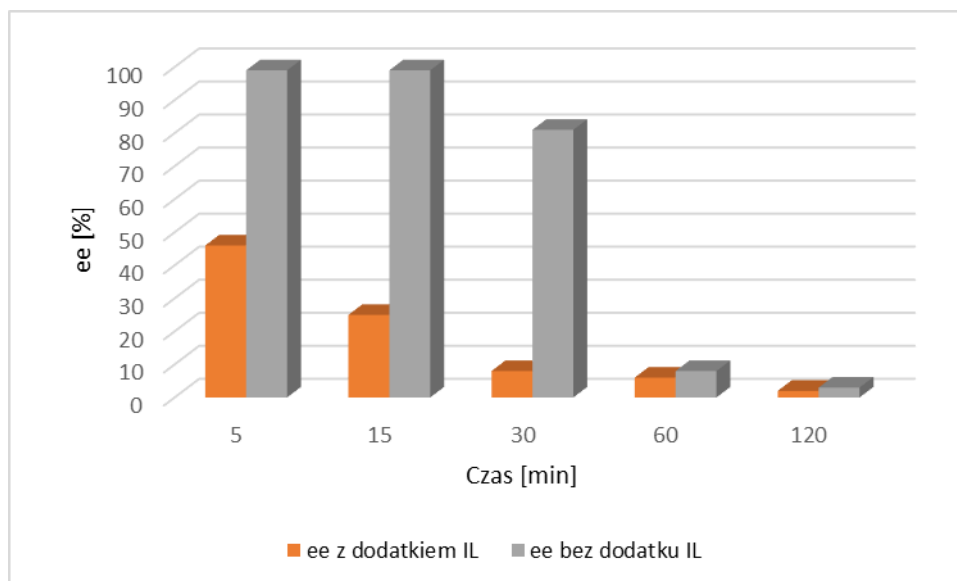


Rysunek 53. Porównanie aktywności katalitycznej **Ru(10)** z i bez IL dla (*S*)-1fenyloetanolu. **Ru(10)** 0,004 mmol; *t*BuOK 0,02 mmol; alkohol 0,25 mmol; [BMIM][NTf₂] 0,07 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

Zarówno w przypadku kompleksu **Ru(5)** jak i kompleksu **Ru(10)** racemizacja zachodzi szybciej dzięki obecności IL w mieszaninie reakcyjnej w efekcie czego szybciej można osiągnąć również pełną racemizację. Choć w przypadku kompleksu **Ru(5)** [Rysunek 52] w pierwszej minucie reakcji nie widać znaczącej różnicy w poziomie ee, to miarę trwania reakcji widać gwałtowny spadek ee na korzyść reakcji z dodatkiem IL. W eksperymencie z kompleksem **Ru(10)** można już od pierwszych minut trwania reakcji zaobserwować większy spadek ee dzięki dodaniu IL. Przedstawione wyniki wyraźnie pokazują pozytywny wpływ IL na właściwości katalityczne kompleksów rutenu. Kolejnym krokiem, który podjęłam, było wykonanie podobnych testów racemizacyjnych, lecz z udziałem innego alkoholu (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu [Rysunki 54 i 55]. We wcześniej przeprowadzonych eksperymentach z udziałem tego alkoholu uzyskano gorsze wyniki dla **Ru(5)-IL-MWCNT** niż samego **Ru(5)-MWCNT**.



Rysunek 54. Porównanie aktywności katalitycznej **Ru(5)** z i bez IL dla (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu. **Ru(5)** 0,003 mmol; *t*BuOK 0,009 mmol; alkohol 0,25 mmol; [BMIM][NTf₂] 0,07 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.



Rysunek 55. Porównanie aktywności katalitycznej **Ru(10)** z i bez IL dla (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu. Ru(10) 0,004 mmol; *t*BuOK 0,02 mmol; alkohol 0,25 mmol; [BMIM][NTf₂] 0,07 mmol; toluen 2 ml; azot; RT.

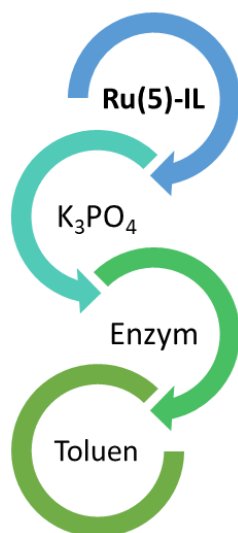
W przypadku reakcji z udziałem (*S*)-1-(1-naftylo)etanolu, dla kompleksu **Ru(5)** oraz kompleksu **Ru(10)**, różnice w szybkości racemizacji po dodaniu IL oraz bez udziału IL są jeszcze bardziej widoczne. Zarówno w przypadku katalizatorów, jak i substratów zaobserwowano znaczny wzrost szybkości racemizacji w wyniku dodatku IL, co koresponduje z danymi literaturowymi¹⁹⁷. Tendencja ta wynika z tego, że katalizator zostaje zamknięty w małej objętości IL, a nie jest rozproszony w całej objętości rozpuszczalnika dla reakcji bez dodatku IL.

7.6. DKR z udziałem kompleksów rutenu i cieczy jonowej

Pozytywny wpływ IL na natywne kompleksy rutenu skłonił mnie do opracowania nowego nie tyle katalizatora, co całego układu katalitycznego, który mógłby znaleźć zastosowanie w DKR. Do niego zalicza się:

- kompleks rutenu **Ru(5)** z IL - **Ru(5)-IL**
- zasadę aktywującą K₃PO₄
- enzym

Opracowany heterogeniczny układ katalityczny obrazuje Rysunek 56.



Rysunek 56. Heterogeniczny układ katalityczny z wykorzystaniem natywnego kompleksu **Ru(5)** oraz IL.

Postanowiłam sprawdzić, czy ułożony układ heterogeniczny znajdzie zastosowanie w DKR. Wyniki przeprowadzonego procesu na 1-feniloetanolu przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Wyniki DKR dla 1-feniloetanolu z udziałem heterogenicznego układu katalitycznego **Ru(5)-IL**.

Czas [h]	Wydajność%	ee%
6	98	99
24	99	99

Warunki reakcji: **Ru(5)** 0,01mmol; K₃PO₄ 0,47 mmol; alkohol 0,25 mmol; octan izopropenylu 0,75 mmol; [BMIM][NTf₂] 0,175 mmol; Novozyme[®] 435 2,5 mg; toluen 1 ml, atmosfera azotu, RT.

Wyniki uzyskane w przeprowadzonym procesie udowadniają wysoką skuteczność opracowanego układu katalitycznego, gdyż z zarówno wysoką wydajnością, jak i czystością optyczną udało się uzyskać odpowiedni *R*-ester z racemicznego alkoholu. Ponadto wykazuje on znacznie wyższą aktywność niż wcześniej opisany w literaturze⁵¹ system katalityczny, opierający się na kompleksie [RuCl₂(cymen)]₂, który w podobnych warunkach prowadził do powstania enancjomerycznych estrów w ciągu 48 godzin. W celu wykazania kolejnych zalet układu heterogenicznego zbadłam jego zdolność do recyklu i ponownego użycia w DKR.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że możliwe jest łatwe rozdzielanie dwóch faz powstałych w mieszaninie reakcyjnej. Ponadto IL można ponownie wykorzystać razem z katalizatorem rutenowym i enzymem, co przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Wielokrotny DKR z wykorzystaniem układu katalitycznego.

Cykl	Wydajność%
1	99
2	98
3	84

Wydajność – konwersja 1-fenyletanolu do jego acylowanego estru z ee > 98%. Warunki reakcji: **Ru(5)** 0,01 mmol; K₃PO₄ 0,47 mmol; alkohol 0,25 mmol; octan izopropenylu 0,75 mmol; Novozyme® 435 2,5 mg; [BMIM][NTf₂] 0,175 mmol; toluen 1 ml; atmosfera azotu; RT.

Opracowany system katalityczny z **Ru(5)-IL** nadaje się kilkukrotnego wykorzystania w DKR, dopiero przy trzecim użyciu następuje spadek wydajności poniżej 90%.

7.7. Podsumowanie

Celem przeprowadzonych eksperymentów było stworzenie heterogenicznego układu katalitycznego do zastosowania w procesie DKR z wykorzystaniem kompleksu **Ru(5)**. Ze względu na strukturę tego kompleksu, w pierwszej kolejności podjęłam się immobilizacji niekowalencyjnej na **MWCNT** oraz modyfikowanym IL, **IL-MWCNT**. Uzyskane w ten sposób odpowiednie katalizatory heterogeniczne **Ru(5)-MWCNT** oraz **Ru(5)-IL-MWCNT** zbadalam pod względem ich aktywności katalitycznej i możliwości ponownego wykorzystania w reakcji. Przeprowadzone eksperymenty skłoniły mnie również do zbadania wpływu dodatku IL na szybkość procesu racemizacji kompleksów rutenu. Ostatecznie najlepszym sposobem wykorzystania aktywności katalitycznej **Ru(5)** w układzie heterogenicznym okazało się utworzenie katalitycznego układu dwufazowego zawierającego kompleks rutenu w formie natywnej i IL. Uzyskane wyniki pokazują, że nawet niekowalencyjna immobilizacja kompleksów rutenu na **MWCNT** oraz w układzie **SILP** (MWCNT na IL) prowadzi do uzyskania dobrze rokujących katalizatorów heterogenicznych.

Opracowany system katalityczny oparty na SILP okazał się skuteczny w racemizacji alkoholi drugorzędowych, a dalsze badania wykazały bezpośredni pozytywny wpływ IL na aktywność kompleksów rutenu w racemizacji. Dodatek IL skrócił czas całkowitej racemizacji z 60 do 30 minut. Przyspieszenie reakcji racemizacji zaobserwowano zarówno dla 1-fenyletanolu, jak i 1-(1-naftylo)etanolu. Wyniki te skłoniły mnie do przeprowadzenia DKR z udziałem enzymu lipazy (Novozyme® 435). Utworzenie niekowalencyjnego układu katalitycznego w DKR (kompleks Ru i enzym) w IL skutkowało uzyskaniem porównywalnej aktywności jak w przypadku układu jednorodnego, oraz dodatkowo z zaletą łatwego oddzielenia pożądaných produktów i ponownego wykorzystania katalizatora. Aktywność katalityczna zaproponowanego unieruchomionego układu DKR była wyższa (około 4 razy) od tej podawanej wcześniej w literaturze. Ponadto zbadano możliwość ponownego wykorzystania układu katalitycznego i udowodniono, że utrzymuje on swoją aktywność przez co najmniej 3 cykle. Testy recyklingowe i dogodna separacja produktów wskazują na charakter zgodny z ideą „zielonej chemii” opracowanego układu katalitycznego, do zastosowania go w DKR alkoholi drugorzędowych z wysoką wydajnością i selektywnością.

Część eksperymentalna

8. Opis zastosowanych metod badawczych i laboratoryjnych

8.1. Używane w reakcjach reagenty oraz inne odczynniki pomocnicze

- 1,3,5-trimetylobenzen – Sigma Aldrich, Niemcy
- 1-fenyletanol – Acros Organics, USA
- 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienon - Acros Organics, USA
- 3-aminopropylotrietoksylian – Sigma Aldrich, Niemcy
- [BMIm][NTf₂] – Sigma Aldrich, Niemcy
- Bromobenzen - Aesar, Niemcy
- Celit – Merck, Niemcy
- Chlorek 4-chlorometylobenzoilu – Acros Organics, USA
- Chlorek amonu - POCH, Gliwice
- Chlorek benzylu - Acros Organics, USA
- Chlorek metylenu - Chempur, Piekary Śląskie
- Chlorek wapnia - BDH, Anglia
- Chloroform - Chempur, Piekary Śląskie
- Cykloheksyloamina - Acros Organics, USA
- Czerochlorek tytanu - Acros Organics USA
- Dekan - Acros Organics, USA
- DodekARBonyltriruten(0) - Acros Organics, USA
- Eter dietylowy - Chempur, Piekary Śląskie
- Fluorek amonu – Sigma Aldrich, Niemcy
- Heksametylodisilazan – Sigma Aldrich, Niemcy
- Heksan - Stanlab, Lublin
- Izopropylloamina - Acros Organics, USA
- Kwas solny – Chempur, Piekary Śląskie
- Magnez - POCH, Gliwice
- Metanol - Honeywell, Niemcy
- N-1-fenyletyloamina - Acros Organics, USA
- Novozyme 435 – Sigma Aldrich, Niemcy

- Octan etylu - Chempur, Piekary Śląskie
- Octan izopropenylu – Acros Organics, USA
- Ortofosforan(V) potasu – Acros Organics, USA
- Pluronic® P-123 – Sigma Aldrich, Niemcy
- S-1-(1-naftylo)etanol – Acros Organics, USA
- S-1-fenylloetanol – Acros Organics, USA
- Siarczan(VI) magnezu - Chempur, Piekary Śląskie
- *tert*-Butanolan potasu – Acros Organics, USA
- Tetraetyloetoksylan – Sigma Aldrich, Niemcy
- Tetrahydrofuran - Sigma Aldrich, Niemcy
- Tetrahydrydoglinian litu - Acros Organics, USA
- Toluen – Sigma Aldrich, Niemcy
- Wielościenne nanorurki węglowe – Cheap Tubes, USA
- Woderek wapnia - Sigma Aldrich, Niemcy
- Żel krzemionkowy - Merck, Niemcy

8.2. Przygotowanie odczynników

Wybrane odczynniki komercyjnie zostały przygotowane przed ich użyciem [Tabela 36].

Tabela 36. Wykorzystywane metody oczyszczania wybranych odczynników.

Odczynnik	Metoda oczyszczenia
Bromobenzen	Destylacja z nad wodorku wapnia
Chlorek benzylu	Przechowywanie nad pyłem cynkowym, a przed użyciem sączenie, destylacja próżniowa
Chloroform	Destylacja z nad chlorku wapnia
Dekan	Destylacja z nad sodu
Izopropylamina	Destylacja z nad wodorku wapnia
Toluen	Destylacja z nad sodu

8.3. Aparatura zastosowana do analiz

Do wykonania analizy ^1H NMR i ^{13}C NMR wykorzystywano dwa spektrofotometry:

- Varian Unity Inova 300 MHz
- Agilent Technologies 400 MHz

Pomiary były przeprowadzane w temperaturze pokojowej.

Najczęściej używanym rozpuszczalnikiem był deuterowany chloroform.

Spektroskopię IR wykonano za pomocą spektrometru NicoletTM iS50 FT-IR firmy Thermo Electron Corporation, z zastosowaniem bromku potasu (KBr). Przed analizą zarówno KBr jak i immobilizowany kompleks suszono przez co najmniej 24 godziny w temperaturze 110 °C.

Charakterystyki materiałów krzemionkowych opracowano na podstawie adsorpcji azotu w temperaturze -196 °C, przy użyciu instrumentu Micromeritics ASAP 2020.

