

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

ORSZÁGOS TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

**Cinkona-(tio)négyzetamid és -tiokarbamid
organokatalizátorok szintézise, és átmenetifémekkel
kombinált alkalmazása enantioszelektív reakciókban**

Richter Dóra

Gyógyszervegyész-mérnöki MSc-hallgató



Témavezető:

Dr. Kupai József

egyetemi docens

Konzulens:

Dargó Gyula

PhD-hallgató

2022

Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni köszönetemet és hálámat témavezetőmnek **Dr. Kupai Józsefnek**, aki segítségével elmélyíthettem mind a preparatív, mind az elméleti szerves kémia tudásom, és munkám során mindig önzetlenül segítséget nyújtott számomra. Köszönettel tartozom türelméért, szakmai és emberi példamutatásáért a naprakész tudás megszerzéséhez vezető úton, értékes tanácsaiért, valamint dolgozatom megteremtése érdekében végzett munkájáért.

Köszönetet mondok jelenlegi és korábbi konzulenseimnek, **Dargó Gyulának**, valamint **Dr. Nagy Sándornak**, akik kivételes figyelemmel segítették szakmai fejlődésemet, hozzájárultak a kutatásom feltételeinek megteremtéséhez, valamint hasznos tanácsokkal láttak el.

Hálával tartozom továbbá **Fehér Zsuzsannának**, hogy kérdéseimmel és kéréseimmel mindig fordulhattam hozzá. Munkámmal kapcsolatban mindig a legnagyobb odafigyelést tanúsította, és tapasztalataival, tanácsaival segítette a dolgozat megírását.

Köszönetet mondok ezen felül az **Organokatalízis Kutatócsoport** valamennyi tagjának a segítségükért, illetve támogatásukért.

Köszönettel tartozom **Dr. Höltzl Tibornak** és **Orbán Balázsnak** a számítástechnikai részben nyújtott együttműködésükért és szakmai tudásukért.

Köszönetet mondok **Dr. Simon Andrásnak**, **Kiss Erzsébetnek** az NMR-spektrumok felvételéért, továbbá köszönettel tartozom **Dr. Bagi Péternek** és **Dr. Mátravölgyi Bélának** a királis HPLC mérések, **Dr. Drahos Lászlónak** és **Gömöry Ágnesnek** a HRMS mérések kivitelezéséért, illetve **Dr. Kovács Péternek** a HPLC-MS mérések kivitelezésében nyújtott segítségéért.

A DOLGOZAT A KULTURÁLIS ÉS INNOVÁCIÓS MINISZTERIUM ÚNKP-21-2-I-BME-209 ÉS ÉS ÚNKP-22-2-III-BME-165 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK A NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS ALAPBÓL FINANSZÍROZOTT SZAKMAI TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT.



Tartalom

<i>Köszönetnyilvánítás</i>	1
<i>Jelölések és rövidítések jegyzéke</i>	4
1. <i>Bevezetés</i>	6
2. <i>Irodalmi áttekintés</i>	8
2.1. Organokatalízis	8
2.2. Hidrogénkötés-donorok, bifunkcionális organokatalizátorok	10
2.3. Tiokarbamidok, négyzetamidok, tionégyzetamidok	11
2.4. Cinkona alkaloidok	16
2.5. Enantioszelektív <i>Michael</i> -addíció	18
2.6. <i>Friedel–Crafts</i> -reakciók	18
2.7. A^3 -reakció	21
2.8. Fém-mel kombinált organokatalízis	23
2.9. Számításos kémia	26
3. <i>Célkitűzés</i>	28
4. <i>Saját munka</i>	30
4.1. Az organokatalizátorok előállítása	30
4.2. Aszimmetrikus reakciókban történő alkalmazások	31
4.2.1. <i>Michael</i> -addíció	31
4.2.2. <i>Friedel–Crafts</i> -reakciók	32
4.2.3. A^3 -reakció	34
4.2.4. Tandem <i>Michael</i> -addíció	35
4.3. A katalizátor komplexek szerkezetének igazolása	38
4.3.1. Kvantumkémiai számítások	39
4.3.2. Analitikai vizsgálatok	41
4.4. Távlati tervek	42
5. <i>A kísérletek részletes leírása</i>	43

5.1. Az alkalmazott vizsgálati módszerek.....	43
5.2. A preparatív munka részletes leírása	45
5.2.1. Katalizátorok előállítása	45
5.2.1.1. 3-{{{(1 <i>S</i>)-(-)-[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-Etilkinuklidin-2-il](6-metoxikinolin-4-il)metil}amino}-4-metoxiciklobut-3-én-1,2-dion.....	45
5.2.1.2. 3-(Benzilamino)-4-(((1 <i>S</i>)-((2 <i>S</i>)-5-etilkinuklidin-2-il)(6-metoxikinolin-4-il)metil)- amino)ciklobut-3-én-1,2-dion.....	46
5.2.1.3. 3-(Benzilamino)-4-(((1 <i>S</i>)-((2 <i>S</i>)-5-etilkinuklidin-2-il)(6-metoxikinolin-4-il)metil)- amino)ciklobut-3-én-1,2-dition	47
5.2.1.4. 1-Benzil-3-((1 <i>S</i>)-((2 <i>S</i>)-5-etilkinuklidin-2-il)(6-metoxikinolin-4-il)metil)tiokarbamid	48
5.2.2. A <i>Michael</i> -addíciók általános leírása.....	49
5.2.2.1. (<i>S</i>)-3-(2-Nitro-1-feniletil)pentán-2,4-dion	49
5.2.3. A <i>Friedel–Crafts</i> -reakciók általános leírása.....	50
5.2.3.1. Etil-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-propanoát.....	50
5.2.4. Az A ³ -reakciók általános leírása	51
5.2.4.1. <i>N</i> -(1,3-Difenilprop-2-in-1-il)anilin	51
5.2.5. Tandem <i>Michael</i> -addíciók	53
5.2.5.1. 1-(4-Nitrofenil)-2-(trifenil-λ ⁵ -foszfánilidén)etán-1-on	53
5.2.5.2. (<i>E</i>)-1-(4-Nitrofenil)-5-fenilpent-2-én-4-il-1-on	54
5.2.5.3. 4-Hidroxi-3-(5-(4-nitrofenil)-5-oxo-1-fenilpent-1-in-3-il)-2 <i>H</i> -kromén-2-on.....	55
5.2.5.4. (<i>Z</i>)-2-Benzilidén-3-(2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>c</i>]kromén-4-on.....	56
5.2.6. Katalizátorkomplexek előállítása.....	58
6. Összefoglalás	60
<i>Irodalomjegyzék</i>	61

Jelölések és rövidítések jegyzéke

Ala:	alanin	m:	multipllett
Boc:	<i>terc</i> -butoxikarbonil-csoport	MS:	tömegspektrometria
d:	dublett	MTBE:	2-metoxi-2-metilpropán (<i>terc</i> -butil-metil-éter)
br:	széles	NMR:	mágneses magrezonancia-spektroszkópia
Bs:	<i>p</i> -brómfenilszulfonil-csoport	org.:	organo
Bz:	benzoilcsoport	pK_a:	savi disszociációs állandó negatív logaritmus
DKM:	diklórmétán	q:	kvertett
DMSO:	dimetil-szulfoxid	R_f:	retenciós faktor
δ:	kémiai eltolódás	s:	szingulett
ee:	enantiomerfelesleg	szh:	szobahőmérséklet
ESI:	elektrospray ionizáció	t:	triplett
EWG:	elektronszívó csoport	TBS:	<i>terc</i> -butil-dimetilszilil-csoport
HPLC:	nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia	THF:	tetrahidrofurán
HRMS:	nagy felbontású tömegspektrometria	TMS:	trimetilszilil-csoport
J:	csatolási állandó	Ts:	tozilcsoport
kat.:	katalizátor	VRK:	vékonyréteg-kromatográfia

A könnyebb olvashatóság elősegítése érdekében a dolgozat szövegében az előállított vegyületeket nem a IUPAC-nómenklatúra szerint neveztem el, hanem egyszerűsített neveket használtam. A pontos IUPAC-elnevezések a hozzájuk rendelhető molekulaképletekkel és számozással együtt A kísérletek részletes leírása című alfejezetben olvashatók.

1. Bevezetés

A modern vegyiparban kiemelten fontos szerepe van a zöld technológiáknak. Ezek egyik fontos képviselője a katalízis, amely gyakran enyhébb körülmények közt, és kevesebb melléktermék képződése mellett biztosítja a kívánt termék előállítását. Ennek mind környezetvédelmi, mind gazdasági előnyei jelentősek lehetnek. Mára már számos katalizátor család (pl. fémkatalizátorok, enzimek, organokatalizátorok stb.) ismert, amelyek különféle reakció típusokban alkalmazhatók. A különböző katalizátor családok egymással kombinált alkalmazása egyesítheti azok előnyös tulajdonságait, így nyújtva további előnyöket a katalitikus előállítások terén. Kutatómunkám során az organokatalízist fémkatalízissel kombináltan alkalmaztam aszimmetrikus reakciókban.

A gyógyszeriparban kiemelten fontos szerepe van a hatóanyagok enantioszelektív előállításának, ugyanis az eltérő térszerkezetű molekulák gyakran szignifikánsan eltérő biológiai hatással rendelkeznek. Ennek egyik lehetséges módszere az aszimmetrikus szintézis, amely során a reakcióban kialakuló királis kölcsönhatások révén az egyik enantiomer jelentős feleslegben keletkezik. Kutatócsoportunkban az aszimmetrikus szintézisekben a királis indukciót királis organokatalizátorok segítik elő.

Az organokatalízis elnevezés *David MacMillantól*^[1] származik, és a kémiai reakciók sebességének kisméretű, az aktivitásért felelős molekularészletben fématomot nem tartalmazó szerves molekulákkal való növelését jelenti. A fémkatalizátorok aktív egysége ezzel szemben valamilyen fém/fémion. Mindkét katalizátorcsalád meghatározó szerepet tölt be az aszimmetrikus szintézisek terén. A fémkatalízis korábban elterjedt módszerré vált, az 1960-as évektől kezdve meghatározó volt vegyületek enantioszelektív előállítására. Ezzel szemben az organokatalízis csak a 2000-es évek óta képezi fontos területét az aszimmetrikus szintéziseknek, azóta azonban ugrásszerű a fejlődése. A 2021-es kémiai Nobel-díjat *Benjamin List* és *David McMillan* kapták a témában elért kiemelkedő teljesítményükért.^[2]

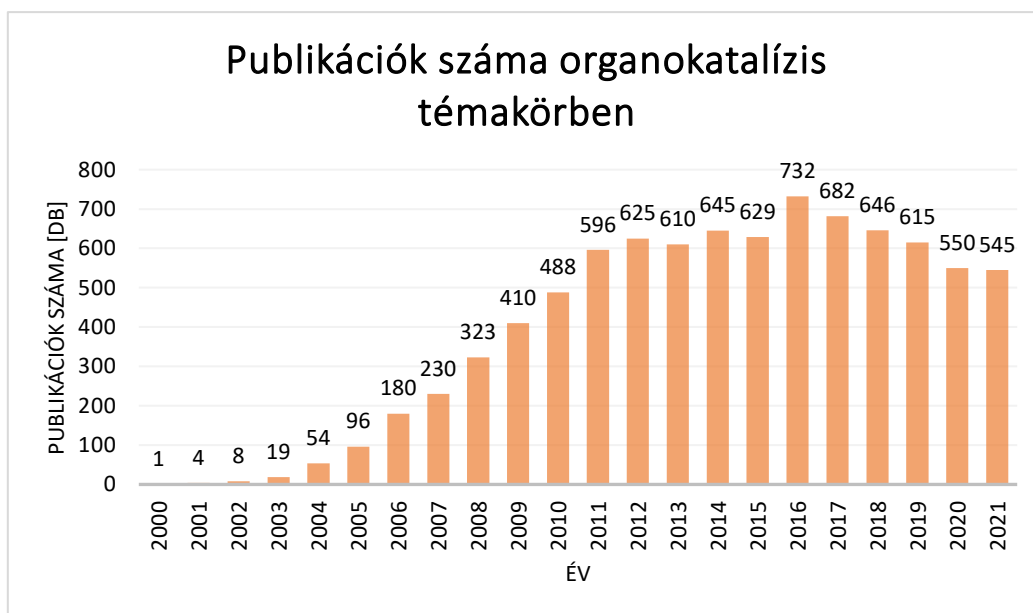
Témavezetőm, Dr. Kupai József 2013-ban kezdte el munkásságát az aszimmetrikus organokatalízis területén. Azóta kutatócsoportunknak számos publikációja jelent meg a témában, amelyekben jellemzően cinkonaalkaloid-alapú organokatalizátorokat alkalmaztunk. Kutatómunkám során ezt a területet kombináltam fémkatalízissel, amely az egész csoport számára egy új irányt képvisel.

Munkám során célul tűztem ki cinkona-(tio)négyzetamid és -tiokarbamid organokatalizátorok szintézisét, és ezek kombinált alkalmazását átmenetifém-só katalizátorokkal többféle reakciótípusban. Továbbá a katalizátorok szerkezetének felderítése, és ezáltal a működésük jobb megértése érdekében számításhoz kémiai vizsgálatokat is végeztünk Dr. Höltzl Tiborral és Orbán Balázssal együttműködve.

2. Irodalmi áttekintés

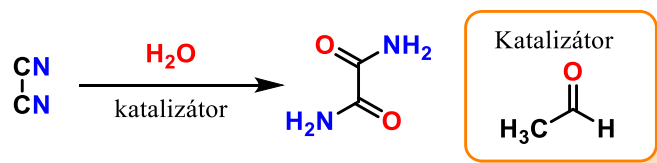
2.1. Organokatalízis

Az organokatalízis során kis méretű, a katalitikus centrumban fématomot nem tartalmazó vegyületek katalizálnak reakciókat. Az organokatalizátorokat az 1800-as évek közepe óta ismerjük, jelentőségük azonban az elmúlt évtizedekben nőtt meg az enantioszelektív katalízisek terén (**1. ábra**). Számos előnnyel rendelkeznek, ugyanis általában nem érzékenyek a levegőre és a nedvességre, stabilak, és a visszaforgatásuk megoldásával elérhetjük, hogy eleget tegyenek a zöld kémia törvényeinek is. Aszimmetrikus reakcióban való alkalmazásukhoz szükséges, hogy tartalmazzanak egy megfelelő királis egységet, amely indukálja a keletkező termék konfigurációját. Ezeket a királis egységeket gyakran a természetben megtalálható királis készletből nyerjük enantiomertiszta formában. Ez azért előnyös mert gyakran a vegyületek mindkét antipódja könnyen hozzáférhető, és ezáltal a termék konfigurációja finomhangolható. Az organokatalizátorok azonban rendelkeznek hátrányokkal is. Gazdaságos alkalmazásukhoz sokszor szükséges a visszaforgatásuk, mivel nagyobb molarányban lehet rájuk szükség, valamint hosszabb reakcióidőt és reagens felesleget is igényelhetnek.



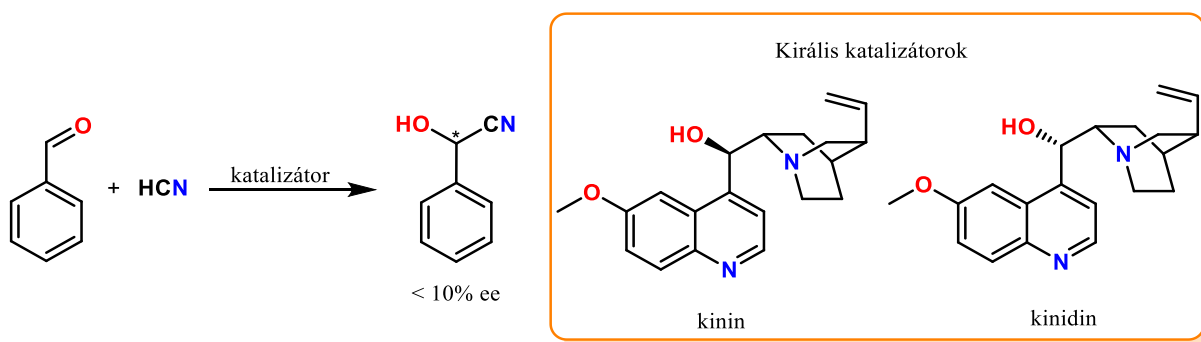
1. ábra: Az organokatalízissel foglalkozó publikációk száma 2000-től 2021-ig
(forrás: Web of Science)

Az első organokatalitikus reakciót *Justus von Liebig* valósította meg 1859-ben. A reakcióban dicianát reagáltatott vízzel, acetaldehid organokatalizátor jelenlétében, így oxálamidot állítva elő.^[3]



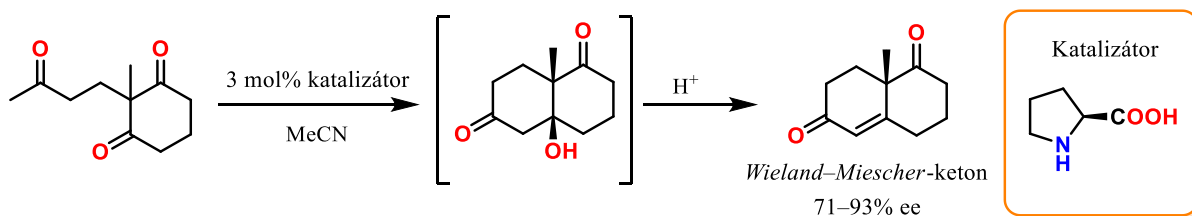
2. ábra: Oxálamid előállítása acetaldehid jelenlétében