Analizę GC przeprowadzono w chiralnym systemie GC (Agilent Technology 6890N), wyposażonym w kolumnę kapilarną MEGA-DEX DMP Beta (25 m × 0,25 mm × 0,25 μm) oraz detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID).

Krzywe TGA katalizatorów na nośnikach krzemionkowych rejestrowano przy użyciu termowagi LINSEIS STA PT1600, przy szybkości ogrzewania 10 °C/min w atmosferze powietrza. Zakres temperatur wynosił od 30 °C do 1000 °C.

Krzywe TGA katalizatorów na nośnikach węglowych otrzymano na termowadze Mettler Toledo (TGA851e). Próbkę ogrzewano od 25 °C do 800 °C z szybkością 10 °C/min przy przepływie azotu 60 ml/min.

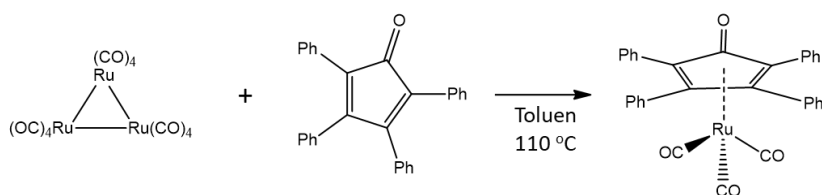
Do oznaczenia ilości rutenu na nośniku zastosowano metodę ICP-OES (iCap 7400, Thermo Scientific) w połączeniu z autosamplerem (Teledyne Cetac ASX 520). Wzorce kalibracyjne przygotowano ze standardu rutenu (Agilent Technologies, 1000 μg/ml, Ru w 20% HCl).

Analizę SEM-EDS przeprowadzono na instrumencie SEM Phenom Pro Desktop, wyposażonym w detektor EDS (15 kV) (Thermo Fisher Scientific).

Do oczyszczania związków za pomocą chromatografii kolumnowej użyto żelu krzemionkowego 60 (Merc, Niemcy)

Do analizy TLC wykorzystane zostały płytki powleczone żelem krzemionkowym (60 F₂₅₄, Sigma Aldrich, Niemcy). Wizualizacji dokonywano korzystając z lampy UV przy długości fali 254 nm.

8.4. Synteza kompleksu Ru(0) trikarbonylo[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1-ono]ruten(0)



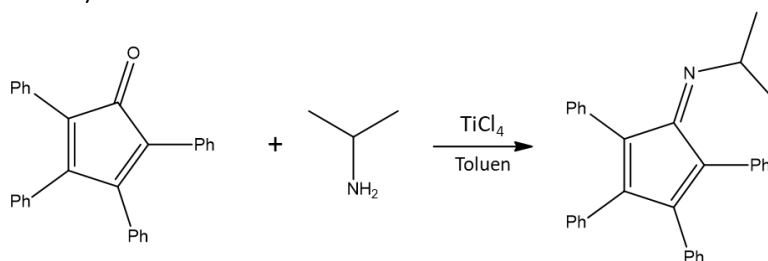
Schemat 49. Synteza kompleksu Ru(0).

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 50 ml umieszczono 0,56 g (0,87 mmol) dodekakarbylotriritenu(0) wraz z 0,97 g (2,63 mmol) 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienonu. Przez mieszaninę reakcyjną barbotowano azot, następnie wprowadzono 20 ml toluenu i ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika, pod chłodnicą zwrotną, w obojętnej atmosferze przez 3 do 8 godzin. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Do kolby wprowadzono niewielkimi porcjami 10 ml octanu etylu, obserwując strącanie się jasnego osadu. Naczynie z mieszaniną umieszczono w zamrażarce. Po upływie doby zdekantowano z nad osadu ług pokryształizacyjny, pozostałości octanu etylu odparowano na wyparce rotacyjnej. Uzyskano 1,20 g (2,10 mmol) kompleksu trikarbonylo[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1-ono]ruten(0) w postaci jasnobrązowego osadu z wydajnością 80%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,45 - 7,47 (m, 4H); 7,19 - 7,21 (m, 6H); 7,15 - 7,17 (d, 2H); 7,08 - 7,11 (t, 4H); 7,05 - 7,03 (d, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 194,37; 173,62; 132,01; 131,42; 130,81; 129,80; 128,56; 128,04; 127,99; 127,42; 82,21 ppm.

8.5. Synteza liganda *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy



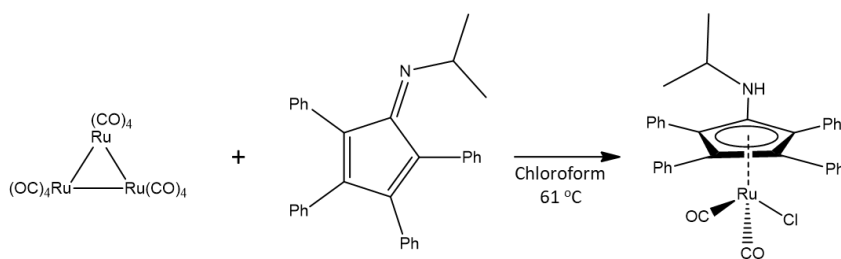
Schemat 45. Synteza *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy.

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 100 ml umieszczono 0,5 g (1,3 mmol) 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienonu, 0,5 ml (5,828 mmol) izopropyloaminy oraz 10 ml toluenu. Przez mieszaninę barbotowano azot. Kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym, pod chłodnicą zwrotną w atmosferze gazu inertnego i ochłodzono do 0 °C. Przez pół godziny wkraplano 0,2 ml (1,824 mmol) TiCl_4 . Po tym czasie naczynie z mieszaniną reakcyjną trzymano w temp. pokojowej przez kolejną godzinę utrzymując ciągłe mieszanie. Zaobserwowano strącanie się brązowego osadu. Następnie mieszaninę ogrzewano na łaźni olejowej w temp. wrzenia rozpuszczalnika i tak kontynuowano reakcję przez następne 6 godzin. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną ponownie ochłodzono do 0 °C, dodano 0,5 ml (5,828 mmol) izopropyloaminy i przez pół godziny wkraplano 0,2 ml (1,824 mmol) TiCl_4 . Ponownie ogrzano mieszaninę do temperatury pokojowej, kontynuując mieszanie przez kolejną godzinę. Po upływie tego czasu dalszą reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 20 godzin. Następnie ochłodzono mieszaninę reakcyjną do 10 °C i dodano 70 ml eteru dietylowego. Zaobserwowano wytrącanie się ciemnego osadu. Mieszaninę przesączono przez warstwę celitu, przemywając osad 100 ml eteru dietylowego. Zebrany przesącz w kolorze brunatnym odparowano do sucha na wyparce rotacyjnej. Produkt w postaci brunatnego osadu oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej z użyciem żelu krzemionkowego, w układzie rozwijającym octan etylu-heksan (1 : 5). Otrzymano 0,221 g (0,519 mmol) iminy w postaci brązowego osadu z wydajnością 40%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,14 - 7,17 (m, 20 H); 3,96 - 4,01 (m, 1 H); 0,97 - 0,99 (d, $J=0,98$ Hz, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 156,2; 138,4; 135,0; 132,8; 131,1; 130,8; 130,5; 130,2; 129,8; 129,4; 129,1; 128,7; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 127,4; 52,8; 31,9; 24,8 ppm.

8.6. Synteza kompleksu Ru(4) chlorodikarbonyl[1-(*N*-2-propanamino)-(2,3,4,5-tetrafenylocyklopentadienylo)]ruten(II)



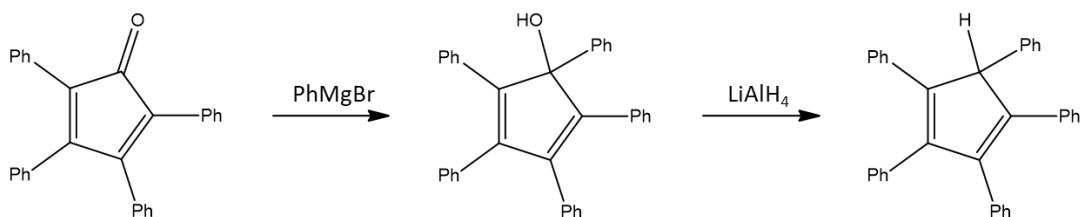
Schemat 46. Reakcja syntezy kompleksu **Ru(4)**.

W kolbie o pojemności 50 ml umieszczono 0,50 g (0,78 mmol) dodekakarboonyltriruten(0), 0,5 g (1,17 mmol) *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy oraz 25 ml chloroformu. Przez mieszaninę barbotowano gazowy azot, następnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temp. wrzenia rozpuszczalnika, w atmosferze gazu inertnego przez 20 - 24 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt w postaci brunatnego lepkiego osadu oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym z układem rozwijającym chlorek metylenu-heksan (7 : 3). Otrzymano 0,533 g (0,86 mmol) brązowego osadu chlorodikarbonyl[1-(*N*-2-propanamino)-(2,3,4,5-tetrafenylocyklopentadienylo)]ruten(II) z wydajnością 37%.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6,60 - 7,57 (m, 20 H); 4,18 - 4,19 (m, 1 H); 3,25 - 3,26 (m, 1H); 0,83 - 0,85 (m, 6 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) 197,8; 144,1; 133,0; 131,3; 130,0; 130,0; 128,3; 128,1; 127,5; 127,1; 100,8; 81,0; 45,0 ppm.

8.7. Synteza liganda pentafenylocyklopentadienu



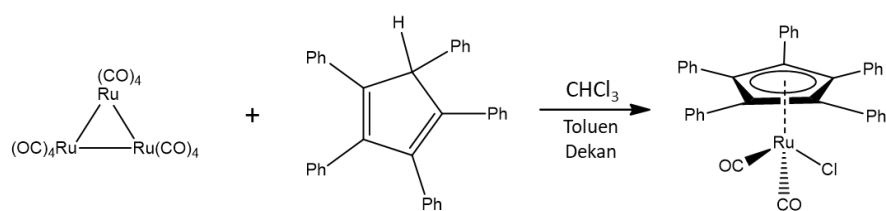
Schemat 47. Synteza liganda pentafenylocyklopentadienu.

W kolbie o pojemności 25 ml umieszczono 0,095 g (3,900 mmol) opiłków magnezowych zawieszonych w 1 ml THF. Przez naczynie reakcyjne barbotowano azot, następnie wkroplono 0,48 ml (4,573 mmol) bromku fenylu zawieszzonego w 4 ml THF. Po 30 minutach do mieszaniny wkraplano przez godzinę 1,000 g (2,535 mmol) 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienu zawieszzonego w 5 ml THF. Po tym czasie do mieszaniny dodawano porcjami 0,241 g (6,338 mmol) LiAlH₄. Po godzinie nadmiar reduktora neutralizowano przez dodanie 15 ml nasyconego wodnego roztworu NH₄Cl. Następnie wykonano ekstrakcję chlorkiem metylenu. Zebraną warstwę organiczną suszono bezwodnym MgSO₄. Po 30 minutach odsączono środek suszący, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Otrzymano 0,905 g (2,026 mmol) białego osadu 1,2,3,4,5-pentafenylo-2,4-cyklopentadienu z wydajnością 78%.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,13 - 7,21 (m, 15 H); 7,00 - 7,11 (m, 9 H); 6,96 - 6,97 (dd, 1 H); 5,05 (s, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 146,5; 144,0; 138,1; 136,2; 135,8; 130,1; 129,0; 128,7; 128,7; 128,5; 127,8; 127,7; 127,4; 126,7; 62,7 ppm.

8.8. Synteza kompleksu Ru(5) chlorodikarbonyl(pentafenylo-cyklopentadienylo)ruten(II)



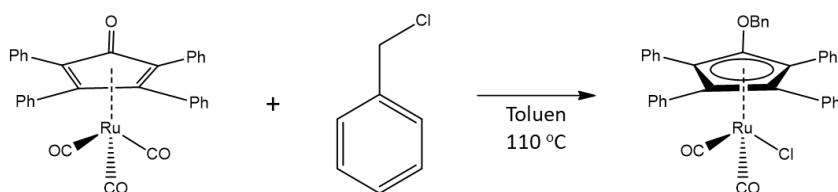
Schemat 48. Synteza kompleksu Ru(5).

W szklanej, zakręcaniej probówce o pojemności 15 ml umieszczono 0,215 g (0,336 mmol) dodekakarboxyltriruten(0), 0,450 g (1,008 mmol) pentafenylo-2,4-cyklopentadienu, 4 ml dekanu i 2 ml toluenu. Przez mieszaninę barbotowano azot przez 1 minutę, po czym zamknięto probówkę. Reakcję prowadzono w termostacie w temp. 160 °C przez 56 godzin. Po tym czasie ochłodzono mieszaninę do temp. 25 °C i zaobserwowano strącenie żółtego osadu. Do probówki dodano 1 ml chloroformu, mieszaninę przedmuchano azotem i prowadzono reakcję w 160 °C przez kolejną godzinę. Po tym czasie ochłodzono mieszaninę oraz dodano 6 ml heksanu. Osad odsączono na lejku Büchnera. Zebrany przesącz odparowano na wyparce rotacyjnej. Na koniec połączono osad znajdujący się na lejku i odparowany z przesączu. Otrzymano 0,516 g (0,809 mmol) kompleksu chlorodikarbonyl(pentafenylo-cyklopentadienylo)ruten(II) w postaci żółtego osadu z wydajnością 80%.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,17 - 7,20 (m, 5H); 7,08 - 7,12 (dd, J=7,10 Hz, 10 H); 7,02 - 7,06 (m, 10 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 196,82; 132,12; 130,04; 129,50; 128,94; 128,48; 128,39; 128,31; 127,77; 127,60; 127,04; 126,61; 126,24; 106,41 ppm.

8.9. Synteza kompleksu Ru(10) chlorodikarbonyl[(1-benzylokso-2,3,4,5-tetrafenylo)cyklopentadienylo]ruten(II)



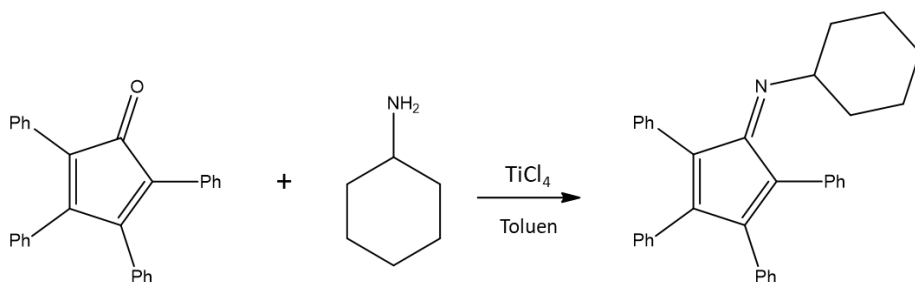
Schemat 50. Reakcja otrzymywania kompleksu Ru(10).