Az első enantioszelektív reakciót 1912-ben *Bredig* és *Fiske* végezték. A reakcióban a természetben is előforduló királis katalizátorokat (kinin és kinidin) alkalmazták hidrogén-cianid benzaldehidre történő addíciójában, melynek során termékként ciánhidrineket kaptak (3. ábra).^[4]



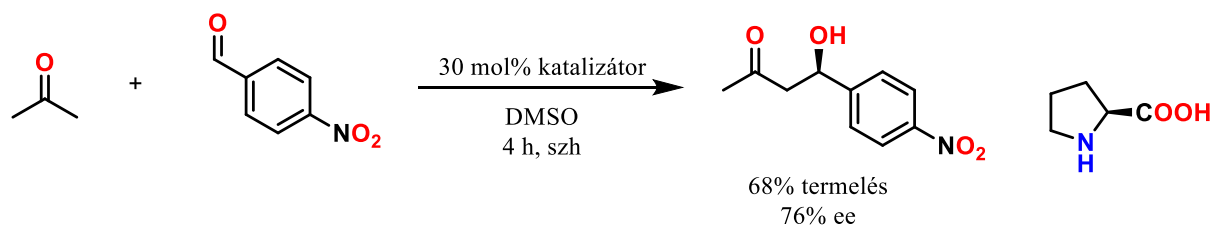
3. ábra: Az első organokatalitikus reakció cinkona alkaloidok felhasználásával

Az igazi áttörés az enantioszelektivitás terén az 1970-es évek elején történt, amikor *Hajos* és *Parrish*, valamint *Wiechert* és munkatársai, *Eder* és *Sauer* egymástól függetlenül kifejlesztettek egy módszert a szteroidszintézisek alapjául szolgáló *Wieland–Miescher*-keton aszimmetrikus szintézisére. A reakcióban L-prolin katalizátort alkalmaztak, és 71–93%-os enantiomerfelesleget sikerült elérniük (4. ábra).^[4,5]

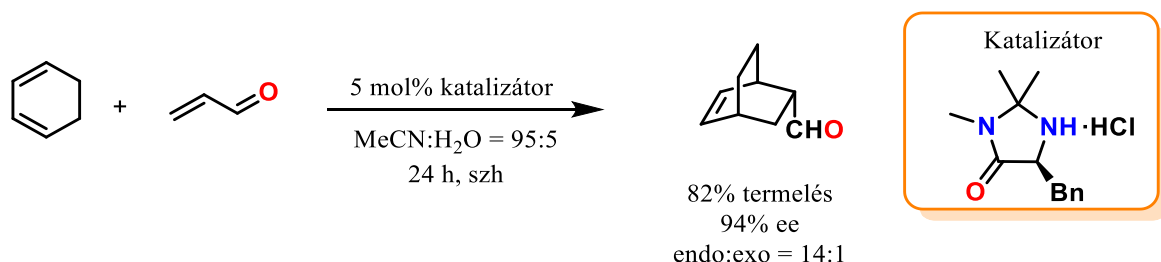


4. ábra: A Wieland–Miescher-keton szintézise intramolekuláris aldolreakcióval

Az elért sikerek ellenére a következő áttörés az organokatalízis területén csak a 2000-es évek elején történt, a *List*, *Lerner* és *Barbas*, valamint *MacMillan* kutatócsoportja által sikeresen végrehajtott aszimmetrikus aldol-, és *Diels–Alder*-reakciók révén (5-6. ábra).^[1, 6]



5. ábra: *List*, *Lerner* és *Barbas* által kidolgozott L-prolin-katalizált aszimmetrikus aldolreakció



6. ábra: *MacMillan*-féle imidazolidinon-katalizált *Diels–Alder*-reakció

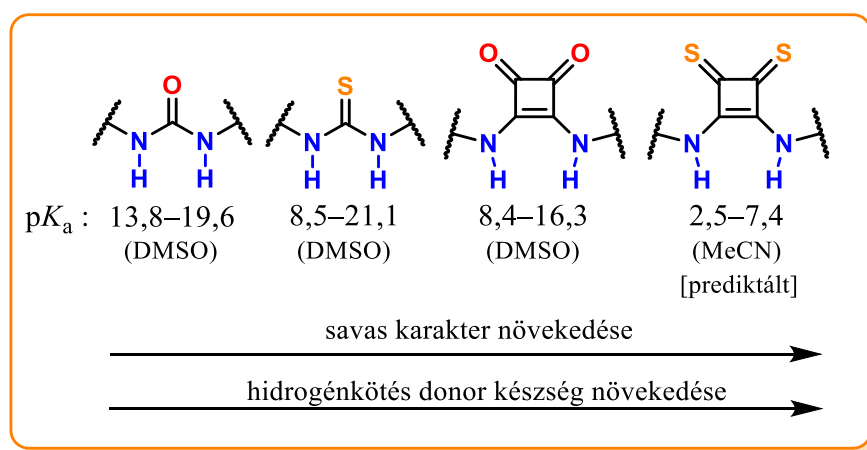
2.2. Hidrogénkötés-donorok, bifunkcionális organokatalizátorok

A katalizátorok és a szubsztrátok között kialakuló kölcsönhatások alapján megkülönböztetünk kovalens és nemkovalens kötések kialakító organokatalizátorokat. Kovalens kötések alakítanak ki az amin és a *Lewis*-bázis katalizátorok, nemkovalens kötések a hidrogénkötés-donor, a *Brønsted*-sav/bázis és a fázistranszfer-katalizátorok.^[8]

A hidrogénkötés-donor organokatalizátorok egy vagy több hidrogénkötés-donor egységet, valamint kiegészítő csoportokat tartalmaznak. A reakció során a hidrogénkötés-donor egység(ek) megfelelő pozícióban stabilizálják a szubsztrátot, így kialakítva egy merev katalizátor–szubsztrát komplexet, míg a kiegészítő funkciós csoportok a királis indukcióért felelnek. Ez a katalitikus mechanizmus lehetővé teszi reakciók magas enantioszelektivitással történő kivitelezését, ugyanis nagyon hasonlóan működik az enzim katalízishez.^[9]

Az egyszeres hidrogénkötés-donor katalizátorok gyakran csak gyengébb kötések képesek kialakítani a szubsztráttal, míg a kétszeres kötést kialakítók jobban képesek lehetnek rögzíteni azt. Ennek ellenére nem vonható le egyértelmű következtetés arra vonatkozóan, hogy a kétszeres hidrogénkötés-donor katalizátorok minden esetben jobb választást jelentenek, a katalizátort a reakció mechanizmusa és a kialakuló átmeneti állapot szerkezete alapján kell kiválasztani.

A kétszeres hidrogénkötés kialakítására képes katalizátor egységek közül a legelterjedtebbek a karbamid, a tiokarbamid, a négyzetamid, illetve a tionégyzetamid egységek. Közös bennük, hogy donor csoportjaik minden esetben NH csoportok, amelyek donálási képességét pK_a értékük szabja meg (7. ábra). Az egységek savas karakterét jelentősen befolyásolja a hozzájuk kapcsolódó egységek elektronszívó tulajdonsága, így ezek révén finomhangolható a katalizátor.



7. ábra: Kétszeres hidrogénkötés-donor katalizátor egységek és pK_a értékeik^[10]

A bifunkcionális organokatalizátorok olyan katalizátorok, amelyek egyszerre képesek aktiválni a nukleofileket és az elektrofileket Lewis-savas és -bázikus csoportjaik segítségével. A manapság használatban lévő organokatalizátorok jelentős többsége ebbe a csoportba esik, köszönhetően a nagymértékű kontrollnak, amit ez az aktiválási mód nyújt a reakcióban kialakuló átmeneti állapot felett, elősegítve a reakció enantioszelektív lejátékozását.^[11]

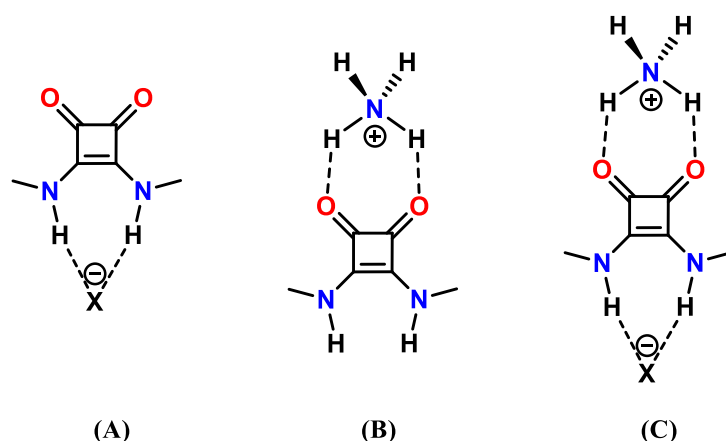
2.3. Tiokarbamidok, négyzetamidok, tionégyzetamidok

A leggyakrabban alkalmazott bifunkcionális organokatalizátor egységek a tiokarbamidok és a (tio)négyzetamidok. Közös bennük, hogy mindegyik egység kétszeres hidrogénkötés-donor, azonban hidrogénkötés-akceptorként a tiokarbamid csak egyszeres akceptor, míg a (tio)négyzetamidok kétszeres akceptorok további oxo- és tiocsoportjaiknak köszönhetően. Ezen kívül egységenként eltérő a savasság mértéke, a szerkezeti merevség és a hidrogénkötések távolsága, illetve szöge, amelyek mind befolyásolják az egységek katalitikus aktivitását (1. táblázat).

	(Tio)karbamid	(Tio)négyzetamid
	X= O, S	X= O, S
Hidrogénkötés donor, és akceptor egységek		
Szerkezet, és delokalizáció		
N–H csoportok távolsága, savassága, és orientációja	pK_a (DMSO) karbamid: 13,8–19,6 tiokarbamid: 8,5–21,1	pK_a (DMSO) négyzetamid: 8,4–16,3 pK_a (CH₃CN) [prediktált] tionégyzetamid: 2,5–7,4

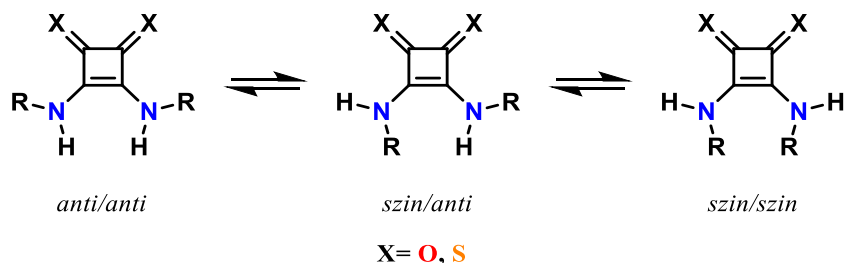
1. táblázat: A (tio)karbamidok, valamint a (tio)négyzetamidok fontosabb katalitikus jellemzői^[10]

A (tio)négyzetamidokat továbbá merev, elektronban gazdag aromás rendszer jellemzi, ami miatt szerkezetük planáris. Ezeknek a tulajdonságaiknak köszönhetően mind a tiokarbamidok mind a (tio)négyzetamidok fontos szerepet töltenek be nemcsak az organokatalízisben, hanem anionok, illetve kationok felismerésében is (**8. ábra**). Szerkezeti merevségüknek köszönhetően a négyzetamidok közel ötvenszer nagyobb affinitással rendelkeznek a halogenidekkel szemben anion transzporterként, mint a megfelelő tiokarbamid analógjaik.^[12]



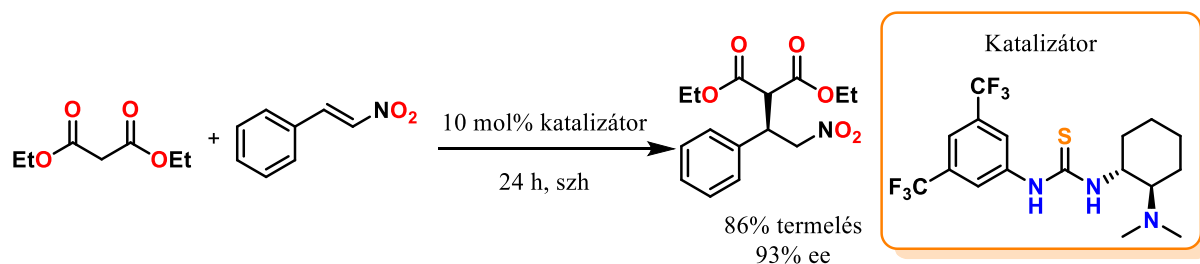
8. ábra: Négyzetamid komplexek halogeniddel (A), ammóniummal (B), halogeniddel és ammóniummal (C)

Ezentúl a négyzetamidoknál és a tionégyzetamidoknál is megfigyelhető a peptidekhez hasonló gátolt rotáció a szén–nitrogén kötés mentén, ami miatt különböző *anti/szin* konformerek lehetnek jelen ezekben a származékokban. Négyzetamidok esetén egykristály röntgendiffrakciós analízissel kimutatták, hogy mind a hidrogénkötések kialakulása szempontjából, mind termodinamikai szempontból az *anti/anti* állás a kedvezőbb (9. ábra).^[13]

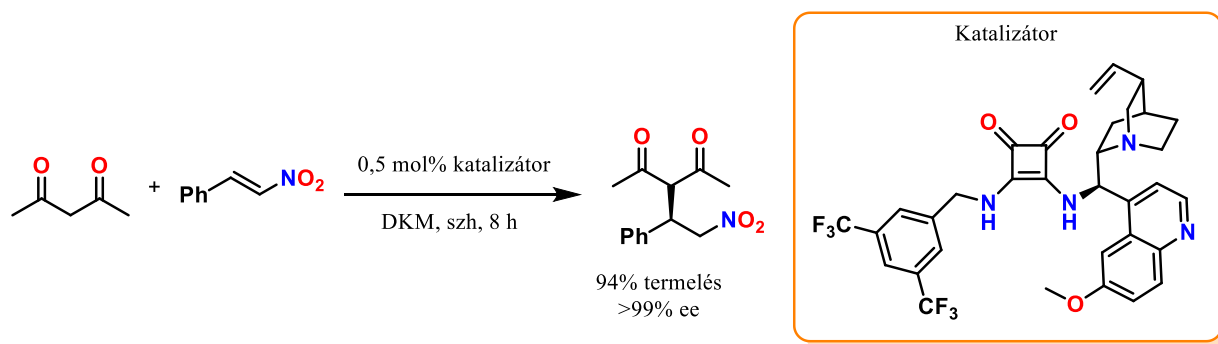


9. ábra: (Tio)négyzetamid lehetséges konformációs izomerei

Tiokarbamidokat enantioszelektív organokatalizátorként először 1998-ban Sigman és Jacobsen alkalmazott. Egy ciklohexándiamin alapú katalizátort állítottak elő, amellyel Strecker-reakciót hajtottak végre.^[14] 2003-ban Takemoto és társai is kifejlesztettek egy tiokarbamid katalizátort, amely tartalmazott ciklohexándiamin csoportot.^[15] Ezt a katalizátort nitroolefinek malonészterekre történő Michael-addíciós reakciójában alkalmazták 86%-os termelést és 93%-os enantiomerfelesleget érve el (10. ábra).

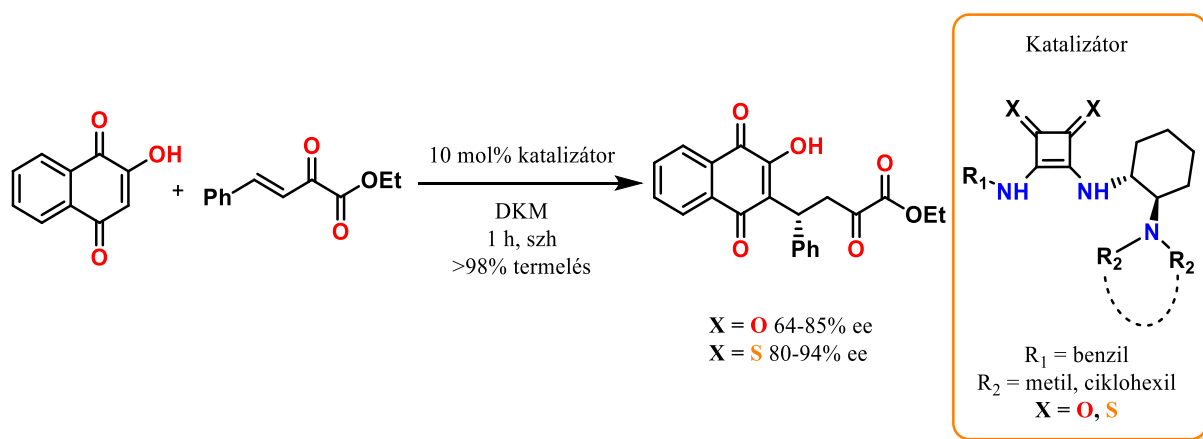


Négyzetamid egységet először *Rawal és munkatársai* alkalmaztak katalizátorukban, amelyet acetilaceton és *transz*- β -nitrosztírol Michael-addíciós reakciójában vizsgáltak. Eredményképpen kiváló termelést (94%) és enantiomerfelesleget (>99% ee) sikerült elérniük alacsony, mindössze 0,5 mol% katalizátortöltet mellett is (**11. ábra**).^[16]



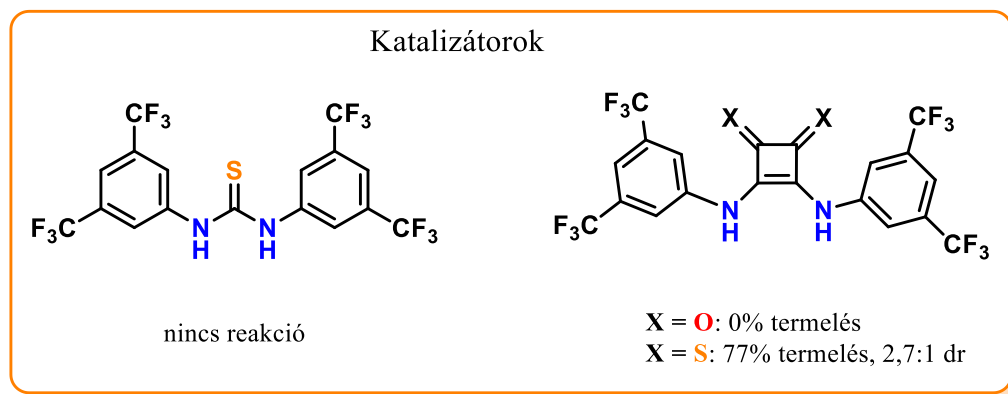
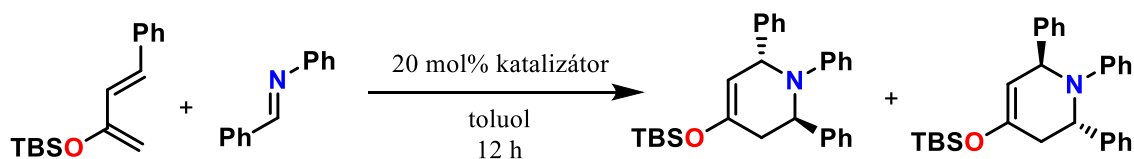
Szintén *Rawal és munkatársai* voltak, akik először előállították a négyzetamidok tioanalógjait is 2017-ben.^[17] A karbonilcsoportok tiocsoportokra való cseréjével azt találták, hogy megnőtt a hidrogénkötés-donor egységek savas karaktere, így a katalizátor olyan reakciótípusokban is alkalmazható volt, amelyekben a korábbi tiokarbamid és négyzetamid katalizátorok nem szolgáltak eredménnyel.

Az új típusú katalizátort vizsgálták konjugált addícióban (**12. ábra**), ahol kimutatták, hogy a tionégyzetamid katalizátorral jobb enantioszelektivitás érhető el, mint a korábbi négyzetamiddal.^[18]



12. ábra: Tionégyszetamid katalizátorok alkalmazása aszimmetrikus konjugált addícióban

Emellett katalizátoraikat aza-*Diels–Alder*-reakcióban is vizsgálták. Itt azt találták, hogy a tionégyszetamidok kitűnő katalizátoroknak bizonyultak ebben az esetben is, azonban se a tiokarbamid, se a négyszetamid katalizátorok alkalmazása nem hozott eredményt (**13. ábra**). Ez az aril-tionégyszetamidok megnövekedett savasságának köszönhető, így az ugyanis képes *Brønsted*-savként is részt venni a reakcióban, nem csak *Lewis*-savként.^[18, 19]



13. ábra: Tiokarbamid és (tio)négyszetamid katalizátorok alkalmazása aza-*Diels–Alder*-reakcióban

A tionégyszetamid katalizátorok további előnye a négyszetamidokkal szemben, hogy sokkal jobb oldhatósággal rendelkeznek szerves (apoláris) oldószerekben. Az oldószer kiválasztása nagyban befolyásolhatja az enantioszelektív reakciók kimenetelét, így fontos, hogy széles választék álljon rendelkezésre belőlük. Az oldhatóságbeli különbség szerkezeti okokra vezethető vissza. A négyszetamidok esetében gyakran megfigyelt jelenség az aggregáció

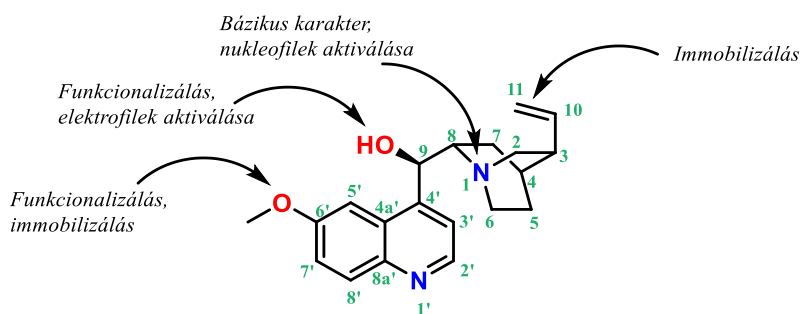
apoláris oldószerekben, míg a tionégyzetamidok nem hajlamosak erre. Az aggregátumokon végzett egykristály röntgendiffrakciós mérések az mutatták ki, hogy a négyzetamidok két karbonil-, valamint két NH csoportja között hidrogénkötések alakulnak ki, ezzel létrehozva egy „létra” típusú stabil elrendeződést.^{[10][13][17][21]}

2.4. Cinkona alkaloidok

Királis organokatalizátorokban gyakran alkalmazott szerkezeti elemek a cinkona alkaloidok köszönhetően annak, hogy a természetből nagy mennyiségben nyerhetők ki viszonylag kedvező áron, enantiomertiszta formában. Az első cinkona származékot, a malária ellenes hatású kinint 1820-ban izolálta *Pelletier* és *Caventou* a kínafa kérgéből^[22]. Mára már számos más szer is alkalmas a malária kezelésére, azonban mind gyógyszerészeti, mind élelmiszeripari felhasználása (pl.: tonik ízesítése) jelentős maradt. Ezt bizonyítja az is, hogy még a 2021-es, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által kiadott esszenciális gyógyszerhatóanyag listáján is szerepel a kinin.^[23]

1853-ban az első rezolválást is kinin segítségével végezte el *Pasteur*.^[24] Miután felismerték a borkősav optikai izomereit, a kinin királis és bázikus tulajdonságait kihasználva sikerült a racém elegyet enantiomereire szétválasztani. Mostanra már sokféle cinkona származék létezik, melyek jelentős szerepet töltenek be mint királis segédanyagok. Alkalmazzák őket rezolválás során, aszimmetrikus fázistranszfer-katalizátorként, királis kromatográfiás additívként, NMR shift reagensként, illetve királis bázisként is.

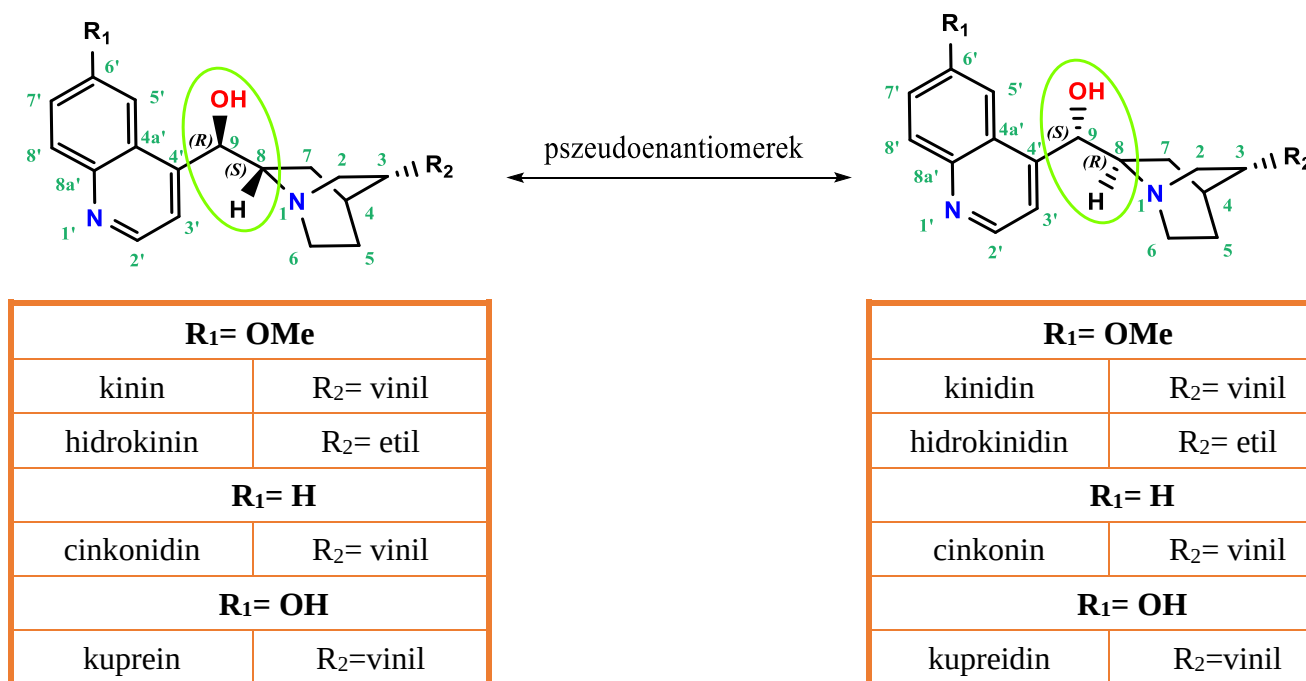
A cinkona váz népszerűségének oka az aszimmetrikus organokatalizátorok egyik családjaként a nagymértékű királis információ és a számos módosítási lehetőség, amelyet a váz magában hordoz (**14. ábra**). A kinin 9-es pozíciójában lévő hidroxilcsoport könnyen átalakítható más funkciós csoportokká, például észterré, éterré vagy aminná, ami további módosításokat is lehetővé tehet. A kinuklidingyűrű nitrogénatomja kvaternerezhető, ami által lehetőség nyílik fázistranszfer-katalizátorok előállítására. A kinolingyűrűben található 6' metoxycsoport demetilezhető, és az így kapott fenolos hidroxilcsoport ismét tovább alakítható.^[25] Ezen túlmenően lehetséges a cinkona alkaloidok szilárd hordozóhoz történő rögzítése is több helyen, amely által a katalizátor immobilizálható, így lehetségessé válik a visszaforgatásuk.^[26]



14. ábra: A kinin szerkezete és módosítási lehetőségei

A cinkona alkaloidok alkalmazása aszimmetrikus organokatalizátorként 1912-ben kezdődött, amikor *Bredig* és *Fiske* kinint, illetve a vele pszeudoenantiomer viszonyban lévő kinidint alkalmaztak hidrogén-cianid benzaldehidre történő addíciójában (8. oldal, 3. ábra).^[4] Ebből is látható, hogy az organokatalízis a kezdetektől fogva összefonódik az aszimmetrikus szintézissel is.

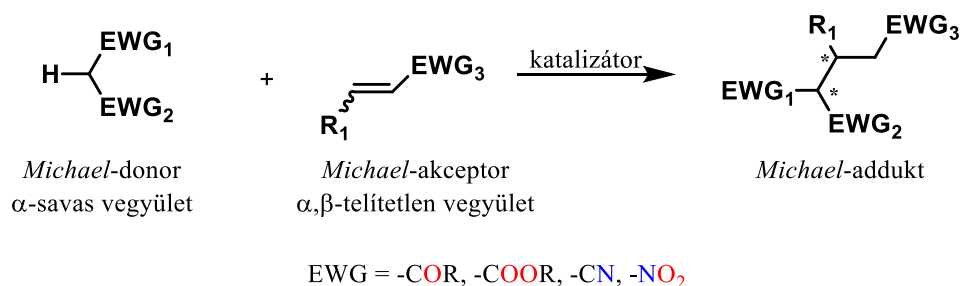
A cinkona alkaloidok családjába tartozó vegyületek további előnye, hogy gyakran pszeudoenantiomer viszonyban állnak egymással. Pszeudoenantiomereknek azokat a diasztereomereket nevezzük, amelyek csak a katalitikus aktivitásért felelős molekularész konfigurációjában térnek el (15. ábra). Ez hordozza legnagyobb előnyüket is az enzimekkel szemben, mivel a pszeudoenantiomerek által katalizált reakciókban az ellentétes konfigurációjú termék keletkezik.



15. ábra: Cinkona alkaloid vegyületek pszeudoenantiomer viszonyai

2.5. Enantioszelektív Michael-addíció

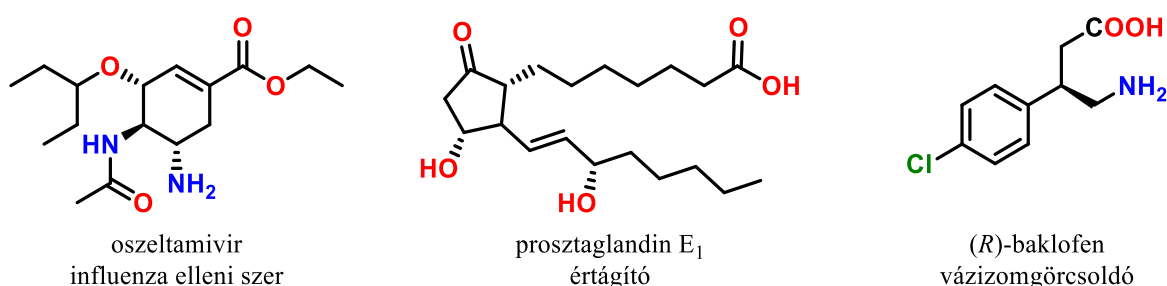
A Michael-addíciók a szén–szén kötések kialakításának egyik legelterjedtebb módszerei. A Michael-adduktok előállításához szükség van egy Michael-donor és egy Michael-akceptor vegyületre. Michael-donorok lehetnek az α -savas vegyületek (pl. nitroalkánok, acetilaceton), míg a Michael-akceptorok leggyakrabban elektronban szegény α,β -telítetlen vegyületek (**16. ábra**). A sokféle kiindulási anyagnak köszönhetően számos példa található az irodalomban amelyben különféle katalizátorok alkalmazásával állíthatók elő a Michael-adduktok.^[27]



16. ábra: A Michael-addíció általános reakcióegyenlete

Enantioszelektív Michael-addíciók esetében a leggyakrabban alkalmazott katalizátorok a bifunkcionális hidrogénkötés-donor katalizátorok. Klasszikus példa erre a pentán-2,4-dion cinkona-négyszetamid által katalizált Michael-addíciója *transz*- β -nitrosztírolra (**17. ábra**).^[28]

Az aszimmetrikus Michael-addíció mára a gyógyszeriparban is fontos szerepet tölt be, számos gyógyszerhatóanyag (pl. oseltamivir, proszttaglandin E₁, vagy baklofen) királis intermedierjének a szintézise során kulcsfontosságú lépés lehet a szén–szén kötés kialakításában (**17. ábra**).^[29]



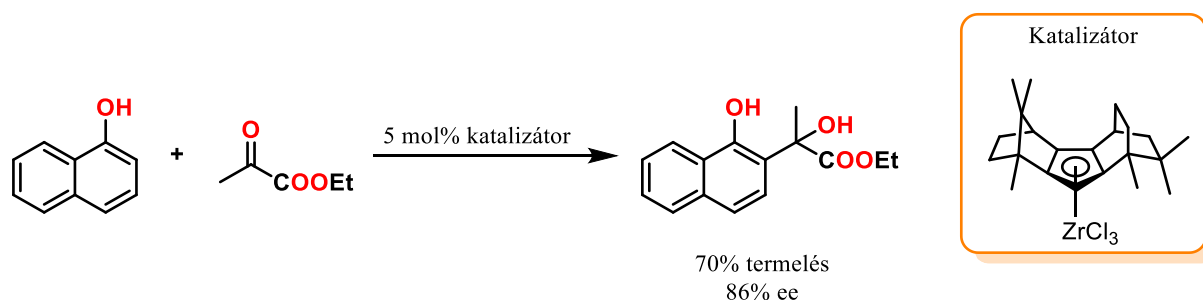
17. ábra: Michael-addícióval előállítható gyógyszerhatóanyagok

2.6. Friedel–Crafts-reakciók

A Friedel–Crafts-reakciók az aromás elektrofil szubsztitúciók egyik alcsoportja. Az aromás elektrofil szubsztitúciókban egy elektronban gazdag aromás vegyület reagál egy elektronban szegény szubsztráttal. Mivel az aromás vegyület önmagában nem reaktív,

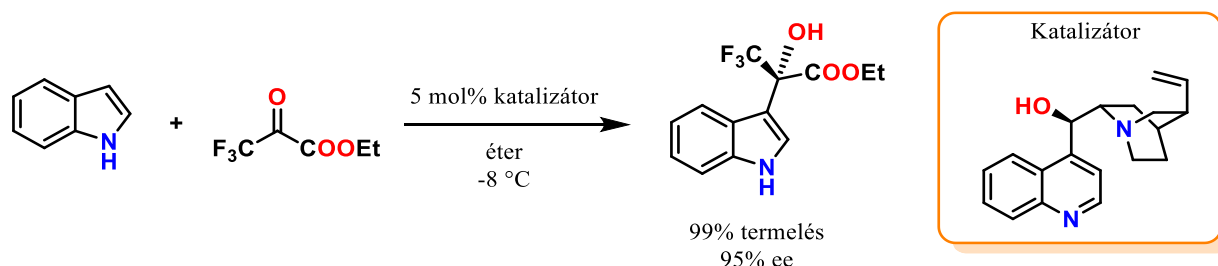
katalizátor szükséges az elektrofil aktiválására. A hagyományosan alkalmazott Lewis-savas katalizátorok működésének elve, hogy csökkentik a telítetlen szubsztrát LUMO energiáját, ezáltal aktiválva őket a reakcióra. Emellett lehetséges Brønsted-savakat is katalizátorként alkalmazni hasonló működési elven.^[30]

Az aszimmetrikus *Friedel–Crafts*-reakció a mai napig az egyik legkiválóbb módszer optikailag aktív aromás vegyületek előállítására. Mind a Lewis-savas, mind a Brønsted-savas katalízis alkalmazható enantioszelektív reakciókban, így a katalizátorok nagy választéka áll rendelkezésre, ami széleskörű optimalizálási lehetőséget biztosít a szubsztrátoknak megfelelően. A Lewis-savas katalízis példája az *Erker és társai* által alkalmazott cirkónium-dibornaciklopentadienil-triklorid, amelyet 1-naftol etil-piruváttal történő reakciójában vizsgáltak.^[31] A termékként keletkező optikailag aktív alkoholt 70%-os termeléssel és 86%-os enantioszelektivitással sikerült izolálniuk (**18. ábra**).