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml umieszczono 0,400 g (0,70 mmol) trikarbonyl[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1-on]ruten(0), 0,10 ml (0,80 mmol) chlorku benzylu oraz 15 ml toluenu. Przez mieszaninę barbotowano azot. Reakcję prowadzono pod chłodnicą zwrotną w temp. wrzenia rozpuszczalnika, 24 godziny. Po tym czasie zakończono reakcję, rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Surowy kompleks w postaci brązowego ciała stałego oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym. Zastosowano układ rozwijający chlorek metylenu : heksan (7 : 3). Uzyskano 0,240 g (0,360 mmol) chlorodikarbonyl[(1-benzylokso-2,3,4,5-tetrafenylo)cyklopentadienylo]ruten(II) w postaci żółto-zielonego osadu z wydajnością 50%.

¹H NMR (CD₃Cl₃) δ: 7,54 - 7,57 (m, 4 H); 7,27 - 7,32 (m, 6 H); 7,20 - 7,24 (m, 2 H); 7,12 - 7,14 (m, 4 H); 7,02 - 7,04 (m, 4 H); 6,96 - 6,97 (m, 4 H); 4,86 (s, 2H, CH₂) ppm.

¹³C NMR (CD₃Cl₃) δ: 197,20; 132,49; 131,83; 129,06; 128,46; 128,31; 128,22; 128,09; 127,67 ppm.

8.10. Synteza liganda *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-cykloheksyloaminy



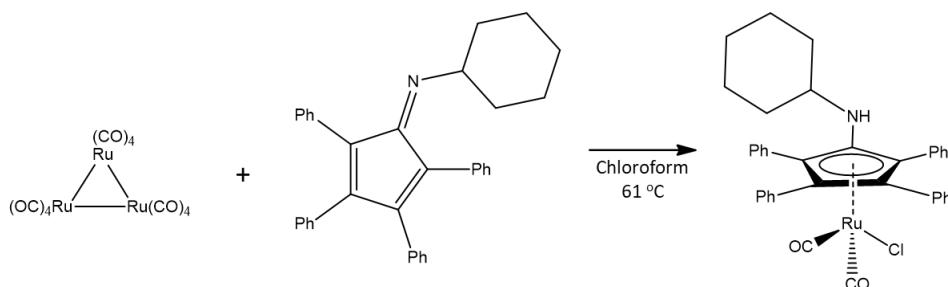
Schemat 51. Reakcja syntezy liganda *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-cykloheksyloaminy.

W kolbie dwuszybyjnej o pojemności 100 ml umieszczono 0,5 g (1,3 mmol) 2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadienonu, 0,625 ml (5,483 mmol) cykloheksyloaminy oraz 10 ml toluenu. Przez mieszaninę barbotowano azot. Kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym, pod chłodnicą zwrotną w atmosferze gazu inertnego i ochłodzono do 0 °C. Przez pół godziny wkraplano 0,2 ml (1,824 mmol) TiCl_4 . Po tym czasie naczynie z mieszaniną reakcyjną utrzymywano w temp. pokojowej przez kolejną godzinę, podtrzymując ciągle mieszanie. Zaobserwowano wytrącanie się brązowego osadu. Następnie mieszaninę ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika na łaźni olejowej i tak kontynuowano reakcję przez następne 6 godzin. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną ponownie ochłodzono do 0 °C, dodano 0,5 ml (5,828 mmol) izopropylaminy i przez pół godziny wkraplano 0,2 ml (1,824 mmol) TiCl_4 . Ponownie ogrzano mieszaninę do temperatury pokojowej, utrzymując mieszanie przez kolejną godzinę. Po upływie tego czasu dalszą reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 20 godzin. Następnie ochłodzono mieszaninę reakcyjną do 10 °C i dodano 70 ml eteru dietylowego. Zaobserwowano wytrącenie się ciemnego osadu. Mieszaninę przesączono przez warstwę celitu, przemywając osad 100 ml eteru dietylowego. Zebrany przesącz w kolorze brunatnym odparowano do sucha na wyparce rotacyjnej. Produkt w postaci brunatnego osadu oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej z użyciem żelu krzemionkowego w układzie rozwijającym octan etylu-heksan (1 : 5), następnie strącano metanolem. Otrzymano 0,121 g (0,261 mmol) iminy w postaci brązowego osadu z wydajnością 20%.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,21 - 7,30 (m, 10 H); 7,02 - 7,16 (dq, 6 H); 6,82 - 6,91 (m, 4 H); 3,65 (m, 1 H); 1,43 - 1,65 (m, 9 H); 1,08 - 1,18 (m, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 154,5; 133,1; 130,7; 130,1; 129,3; 128,5; 128,0; 127,4; 125,3; 30,3; 29,7 ppm.

8.11. Synteza kompleksu Ru(13) chlorodikarbonyl[1-(*N*-cykloheksyloamino)-(2,3,4,5-tetrafenylocyklopentadienylo)]ruten(II)



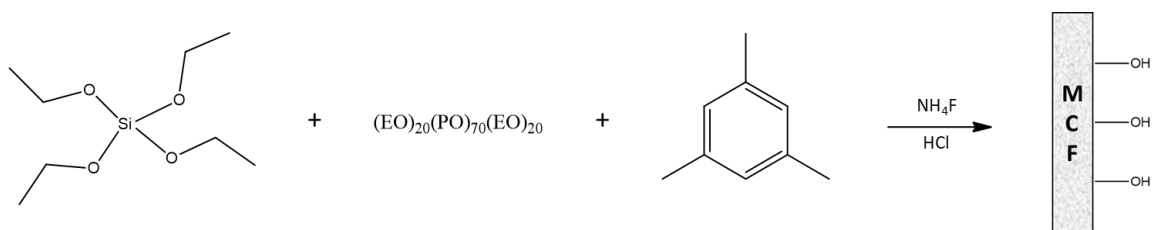
Schemat 52. Synteza kompleksu **Ru(13)**.

W kolbie o pojemności 50 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną umieszczono 0,150 g (0,234 mmol) dodekakarboxyltriruten(0), 0,156 g (0,335 mmol) *N*-(2,3,4,5-tetrafenylo-2,4-cyklopentadien-1-ylideno)-2-propanaminy oraz 25 ml chloroformu. Przez mieszaninę barbotowano gazowy azot, następnie ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika, w atmosferze gazu inertnego przez 20 - 24 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt w postaci brunatnego lepkiego osadu oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej wypełnionej żelazem krzemionkowym z układem rozwijającym chlorek metylenu-heksan (7 : 3). Otrzymano 0,308 g (0,473 mmol) brązowego osadu chlorodikarbonyl[1-(*N*-2-propanamino)-(2,3,4,5-tetrafenylocyklopentadienylo)]ruten(II) z wydajnością 71%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,25 - 7,50 (m, 10 H); 6,99 - 7,03 (m, 2 H); 6,85 - 6,94 (m, 8 H); 4,22 - 4,24 (d, 1 H); 2,70 - 2,76 (m, 1H); 1,18 - 1,63 (m, 4 H); 0,49 - 0,83 (m, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 198,20; 144,78; 133,41; 131,75; 130,47; 130,41; 128,67; 128,41; 127,91; 127,48; 101,11; 81,26; 51,92; 35,30; 29,75; 25,03; 24,63 ppm.

8.12. Synteza MCF

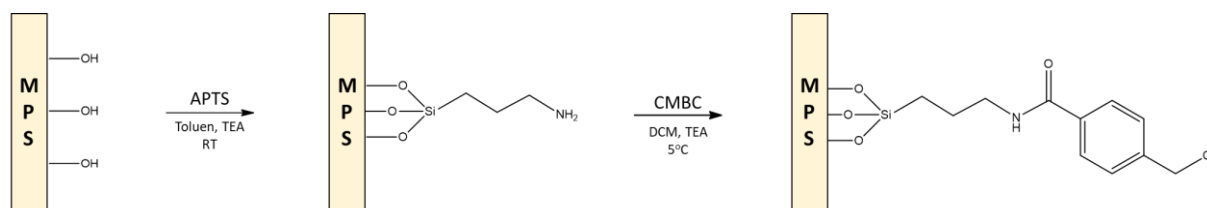


Schemat 65. Synteza MCF.

W kolbie o pojemności 250 ml umieszczono 4 g Pluronic® P123 i rozpuszczono w 150 ml 2M HCl. Następnie dodano 0,046 g NH_4F (1,24 mmol). Kolbę przykryto folią i umieszczono w łaźni wodnej o temp. 40 °C na 40 min, zapewniając ciągłe mieszanie. Po tym czasie do kolby wkroplono 11,6 cm³ TMB (0,083 mmol) i pozostawiono w łaźni wodnej przez kolejną godzinę przy ciągłym mieszaniu. Następnie wkroplono 9,4 cm³ TEOS (0,042 mmol). Po upływie godziny mieszaninę przelano do szczelnie zamkniętego pojemnika i umieszczono w piecu. Mieszaninę ogrzewano w temp. 40 °C przez 20 godz., następnie w temp. 100 °C przez 24 godz. Otrzymaną zawiesinę sączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad przemyto 100 ml wody destylowanej, następnie umieszczono w piecu w temp. 550 °C na 8 godz. następnie w temp. 700 °C na 2 godz.

Spektroskopia IR : 1250 - 1000 cm⁻¹, 750 cm⁻¹ drgania rozciągające Si-O; 3800 - 2500 cm⁻¹ drgania rozciągające O-H.

8.13. Funkcjonalizacja nośników krzemionkowych za pomocą 3-aminopropylotrietoksyilanu oraz chlorku 4-chlorometylobenzoilu



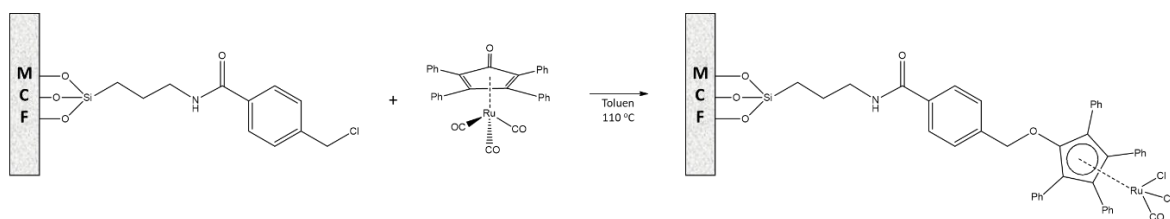
MPS = MCF, SBA-15

Schemat 66. Funkcjonalizacja nośników MCF i SBA-15.

Wybrany nośnik (MCF/SBA) w ilości 1 g ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu z 0,54 ml APTS (3 mmol) w toluenie (20 ml) przez 24 godziny. Mieszaninę sączono, osad przemyto acetonem i dichlorometanem, a następnie suszono w eksykatorze próżniowym nad P₄O₁₀ przez 4 dni. Substancję stałą przeniesiono do kolby i dodano dichlorometan (30 ml). Mieszaninę ochłodzono do 0 °C, następnie wkroplono 400 mg CMBC (2 mmol) zawieszzonego w 4 ml dichlorometanu. Zawartość kolby pozostawiono w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej, zapewniając ciągłe mieszanie. Po upływie 24 godz. wykonano sączenie. Otrzymany osad przemyto acetonem i dichlorometanem i suszono w eksykatorze próżniowym nad P₄O₁₀ przez 4 dni.

Spektroskopia IR : 1643 cm⁻¹, 1549 cm⁻¹ drgania rozciągające C=C; 3800 – 2500 cm⁻¹

8.14. Immobilizacja kompleksu Ru(0) trikarbonylo[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1-ono]ruten(0) na MCF

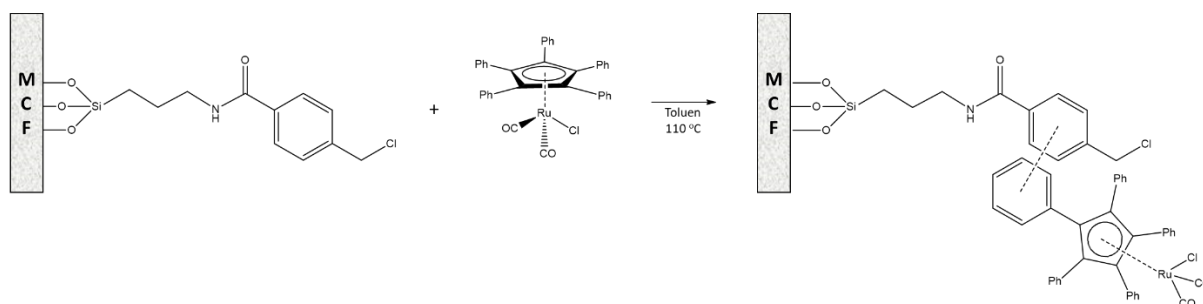


Schemat 59. Immobilizacja kompleksu rutenu **Ru(0)** na CMBC-am1-MCF.

W kolbie o pojemności 50 ml umieszczono 630 mg sfunkcjonalizowanego MCF - CMBC-am1-MCF, 470 mg kompleksu Ru(0) (0,830 mmo) oraz 30 ml toluenu. Reakcję prowadzono pod chłodnicą zwrotną w temp. wrzenia rozpuszczalnika w atmosferze azotu, przez 46 godzin. Następnie mieszaninę przesączono. Osad przemyto acetonem i dichlorometanem i suszono w eksyktorze próżniowym nad P₄O₁₀ przez 4 dni.

Spektroskopia IR : 1643, 1549 cm⁻¹ drgania rozciągające C=C; 2048 cm⁻¹, 1980 cm⁻¹ drgania rozciągające C=O.

8.15. Immobilizacja kompleksu Ru(5)
chlorodikarbonyl(pentafenylo-cyklopentadienylo)ruten(II) na MCF

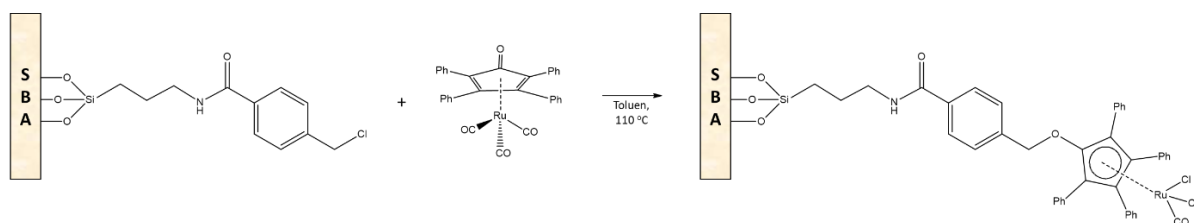


Schemat 61. Niekowalencyjna immobilizacja kompleksu rutenu **Ru(5)** na MCF.

W kolbie o pojemności 50 ml umieszczono 1g sfunkcjonalizowanego MCF – CMBC-am1-MCF, 200 mg kompleksu Ru(5) (0,031 mmol) oraz 25 ml toluenu. Reakcję prowadzono pod chłodnicą zwrotną, w temp. wrzenia rozpuszczalnika w atmosferze azotu przez 5 godzin. Następnie mieszaninę przesączono. Osad przemyto kilkakrotnie acetonem i dichlorometanem i suszono w eksykatorze próżniowym nad P₄O₁₀ przez 4 dni.