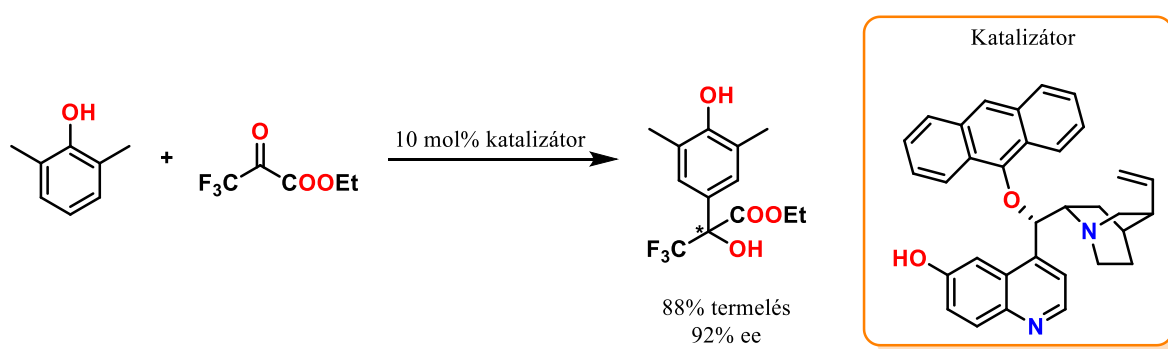
18. ábra: Az 1-naftol aszimmetrikus hidroxialkilezése Lewis-savas katalizátor alkalmazásával

Brønsted-savas katalízis estében az alkalmazott katalizátorok organokatalizátorok. Az első organokatalizált *Friedel–Crafts*-reakciót *Török és munkatársai* végezték, akik indolt reagáltattak etil-trifluorpiruváttal cinkona alkaloid katalizátorok jelenlétében.^[32] A legjobb eredményt cinkonidinnel érték el, amellyel 99%-os termelést és 95% enantiomerfelesleget kaptak (**19. ábra**).



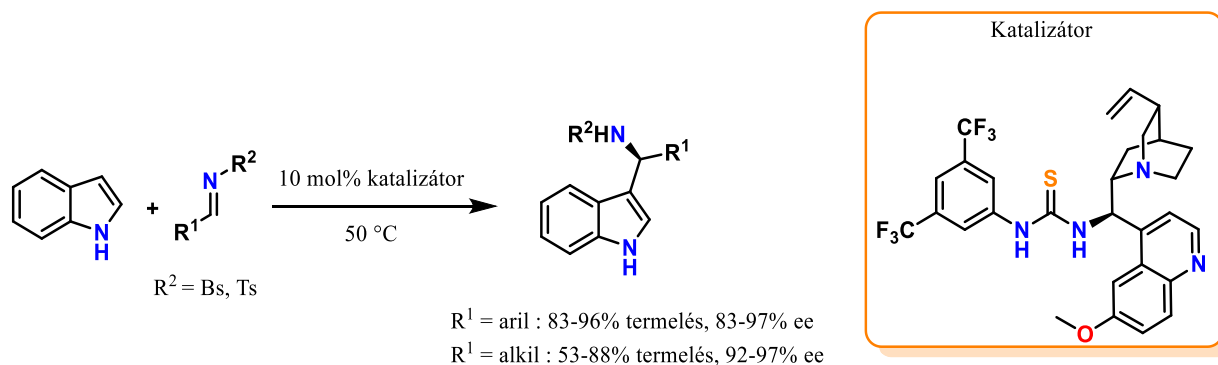
19. ábra: Indol aszimmetrikus hidroxialkilezése Brønsted-savas katalizátor alkalmazásával

Cinkona alkaloidokat alkalmazva az indolnál gyengébb nukleofil fenolok hidroxialkilezése is lehetséges. Liu és társai elsőként 2,6-dimetilfenolt reagáltattak etil-trifluorpiruváttal, ahol a legjobb katalizátorral 88%-os termelést és 92%-os enantioszelektivitást értek el (20. ábra).^[33] Ez az eredmény azért is volt jelentős, mert a fenolok aszimmetrikus alkilezése korábban jelentős kihívásnak bizonyult a fém-tartalmazó Lewis-savas katalizátorokat alkalmazva. A fenol szabad hidroxilcsoportja erős kölcsönhatást tud kialakítani a katalizátorban található fémmel, ezáltal nehezítve a megfelelő sztereokontroll érvényesülését az átmeneti állapotban. Az organokatalizátorok alkalmazásával ez elkerülhető, így lehetségessé válik a termékek megfelelő szelektivitással történő előállítása.



20. ábra: Fenol aszimmetrikus hidroxialkilezése Brønsted-savas katalizátor alkalmazásával

Katalizátorként alkalmazhatóak továbbá bifunkcionális cinkonaalkaloid-alapú tiokarbamidok is. Indol és *N*-szulfonilimine reakciójában Deng és kutatócsoportja kiváló termelést és enantioszelektivitást értek el mind aril-, mind alkil-imineket alkalmazva, amely korábban kihívást jelentett (21. ábra).^[34] Az aril-iminek esetében a legjobb katalizátorral 83–96% termelést értek el 83–97% ee mellett, míg az alkil-iminek esetében 53–88%-os volt a termelés és 92–97%-os az ee.

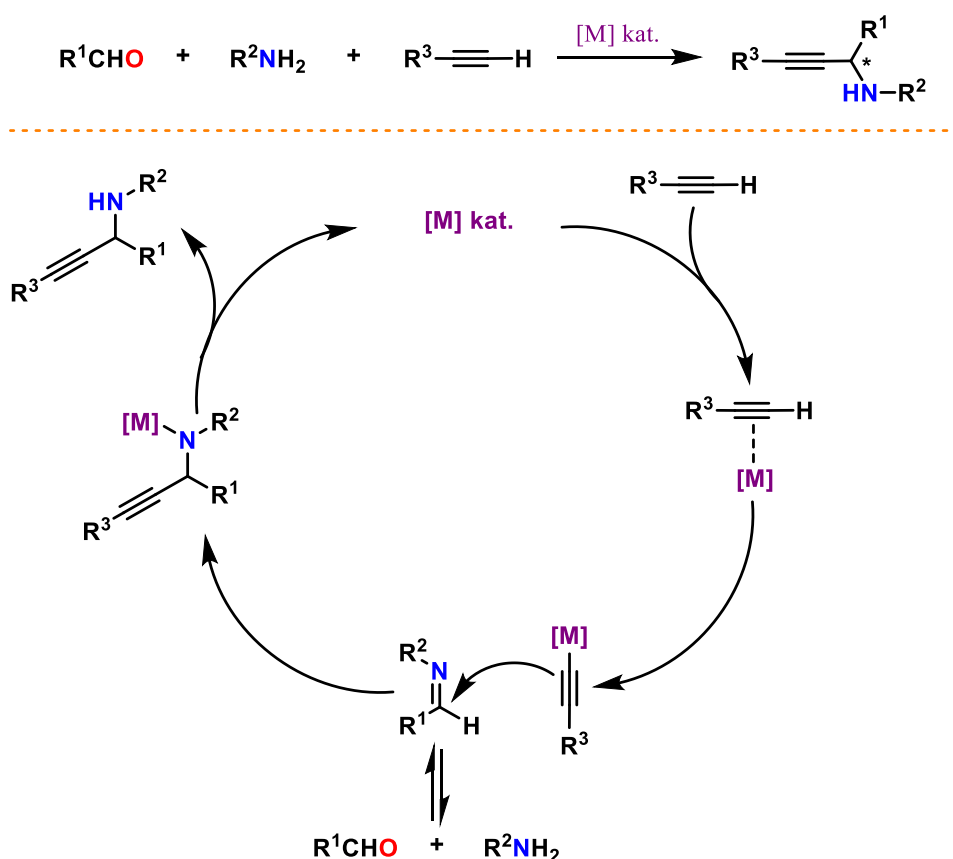


21. ábra: Indol reakciója *N*-szulfoniliminekkal tiokarbamid katalizátor jelenlétében

2.7. A³-reakció

Az A³-reakció aldehidek, aminok és alkinek reakcióját jelenti, amelyben a keletkező termékek propargil-amin származékok. A propargil-aminok fontos közti termékek heterociklusos vegyületek előállításában, mint például a pirrolok, a piridinek és az oxazolok szintézisében.^[35] Ezenkívül szerepük van biológiailag aktív vegyületek előállításában is, amelyek közül kiemelkedik a szelegilin, a rasalgilin és a pargilin, amelyek a *Parkinson*-kór kezelésére használt gyógyszerhatóanyagok.^[36]

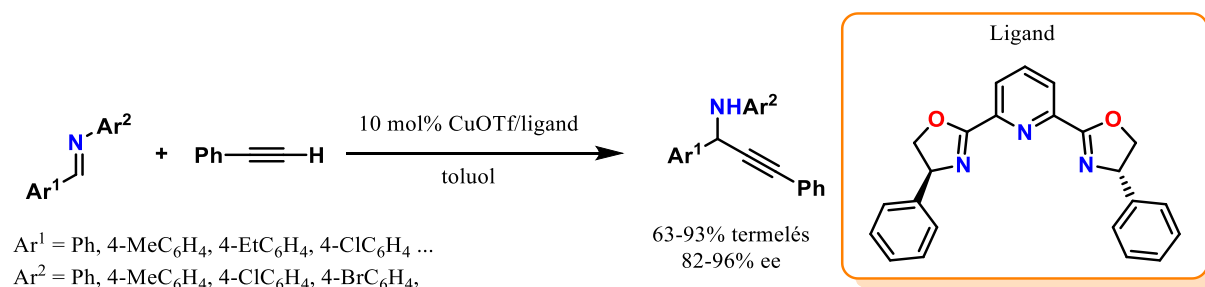
A propargil-aminok hagyományos előállítási módja *in situ* képzett fém-acetilidek addíciója iminekre, amely módszer hátránya jelentős nedvesség-érzékenysége.^[36] Ezzel szemben az A³-reakcióban az alkineket a szén–hidrogén kötés átmenetifémmel történő aktiválásával teszik savasabbá, amely által a reakcióban részt vevő amin képessé válik azt deprotonálni, és így kialakítani a továbbalakuláshoz szükséges nukleofilt.^[37] Az így képzett fém-acetilid már alkalmas reakcióra az aldehiddől és az aminből *in situ* képzett iminnel, és a katalitikus kör záródásával megkapjuk termékként a propargil-amint (22. ábra). Az A³-reakciók további előnye, hogy lehetővé teszik a két reakciólépés „egy-üst” módon történő elvégzését, valamint kiváló az atomhatékonyságuk is.



22. ábra: Az A³-reakció mechanizmusa

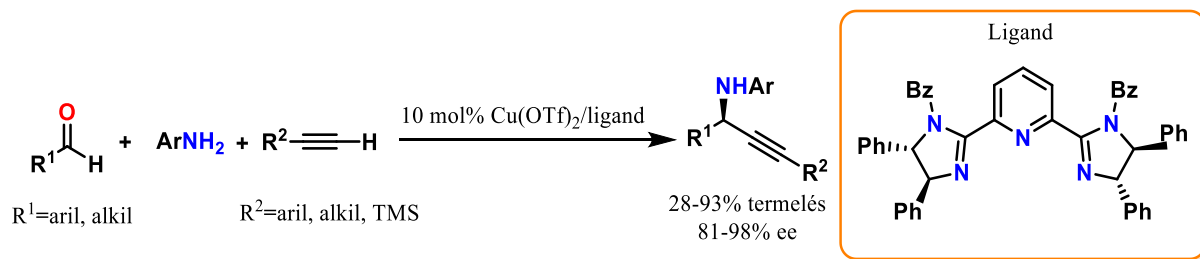
Különbséget kell tenni a primer és a szekunder aminokkal végrehajtott A^3 -reakciók között, ugyanis a közttermékként kialakuló iminek reaktivitása nagyban eltér. A primer aminok esetében semleges iminek, míg a szekunder aminok esetében imíniumionok alakulnak ki, amelyeknek jóval reaktívabbak. Ennek szerepe van aszimmetrikus reakciók esetében a katalizátor választásban is.

A primer aminok esetében a leggyakrabban alkalmazott aszimmetrikus katalizátorok a CuOTf bisz-oxazolin típusú ligandokkal képzett komplexei. Az első enantioszelektív A^3 -reakciót is ilyen típusú katalizátorokkal hajtották végre 2002-ben *Li és társai*, akik fenilacetilén és *N*-benzilidénanilin reakcióját vizsgálták.^[38] A reakciókat mind szerves oldószeres, mind vizes közegben elvégezték, és széleskörű katalizátor optimalizálást végeztek. A legjobb eredményeket szerves oldószerben kapták, 63–93%-os termeléssel és 82–96%-os enantiomerfelesleggel (**23. ábra**).



23. ábra: Az első aszimmetrikus A^3 -reakció

A katalizátorok további fejlesztésének hatására a reakciók szubsztrát-toleranciáját is sikerült jelentősen kiszélesíteni. *Nakamura és munkatársai* Cu(OTf)₂ piridin-bisz-imidazolin komplexét alkalmazták aszimmetrikus katalizátorként, amellyel lehetségessé vált alifás alkinek és aldehidek alkalmazása is a reakcióban (**24. ábra**).^[39] A reakció termelése alkil-aldehidek esetében hosszú reakcióidő esetén is alacsony maradt, az enantiomerfelesleg azonban minden esetben kiváló volt.



24. ábra: Aszimmetrikus A^3 -reakció továbbfejlesztett katalizátor liganddal

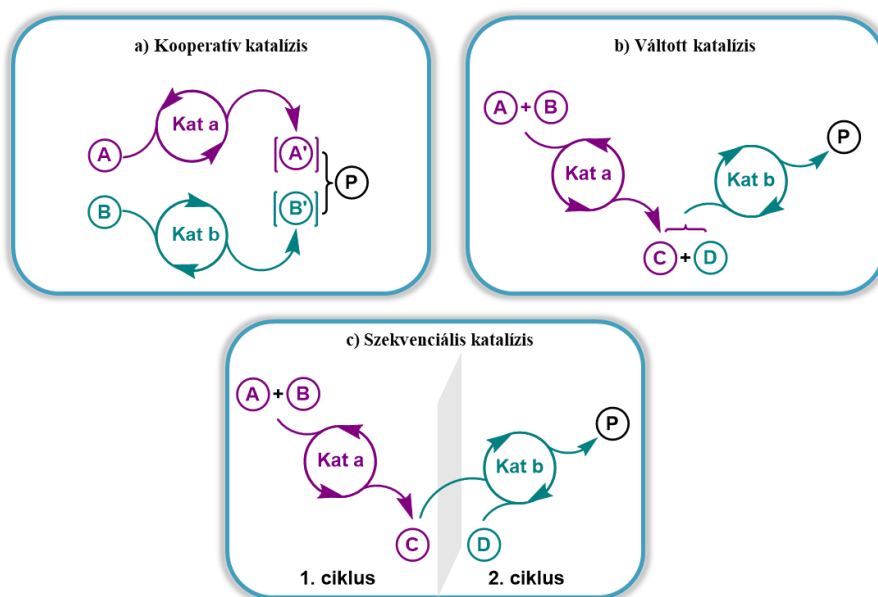
2.8. Fémmel kombinált organokatalízis

Az aszimmetrikus szintézisek terén manapság mind az organokatalízis, mind a fémkatalízis meghatározó szerepet tölt be. Azonban míg az organokatalízis ugrásszerű fejlődésére a 2000-es évek elejéig várni kellett,^[1, 46] addig a királis ligandokkal kombinált fémkatalízis már az 1960-as évektől jelen van.^[47, 48] A két terület kombinálása szinte együtt kezdődött az organokatalízis fejlődésével, annak érdekében, hogy mindkét terület előnyös tulajdonságainak egyesítésével újfajta reakciútak váljanak lehetségessé.

A fémkatalízis lényege, hogy kölcsönhatás alakul ki a fématom *d*-pályái és a szubsztrát közt, amely kölcsönhatások aktiválják a szubsztrátot, és ezáltal gyorsítják a reakció végbemenetelét.^[43] A létrejövő kölcsönhatások lehetnek például koordináció, ligandcsere és elimináció.

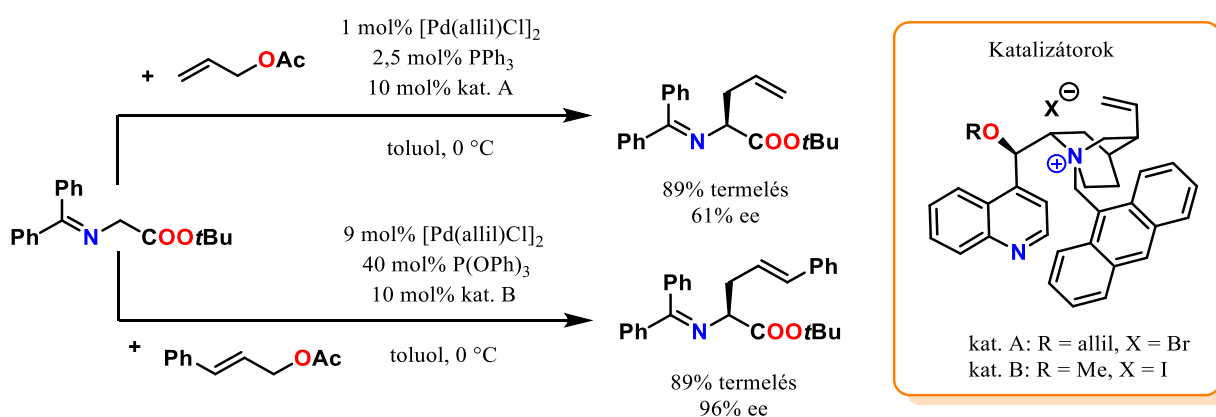
A fémkatalízis legnagyobb előnye, hogy képes inaktív kötéseket is reakcióba vinni, ezáltal széles választék áll rendelkezésre a fémkatalízissel aktiválható kötéstípusokból. Az organokatalizátorok ezzel szemben kevésbé képesek inaktív kötések reakcióra történő aktiválására, azonban nagyon széles a funkciós csoport toleranciájuk, amely a fémkatalizátorokról nem mondható el.

Ezekből a tulajdonságokból kifolyólag a két terület kombinálása jelentős előnyökkel járhat, és lehetőséget nyithat újfajta többlépéses/többkomponensű reakciók végrehajtására. Ezekben a reakciókban a katalízis mechanizmusoknak együtt kell működniük, amelyre többféle lehetőség is létezik (25. ábra).^[44] Az első a kooperatív katalízis, amelynek során mind az organokatalizátornak, mind a fémkatalizátornak aktiválnia kell egy-egy reakciópartnert a kötés kialakulásához. A váltott katalízis során kaszkád reakció történik, ahol az egyes reakciólépéseket külön-külön katalizálják az eltérő típusú katalizátorok. Ezekben az esetekben fontos szempont a katalizátorok kompatibilitása, ugyanis minden reakciópartner jelen van a reakció indításától kezdve. A harmadik típus a szekvenciális katalízis, amely abban tér el a váltott katalízistől, hogy a katalitikus ciklusok nem kompatibilisek egymással. Emiatt a reakció kivitelezése egy-üst módon történik, ahol a későbbi ciklus reagenseit az első ciklus lejátszódása után adják hozzá a reakcióhoz.



25. ábra: Fém-mel kombinált organokatalízis lehetséges mechanizmusai

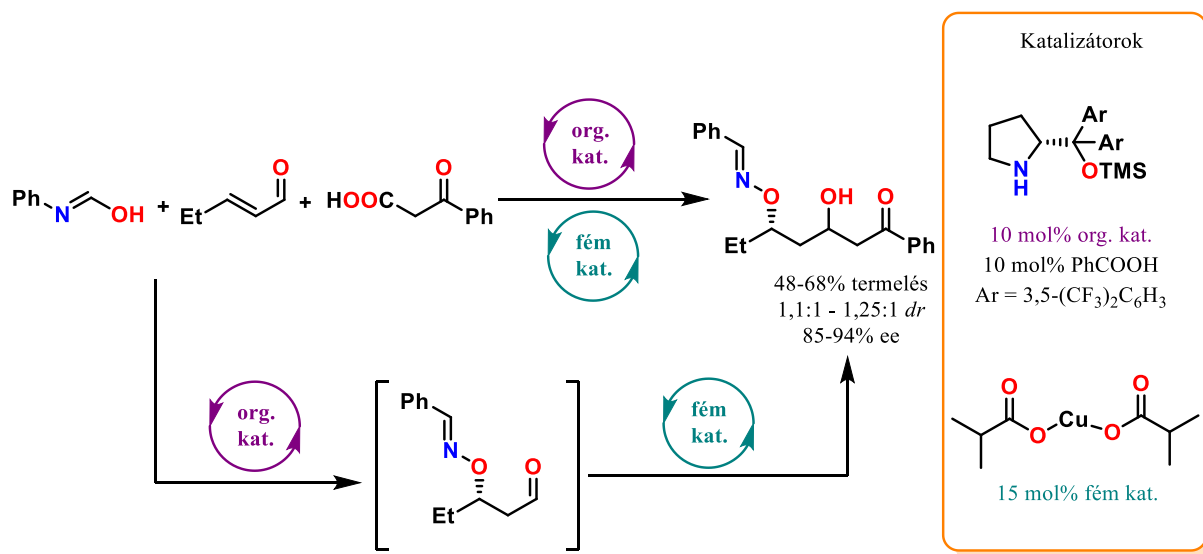
Az első olyan reakciókat, amelyekben organokatalízist kombináltak fémkatalízissel Takemoto és Gong végezték egymástól függetlenül.^[51, 52] Mindkét kutatásban glicin-imino-észter aszimmetrikus alkilezését vizsgálták allilvegyületekkel (26. ábra). Fémkatalizátorként palládiumsót alkalmaztak, míg fázistranszfer-organokatalizátorként cinkona vegyületek sóit. A fémkatalizált lépésben a palládium allilvegyületre történő oxidatív addíciójával alakult ki a reakcióra aktivált π -allil forma, míg a cinkonás királis ionpárt alkotva a glicin-imino-észterrel irányította a reakció sztereokémiáját. Mindkét esetben jó termeléssel, de eltérő enantiomerfelesleggel jutottak a termékekhez.



26. ábra: Az első fém-mel kombinált organokatalitikus reakciók

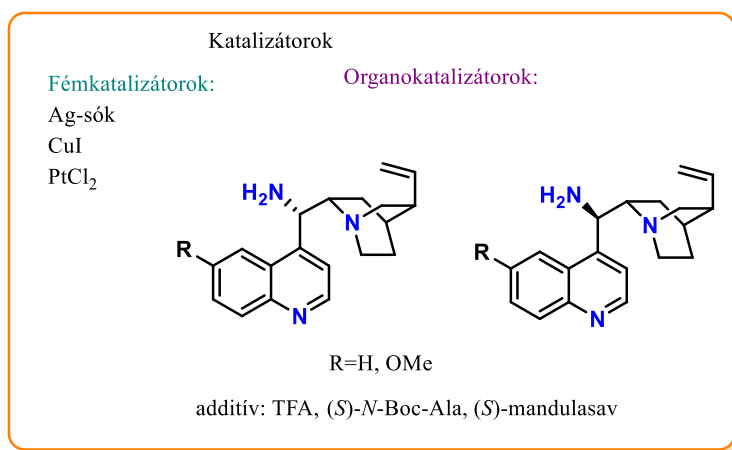
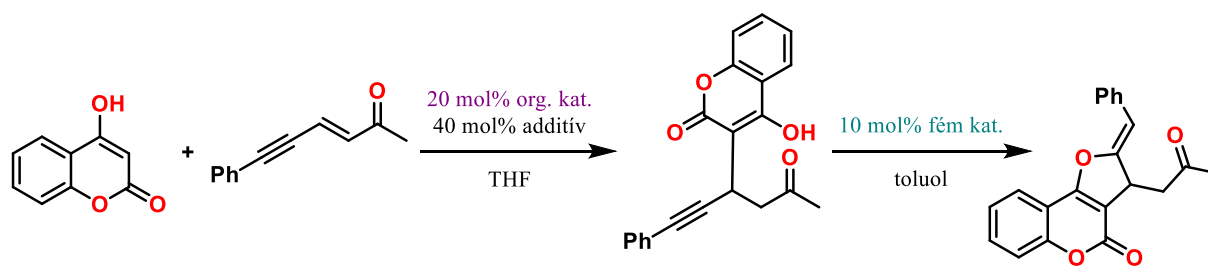
Hosszú időn keresztül a nemesfémek (Ir, Rh, Pd és Ru) uralták a kombinált katalízist is. Előnyük a kiváló aktivitásuk, azonban drágák, és érzékenyek a vízre, levegőre, illetve funkciócsoport toleranciájuk sem mindig megfelelő. Ezen problémák megoldásának érdekében új

irányként fejlődésnek indultak a gazdaságosabb réz- és vaskatalizátorok is, amelyek organokatalizátorokkal való együttműködési képessége is kiemelkedő.^[47] Példaként *Quintard* csoportja oximok α,β -telítetlen aldehidekre történő oxa-*Michael*-addíciójában alkalmazott réz-izobutirát katalizátort (**27. ábra**). Az ilyen típusú addíciós reakciókban keletkező termékek instabilak, ugyanis nagyon könnyen visszaalakulnak a kiindulási vegyületekké retro-oxa-*Michael*-reakcióban.^[48] A rézvegyület által katalizált azonnali aldolátalakulás azonban megoldja ezt a problémát, mivel így nincs szükség az instabil köztitermék izolálására.



27. ábra: Organokatalizált oxa-*Michael*-addíciót követő réz katalizált aldolreakció

Enders és csoportja 4-hidroxikumarin származékok reakcióját vizsgálta eninonokkal.^[49] A kétlépéses szintézisben biológiailag aktív kumarinszármazékokat állítottak elő, amelyek fontos szerepet töltenek be sokféle növényi létfenntartó folyamatban, pl.: oxidatív stressz szabályozása, míg emlősökben leginkább antikoaguláns tulajdonságukat használjuk ki (warfarin, fenprokumon). A reakció első lépése a 4-hidroxikumarin organokatalizált *Michael*-addíciója az eninonra (**28. ábra**). Az így kialakult addukt rendelkezik szabad hidroxilcsoporttal, ami szükséges az antikoaguláns aktivitáshoz. A szintézis második lépésében egy fémkatalizált gyűrűzárás történik, amelyben a szabad hidroxilcsoport elreagál. Ennek következményeképpen a gyűrűzárt forma eltérő biológiai aktivitásokkal rendelkezik, például ösztrogén receptor és citokróm P450 1A2 inhibitoroként működik.

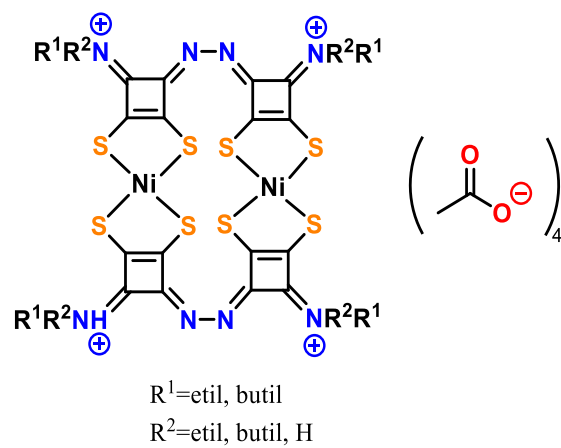


28. ábra: Biológiailag aktív kumarinszármazékok előállítása

2.9. Számítási kémia

Fém-mel kombinált organokatalízis esetén a reakció mechanizmusának megértése érdekében fontos a lehető legjobban meghatározni a katalizátor szerkezetét. A fémek és az organokatalizátorok legtöbbször komplexet alkotva hoznak létre egy stabil formát, amelynek szerkezetmeghatározására lehetőség van mind kísérleti (pl.: egykristály-röntgendiffrakció) mind számításos kémiai módszerek segítségével. A szerkezetmeghatározás eredményeképpen kiderülhet az organokatalizátor mely csoportjai vesznek részt a fémion komplexálásában, és melyek maradnak szabadon az organokatalízisben való részvételhez.

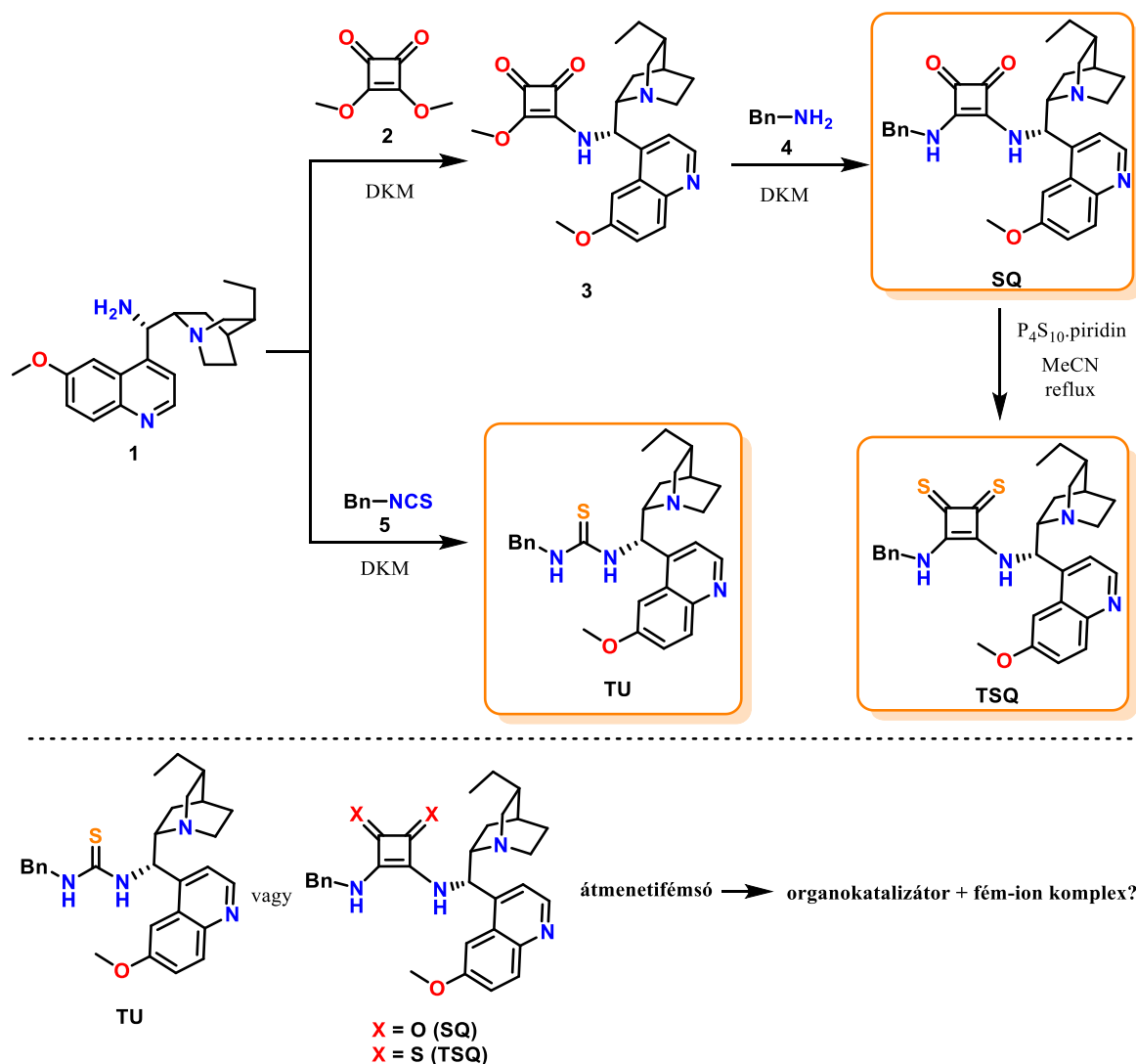
A tionégyzetamid átmenetifém-mel képzett komplexét korábban csak *Busch és munkatársai* írták le kísérletileg igazolva a szerkezetét.^[50] Tanulmányukban bis-ditionégyzetamid nikkellel alkotott komplexét vizsgálták, és arra jutottak, hogy egy nikkeliont a tionégyzetamid egység két tiocsoportja komplexál (29. ábra). Ez azt jelentené egy cinkon-tionégyzetamid típusú katalizátor komplex esetében, hogy a két hidrogénkötés-donor NH egység szabadon marad a katalízisben való részvételhez. Emellett fontos lenne annak a meghatározása is, hogy a fémion *d*-pályái milyen mértékben vesznek részt a komplex kialakításában, ezzel megvizsgálva a fémion katalitikus aktivitását. Erre a kérdésre csak számításos kémiai módszerekkel lehetne választ adni, azonban legjobb tudomásom szerint eddig nem ismertek ilyen számítások az irodalomban.



29. ábra: *Bisz-ditionégzetamid nikkellel alkotott komplexének szerkezete*^[50]

3. Célkitűzés

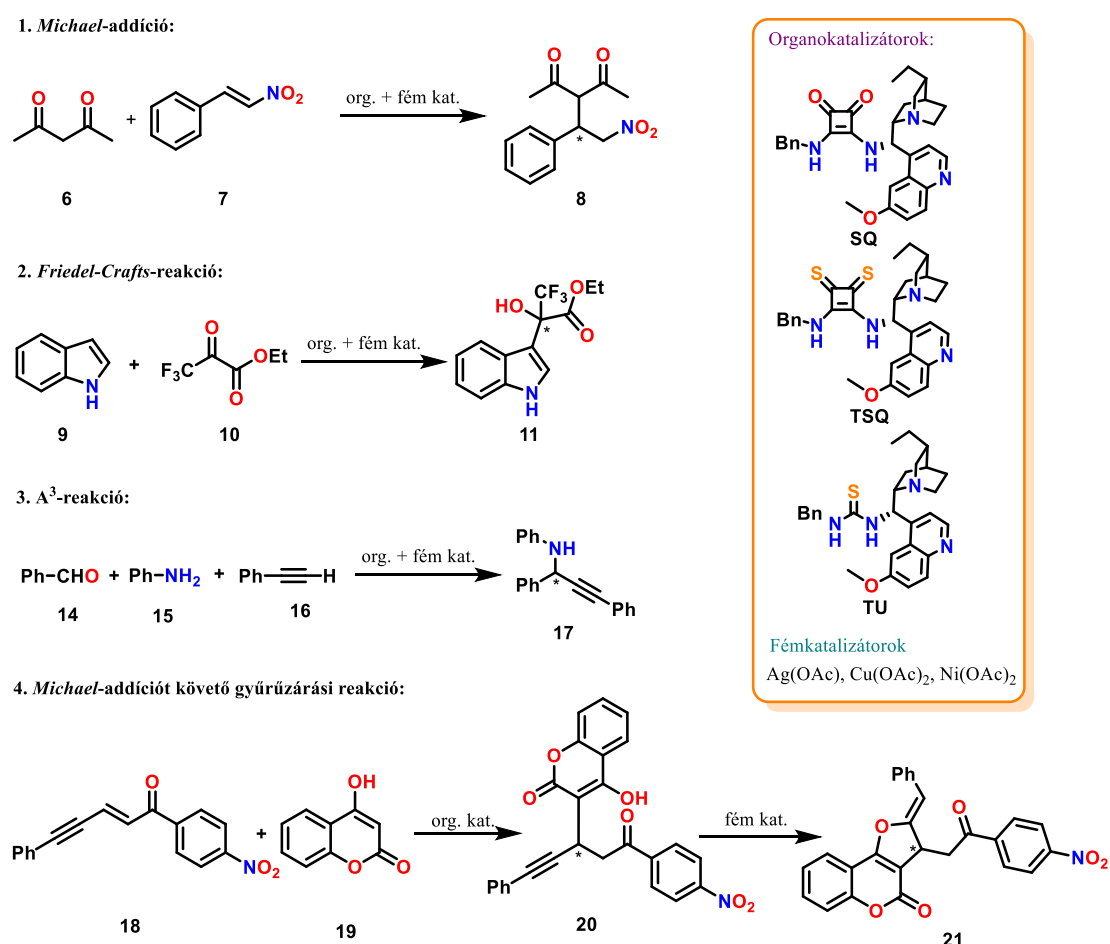
Munkám során célul tűztem ki benzil-cinkona-(tio)négyzetamid és -tiokarbamid organokatalizátorok (**SQ**, **TSQ**, **TU**) előállítását cinkona-aminból (**1**) kiindulva. Az így előállított katalizátorok rendelkeznek királis egységgel, valamint kombinálhatók átmenetifém ionokkal, így képesek különféle katalitikus aktivitások kifejtésére (**30. ábra**).