Spektroskopia IR: 1643 cm⁻¹, 1549 cm⁻¹ drgania rozciągające C=C; 2048 cm⁻¹, 1980 cm⁻¹ drgania rozciągające C=O.

8.16. Immobilizacja kompleksu Ru(0)
trikarbonylo[(1,2,3,4-tetrafenylo)cyklopentadien-1-ono]ruten(0) na SBA-15

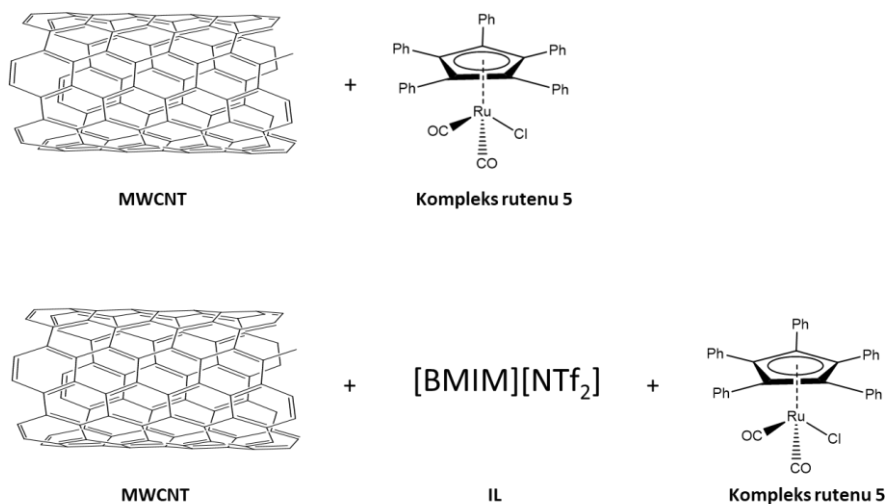


Schemat 67. Immobilizacja kompleksu **Ru(0)** na CMBC-am1-SBA.

W kolbie o pojemności 50 ml umieszczono 630 mg sfunkcjonalizowanego SBA - CMBC-am1-SBA, 470 mg kompleksu Ru(0) (0,830 mmol), oraz 30 ml toluenu. Reakcję prowadzono pod chłodnicą zwrotną w temp. wrzenia rozpuszczalnika, zapewniając inertne środowisko, przez 46 godzin. Następnie mieszaninę przesączono. Osad przemyto acetonem oraz dichlorometanem, po czym suszono w eksykatorze próżniowym nad P_4O_{10} przez 4 dni.

Spektroskopia IR : 1643, 1549 cm^{-1} drgania rozciągające C=C; 2048 cm^{-1} , 1980 cm^{-1} drgania rozciągające C=O.

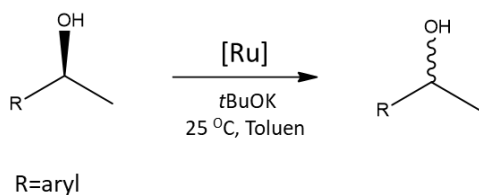
8.17. Immobilizacja kompleksu rutenu Ru(5) chlorodikarbonyl(pentafenylo-cyklopentadienylo)ruten(II) na nanorurkach węglowych oraz nanorurkach węglowych z cieczą jonową.



Schemat 68. Immobilizacja kompleksu **Ru(5)** na MWCNT oraz IL-MWCNT.

W kolbie o pojemności 100 ml umieszczono 500 mg wybranego nośnika (MWCNT/IL-MWCNT), 200 mg kompleksu Ru(5) (0,031 mmol) oraz 35 ml toluenu. Reakcję prowadzono w atmosferze azotu, w temp. pokojowej, przez 24 godziny zapewniając ciągłe mieszanie. Następnie mieszaninę przesączono. Osad przemyto acetonem oraz dichlorometanem, po czym suszono w eksykatorze próżniowym nad P₄O₁₀ przez 2 dni.

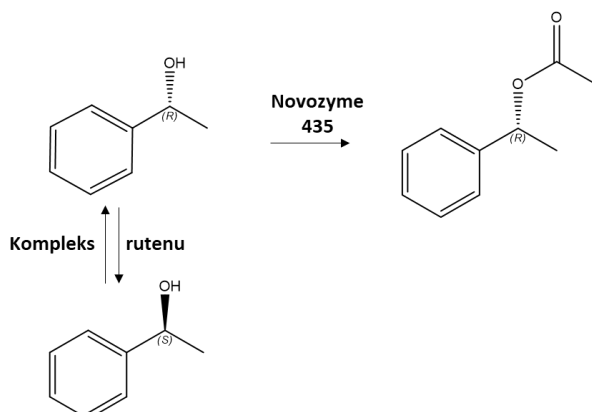
8.18. Test racemizacyjny



Schemat 69. Reakcja racemizacji.

Do fiolki o pojemności 2 ml wprowadzono 0,01 mmol kompleksu rutenu, 0,027 mmol *t*BuOK, 0,25 mmol chiralnego alkoholu oraz 1 ml toluenu. Fiolkę zamknięto pod azotem. Reakcję prowadzono w temperaturze 25 °C przy ciągłym mieszaniu przez 48 godzin. Postęp reakcji monitorowano za pomocą GC.

8.19. Procedura DKR



Schemat 70. DKR 1-fenyletanolu.

Do fiolki o pojemności 2 ml, wprowadzono 0,01 mmol kompleksu rutenu 5, 0,047 mmol K_3PO_4 , 1 ml toluenu. Następnie dodano jeszcze 0,25 mmol 1-fenyletanolu i 0,175 mmol [BMIM][NTf₂]. Fiolkę zamknięto pod azotem. Kompleks aktywowano przez 18 godzin w temperaturze 25 °C na mieszadle magnetycznym. Po tym czasie wprowadzono 0,75 mmol octanu izopropenylu i 2,5 mg Novozyme® 435. Mieszaninę przedmuchano azotem. Reakcję prowadzono w temperaturze 25 °C przy ciągłym mieszaniu przez 6 do 24 godzin. Postęp reakcji monitorowano za pomocą GC.

8.20. Recykl DKR

Po zakończeniu procesu DKR oddzielono fazę IL od toluenu. Do fazy IL dodano nową porcję alkoholu (0,25 mmol), octanu izopropenylu (0,75 mmol) i toluenu (1 ml). Rozpoczęto nowy cykl DKR. Reakcję prowadzono przez 6 do 24 godzin monitorując jej przebieg za pomocą GC.

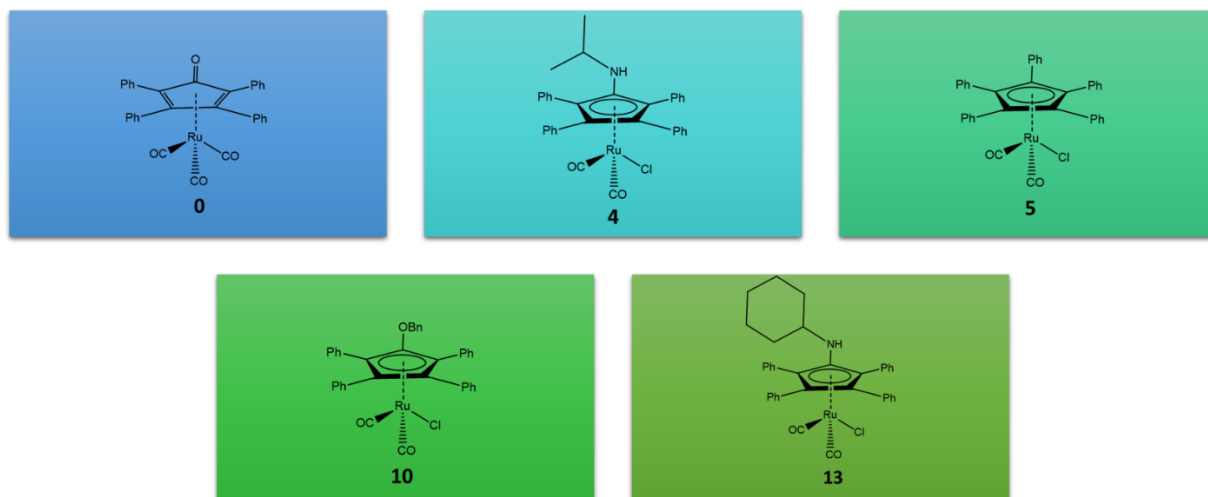
9. Wnioski końcowe

Hipoteza badawcza niniejszej pracy jest oparta na założeniu, iż nowoczesne nośniki mogą być dobrym medium do osadzenia układu katalitycznego wykazującego aktywność w procesach tworzących wybrane produkty chiralne. Dlatego też celem, do którego dążyłam przeprowadzając opisane powyżej badania było stworzenie heterogenicznego układu katalitycznego, możliwego do zastosowania w DKR. Cały proces badawczy składał się z kilku bardzo ważnych etapów: syntezy kompleksów rutenu, procesów immobilizacji oraz próby utworzenia układu heterogenicznego, przeprowadzenia procesu DKR, recyklu - ponownego użycia opracowanego systemu [Rysunek 57]. Z uwagi na opisane w literaturze bardzo dobre właściwości katalityczne kompleksów rutenu w reakcji racemizacji alkoholi drugorzędowych, skupiłam się na syntezie wybranych związków oraz zbadaniu ich aktywności katalitycznej. Kolejnym istotnym etapem była immobilizacja wybranych kompleksów na nośnikach krzemionkowych i węglowych, charakterystyka uzyskanych produktów oraz przetestowanie aktywności katalitycznej i możliwości zastosowania w DKR. Napotykanne trudności w pracy z immobilizowanymi kompleksami skłoniły mnie do zmiany podejścia i opracowania heterogenicznego układu katalitycznego wykorzystującego związek rutenu, dającego możliwość przeprowadzenia procesu DKR i jego ponownego zastosowania w reakcji.



Rysunek 57. Ilustracja przeprowadzonego procesu badawczego.

W ramach badań nad katalityczną racemizacją w DKR zsyntezowałam pięć kompleksów rutenu [Rysunek 58]. W większości przypadków syntezy te były poprzedzone reakcjami otrzymywania odpowiednich ligandów.



Rysunek 58. Otrzymane kompleksy rutenu.

Wszystkie kompleksy zostały przetestowane pod względem ich aktywności w reakcji racemizacji alkoholi drugorzędowych. Syntezowane przeze mnie kompleksy **Ru(5)** i **Ru(10)** zostały wykorzystane w DKR wraz z immobilizowaną na **MCF** lipazą, które to badania ukazały się w ramach publikacji naukowej¹⁸⁹. Biorąc pod uwagę kryteria takie jak: warunki syntezy, wydajność oraz aktywność katalityczną wybrałam dwa, moim zdaniem najlepsze kompleksy (kompleks **Ru(5)**, kompleks **Ru(10)**) w celu ich immobilizacji. W pierwszej kolejności opracowywałam procedurę immobilizacji kompleksów na nośnikach krzemionkowych **MCF** oraz **SBA-15**. W przypadku **MCF** zarówno kowalencyjnie zaimmobilizowany kompleks **Ru(10)**, jak i niekowalencyjnie immobilizowany kompleks 5 zachowały aktywność katalityczną w reakcji racemizacji. Ponadto otrzymany heterogeniczny katalizator **Ru(10)-CMBC-am1-MCF** nadawał się do kilkukrotnego użycia. Analogiczne procedury immobilizacji nie sprawdziły się w przypadku nośnika **SBA**. Praca z taką strukturą krzemionki wymaga moim zdaniem innego podejścia w funkcjonalizacji i immobilizacji katalizatora. Porównanie aktywności heterogenicznych katalizatorów racemizacji osadzonych na nośnikach **MCF** i **SBA** zostało przeze mnie opisane i opublikowane¹⁹⁰.

Natomiast sam sposób otrzymywania immobilizowanego kompleksu 10 otrzymał patent¹⁹⁸, którego jestem współtwórcą. Widząc spory potencjał w możliwości niekowalencyjnej immobilizacji kompleksu **Ru(5)** podjęłam poszukiwania bardziej odpowiedniego dla tego kompleksu nośnika. Najlepszym wyborem wydawały się **MWCNT** i prawdopodobieństwo połączenia za pomocą oddziaływań π -stacking między kompleksem rutenu a nanorurką. Równolegle prowadziłam badania w wariacie z modyfikowanymi cieczą jonową **MWCNT**. Oba te rozwiązania pozwoliły na niekowalencyjną immobilizację kompleksu **Ru(5)**, bez znaczącego spadku aktywności katalizatora. Zarówno rodzaj oddziaływania, jak i modyfikacje nośnika za pomocą **IL** okazały się niewystarczające, by mieć możliwość wielokrotnego użycia utworzonego katalizatora heterogenicznego. Jednak uzyskane wyniki dały pewien bodziec do zbadania wpływu na **IL** na aktywność kompleksów rutenu. Pozytywny wpływ **IL** na katalizatory rutenowe potwierdzony w wielu eksperymentach skłonił mnie do opracowania heterogenicznego układu katalitycznego. Układ ten składał się z dwóch faz: **IL** oraz rozpuszczalnika – toluenu. Faza **IL** wraz z kompleksem **Ru(5)** oraz enzymem jest możliwa do kilkukrotnego wykorzystania w DKR, dając bardzo pozytywne wyniki. Prace nad immobilizacją kompleksu **Ru(5)** na **MWCNT** z udziałem i bez udziału **IL**, a także opracowanie heterogenicznego układu katalitycznego również stały się przedmiotem publikacji¹⁹⁹.

Wykonane przeze mnie badania odkryły nowe możliwości pracy z katalizatorami rutenowymi w zakresie katalizy procesu DKR. Nie wyczerpały one tematu immobilizacji kompleksów rutenu, lecz poszerzyły nieco horyzont w zastosowaniu tych związków. Przeprowadzone analizy, na których oparłam się tworząc charakterystykę zarówno kompleksów natywnych, jak i katalizatorów heterogenicznych dostarczyły nowych, jakże potrzebnych do celów naukowych informacji. Myślę, że postawione w mojej pracy doktorskiej cele zostały zrealizowane.