30. ábra: Katalizátorok előállítása

A fémrel kombinált organokatalizátorokat négyféle próbareakcióban terveztem alkalmazni. Ezek a reakciótípusok a *Michael*-addíció, a *Friedel–Crafts*-reakció, az A^3 -reakció és a tandem *Michael*-addíciót (**31. ábra**). A *Michael*-addíció esetében célom volt vizsgálni, hogy egy jellemzően aszimmetrikus organokatalízissal végrehajtott reakciótípusnál lehetséges-e az elért eredményeken javítani kombinált katalizátorok alkalmazásával. A *Friedel–Crafts*-

reakciónál egy, az irodalomban organokatalitikusan és fémkatalitikusan is ismert reakcióban kívántam megfigyelni a kombinált katalizátorok hatását, míg az A³-reakcióban vizsgálni szerettem volna egy tipikus fémkatalizált reakciót is, amely esetében ráadásul a cinkona ligand nem is jellemző az irodalomban. Végül a tandem *Michael*-addíció esetében „egy-üst” módszerrel terveztem újfajta, feltételezhetően biológiai aktivitással rendelkező vegyületet előállítani olyan módon, hogy kihasználjak a kombinált katalizátorok mindkét tulajdonságát.



31. ábra: Aszimmetrikus reakciók, melyekben fémmel kombinált organokatalizist terveztem alkalmazni

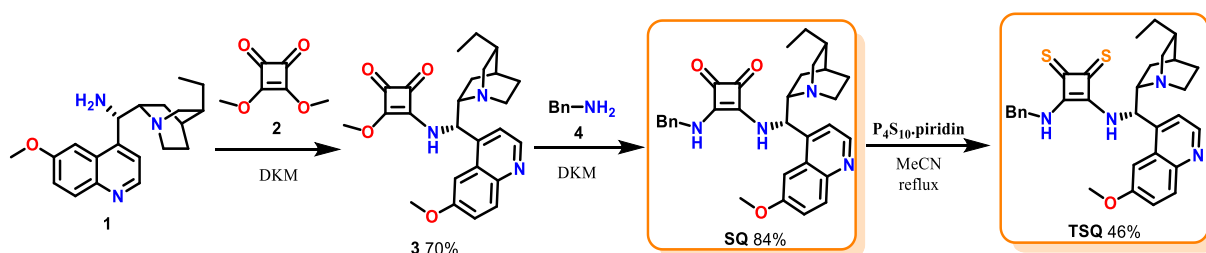
Emellett a katalizátorok működésének jobb megértése érdekében Dr. Höltzl Tiborral és Orbán Balázssal együttműködve kvantumkémiai számításokat is terveztünk végezni, hogy meghatározzuk a feltételezhetően kialakuló organokatalizátor-átmenetifémkomplexek szerkezetét. Mivel a tionégyszetamid katalizátor (TSQ) önmagában instabil, ezért ha igazolni lehet a komplex képződését kísérleti módon, műszeres analitikai módszerekkel, az egy stabil katalizátor-fém komplex előállítását is lehetővé tenné.

4. Saját munka

Ebben a fejezetben szeretném bemutatni a munkám során elért eredményeket. Először a katalizátorok előállítását, majd az aszimmetrikus reakciókban történő alkalmazásukat ismertetem. A kísérleti munka részletes leírása az **5. fejezetben** olvasható.

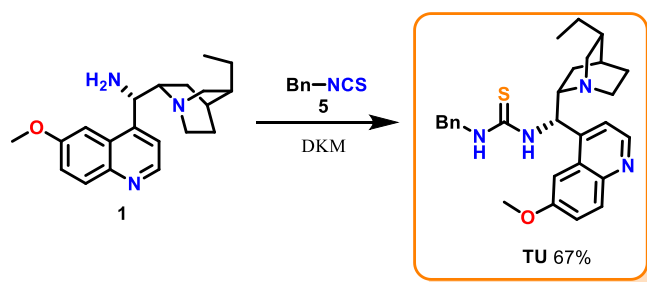
4.1. Az organokatalizátorok előállítása

Királis organokatalizátorként benzil-cinkona-(tio)négyzetamidot, illetve -tiokarbamidot (**SQ**, **TSQ**, **TU**) alkalmaztam. A cinkona-négyzetamid, illetve -tionégyzetamid esetében a cinkona-amint^[51] (**1**) négyzetsav-dimetil-észterrel (**2**) reagáltattam, így jutva a **3** félnégyzetamid származékhoz.^[55, 56] Ebből benzil-amin (**4**) segítségével alakítottam ki a cinkona-négyzetamid (**SQ**) katalizátort, majd azt P_4S_{10} -piridin komplexével tionálva jutottam a tionégyzetamid (**TSQ**) katalizátorhoz (**32. ábra**).^[53]



32. ábra: A cinkona-négyzetamid (**SQ**), illetve -tionégyzetamid (**TSQ**) katalizátorok előállítása

A cinkona-tiokarbamid (**TU**) organokatalizátor előállításához a cinkona-amint (**1**) benzil-izotiocianáttal (**5**) reagáltattam (**33. ábra**).^[51]



33. ábra: A cinkona-tiokarbamid katalizátor előállítása

Az aszimmetrikus reakciókban történő alkalmazások során az organokatalizátorokat átmenetifém sókkal kombinálva alkalmaztam.

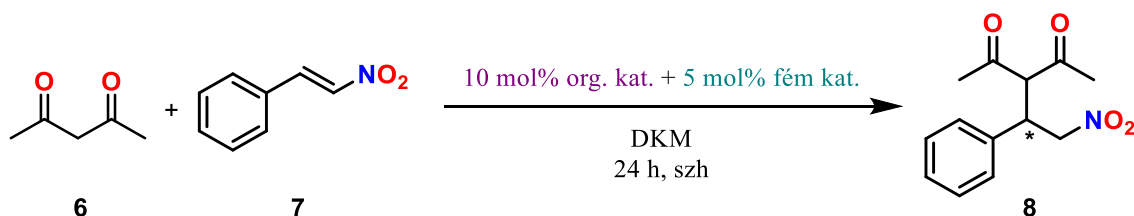
4.2. Aszimmetrikus reakciókban történő alkalmazások

A próbareakciók során a háromféle organokatalizátort háromféle átmenetifém sóval: AgOAc, Cu(OAc)₂, Ni(OAc)₂ (valamint az A³-reakciónál Cu(OTf)₂-tal) kombináltam, így vizsgálva a különböző egységek befolyását a reakciók kimenetelére. A reakciókban a termeléseket preparatív VRK-val, a keletkező enantiomerek abszolút konfigurációját a forgatóképesség alapján, irodalmi értékekkel történő összehasonlításból, míg az elért enantiomerfeleslegeket királis HPLC mérések alapján határoztam meg.

4.2.1. Michael-addíció

Az első próbareakció, amelyben a kombinált katalizátorok teljesítményét vizsgálni szerettem volna, a Michael-addíció volt. Ez a reakció típus az irodalomban széles körben ismert nagyon jó termeléssel, valamint enantioszelektivitással.^[51] Ebben az esetben célom volt összehasonlítani a kombinált katalizátorok teljesítményét az organokatalizátorok teljesítményével, hogy megfigyelhessem van-e jelentős eltérés a kettő között, és ezáltal következtetést vonhassak le az organokatalizátor egység aktivitásáról.

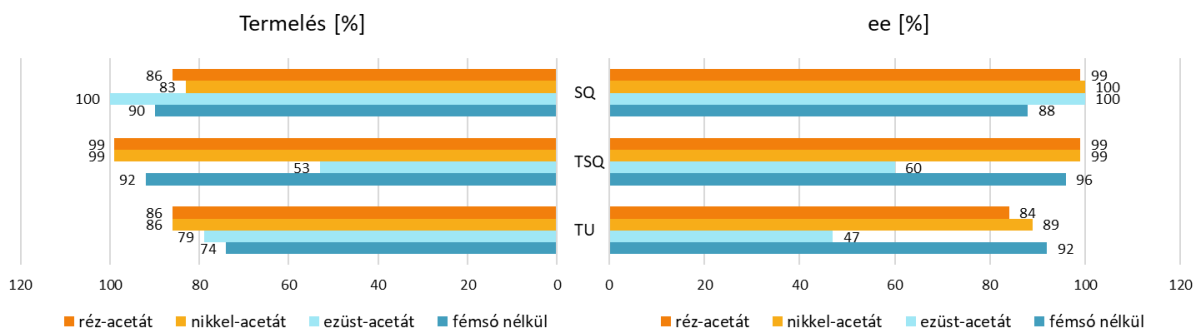
Próbareakcióként acetilaceton (**6**) és *transz*-β-nitrosztírol (**7**) reakcióját választottam (**34. ábra**). A reakciókban 10 mol% organokatalizátort és 5 mol% fémsót alkalmaztam annak érdekében, hogy az organokatalizátor–fémsó arány 2:1 legyen. Az organokatalizátor mennyiségét, valamint a választott oldószert (diklórmetán) és a 24 órás reakcióidőt korábbi, a kutatócsoportunkban végzett optimalizálás alapján határoztam meg.



34. ábra: *trans*-β-Nitrosztírol és acetilaceton Michael-addíciója

A négyzetamid (**SQ**) katalizátor AgOAc-tal kombinálva jobb termelést ért el (99% <) a tisztán organokatalizált reakciónál, míg Ni(OAc)₂ és Cu(OAc)₂ esetében kisebb romlás volt tapasztalható (**35. ábra**). Enantioszelektivitás szempontjából minden **SQ**-val kombinált katalizátor kiemelkedően magas eredményeket ért el (99% <). A tionégyzetamid (**TSQ**) katalizátor ezzel szemben AgOAc-tal rosszabb termelést adott, mint az organokatalizált reakció, míg Ni(OAc)₂-tal és Cu(OAc)₂-tal javulás volt tapasztalható (99%). Az elért enantiomerfeleslegek terén a termelésekhez hasonlóan AgOAc-tal romlás, míg a másik két fémsóval javulás (99%) volt látható. A tiokarbamid (**TU**) katalizátor fémsóval kombinált

formában minden esetben javította a termelést (79–86%), míg az enantioszelektivitás minden esetben csökkent az organokatalizált reakcióhoz képest. A próbareakció teljes átláthatóságának érdekében a reakciókat elvégeztem csak fémsó jelenlétben is, azonban ekkor egyik reakcióban sem keletkezett termék.



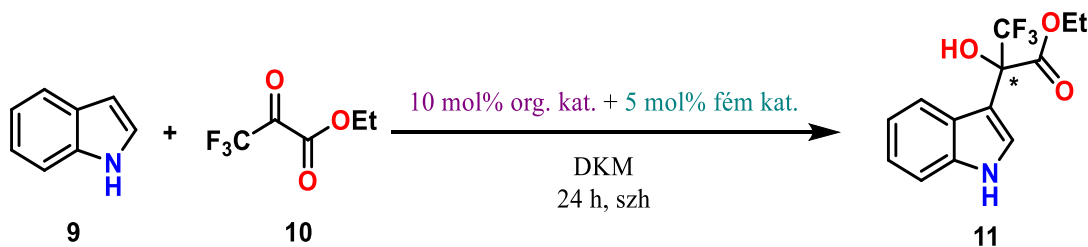
35. ábra: A Michael-addíció termelési és enantiomerfelesleg értékei

Az eredmények alapján elmondható, hogy az organokatalizátor egységek megőrizték katalitikus aktivitásukat, míg a fémadditívek sok esetben javítottak mind a termeléseken, mind az enantioszelektivitásokon.

4.2.2. Friedel–Crafts-reakciók

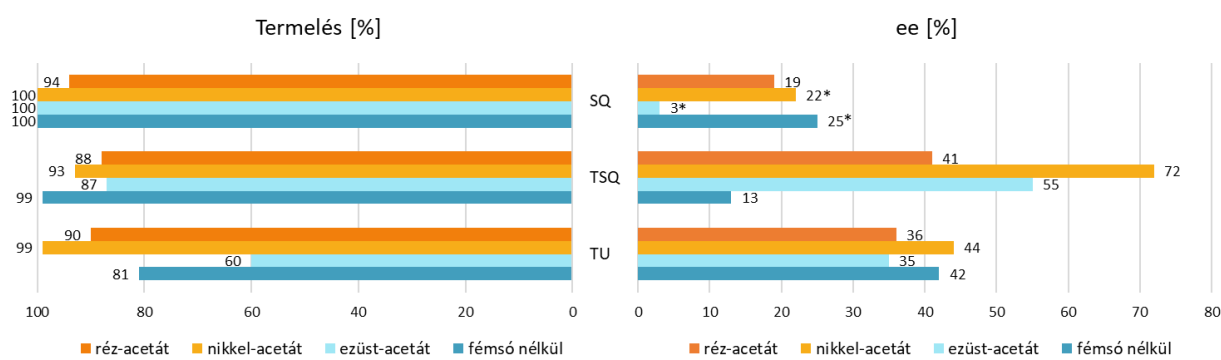
A második típusú próbareakció, amelyben a kombinált katalizátorok aktivitását vizsgáltam, a *Friedel–Crafts*-reakció volt. Ebben az esetben is egy, az irodalomban jól ismert aszimmetrikus organokatalizált reakcióról van szó,^[54] azonban a királis ligandokkal kombinált fémkatalízis is elterjedt megvalósítási mód.^[31] Célom a kombinált katalizátorok befolyásának vizsgálata volt egy olyan reakcióra, amely mindkét típusú katalízissel végbemehet.

Próbareakcióként indol (**9**) és etil-trifluorpiruvát (**10**) reakcióját vizsgáltam (**36. ábra**). Az összehasonlíthatóság kedvéért itt szintén a *Michael*-addíció körülményeit alkalmaztam, azaz 10 mol% organokatalizátort és 5 mol% fémkatalizátort használtam, valamint diklórmetánban végeztem a reakciót 24 órán át.



36. ábra: Indol és etil-trifluorpiruvát Friedel–Crafts-reakciója

Ebben a reakcióban négyzetamid (**SQ**) katalizátort alkalmazva minden formában hasonló termelést volt lehetséges elérni (99% <), míg a legnagyobb enantiomerfelesleget a tisztán organokatalizált reakció hozta (**37. ábra**). Tionégyzetamid (**TSQ**) katalizátor estében a termelések csökkentek a kombinált katalizátorok alkalmazásakor, azonban az enantioszelektivitások nagyban javultak. A legjelentősebb javulást a Ni(OAc)₂-tal történő kombináció hozta (72% ee). A tiokarbamid (**TU**) katalizátor Cu(OAc)₂-tal és Ni(OAc)₂-tal jobb termelést (99%), míg AgOAc-tal gyengébb termelést ért el az organokatalizált reakciónál. Enantiomerfeleslegek szempontjából a Ni(OAc)₂-tal kombinált katalizátor az organokatalizált reakcióhoz hasonló teljesítményt mutatott, míg a másik két katalizátor kombináció kisebb csökkenést hozott.



37. ábra: Indol és etil-trifluorpiruvát Friedel–Crafts-reakciójának termelési és enantiomerfelesleg értékei (a *-gal jelölt értékek esetében a pozitív forgatású enantiomer keletkezett, a jelöletlen értékek esetében a negatív forgatású)

Az eredményekből látható, hogy a termelésére nem voltak nagy befolyással a kombinált katalizátorok, azonban az elért enantiomerfelesleget kiemelkedően növelte a tionégyzetamid (**TSQ**) katalizátor fém additívvel együtt történő alkalmazása.

Ennél a reakciónál az is megfigyelhető, hogy a különböző organokatalizátor–fémso kombinációk befolyásolják a keletkező termék abszolút konfigurációját. Az, hogy egy adott reakcióban melyik enantiomer keletkezik sokféle körülménytől függ, köztük például az oldószertől, valamint a reakcióban kialakított kölcsönhatásoktól. Mivel a különböző kombinált katalizátorokkal eltérő kölcsönhatásokat alakíthatnak ki a szubsztrátok, így ez a feltételezhető oka az eltérő enantiomerek keletkezésének.