10. Bibliografia

- (1) Latinwo, F.; Stillinger, F. H.; Debenedetti, P. G. Molecular Model for Chirality Phenomena. *J. Chem. Phys.* **2016**, *145*. <https://doi.org/10.1063/1.4964678>.
- (2) Meyers, R. A.; Robert A. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*; Wiley-VCH, Verlag, **2004**. ISBN: 9783527306503.
- (3) Inaki, M.; Liu, J.; Matsuno, K. Cell Chirality: Its Origin and Roles in Left-Right Asymmetric Development. *Phil. Trans. R. Soc. B* **2016**, *371*, 1-9. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0403>.
- (4) Martín-Matute, B.; Bäckvall, J.-E. Dynamic Kinetic Resolution Catalyzed by Enzymes and Metals. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.01.724>.
- (5) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. Practical Considerations in Kinetic Resolution Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5–26. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1615-4169\(20010129\)343:1<5::AID-ADSC5>3.0.CO;2-I](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1615-4169(20010129)343:1<5::AID-ADSC5>3.0.CO;2-I).
- (6) Wistuba, D.; Schurig, V. Enantiomer Separation of Chiral Pharmaceuticals by Capillary Electrochromatography. *J. Chromatogr. A* **2000**, *875*, 255–276. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)00066-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)00066-2).
- (7) Ahmed, M.; Kelly, T.; Ghanem, A. Applications of Enzymatic and Non-Enzymatic Methods to Access Enantiomerically Pure Compounds Using Kinetic Resolution and Racemization. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6781–6802. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.05.049>.
- (8) Mangold, M.; Huskova, N.; Gänsch, J.; Seidel-Morgenstern, A. Linear Analysis of a Continuous Crystallization Process for Enantiomer Separation. *Processes* **2020**, *8*, 1–16. <https://doi.org/10.3390/pr8111337>.
- (9) Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. Strategies for the Enantioselective Synthesis of Spirooxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165–5181. <https://doi.org/10.1039/c2ob25184a>.
- (10) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Koschker, P.; Ellerbrock, P. Development of the Enantioselective Addition of Ethyl Diazoacetate to Aldehydes: Asymmetric Synthesis of 1,2-Diols. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2075–2084. <https://doi.org/10.1021/ja206995s>.
- (11) Johnson, N. B.; Lennon, I. C.; Moran, P. H.; Ramsden, J. A. Industrial-Scale Synthesis and Applications of Asymmetric Hydrogenation Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1291-1299. <https://doi.org/10.1021/ar700114k>.
- (12) Trost B. M. Asymmetric Catalysis: An Enabling Science. *PNAS* **2004**, *101*, 5348–5355. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401811101>.
- (13) Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. <https://doi.org/10.1002/anie.200400650>.

- (14) Breuer, M.; Ditrach, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. Industrial Methods for the Production of Optically Active Intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824. <https://doi.org/10.1002/anie.200300599>.
- (15) Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. Kinetic Resolution Strategies Using Non-Enzymatic Catalysts. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1407–1446. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(03\)00209-X](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(03)00209-X).
- (16) Kim Mahn-Joo; Ahn Yangsoo; Park Jaiwook. Dynamic Kinetic Resolutions and Asymmetric Transformations by Enzymes Coupled with Metal Catalysis. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 578–687. [https://doi.org/10.1016/s0958-1669\(02\)00347-6](https://doi.org/10.1016/s0958-1669(02)00347-6).
- (17) Choi, W. J. Biotechnological Production of Enantiopure Epoxides by Enzymatic Kinetic Resolution. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *84*, 239–247. <https://doi.org/10.1007/s00253-009-2110-9>.
- (18) Warner, M. C.; Bäckvall, J.-E. Mechanistic Aspects on Cyclopentadienylruthenium Complexes in Catalytic Racemization of Alcohols. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2545–2555. <https://doi.org/10.1021/ar400038g>.
- (19) Ahn, Y.; Ko, S. B.; Kim, M. J.; Park, J. Racemization Catalysts for the Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols and Amines. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 647–658. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.09.009>.
- (20) Bentley, R.; Jones, J. B.; Beck, J. F.; Sih, C. J.; Perlman, D.; Greenstein, J. P.; Winitz, M.; Krisch, K. Quantitative Analyses of Biochemical Kinetic Resolutions of Enantiomers. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294–7299. <https://doi.org/10.1021/ja00389a064>.
- (21) Verho, O.; Bäckvall, J.-E. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution: A Powerful Tool for the Preparation of Enantiomerically Pure Alcohols and Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996–4009. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b01031>.
- (22) Chen, C.-S.; Sih, C. J. General Aspects and Optimization of Enantioselective Biocatalysis in Organic Solvents: The Use of Lipases New Synthetic Methods [76]. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 695–707. <https://doi.org/10.1002/anie.198906951>.
- (23) Allen, J. V.; Williams, J. M. J. Dynamic Kinetic Resolution with Enzyme and Palladium Combinations. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859–1862. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00136-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00136-0).
- (24) Choi, Y. K.; Suh, J. H.; Lee, D.; Lim, I. T.; Jung, J. Y.; Kim, M. J. Dynamic Kinetic Resolution of Acyclic Allylic Acetates Using Lipase and Palladium. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8423–8424. <https://doi.org/10.1021/jo990956w>.
- (25) Akai, S.; Tanimoto, K.; Kanao, Y.; Egi, M.; Yamamoto, T.; Kita, Y. A Dynamic Kinetic Resolution of Allyl Alcohols by the Combined Use of Lipases and [VO(OSiPh₃)₃]. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2592–2595. <https://doi.org/10.1002/anie.200503765>.
- (26) Martín-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Kaynak, F. B.; Bäckvall, J.-E. Combined Ruthenium(II) and Lipase Catalysis for Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. Insight into the Racemization Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817–8825. <https://doi.org/10.1021/ja051576x>.

- (27) Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. M. J.; Harris, W. Catalytic Racemisation of Alcohols: Applications to Enzymatic Resolution Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623–7626. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01677-2](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01677-2).
- (28) Larsson A. L.; Persson A. B.; Bäckvall, J.-E. Enzymatic Resolution of Alcohols Coupled with Ruthenium-Catalyzed Racemization of the Substrate Alcohols. *Angew. Chem.* **1997**, *36*, 1211–1212. <https://doi.org/10.1002/anie.199712111>.
- (29) Pàmies, O.; Bäckvall J.-E. Studies on the Mechanism of Metal-Catalyzed Hydrogen Transfer from Alcohols to Ketones. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052–5058. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20011203\)7:23<5052::AID-CHEM5052>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20011203)7:23<5052::AID-CHEM5052>3.0.CO;2-Z).
- (30) Heerwein, H.; Schmidt, R. Ein Neues Verfahren Zur Reduktion von Aldehyden Und Ketonen. *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 221–238. <https://doi.org/10.1002/jlac.19254440112>.
- (31) C. F. de Graauw C. F. de; Peters, J. A.; Bekkum, H. v; Huskens J. Meerwein-Ponndorf-Verley Reductions and Oppenauer Oxidations: An Integrated Approach. *Synthesis* **1994**, *10*, 1007–1017. <https://doi.org/10.1055/s-1994-25625>.
- (32) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. Stereoselective Organic Synthesis via Dynamic Kinetic Resolution. *BCSJ* **1995**, *68*, 36–55. <https://doi.org/10.1246/bcsj.68.36>.
- (33) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. Ruthenium-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599–2660. <https://doi.org/10.1021/cr9403695>.
- (34) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. Dynamic Kinetic Resolution of β -Azido Alcohols. An Efficient Route to Chiral Aziridines and β -Amino Alcohols. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4022–4025. <https://doi.org/10.1021/jo015579d>.
- (35) Kraus, G. A.; Zhang, N.; Verkade, J. G.; Nagarajan, M.; Kisanga, P. B. Deprotonation of Benzylic Ethers Using a Hindered Phosphazene Base. A Synthesis of Benzofurans from Ortho-Substituted Benzaldehydes. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2409–2410. <https://doi.org/10.1021/ol0000758>.
- (36) Okano, K.; Murata, K.; Ikariya, T. Stereoselective Synthesis of Optically Active Pyridyl Alcohols via Asymmetric Transfer Hydrogenation of Pyridyl Ketones. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9277–9280. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01695-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01695-6).
- (37) Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. Ruthenium-Catalyzed Regioselective α -Alkylation of Ketones with Primary Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7987–7989. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01625-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01625-8).
- (38) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, New York, **1994**. ISBN:9780471572671.
- (39) Noyori R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020617\)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020617)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4).
- (40) Menashe, N.; Shvo, Y. Catalytic Disproportionation of Aldehydes with Ruthenium. *Organometallics* **1991**, *10*, 3885–3891. <https://doi.org/10.1021/om00057a019>.

- (41) Verzijl, G. K. M.; de Vries, J. G.; Broxterman, Q. G. Process for the preparation of enantiomerically enriched esters and alcohols, WO2001090396A1, **2001**.
- (42) Edin, M.; Bäckvall, J.-E. On the Mechanism of the Unexpected Facile Formation of Meso-Diacetate Products in Enzymatic Acetylation of Alkanediols. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2216–2222. <https://doi.org/10.1021/jo026652i>.
- (43) Riermeier, T. H.; Gross, P.; Monsees, A.; Hoff, M.; Trauthwein, H. Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with a Readily Available Ruthenium-Based Racemization Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3403–3406. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.074>.
- (44) Stecher, H.; Faber, K.; Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M.; Stürmer, R.; Bäckvall, J. E.; Gatti, R.; Schink, H. E.; Gatti, R. G. P.; Larsson, A. L. E.; Persson, B. A.; Larsson, A. L.; Leray, M.; Huerta, F. F. Dynamic Kinetic Resolution of R-Hydroxy Acid Esters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *68*, 1037–1040. <https://doi.org/10.1021/ol000014>.
- (45) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. Efficient Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution and Dynamic Kinetic Resolution of *b*-Hydroxy Nitriles. A Route to Useful Precursors for *c*-Amino Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 726–731. [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200108\)343:6/7<726::AID-ADSC726>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200108)343:6/7<726::AID-ADSC726>3.0.CO;2-E).
- (46) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of β -Halo Alcohols. An Efficient Route to Chiral Epoxides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9006–9010. <https://doi.org/10.1021/jo026157m>.
- (47) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. An Efficient Route to Chiral α - and β -Hydroxyalkanephosphonates. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4815–4818. <https://doi.org/10.1021/jo026888m>.
- (48) Verzijl, G. K. M.; de Vries, J. G.; Broxterman, Q. B. Removal of the Acyl Donor Residue Allows the Use of Simple Alkyl Esters as Acyl Donors for the Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1603–1610. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.02.028>.
- (49) Koh, J. H.; Jung, H. M.; Kim, M.-J.; Park, J. Enzymatic Resolution of Secondary Alcohols Coupled with Ruthenium-Catalyzed Racemization without Hydrogen Mediator. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6281–6284. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01237-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01237-X).
- (50) Lee, D.; Huh, E. A.; Kim, M. J.; Jung, H. M.; Koh, J. H.; Park, J. Dynamic Kinetic Resolution of Allylic Alcohols Mediated by Ruthenium- and Lipase-Based Catalysts. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2377–2379. <https://doi.org/10.1021/ol006159y>.
- (51) Kim, M. J.; Hyun, M. K.; Kim, D.; Ahn, Y.; Park, J. Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols by Enzyme-Metal Combinations in Ionic Liquid. *Green Chem.* **2004**, *6*, 471–474. <https://doi.org/10.1039/b405651e>.
- (52) Choi, J. H.; Choi, Y. K.; Kim, Y. H.; Park, E. S.; Kim, E. J.; Kim, M. J.; Park, J. Aminocyclopentadienyl Ruthenium Complexes as Racemization Catalysts for Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols at Ambient Temperature. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972–1977. <https://doi.org/10.1021/jo0355799>.

- (53) Ho Choi, J.; Hwan Kim, Y.; Hyun Nam, S.; Tae Shin, S.; Kim, M.-J.; Park, J.; Berks, B. C.; Ferguson, S. J.; B Moir, J. W.; Richardson, D. J.; G Johnson, B. F.; Savory, C. J.; Segal, J. A.; Walter, R. H.; Ugo, R.; Bhaduri, S.; Khair, A.; Pickard, A.; Chem, J.; Ghatak, I.; P Mingos, D. M.; Park, J.; Kim, M.; Choi, J. H.; Kim, Y. H.; Nam, S. H.; Shin, S. T. Aminocyclopentadienyl Ruthenium Chloride: Catalytic Racemization and Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols at Ambient Temperature. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, *41*, 972. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020703\)41:13<2373::AID-ANIE2373>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020703)41:13<2373::AID-ANIE2373>3.0.CO;2-7).
- (54) Csjernyik, G.; Bogár, K.; Bäckvall, J. E. New Efficient Ruthenium Catalysts for Racemization of Alcohols at Room Temperature. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6799–6802. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.07.013>.
- (55) Kim, M. J.; Chung, Y. il; Choi, Y. K.; Lee, H. K.; Kim, D.; Park, J. (S)-Selective Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols by the Combination of Subtilisin and an Aminocyclopentadienylruthenium Complex as the Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11494–11495. <https://doi.org/10.1021/ja036766r>.
- (56) Martín-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. Highly Compatible Metal and Enzyme Catalysts for Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols at Ambient Temperature. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6697–6701. <https://doi.org/10.1002/ange.200461416>.
- (57) Guari, Y.; Sabo-Etienne, S.; Chaudret, B. Catalytic Formation of Carbon-Carbon Bonds by Activation of Carbon-Hydrogen Bonds. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, *1999*, 1047–1055. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0682\(199907\)1999:7<1047::AID-EJIC1047>3.0.CO;2-B](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0682(199907)1999:7<1047::AID-EJIC1047>3.0.CO;2-B).
- (58) Ko, S. B.; Baburaj, B.; Kim, M. J.; Park, J. Air-Stable Racemization Catalysts for the Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6860–6864. <https://doi.org/10.1021/jo071065o>.
- (59) Mavrynsky, D.; Kanerva, L. T.; Sillanpää, R.; Leino, R. Improved Synthesis of Bn5CpRu(CO)2Cl and Its Application as Racemization Catalyst in Preparative-Scale Metalloenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of 1-Phenylethanol. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 479–487. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-10-09-05>.
- (60) Päiviö, M.; Mavrynsky, D.; Leino, R.; Kanerva, L. T. Dynamic Kinetic Resolution of a Wide Range of Secondary Alcohols: Cooperation of Dicarboxylchlorido(Pentabenzylcyclopentadienyl)Ruthenium and CAL-B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *8*, 1452–1457. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001703>.
- (61) Mavrynsky, D.; Päiviö, M.; Lundell, K.; Sillanpää, R.; Kanerva, L. T.; Leino, R. Dicarboxylchloro(Pentabenzylcyclopentadienyl)Ruthenium as Racemization Catalyst in the Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *9*, 1317–1320. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200801248>.
- (62) Lee, J. H.; Kim, N.; Kim, M. J.; Park, J. Substituent Effect on Catalytic Activities of [η -5-Ar-4C-4COC(=O)Ar]Ru(CO)2Cl in Racemization and DKR of Secondary Alcohols. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 354–359. <https://doi.org/10.1002/cctc.201000304>.

- (63) Kim, C.; Lee, J.; Cho, J.; Oh, Y.; Choi, Y. K.; Choi, E.; Park, J.; Kim, M. J. Kinetic and Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with Ionic-Surfactant-Coated Burkholderia Cepacia Lipase: Substrate Scope and Enantioselectivity. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2571–2578. <https://doi.org/10.1021/jo3027627>.
- (64) Xi, Q.; Zhang, W.; Zhang, X. (H5-Triphenylindenyl)Ru(CO)2Cl: A New Ruthenium Catalyst for the Highly Efficient Racemization of Chiral 1-Phenylethanol at Room Temperature. *Synlett* **2006**, *6*, 945–947. <https://doi.org/10.1055/s-2006-939038>.
- (65) Kim, N.; Ko, S. B.; Min, S. K.; Kim, M. J.; Park, J. Air-Stable Racemization Catalyst for Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols at Room Temperature. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4523–4526. <https://doi.org/10.1021/ol051889x>.
- (66) van Nispen, S. F. G. M.; van Buijtenen, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Meuldijk, J.; Hulshof, L. A. Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with a Novel Tetrafluorosuccinato Ruthenium Complex. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2299–2305. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.08.003>.
- (67) Gatti, R. G. P.; Larsson, A. L. E.; Bäckvall, J.-E. Palladium-Catalysed Enantiodivergent Synthesis of Cis-and Trans-4-Aminocyclohex-2-Enols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 577–584. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/A600779A>.
- (68) Chabardes P.; Kuntz E.; Varagnat J. Use of oxo-metallic derivatives in isomerisation: Reactions of unsaturated alcohols. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1775–1783. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(77\)84059-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(77)84059-3).
- (69) Berkessel, A.; Sebastian-Ibarz, M. L.; Müller, T. N. Lipase/Aluminum-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. *Angew. Chem. Int. J. Ed.* **2006**, *45*, 6567–6570. <https://doi.org/10.1002/anie.200600379>.
- (70) Noyori, R.; Hashiguchi, S. Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/ar9502341>.
- (71) Sato, Y.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols by a Chemoenzymatic System Using Bifunctional Iridium Complexes with C–N Chelate Amido Ligands. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 3635–3637. <https://doi.org/10.1039/c2cc30333g>.
- (72) Dijkman, A.; Elzinga, J. M.; Li, Y.-X.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. Efficient Ruthenium-Catalyzed Racemization of Secondary Alcohols: Application to Dynamic Kinetic Resolution. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**; *13*, 879–884. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00187-8).
- (73) Jerphagnon, T.; Haak, R.; Berthiol, F.; Gayet, A. J. A.; Ritleng, V.; Holuigue, A.; Pannetier, N.; Pfeffer, M.; Voelklin, A.; Lefort, L.; Verzijl, G.; Tarabiono, C.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; De Vries, J. G. Ruthenacycles and Iridacycles as Catalysts for Asymmetric Transfer Hydrogenation and Racemisation. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 10021008. <https://doi.org/10.1007/s11244-010-9569-6>.

- (74) Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Synthesis and Reactivities of Cp*Ir Amide and Hydride Complexes Bearing C - N Chelate Ligands. *Organometallics* **2008**, *27*, 2795-2802. <https://doi.org/10.1021/om800124f>.
- (75) Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Aerobic Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols with Chiral Bifunctional Amido Complexes. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2481–2483. <https://doi.org/10.1002/ange.200705875>.
- (76) Choi, Y. K.; Suh, J. H.; Lee, D.; Lim, I. T.; Jung, J. Y.; Kim, M. J. Dynamic Kinetic Resolution of Acyclic Allylic Acetates Using Lipase and Palladium. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8423-8424. <https://doi.org/10.1021/jo990956w>.
- (77) Akai, S. Dynamic Kinetic Resolution of Racemic Allylic Alcohols via Hydrolasemetal Combo Catalysis: An Effective Method for the Synthesis of Optically Active Compounds. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 746–754. <https://doi.org/10.1246/cl.140223>.
- (78) Reetz, M. T.; Schimossek, K. Lipase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Amines: Use of Palladium as the Racemization Catalyst. *Chimia* **1996**, *50*, 668–669. <https://doi.org/10.2533/chimia.1996.668>
- (79) Parvulescu, A. N.; Jacobs, P. A.; de Vos, D. E. Palladium Catalysts on Alkaline-Earth Supports for Racemization and Dynamic Kinetic Resolution of Benzylic Amines. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2034–2043. <https://doi.org/10.1002/chem.200600899>.
- (80) Parvulescu, A.; de Vos, D.; Jacobs, P. Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Amines with Pd on Alkaline Earth Salts and a Lipase. *Chem. Comm.* **2005**, *42*, 5307-5309. <https://doi.org/10.1039/b509747a>.
- (81) Kim, N.; Kwon, M. S.; Park, C. M.; Park, J. One-Pot Synthesis of Recyclable Palladium Catalysts for Hydrogenations and Carbon-Carbon Coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7057–7059. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.07.126>.
- (82) Min, S. K.; Kim, N.; Cheon, M. P.; Jae, S. L.; Kyung, Y. K.; Park, J. Palladium Nanoparticles Entrapped in Aluminum Hydroxide: Dual Catalyst for Alkene Hydrogenation and Aerobic Alcohol Oxidation. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1077–1079. <https://doi.org/10.1021/ol047381w>.
- (83) Choi, Y. K.; Kim, M. J.; Ahn, Y.; Kim, M. J. Lipase/Palladium-Catalyzed Asymmetric Transformations of Ketoximes to Optically Active Amines. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4099–4101. <https://doi.org/10.1021/ol0168622>.
- (84) Kim, W. H.; Park, I. S.; Park, J. Acceptor-Free Alcohol Dehydrogenation by Recyclable Ruthenium Catalyst. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2543–2545. <https://doi.org/10.1021/ol060750z>.
- (85) Kwon, M. S.; Kim, N.; Seo, S. H.; Park, I. S.; Cheedra, R. K.; Park, J. Recyclable Palladium Catalyst for Highly Selective α Alkylation of Ketones with Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6913–6915. <https://doi.org/10.1002/anie.200502422>.
- (86) Kim, M. J.; Kim, W. H.; Han, K.; Yoon, K. C.; Park, J. Dynamic Kinetic Resolution of Primary Amines with a Recyclable Pd Nanocatalyst for Racemization. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1157-1159. <https://doi.org/10.1021/ol070130d>.
- (87) Pàmies, O.; E, A. H.; M Samec, J. S.; Hermanns, N.; Bäckvall, J.-E. An Efficient and Mild Ruthenium-Catalyzed Racemization of Amines: Application to the Synthesis of

- Enantiomerically Pure Amines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4699–4702. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00817-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00817-1).
- (88) Paetzold, J.; Bäckvall, J.-E. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Primary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17620–17621. <https://doi.org/10.1021/ja056306t>.
- (89) Choi, Y. K.; Kim, Y.; Han, K.; Park, J.; Kim, M. J. Synthesis of Optically Active Amino Acid Derivatives via Dynamic Kinetic Resolution. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9543–9545. <https://doi.org/10.1021/jo902034x>.
- (90) D'Arrigo, P.; Cerioli, L.; Servi, S.; Viani, F.; Tessaro, D. Synergy between Catalysts: Enzymes and Bases. DKR of Non-Natural Amino Acids Derivatives. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1606–1616. <https://doi.org/10.1039/c2cy20106b>.
- (91) Sheldon, R. A.; van Pelt, S. Enzyme Immobilisation in Biocatalysis: Why, What and How. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6223–6235. <https://doi.org/10.1039/c3cs60075k>.
- (92) Woodley, J. M.; Breuer, M.; Mink, D. A Future Perspective on the Role of Industrial Biotechnology for Chemicals Production. *Chem. Eng. Res. Des.* **2013**, *91*, 2029–2036. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2013.06.023>.
- (93) Helmchen, G. *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. ISBN: 3527314733.
- (94) Verho, O.; Bäckvall, J.-E. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution: A Powerful Tool for the Preparation of Enantiomerically Pure Alcohols and Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996–4009. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b01031>.
- (95) Sheldon, R. A. Cross-Linked Enzyme Aggregates as Industrial Biocatalysts. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 213–223. <https://doi.org/10.1021/op100289f>.
- (96) Talekar, S.; Joshi, A.; Joshi, G.; Kamat, P.; Haripurkar, R.; Kambale, S. Parameters in Preparation and Characterization of Cross Linked Enzyme Aggregates (CLEAs). *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12485–12511. <https://doi.org/10.1039/c3ra40818c>.
- (97) Hobbs, H. R.; Kondor, B.; Stephenson, P.; Sheldon, R. A.; Thomas, N. R.; Poliakoff, M. Continuous Kinetic Resolution Catalysed by Cross-Linked Enzyme Aggregates, 'CLEAs', in Supercritical CO₂. *Green Chem.* **2006**, *8*, 816–821. <https://doi.org/10.1039/b604738f>.
- (98) Arosio, D.; Caligiuri, A.; D'Arrigo, P.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Rossi, C.; Saraceno, C.; Servi, S.; Tessaro, D. Chemo-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Amino Acid Thioesters. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1345–1348. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700050>.
- (99) Ferraboschi, P.; Mieri, M. de; Galimberti, F. Chemo-Enzymatic Approach to the Synthesis of the Antithrombotic Clopidogrel. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2136–2141. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.06.040>.
- (100) Kim, H.; Choi, Y. K.; Lee, J.; Lee, E.; Park, J.; Kim, M. J. Ionic-Surfactant-Coated Burkholderia Cepacia Lipase as a Highly Active and Enantioselective Catalyst for the Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. *Angew Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10944–10948. <https://doi.org/10.1002/anie.201104141>.

- (101) Frushicheva, M. P.; Mills, M. J. L.; Schopf, P.; Singh, M. K.; Prasad, R. B.; Warshel, A. Computer Aided Enzyme Design and Catalytic Concepts. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *21*, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.03.022>.
- (102) Strohmeier, G. A.; Pichler, H.; May, O.; Gruber-Khadjawi, M. Application of Designed Enzymes in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4141–4164. <https://doi.org/10.1021/cr100386u>.
- (103) Schoffers, E.; Golebiowski, A.; Johnson, C. R. Enantioselective Synthesis Through Enzymatic Asymmetrization. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769–3826. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(95\)01021-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(95)01021-1).
- (104) Ghanem, A. Trends in Lipase-Catalyzed Asymmetric Access to Enantiomerically Pure/Enriched Compounds. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1721–1754. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.110>.
- (105) Rebolledo, F.; Gonzalez-Sabin Javier; Gotor, V. *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*. JohnWiley & Sons, Hoboken, **2013**. ISBN: 9781118596784. <https://doi.org/10.1002/9781118596784.ssd057>.
- (106) Choi, W. J.; Lee, K. Y.; Kang, S. H.; Lee, S. B. Biocatalytic Enantioconvergent Separation of Racemic Mandelic Acid. *Sep. Purif. Technol.* **2007**, *53*, 178–182. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2006.06.024>.
- (107) Ebbers, E. J.; Ariaans, G. J. A.; Houbiers, J. P. M.; Bruggink, A.; Zwanenburg, B. Controlled Racemization of Optically Active Organic Compounds: Prospects for Asymmetric Transformation. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417–9476. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00324-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00324-4).
- (108) IUPAC-IUB Comm. on Biochem. Nomenclature. IUPAC Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Section E. Fundamental Stereochemistry. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2849–2867. <https://doi.org/10.1021/jo00834a001>.
- (109) Pálovics, E.; Madarász, J.; Pokol, G.; Fogassy, E.; Bánhegyi, D. F. Economic Separations of Organic Acidic or Basic Enantiomeric Mixtures—A Protocol Suggestion. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 1-23. <https://doi.org/10.3390/ijms24010846>.
- (110) Ward, R. S. Dynamic Kinetic Resolution. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1475–1490. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00179-S](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00179-S).
- (111) Schurig, V.; Nowotny, H.-P. Gas Chromatographic Separation of Enantiomers on Cyclodextrin Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 939–957. <https://doi.org/10.1002/anie.199009393>.
- (112) Patel, D. C.; Wahab, M. F.; Armstrong, D. W.; Breitbach, Z. S. Advances in High-Throughput and High-Efficiency Chiral Liquid Chromatographic Separations. *J. Chromatogr. A* **2016**, *1467*, 2–18. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.07.040>.
- (113) Swansburg, S.; Buncel, E.; Lemieux, R. P. Thermal Racemization of Substituted Indolinobenzospiropyrans: Evidence of Competing Polar and Nonpolar Mechanisms. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6594–6600. <https://doi.org/10.1021/ja0001613>.

- (114) Patel, D. C.; Woods, R. M.; Breitbach, Z. S.; Berthod, A.; Armstrong, D. W. Thermal Racemization of Biaryl Atropisomers. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 1557–1561. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.09.006>.
- (115) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. The Thermal Racemization of Allylic Sulfoxides and the Interconversion of Allylic Sulfoxides and Sulfenates. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869–4876. <https://doi.org/10.1021/ja01020a021>.
- (116) Yuchun, X.; Huizhou, L.; Jiayong, C. Kinetics of Base Catalyzed Racemization of Ibuprofen Enantiomers. *Int. J. Pharm.* **2000**, *196*, 21-26. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00438-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00438-X).
- (117) Cram D. J.; Roitman J. N. Electrophilic Substitution at Saturated Carbon. XLV. Dissection of Mechanisms of Base-Catalyzed Hydrogen-Deuterium Exchange of Carbon Acids into Inversion, Isoinversion, and Racemization Pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2225-2231. <https://doi.org/10.1021/ja00738a022>.
- (118) Boyce, G. R.; Musolino, S. F.; Yang, J.; Smith, A. D.; Taylor, J. E. Arylboronic Acid-Catalyzed Racemization of Secondary and Tertiary Alcohols. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 13367–13374. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01602>.
- (119) Frank, H.; Woiwode, W.; Nicholson, G.; Bayer, E.; Frank, H.; Woiwode, W.; Nicholson, G.; Bayer, E.; Helmut Zahn zum, H.; gewidmet, G. Determination of the Rate of Acidic Catalyzed Racemization of Protein Amino Acids. *Liebigs Ann. Chem* **1981**, *1981*, 354-365. <https://doi.org/10.1002/jlac.198119810303>.
- (120) Suzuki, T.; Wada, K.; Ishigaki, Y.; Yoshimoto, Y.; Ohta, E.; Kawai, H.; Fujiwara, K. Drastic Change in Racemization Barrier upon Redox Reactions: Novel Chiral-Memory Units Based on Dynamic Redox Systems. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 4100–4102. <https://doi.org/10.1039/c0cc00026d>.
- (121) Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Aerobic Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols with Chiral Bifunctional Amido Complexes. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2481–2483. <https://doi.org/10.1002/ange.200705875>.
- (122) Seliger, J.; Oestreich, M. Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols by Enantioselective Silylation Enabled by Two Orthogonal Transition-Metal Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 247–251. <https://doi.org/10.1002/anie.202010484>.
- (123) Musa, M. M.; Hollmann, F.; Mutti, F. G. Synthesis of Enantiomerically Pure Alcohols and Amines: Via Biocatalytic Deracemisation Methods. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 5487-5503. <https://doi.org/10.1039/c9cy01539f>.
- (124) Xu, S.; Wang, M.; Feng, B.; Han, X.; Lan, Z.; Gu, H.; Li, H.; Li, H. Dynamic Kinetic Resolution of Amines by Using Palladium Nanoparticles Confined inside the Cages of Amine-Modified MIL-101 and Lipase. *J. Catal.* **2018**, *363*, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2018.04.006>.
- (125) Schnell, B.; Faber, K.; Kroutil, W. Enzymatic Racemisation and Its Application to Synthetic Biotransformations. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 653–666. <https://doi.org/10.1002/adsc.200303009>.