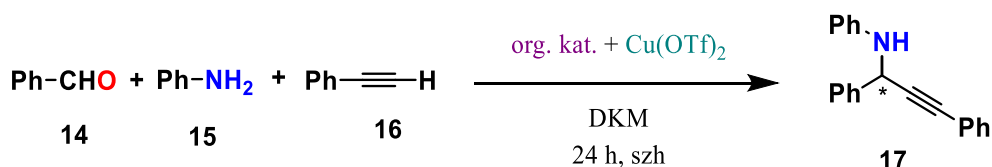
A teljesség érdekében itt is elvégeztem a csak fémkatalizált reakciókat, amelyek kiváló termelésekkel (87–98%) játszódtak le. Ez azért fontos eredmény, mert ezekben az esetekben racém termék keletkezik, és egy ilyen aktív fémkatalízis csökkentheti az enantioszelektivitást azáltal, hogy versenyez az aszimmetrikus organokatalízissel. Mivel több esetben is tapasztaltam

jelentős mértékű enantiomerfelesleget, ezért arra lehet következtetni, hogy bizonyos kombinációkban aktívabb az organokatalizátor a fémkatalizátornál.

4.2.3. A^3 -reakció

Az A^3 -reakció esetében céлом volt vizsgálni egy olyan reakciótípust is, amely kifejezetten fémkatalizált, és az organokatalizátorok csak ligandként vannak jelen. Mivel az irodalomban a $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ az egyik legjobban működő katalizátor, így ennek az alkalmazása mellett döntöttem a korábbiakban alkalmazott fémsókkel ellentétben.^[38, 39]

A választott próbareakció benzaldehid (**14**), anilin (**15**) és fenilacetilén (**16**) reakciója volt (**38. ábra**). Kiindulásként itt is a korábbiakkal megegyező körülmények között hajtottam végre a reakciót, de miután a három organokatalizátor közül egyikkel sem keletkezett termék, szélesebb paramétervizsgálat mellett döntöttem. Ennek során vizsgáltam az oldószer, a hőmérséklet, a katalizátorok arányának, az adagolás sorrendjének, valamint additív alkalmazásának hatását a reakció kimenetelére.



38. ábra: Benzaldehid, anilin és fenilacetilén A^3 -reakciója

Oldószerekből hatfélét vizsgáltam, amelyek az MeCN, MeOH, toluol, THF, DMSO és DKM voltak. A katalizátorok arányának vizsgálatára azért volt szükség, mert ebben a reakciótípusban a $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ nem csak additívként vesz részt, mint a korábbi reakciókban alkalmazott fémsók, hanem katalitikus feladatot is el kell tudnia látni. Ezáltal ha az organokatalizátor kölcsönhatásba lép a rézionnal olyan módon, hogy annak a katalízisben résztvevő d -pályái mind foglalttá válnak, a reakció nem tud lejátszódni. Az organokatalizátor–fémsó arány csökkentésével ez a hatás kiküszöbölhető lehet, így azt négy értéken vizsgáltam az 1:1-től 2:1-ig terjedő tartományban. Az így elvégzett reakciók eredményeiből megállapítható volt, hogy az oldószerek közül a toluol és a THF teljesített a legjobban, míg a katalizátor arányok közül a 2:1-nél kisebbek hozták a legjobb eredményeket a termelések tekintetében. A katalizátorok közül a tionégyszetamiddal (**TSQ**) végzett reakciók során nem keletkezett termék (**2. táblázat**).

Termelés [%]	org. kat.:Cu	MeCN	MeOH	toluol	THF	DMSO	DKM
SQ	1:1	-	-	17	29	-	28
	1:1,2	-	-	6	17	-	-
	1,2:1	-	-	34	7	-	14
	2:1	-	6	8	-	-	-
TU	1:1	-	-	32	21	6	-
	1:1,2	-	-	26	22	13	-
	1,2:1	-	-	18	33	8	-
	2:1	-	-	9	5	6	-

2. táblázat: Az A³-reakció paramétervizsgálata során elért termelések

Az elért enantiomerfeleslegek esetében nagyon hasonló volt az eredmény a termelésekhez. A legjobb katalizátor arány az 1,2:1 volt, és toluol, valamint THF esetében volt mérhető enantioszelektivitás (**3. táblázat**).

ee [%]	or. kat.:Cu	MeCN	MeOH	tol	THF	DMSO	DKM
SQ	1:1	-	-	22	2	-	10
	1:1,2	-	-	19	3	-	-
	1,2:1	-	-	23	racém	-	7
	2:1	-	racém	6	-	-	-
TU	1:1	-	-	racém	-13	racém	-
	1:1,2	-	-	racém	-14	racém	-
	1,2:1	-	-	5	-15	racém	-
	2:1	-	-	9	-12	racém	-

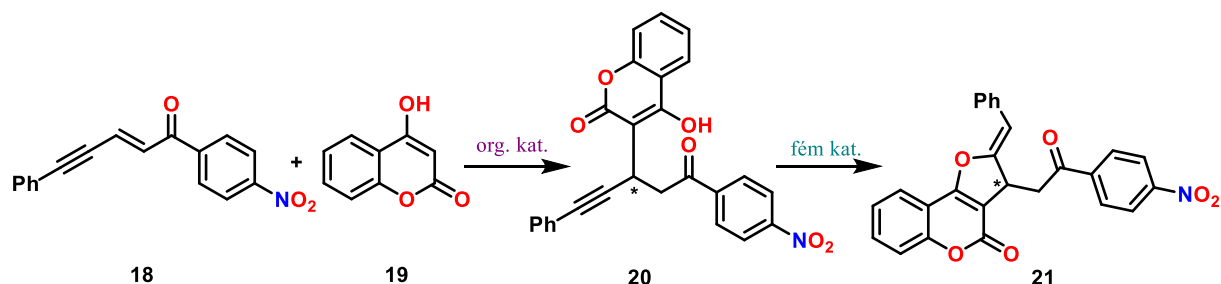
3. táblázat: Az A³-reakció paramétervizsgálata során elért enantiomerfeleslegek

A továbbiakban a két legjobb termelésű és enantioszelektivitású reakció körülményeit vizsgáltam. Ennek részeként elvégeztem a reakciókat 0 °C-on is, valamint megismételtem őket szobahőmérsékleten, 0,4 ekvivalens ecetsav additív hozzáadása mellett is. A reakciók eredményeként elmondható, hogy se a hőmérséklet csökkenése, se az additív alkalmazása nem befolyásolta az elért termelést és enantioszelektivitást. Oldószerek közül a THF és a toluol mintájára elvégeztem a reakciókat MTBE-ben, anizolban és mezitilénben is, ahol szintén gyengébb termeléseket és enantioszelektivitásokat kaptam. A reakció eredményeinek további magyarázata megtalálható a 4.3.1 Kvantumkémiiai számítások fejezetben.

4.2.4. Tandem Michael-addíció

A tandem Michael-addíciós reakciókban célom volt a kombinált katalizátorok mindkét egységének katalitikus tulajdonságait kihasználni. A próbareakció első lépésében egy organokatalizált Michael-addíció történik, amelyet egy fémkatalizált gyűrűzárási reakció követ

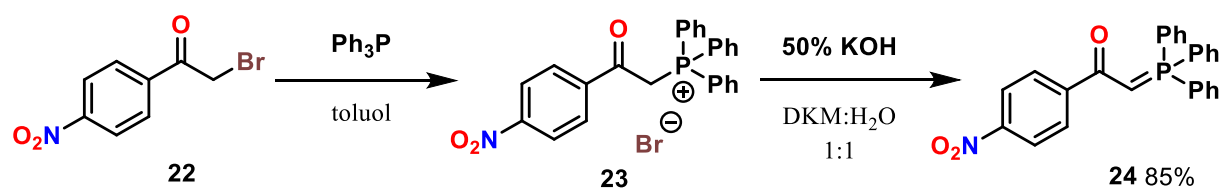
(39. ábra). A reakciót a kombinált katalizátorokkal „egy-üst” módon kivitelezve lehetséges lenne a környezetet kevésbé terhelő módon előállítani feltételezhetően biológiai aktivitással rendelkező vegyületeket.^[49]



39. ábra: A vizsgált tandem Michael-addíciós reakció

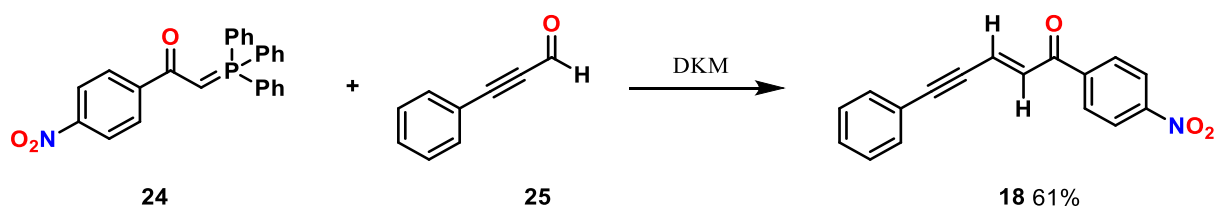
Ezeknek a próbareakcióknak a végrehajtásához szükség volt a **18** nitro-eninon-származék előállítására. Azért döntöttem nitro-eninon alkalmazása mellett, mert a 4-hidroxikumarin (**19**) önmagában egy gyenge *Michael*-donor, így reakcióban kisebb az aktivitása. Azáltal, hogy az eninon karboxilcsoport melletti fenilcsoportja para helyzetben rendelkezik egy elektronszívó nitrocsopottal annak *Michael*-donor képessége javul, így aktiválódik addícióra. A reakciópartner aktivitásának növelésével pedig lehetséges a 4-hidroxikumarinnal végzett addíciók termelésének növelése.

A **18** nitro-eninon szintézisének első lépésében *p*-nitro-brómacetofenonból (**22**) trifenilfoszfinnal só (**23**) képeztem, majd 50%-os KOH oldattal Wittig-reagenssé alakítottam (**24**) (40. ábra).^[49]



40. ábra: Wittig-reagens előállítása

Az így előállított **24** Wittig-reagensből ezután fenil-propargilaldehiddel képeztem a próbareakcióhoz szükséges **18** nitro-eninon-származékot (**41. ábra**).^[49]



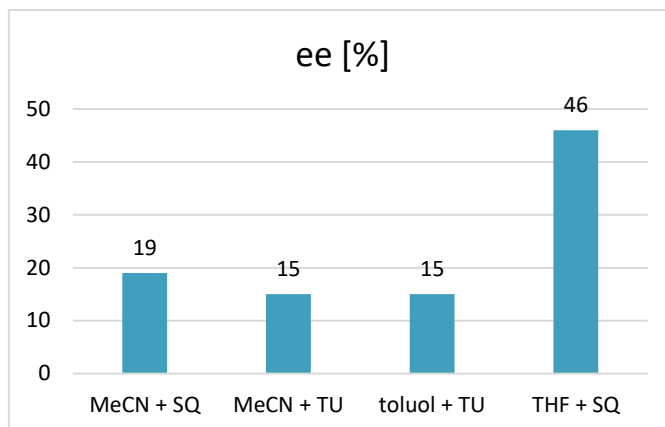
41. ábra: Eninon előállítása Wittig-reakcióban

Az előkísérletekben azt tapasztaltam, hogy amennyiben „egy-üst” reakcióként végeztem el a két lépést, gyűrűzárt termék alig keletkezett, míg a két reakciólépést külön végrehajtva a termelések kissé javíthatóak voltak. A korábbi reakciók eredményeiből arra következtettem, hogy a fém katalitikus aktivitása nem megfelelő a kombinált katalizátorokban, ugyanis jelentős mennyiségű átalakulatlan *Michael*-addukt volt kimutatható a reakcióelegyekben. (Ugyanakkor akkor sem volt teljes a *Michael*-addukt konverziója, ha külön, organokatalizátortól mentesen végeztem a gyűrűzárási lépést). A fém egység alacsony aktivitásából eredő problémák javításának érdekében az eddig alkalmazott organokatalizátor–fémsó 2:1-arányt 1:2-re változtattam. Emiatt a további reakciókat 10 mol% organokatalizátor és 20 mol% fémsó jelenlétében végeztem.

A próbareakció paramétervizsgálata során először 5 féle oldószerben (MeOH, MeCN, toluol, THF, MTBE) próbáltam ki a három organokatalizátort — ezüst-acetát jelenlétében —, így meghatározva a legjobb oldószert és organokatalizátort. Ezt követően a kiválasztott körülmények között összehasonlítottam a háromféle átmenetifémsót is, így lehetséges volt meghatározni a reakció ideális körülményeit szobahőmérsékleten.

A legjobb oldószer és organokatalizátor meghatározásához kvalitatív HPLC analízist használtam, ahol annak a reakciónak a körülményeit választottam ki, amelyiknél a termék a legnagyobb területarányal keletkezett. Ez a toluolban, tiokarbamid (TU) organokatalizátorral végrehajtott reakciónak adódott. A korábbi előkísérletekben tapasztalt alacsony preparatív termelés mellé a kvalitatív analízis is alacsony területarányokat mutatott a termékre. Ez a HPLC-s adatok alapján a rossz konverzióval, illetve bizonyos esetekben a *Michael*-addukt nem megfelelő átalakulásával voltak magyarázhatóak.

Az enantioszelektivitásokat azokban a reakciókban vizsgáltam, ahol megfelelő területarányú termékképződést tapasztaltam. Ezek alapján a THF-ben négyzetamiddal (SQ) végzett reakció volt a legjobb (46% ee), de mivel az enantiomerfelesleg itt sem volt olyan kiemelkedő, ezért a jobb termelésű reakció körülményeit választottam a továbbiakban (fontosabbnak ítélve a termelést az adott viszonyok közt) (**42. ábra**).



42. ábra: A tandem Michael-addíció paramétervizsgálata során elért enantiomerfeleslegek

A kiválasztott oldószerrel és organokatalizátorral ezután elvégeztem az átmenetifém-sók teljesítményének összehasonlítását is, amelyek közül már preparatív termelések alapján határoztam meg a legjobbat. A reakciók során $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ -tal nem tapasztaltam a termék képződését, míg AgOAc és $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ esetében nagyjából hasonló termeléseket értem el. Enantioszelektivitás szempontjából a AgOAc -tal a korábbiak megfelelő értéket kaptam, míg $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -tal racém termék keletkezett (4. táblázat).

Fém-só	Termelés [%]	ee [%]
$\text{Ag}(\text{OAc})$	9	12
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	10	racém

4. táblázat: A tandem Michael-addíciós reakciókban a különböző fém-sókkal elért termelések és enantiomerfeleslegek

Összeségében se a reakció termelése, se a szelektivitása nem kielégítő az alkalmazott katalizátor kombinációkkal, így annak sikeres megvalósításához valószínűleg más mechanizmusú katalízisre lenne szükség.

4.3. A katalizátor komplexek szerkezetének igazolása

A kombinált katalizátorokat az organokatalizátorok és a fém-sók *in situ* történő összekeverésével állítottam elő minden reakcióban. Feltételeztem, hogy komplexek képződnek a kevertetés hatására, amelyeknek a szerkezetét szerettem volna felderíteni. Ezt mind számításmódszerrel, mind kísérleti úton, műszeres analitikai vizsgálattal végrehajtottam. A kvantumkémiai számításokat Dr. Höltzl Tibor és Orbán Balázs együttműködésével végeztük, míg az analitikai módszerek közül HRMS-t és NMR-t alkalmaztam.

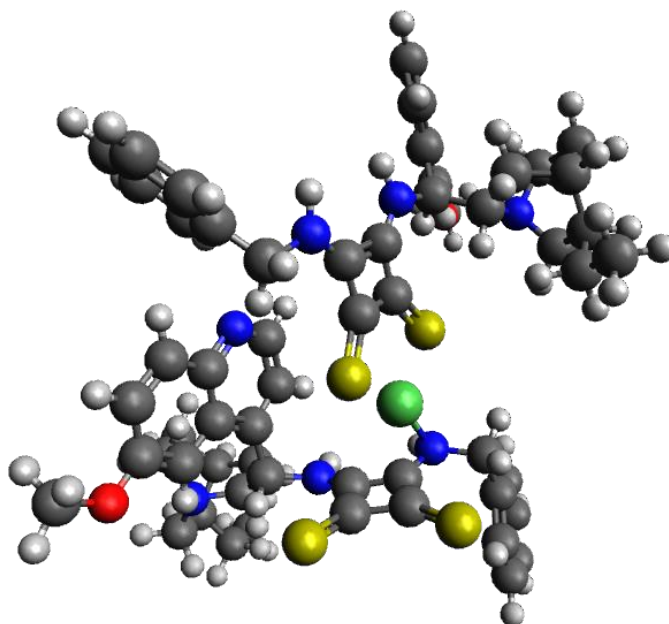
A komplexek szerkezetének meghatározása segítene megérteni a kombinált katalizátorok reakciókban mutatott aktivitását. A próbareakciókból egyértelműen látszik, hogy az organokatalizátor egység aktívabb maradt a fém egységnél, amelyre magyarázatot nyújthatnak a keletkező komplexek tulajdonságai.

Egy stabil komplex kialakulásának igazolása továbbá kiemelkedő előnyökkel járna a tionégyzetamid katalizátor esetében, ugyanis a tionégyzetamid önmagában egy instabil vegyület. Amennyiben igazolni lehet, hogy fémkomplex képzésével stabilizálható, úgy magának az organokatalizátornak a felhasználása is egyszerűbbé válna.

4.3.1. Kvantumkémiai számítások

A kvantumkémiai számítások során célunk a katalizátor komplexek szerkezetének felderítése volt energetikai szempontokból. Meg szeretnénk volna határozni, hány organokatalizátor liganddal képeznek komplexet a fémek, valamint, hogy milyen térszerkezetű az így keletkező komplex. Továbbá fel szeretnénk volna deríteni a különböző oldószerek hatásait is a komplexekre, ugyanis az oldószer molekulákkal kialakított kölcsönhatások is jelentősen befolyásolhatják a katalizátorok tulajdonságait.