- (126) Adams, E. Catalytic aspects of enzymatic racemization. *Adv. Enzymol. Relat. Area Mol. Biol.* **1976**, *44*, 69–138. <https://doi.org/doi:10.1002/9780470122891.ch3>.
- (127) Musa, M. M. Enzymatic Racemization of Alcohols and Amines: An Approach for Bi-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution. *Chirality* **2020**, *32*, 147–157. <https://doi.org/10.1002/chir.23138>.
- (128) Bakkeren, F. J. A. D.; Ramesh, N. G.; De Groot, D.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. Asymmetric Desymmetrization of a Pseudo-Meso Endo-Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]Deca-4,5-Dien-3-One by Chiral Amines. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 8003–8006. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01810-2](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01810-2).
- (129) De Vos, M.-J.; Krief, A. New Synthetic Route to (1R)-Trans-Chrysanthemic Ester and to the (1R)-Cis-Gem-Dibromovinyl Analogue from a Common Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 696–6965. <https://doi.org/10.1021/ja00379a055>.
- (130) Alonso, J. M.; Quirós, M. T.; Muñoz, M. P. Chirality Transfer in Metal-Catalysed Intermolecular Addition Reactions Involving Allenes. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1186–1204. <https://doi.org/10.1039/c6qo00207b>.
- (131) Sakata, Y.; Chiba, S.; Akine, S.; Yuen-Zhou, J. Transient Chirality Inversion during Racemization of a Helical Cobalt(III) Complex. *PNAS* **2022**, *119*, 1–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113237119/-/DCSupplemental>.
- (132) Shiraiwa, T.; Kataoka, K.; Kurokawa, H. Asymmetric Transformation of DL-4-Thiazolidinecarboxylic Acid. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2041–2042. <https://doi.org/10.1246/cl.1987.2041>
- (133) Giraldo, L. F.; López, B. L.; Pérez, L.; Urrego, S.; Sierra, L.; Mesa, M. Mesoporous Silica Applications. *Macromol. Symp.* **2007**, *258*, 129–141. <https://doi.org/10.1002/masy.200751215>.
- (134) Renzo, F. Di; Testa, F.; Chen, J. D.; Cambon, H.; Galarneau, A.; Plee, D.; Fajula, F. Textural Control of Micelle-Templated Mesoporous Silicates: The Effects of Co-Surfactants and Alkalinity. *Microporous Mesoporous Mater.* **1999**, *28*, 437–446. [https://doi.org/10.1016/S1387-1811\(98\)00315-1](https://doi.org/10.1016/S1387-1811(98)00315-1).
- (135) Tanev, P. T.; Pinnavaia, T. J. Mesoporous Silica Molecular Sieves Prepared by Ionic and Neutral Surfactant Templating: A Comparison of Physical Properties. *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 2068–2079. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cm950549a>.
- (136) Cai, Q.; Luo, Z. S.; Pang, W. Q.; Fan, Y. W.; Chen, X. H.; Cui, F. Z. Dilute Solution Routes to Various Controllable Morphologies of MCM-41 Silica with a Basic Medium. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 258–263. <https://doi.org/10.1021/cm990661z>.
- (137) Davidson, A. U. Modifying the Walls of Mesoporous Silicas Prepared by Supramolecular-Templating. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2002**, *7*, 92–106. [https://doi.org/10.1016/S1359-0294\(02\)00011-0](https://doi.org/10.1016/S1359-0294(02)00011-0).
- (138) Jesionowski, T.; Krysztafkiwicz, A. Preparation of the Hydrophilic/Hydrophobic Silica Particles. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **2002**, *207*, 49–58. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(02\)00137-1](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(02)00137-1).

- (139) Zdarta, J.; Meyer, A. S.; Jesionowski, T.; Pinelo, M. A General Overview of Support Materials for Enzyme Immobilization: Characteristics, Properties, Practical Utility. *Catalysts* **2018**, *8*, 1-27. <https://doi.org/10.3390/catal8020092>.
- (140) Jesionowski, T. Preparation of Colloidal Silica from Sodium Metasilicate Solution and Sulphuric Acid in Emulsion Medium. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **2001**, *190*, 153–165. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(01\)00675-6](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(01)00675-6).
- (141) Kuśtrowski, P.; Chmielarz, L.; Dziembaj, R.; Cool, P.; Vansant, E. F. Modification of MCM-48-, SBA-15-, MCF-, and MSU-Type Mesoporous Silicas with Transition Metal Oxides Using the Molecular Designed Dispersion Method. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 11552-11558. <https://doi.org/10.1021/jp050696o>.
- (142) Zhao, D.; Huo, Q.; Feng, J.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. Nonionic Triblock and Star Diblock Copolymer and Oligomeric Surfactant Syntheses of Highly Ordered, Hydrothermally Stable, Mesoporous Silica Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6024–6036. <https://doi.org/10.1021/ja974025i>.
- (143) Zhao Dongyuan; Feng Jianglin; Huo Qisheng; Melosh Nicholas; Fredrickson Glenn H.; Chmelka Bradley F.; Stucky Galen D. Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores. *Science* **1998**, *279*, 548–552. <https://doi.org/10.1126/science.279.5350.548>.
- (144) Choi, D. G.; Yang, S. M. Effect of Two-Step Sol-Gel Reaction on the Mesoporous Silica Structure. *J. Colloid Interface Sci.* **2003**, *261*, 127–132. [https://doi.org/10.1016/S0021-9797\(03\)00020-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9797(03)00020-1).
- (145) Lettow, J. S.; Han, Y. J.; Schmidt-Winkel, P.; Yang, P.; Zhao, D.; Stucky, G. D.; Ying, J. Y. Hexagonal to Mesocellular Foam Phase Transition in Polymer-Templated Mesoporous Silicas. *Langmuir* **2000**, *16*, 8291–8295. <https://doi.org/10.1021/la000660h>.
- (146) Schmidt-Winkel, P.; Lukens, W. W.; Zhao, D.; Yang, P.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. Mesocellular Siliceous Foams with Uniformly Sized Cells and Windows. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 254–255. <https://doi.org/10.1021/ja983218i>.
- (147) Han, Y.-J.; Watson, J. T.; Stucky, G. D.; Butler, A. Catalytic Activity of Mesoporous Silicate-Immobilized Chloroperoxidase. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2002**, *17*, 1–8. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(01\)00072-8](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(01)00072-8).
- (148) Iijima S.; Ichihashi T. Single Shell Carbon Nanotubes of 1 Nm Diameter. *Nature* **1993**, *363*, 603–605. <https://doi.org/10.1038/363603a0>.
- (149) Iijima, S. Helical Microtubules of Graphitic Carbon. *Nature* **1991**, *354*, 56–58. <https://doi.org/10.1038/354056a0>.
- (150) Georgakilas, V.; Perman, J. A.; Tucek, J.; Zboril, R. Broad Family of Carbon Nanoallotropes: Classification, Chemistry, and Applications of Fullerenes, Carbon Dots, Nanotubes, Graphene, Nanodiamonds, and Combined Superstructures. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4744–4822. <https://doi.org/10.1021/cr500304f>.
- (151) Kim, Y. A.; Muramatsu, H.; Hayashi, T.; Endo, M.; Terrones, M.; Dresselhaus, M. S. Fabrication of High-Purity, Double-Walled Carbon Nanotube Buckypaper. *Coatings* **2006**, *12*, 327–330. <https://doi.org/10.1002/cvde.200504217>.

- (152) Agnihotri, S.; Mota, J. P. B.; Rostam-Abadi, M.; Rood, M. J. Structural Characterization of Single-Walled Carbon Nanotube Bundles by Experiment and Molecular Simulation. *Langmuir* **2005**, *21*, 896–904. <https://doi.org/10.1021/la047662c>.
- (153) Dai, H. Carbon Nanotubes: Synthesis, Integration, and Properties. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 1035–1044. <https://doi.org/10.1021/ar0101640>.
- (154) Collins, P. G.; Avouris, P. Nanotubes for Electronics. *Sci. Am.* **2000**, *283*, 62–69.
- (155) Wu, Z.; Yang, Z.; Pei, K.; Qian, X.; Jin, C.; Che, R. Dandelion-like Carbon Nanotube Assembly Embedded with Closely Separated Co Nanoparticles for High-Performance Microwave Absorption Materials. *Nanoscale* **2020**, *12*, 10149–10157. <https://doi.org/10.1039/d0nr01447h>.
- (156) Norizan, M. N.; Moklis, M. H.; Ngah Demon, S. Z.; Halim, N. A.; Samsuri, A.; Mohamad, I. S.; Knight, V. F.; Abdullah, N. Carbon Nanotubes: Functionalisation and Their Application in Chemical Sensors. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 43704–43732. <https://doi.org/10.1039/d0ra09438b>.
- (157) Shu, R.; Wan, Z.; Zhang, J.; Wu, Y.; Liu, Y.; Shi, J.; Zheng, M. Facile Design of Three-Dimensional Nitrogen-Doped Reduced Graphene Oxide/Multi-Walled Carbon Nanotube Composite Foams as Lightweight and Highly Efficient Microwave Absorbers. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 4689–4698. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b16134>.
- (158) Souto, L. F. C.; Soares, B. G. Polyaniline/Carbon Nanotube Hybrids Modified with Ionic Liquids as Anticorrosive Additive in Epoxy Coatings. *Prog. Org. Coat.* **2020**, *143*. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.105598>.
- (159) Hassan, A. G.; Yajid, M. A. M.; Saud, S. N.; Bakar, T. A. A.; Arshad, A.; Mazlan, N. Effects of Varying Electrodeposition Voltages on Surface Morphology and Corrosion Behavior of Multi-Walled Carbon Nanotube Coated on Porous Ti-30 at.%-Ta Shape Memory Alloys. *Surf. Coat. Technol.* **2020**, *401*. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126257>.
- (160) Zainol Abidin, M. S.; Herceg, T.; Greenhalgh, E. S.; Shaffer, M.; Bismarck, A. Enhanced Fracture Toughness of Hierarchical Carbon Nanotube Reinforced Carbon Fibre Epoxy Composites with Engineered Matrix Microstructure. *Compos. Sci. Technol.* **2019**, *170*, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2018.11.017>.
- (161) Medupin, R. O.; Abubakre, O. K.; Abdulkareem, A. S.; Muriana, R. A.; Abdulrahman, A. S. Carbon Nanotube Reinforced Natural Rubber Nanocomposite for Anthropomorphic Prosthetic Foot Purpose. *Sci. Rep.* **2019**, *9*. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56778-0>.
- (162) Feng, D.; Xu, D.; Wang, Q.; Liu, P. Highly Stretchable Electromagnetic Interference (EMI) Shielding Segregated Polyurethane/Carbon Nanotube Composites Fabricated by Microwave Selective Sintering. *J. Mater. Chem. C Mater.* **2019**, *7*, 7938–7946. <https://doi.org/10.1039/c9tc02311a>.

- (163) Chen, M.; Jing, Q. S.; Sun, H. Bin; Xu, J. Q.; Yuan, Z. Y.; Ren, J. T.; Ding, A. X.; Huang, Z. Y.; Dong, M. Y. Engineering the Core-Shell-Structured NCNTs-Ni₂Si@Porous Si Composite with Robust Ni-Si Interfacial Bonding for High-Performance Li-Ion Batteries. *Langmuir* **2019**, *35*, 6321–6332. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b00558>.
- (164) Guo, F.; Kang, T.; Liu, Z.; Tong, B.; Guo, L.; Wang, Y.; Liu, C.; Chen, X.; Zhao, Y.; Shen, Y.; Lu, W.; Chen, L.; Peng, Z. Advanced Lithium Metal-Carbon Nanotube Composite Anode for High-Performance Lithium-Oxygen Batteries. *Nano Lett.* **2019**, *19*, 6377–6384. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b02560>.
- (165) Chen, M.; Zhao, G.; Shao, L. L.; Yuan, Z. Y.; Jing, Q. S.; Huang, K. J.; Huang, Z. Y.; Zhao, X. H.; Zou, G. D. Controlled Synthesis of Nickel Encapsulated into Nitrogen-Doped Carbon Nanotubes with Covalent Bonded Interfaces: The Structural and Electronic Modulation Strategy for an Efficient Electrocatalyst in Dye-Sensitized Solar Cells. *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 9680–9694. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.7b03385>.
- (166) Chen, M.; Wang, G. C.; Yang, W. Q.; Yuan, Z. Y.; Qian, X.; Xu, J. Q.; Huang, Z. Y.; Ding, A. X. Enhanced Synergetic Catalytic Effect of Mo₂C/NCNTs@Co Heterostructures in Dye-Sensitized Solar Cells: Fine-Tuned Energy Level Alignment and Efficient Charge Transfer Behavior. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 42156–42171. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b14316>.
- (167) Janudin, N.; Abdullah, N.; Wan Yunus, W. M. Z.; Yasin, F. M.; Yaacob, M. H.; Mohamad Saidi, N.; Kasim, N. A. M. Effect of Functionalized Carbon Nanotubes in the Detection of Benzene at Room Temperature. *J. Nanotechnol.* **2018**, *2018*, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/2107898>.
- (168) Norizan, M. N.; Moklis, M. H.; Ngah Demon, S. Z.; Halim, N. A.; Samsuri, A.; Mohamad, I. S.; Knight, V. F.; Abdullah, N. Carbon Nanotubes: Functionalisation and Their Application in Chemical Sensors. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 43704–43732. <https://doi.org/10.1039/d0ra09438b>.
- (169) Yahya, M. S.; Ismail, M. Improvement of Hydrogen Storage Properties of MgH₂ Catalyzed by K₂NbF₇ and Multiwall Carbon Nanotube. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 11222–11233. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b02162>.
- (170) Mananghaya, M.; Yu, D.; Santos, G. N.; Rodulfo, E. Scandium and Titanium Containing Single-Walled Carbon Nanotubes for Hydrogen Storage: A Thermodynamic and First Principle Calculation. *Sci. Rep.* **2016**, *6*. <https://doi.org/10.1038/srep27370>.
- (171) Shvo, Y.; Czarkie, D. Catalysis with Tricarbonyl-Tetrahapto-Cyclopentadienone-Ruthenium(0) Complexes. a Water-Gas Type Reaction. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *315*, 25–28. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(86\)80425-9](https://doi.org/10.1016/0022-328X(86)80425-9).
- (172) Éll, A. H.; Samec, J. S. M.; Brasse, C.; Bäckvall, J.-E. Dehydrogenation of Aromatic Amines to Imines via Ruthenium-Catalyzed Hydrogen Transfer. *Chem. Comm.* **2002**, *10*, 1144–1145. <https://doi.org/10.1039/b202117j>.
- (173) Almeida, M. L. S.; Beller, M.; Wang, G.-Z.; Bäckvall, J.-E. Ruthenium(II)-Catalyzed Oppenauer-Type Oxidation of Secondary Alcohols. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1533–1536. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.19960021210>.

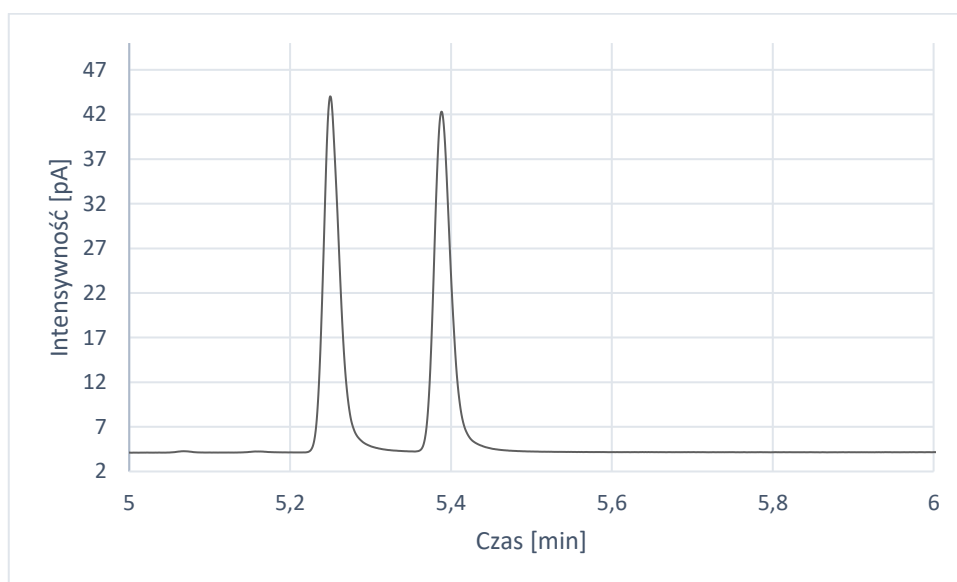
- (174) Choi, J. H.; Kim, N.; Shin, Y. J.; Park, J. H.; Park, J. Heterogeneous Shvo-Type Ruthenium Catalyst: Dehydrogenation of Alcohols without Hydrogen Acceptors. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45*, 4607–4610. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.04.113>.
- (175) Haak, E. Ruthenium Complexes of Electronically Coupled Cyclopentadienone Ligands - Catalysts for Transformations of Propargyl Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *17*, 2815-2824. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700064>.
- (176) Kabalnov Lindman U Olsson L Piculell K Thuresson H Wennerstr, A. B.; Kabalnov, A.; Lindman Olsson, B. U.; Piculell Thuresson H Wennerstr, L. K. Microemulsions in Amphiphilic and Polymer-Surfactant Systems. *Colloid Polym. Sci.* **1996**, *274*, 297–308. <https://doi.org/10.1007/BF00654050>.
- (177) Langevin D. Microemulsions. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 255–260. <https://doi.org/10.1021/ar00151a001>.
- (178) Zakhidov, A. A.; Baughman, R. H.; Iqbal, Z.; Cui, C.; Khayrullin, L.; Dantas, S. O; Marti, J.; Ralchenko, V. G. Carbon Structures with Three-Dimensional Periodicity at Optical Wavelengths. *Science* **1998**, *282*, 897–901. <https://doi.org/10.1126/science.282.5390.8>.
- (179) Mrowiec-Bialoń, J. Determination of Hydroxyls Density in the Silica-Mesostructured Cellular Foams by Thermogravimetry. *Thermochim. Acta* **2006**, *443*, 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2005.12.014>.
- (180) Russo, P. A.; Antunes, M. M.; Neves, P.; Wiper, P. V.; Fazio, E.; Neri, F.; Barreca, F.; Mafra, L.; Pillinger, M.; Pinna, N.; Valente, A. A. Mesoporous Carbon-Silica Solid Acid Catalysts for Producing Useful Bio-Products within the Sugar-Platform of Biorefineries. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4292–4305. <https://doi.org/10.1039/c4gc01037j>.
- (181) Nanaki, S.; Tseklima, M.; Terzopoulou, Z.; Nerantzaki, M.; Giliopoulos, D. J.; Triantafyllidis, K.; Kostoglou, M.; Bikiaris, D. N. Use of Mesoporous Cellular Foam (MCF) in Preparation of Polymeric Microspheres for Long Acting Injectable Release Formulations of Paliperidone Antipsychotic Drug. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2017**, *117*, 77–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.03.016>.
- (182) Xue, P.; Xu, F.; Xu, L. Epoxy-Functionalized Mesostructured Cellular Foams as Effective Support for Covalent Immobilization of Penicillin G Acylase. *Appl. Surf. Sci.* **2008**, *255*, 1625–1630. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2008.06.162>.
- (183) Shylesh, S.; Hanna, D.; Gomes, J.; Canlas, C. G.; Head-Gordon, M.; Bell, A. T. The Role of Hydroxyl Group Acidity on the Activity of Silica-Supported Secondary Amines for the Self-Condensation of n-Butanal. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 466–472. <https://doi.org/10.1002/cssc.201402443>.
- (184) Majoul, N.; Aouida, S.; Bessaïs, B. Progress of Porous Silicon APTES-Functionalization by FTIR Investigations. *Appl. Surf. Sci.* **2015**, *331*, 388–391. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.01.107>.

- (185) Zverev, S. A.; Andreev, S. V.; Zamilatskov, I. A.; Kurochkina, N. M.; Tyurin, V. S.; Senchikhin, I. N.; Ponomarev, G. V.; Erzina, D. R.; Chernyshev, V. V. Structure of Ruthenium(II) Complexes with Coproporphyrin I Tetraethyl Ester. *Russ. J. Phys. Chem. A* **2017**, *91*, 1462–1467. <https://doi.org/10.1134/S0036024417080386>.
- (186) Mbese, J. Z.; Ajibade, P. A. Homonuclear Tris-Dithiocarbamate Ruthenium(III) Complexes as Single-Molecule Precursors for the Synthesis of Ruthenium(III) Sulfide Nanoparticles. *J. Sulfur Chem.* **2017**, *38*, 173–187. <https://doi.org/10.1080/17415993.2016.1262373>.
- (187) Chang, A. C. C.; Chuang, S. S. C.; Gray, M.; Soong, Y. In-Situ Infrared Study of CO₂ Adsorption on SBA-15 Grafted with γ -(Aminopropyl)Triethoxysilane. *Energy Fuels* **2003**, *17*, 468–473. <https://doi.org/10.1021/ef020176h>.
- (188) Martínez, S.; Veth, L.; Lainer, B.; Dydio, P. Challenges and Opportunities in Multicatalysis. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3891–3915. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c05725>.
- (189) Stradomska, D.; Heba, M.; Czernek, A.; Kuźnik, N.; Gillner, D.; Maresz, K.; Pudło, W.; Jarzębski, A.; Szymańska, K. Lipase Immobilized on MCFs as Biocatalysts for Kinetic and Dynamic Kinetic Resolution of Sec-Alcohols. *Catalysts* **2021**, *11*, 1–13. <https://doi.org/10.3390/catal11040518>.
- (190) Heba, M.; Stradomska, D.; Szymańska, K.; Jarzębski, A.; Ambroziak, K.; Masternak, M.; Kolanowska, A.; Pudło, W.; Kuźnik, N. K. Engineering and Performance of Ruthenium Complexes Immobilized on Mesoporous Siliceous Materials as Racemization Catalysts. *Catalysts* **2021**, *11*, 1–13. <https://doi.org/10.3390/catal11030316>.
- (191) Zhao, H. Protein Stabilization and Enzyme Activation in Ionic Liquids: Specific Ion Effects. *J. Chem. Tech. Biotech.* **2016**, *91*, 25–50. <https://doi.org/10.1002/JCTB.4837>.
- (192) Itoh, T. Ionic Liquids as Tool to Improve Enzymatic Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10567–10607. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00158>.
- (193) Wolny, A.; Chrobok, A. Ionic Liquids for Development of Heterogeneous Catalysts Based on Nanomaterials for Biocatalysis. *Nanomaterials* **2021**, *11*, 1–19. <https://doi.org/10.3390/nano11082030>.
- (194) Lozano, P.; de Diego, T.; Gmouh, S.; Vaultier, M.; Iborra, J. L. Dynamic Structure-Function Relationships in Enzyme Stabilization by Ionic Liquids. *Biocatal. Biotransformation* **2005**, *23*, 169–176. <https://doi.org/10.1080/10242420500198657>.
- (195) Fukushima, T.; Aida, T. Ionic Liquids for Soft Functional Materials with Carbon Nanotubes. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5048–5058. <https://doi.org/10.1002/chem.200700554>.
- (196) Khan, Y.; Iqbal, S.; Shah, M.; Maalik, A.; Hussain, R.; Khan, S.; Khan, I.; Pashameah, R. A.; Alzahrani, E.; Farouk, A.-E.; Alahmdi, M. I.; Abd-Rabboh, H. S. M. New Quinoline-Based Triazole Hybrid Analogs as Effective Inhibitors of α -Amylase and α -Glucosidase: Preparation, In Vitro Evaluation, and Molecular Docking along with In Silico Studies. *Front. Chem.* **2022**, *10*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.995820>.

- (197) van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. Biocatalysis in Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2757–2785. <https://doi.org/10.1021/cr050946x>.
- (198) Heba M.; Stradomska D.; Szymańska K.; Jarzębski A.; Kuźnik N. Sposób Otrzymywania Heterogenicznych Katalizatorów Racemizacji, P.435336, **2022**.
- (199) Heba, M.; Wolny, A.; Kastelik-Hryniewiecka, A.; Stradomska, D.; Jurczyk, S.; Chrobok, A.; Kuźnik, N. Green Dynamic Kinetic Resolution—Stereoselective Acylation of Secondary Alcohols by Enzyme-Assisted Ruthenium Complexes. *Catalysts* **2022**, *12*, 1-10. <https://doi.org/10.3390/catal12111395>.

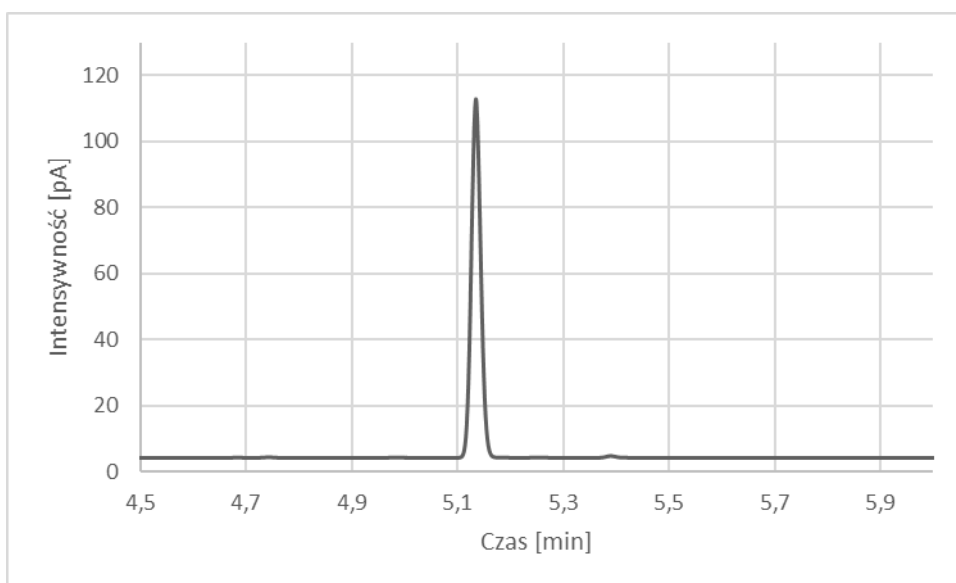
11. Załączniki

Przykładowy chromatogram racemicznego 1-fenyletanolu [Załącznik 1].



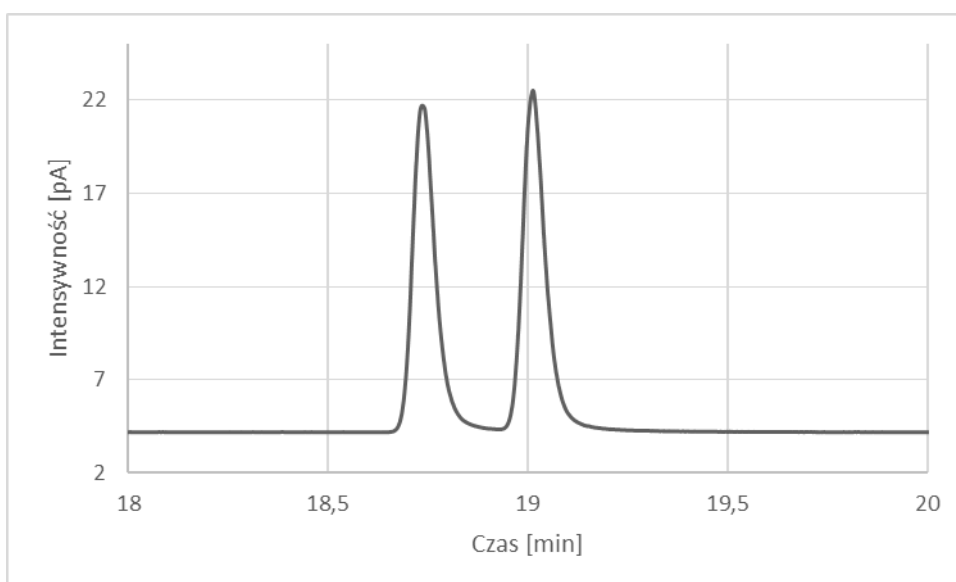
Załącznik 1. Chromatogram racemicznego 1-fenyletanolu.

Przykładowy chromatogram czystego enancjomerycznie estru – octanu (*R*)-1-feniloetylu [Załącznik 2].



Załącznik 2. Chromatogram czystego enancjomerycznie estru – octanu (*R*)-1-feniloetylu.

Przykładowy chromatogram racemicznego 1-(1-naftylo)etanolu [Załącznik 3].



Załącznik 3. Chromatogram racemicznego 1-(1-naftylo)etanolu.

12. Podziękowania

Bardzo dziękuję mojemu promotorowi dr hab. inż. Nikodemowi Kuźnikowi prof. PŚ., za wszelką pomoc, życzliwość, motywację oraz okazane wsparcie.

Dziękuję mojej Rodzinie za pomoc oraz wsparcie.

Dziękuję wszystkim współautorom publikacji, patentu oraz osobom, z którymi współpracowałam w realizacji projektu, za zaangażowanie oraz pomoc.

Dziękuję pracownikom oraz doktorantom Katedry Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej za wszelką pomoc i życzliwość.

Dziękuję Karolinie i Błażejowi za okazaną pomoc i motywację, szczególnie w czasie pisania pracy.