A ligandok szerkezetének meghatározása során az organokatalizátorok közül a legfontosabb tionégyzetamidra koncentráltunk Ni^{2+} -ion jelenlétében, mivel annak elektronszerkezete még kezelhető számításon alapuló kémiai modellekkel. Megvizsgáltuk a spinállapotok energiáit abban az esetben, ha két organokatalizátor a tiocsoportokon keresztül koordinálódik, amelyek alapján a triplett állapot a legalacsonyabb energiájú (0 kJ/mol relatív energia), a szingulett azonban nagyon közel esik hozzá (35 kJ/mol relatív energia). További számítások alapján a szingulett állapot jobban kedvez erősebb datív kötés kialakulásának a kén p -pályái és a Ni^{2+} d -pályái közt is. Abban az esetben, ha a két ligand közül az egyik nem a tiocsoportokon, hanem a négyzetamid aminocsoportjain keresztül koordinálódik a relatív energia jelentősen megnő (144 kJ/mol), így ennek a komplexnek a képződése valószínűtlen. Ugyanez a helyzet akkor is, amikor a Ni^{2+} mindkét ligandhoz az aminocsoportokon keresztül koordinálna. Abban az esetben viszont, amikor az egyik ligand a tiocsoportjaival, a másik pedig a térben kifordulva, csak az egyik aminocsoportjával képez komplexet a fémmel, a relatív energia lecsökken, így ez a legvalószínűbb szerkezet a két ligandos komplex esetében (**43. ábra**). Ez azért lényeges, mert így tudjuk, hogy az organokatalizátor mely csoportjai maradnak szabadon a katalízisben való részvételhez.



43. ábra: A Ni^{2+} -tionégyzetamid komplex valószínűsíthető szerkezete

Egy organokatalizátor ligand esetében többféle konfigurációt is vizsgáltunk az alapján, hogy a ligand mely részével donál a Ni^{2+} -ion felé. Ezek alapján a ligand legalább az egyik tiocsoportjával mindenképp donál a legstabilabb szerkezetekben, amelyet a két ligandos szerkezetoptimalizálás is igazol. Az egy és a két ligandos komplexek közül a keletkezési energiák összehasonlításával dönthető el, hogy melyik forma a kedvezőbb. Mivel a két ligandos komplex képződési energiája jelentősen magasabb, ezért ennek a kialakulása várható.

Következőnek szerettük volna megvizsgálni a többi organokatalizátorral kialakuló komplexek szerkezetét is. A számítások alapján a négyzetamiddal és a tiokarbamiddal is kedvező képződési energiák jellemzik a nikkell komplexek kialakulását, így ezekben az esetekben is feltételezhető kialakulásuk a reakciókban.

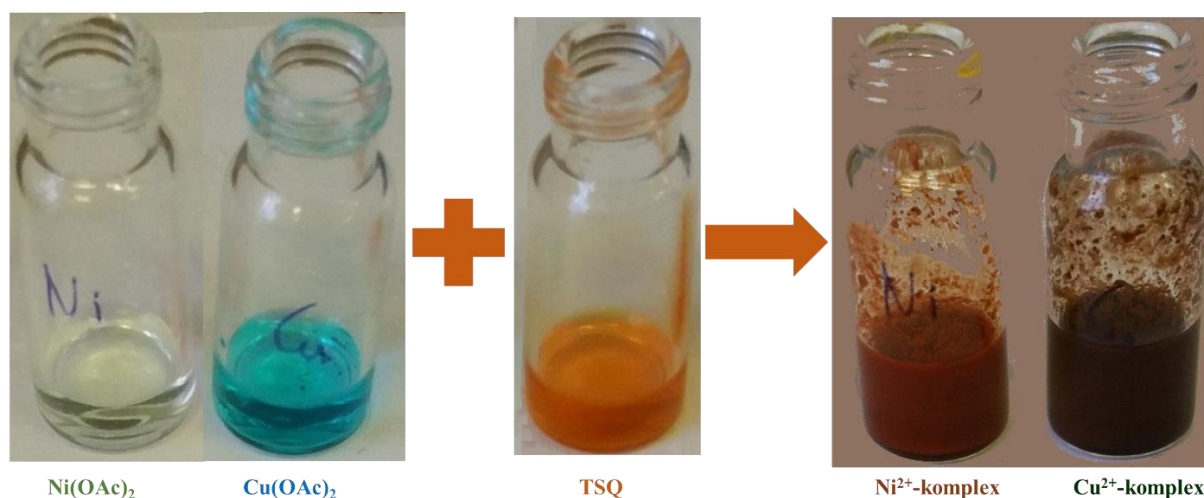
Továbbá megvizsgáltuk a komplexek különböző oldószerekkel kialakított kölcsönhatásait is, mivel ezek nagyban befolyásolhatják a komplexek katalitikus tulajdonságait. Azt találtuk, hogy hatféle oldószer közül (DMSO, MeCN, MeOH, DKM, THF, toluol) THF-ben és toluolban keletkeznek a legkevésbé stabil komplexek, így ebben a két oldószerben marad a legaktívabb a két katalizátor egység. Ezt bizonyítják az A^3 -reakcióban elért eredmények is, ott ugyanis csak ebben a két oldószerben volt elég aktív a fém a reakció katalizálására, ugyanakkor akkor is csak gyenge termelések voltak elérhetők.

4.3.2. Analitikai vizsgálatok

A komplexek keletkezését és szerkezetét a számítási kémiai módszerek mellett kísérleti úton, műszeres analitikai módszerekkel is szerettem volna igazolni. Ehhez HRMS, illetve NMR méréseket végeztem organokatalizátor és fémsó oldatok kevertetésének bepárolt termékén. Amennyiben az így szobahőmérsékleten, 2:1 (organokatalizátor–fémsó) mól arányban adagolt, 5 percig kevertetett oldatokban kialakul kimutatható komplex, úgy feltételeztem, hogy a próbareakciók körülményei között is megtörténik ugyanez.

A HRMS méréseket itt is tionégyzetamid és nikkel-acetát kombinációjával készült terméken végeztem el először, ahol kimutatható volt a két liganddal képzett komplex a spektrumban. Mivel a Ni ferromágneses anyag, ezért annak mérése NMR-ben nem lehetséges, így ott az ezüst-acetáttal képzett komplexet vizsgáltam. A mérés alapján a spektrumban kimutathatóak a fémmel kialakuló komplex képzésére utaló jelek (a jelek kettőződnek az egy liganddal számított spektrumhoz képest), így elmondható, hogy tényleg kialakul organokatalizátor–fémion komplex a reakció körülményei között. Azt azonban nem lehet megállapítani az NMR mérésből, hogy a fémion hány organokatalizátor liganddal képezte a komplexet. A többi komplex esetében az előállítás megtörtént, a HRMS mérések pedig folyamatban vannak.

Egyéb módszer a komplexek keletkezésének bizonyítására az organokatalizátor és a fémoldatok összekeverésekor lezajló erőteljes színváltozás megfigyelése. Ez mind a tionégyzetamid Ni^{2+} komplexnél, mind az összes organokatalizátor réz-acetáttal történő komplex képzésénél kimutatható (44. ábra). Az első esetben egy halványsárga és halványzöld oldat képez sötétvörös terméket, a másodikban halványsárga organokatalizátor oldatok és kék réz-acetát oldat összekeverése ad sötétbarna termékeket.



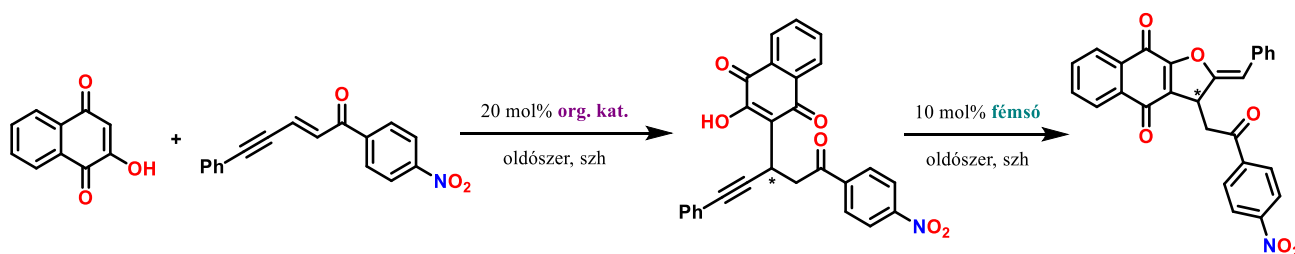
44. ábra: Komplexek keletkezésekor megfigyelhető színváltozások

Emellett a képzett komplexeket próbáltam megbontani is ismert komplexképző anyagokkal. Amennyiben az organokatalizátor és a fém mégsem képeznek komplexet, úgy a hozzáadott anyag komplexálja valamelyiket. Tionégyszetamid és Ni^{2+} esetében semmi változást nem tapasztaltam a következő anyagok komplexhez történő adásakor: EDTA, NaCN, citromsav, ammónia, nátrium-tioszulfát. Ez is azt bizonyítja, hogy a tionégyszetamid és a Ni^{2+} már stabil komplexet képeztek egymással, így a hozzáadott anyagnak nincs mivel reagálnia.

4.4. Távlati tervek

Jövőbeni terveim közé tartozik komplexek előállítása újfajta fémsókkal (pl.: $\text{Co}(\text{OAc})_2$), amelyekben a fém aktivitása eltérő, ezzel lehetőséget adva a komplexek más típusú próbareakciókban történő alkalmazására is. Továbbá szeretném alkalmazni az eddigi fémek eltérő anionnal (pl.: karbonátok) képzett sóit is a már kipróbált próbareakciókban, ugyanis azok kimenetelét a reakcióban résztvevő ellenion is befolyásolhatja. Továbbá az anion befolyásolja az adott só oldhatóságát is, amely szintén fontos tulajdonság a komplex képzés, és így a katalízis szempontjából is.

Ezek mellett szeretném végrehajtani a tandem *Michael*-addíciót hennotánsavval is (45. ábra), ezzel szintén újfajta, feltehetően biológiai aktivitással rendelkező vegyületet állítva elő. Szeretném kipróbálni különböző additívek hatását is a reakcióban, mint például a glicin-metilésztert a termelések és az enantioszelektivitások javítására.



45. ábra: Tandem *Michael*-addíciós reakció hennotánsavval

5. A kísérletek részletes leírása

5.1. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Kísérleteim során kiindulási anyagként néhány kivételtől eltekintve az Alfa Aesar és a Sigma-Aldrich Corporation vegyszereit használtam. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (VRK), valamint HPLC-MS módszerrel követtem, ahol a vékonyréteg-kromatográfiához szilikagél 60 F₂₅₄ (Merck) lapokat használtam. Az előállított anyagok tisztítását preparatív vékonyréteg-kromatográfián, valamint oszlopkromatográfián végeztem. Az oszlopkromatográfiás műveletekhez szilikagél 60 (Merck, 70–230 mesh) adszorbenst alkalmaztam. Az kromatográfiás tisztításoknál megadott oldószerkeverégek esetén az összetételek térfogatarányt (V/V) jelentenek.

Az LC-MS mérésekhez alkalmazott készülék: Shimadzu LCMS-2020; Oszlop: Reprospher 100 C18 (5 µm; 100 × 3mm); ami pozitív és negatív kettős ionforrást (DUIS[±]) és kvadrupól MS analizátort tartalmaz.

Királis HPLC módszerek enantiomerfelesleg meghatározására:

- *Michael*-addíció: Phenomenex Lux[®] Cellulose-1 oszlopon (5 µm, 250 × 4,6 mm), 0,8 ml/perc áramlási sebességgel, 20 °C-on, hexán:etanol=85:15 eluens alkalmazásával (izokratikus mód), detektálás 254 nm.
- *Friedel–Crafts*-reakció: Phenomenex[®] Lux Cellulose-1 oszlopon (5 µm, 250 × 4,6 mm), 0,8 ml/perc áramlási sebességgel, 20 °C-on, víz (0,1% NH₄OAc):MeCN=40:60 eluens alkalmazásával (izokratikus mód) detektálás 254 nm.
- A³-reakció: Kromasil[®] AmyCoat oszlopon (5 µm, 250 × 4,6 mm), 0,8 ml/perc áramlási sebességgel, 20 °C-on, hexán:etanol=85:15 eluens alkalmazásával (izokratikus mód), detektálás 254 nm.
- Tandem *Michael*-addíciós reakció: Phenomenex[®] Lux Cellulose-4 oszlopon (5 µm, 250 × 4,6 mm), 0,8 ml/perc áramlási sebességgel, 20 °C-on, hexán:etanol=50:50 eluens alkalmazásával (izokratikus mód), detektálás 254 nm.

Az előállított vegyületek szerkezetét ¹H-, és ¹³C-NMR, illetve tömegspektrometriai módszerekkel határoztam meg. Az NMR-spektrumokat Bruker DRX-500 Avance (500 MHz az ¹H- és 126 MHz a ¹³C-spektrumok esetén) vagy Bruker 300 Avance (300 MHz a ¹H-és 75,5

MHz a ^{13}C -spektrumok esetén) készüléken vették fel, amelyet minden esetben külön feltüntettem.

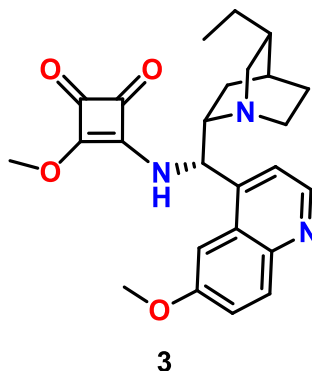
A pontos tömegméréseket az TTK-n Dr. Drahos László és Gömör Ágnes Q-TOF Premier tömegspektrométeren (Waters Corporation, 34 Maple St, Milford, MA, USA) végezték pozitív elektroporlasztásos ionizációs módban. A vegyületek pontos tömegét ChemOffice 2019 programcsomag segítségével határoztam meg.

A kvantumkémiai számítások végrehajtásához felhasznált módszer sűrűségfunkcionál (Density Functional Theory, DFT) elméleten alapszik. A funkcionál B3LYP/6-31G*, a bázis pedig def2-SVP volt. A diszperziós kölcsönhatást a Grimme féle D3 módszerrel vettük figyelembe. Az oldószer kölcsönhatásainak vizsgálata során az SM12 implicit solvatációs modellt alkalmaztuk.

5.2. A preparatív munka részletes leírása

5.2.1. Katalizátorok előállítása

5.2.1.1. 3-{{[(1*S*)-(-)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-Etilkinuklidin-2-il](6-metoxikinolin-4-il)metil]amino}}-4-metoxiciklobut-3-én-1,2-dion



A négyzetsav-dimetil-észert (**2**, 193 mg, 1,36 mmol) diklórmetános (0,5 ml) oldatához lassan csepegtetve hozzáadtam a cinkona-amin (**1**, 400 mg, 1,23 mmol) diklórmetános (0,5 ml) oldatát, majd a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. Ezután a reakcióelegyet bepároltam, és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (DKM:MeOH=10:1).

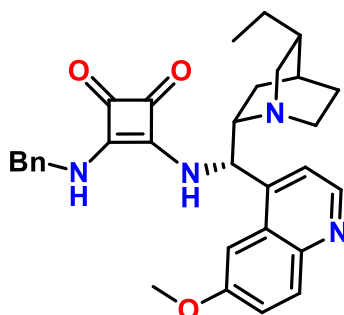
Termelés: 375 mg (70%) halványsárga, kristályos anyag

R_f =0,28 (szilikagél VRK, DKM:MeOH=10:1)

Irodalom:

A termék spektrális és fizikai tulajdonságai megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[53]

5.2.1.2. 3-(Benzilamino)-4-(((1S)-((2S)-5-etilkinuklidin-2-il)(6-metoxikinolin-4-il)metil)-amino)ciklobut-3-én-1,2-dion



SQ

Az előállított félnégyzetamidot (**3**, 2,00 g, 4,59 mmol) argon atmoszféra alatt kloroformban (15 ml) feloldottam, majd lassan csepegtetve hozzáadtam benzil-amin (**4**, 502 μ l, 492 mg, 4,59 mmol) kloroformos (5 ml) oldatát. A reakcióelegyet egy éjszakán át inert atmoszféra alatt kevertettem, majd bepárlás után a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (DKM:MeOH=10:1).

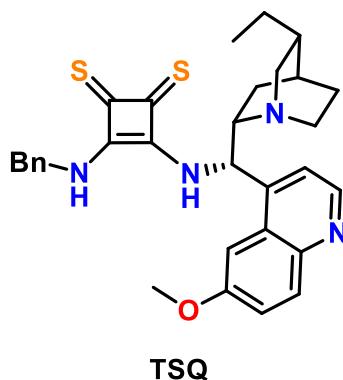
Termelés: 2,64 g (84%) fehér por

R_f =0,43 (szilikagél VRK, DKM:MeOH=10:1)

Irodalom:

A termék spektrális és fizikai tulajdonságai megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[56]

5.2.1.3. 3-(Benzilamino)-4-(((1*S*)-((2*S*)-5-etilkinuklidin-2-il)(6-metoxikinolin-4-il)metil)-amino)ciklobut-3-én-1,2-dition



A négyzetamid katalizátort (**SQ**, 500 mg, 0,980 mmol) feloldottam MeCN-ben (30 ml), majd hozzáadtam a P_4S_{10} ·piridin komplexet (750 mg, 1,98 mmol). A reakcióelegyet 80 °C-on 3 órán át kevertettem, majd diklórmétánt (20 ml) és metanolt (5 ml) adtam hozzá, amelynek hatására a keletkezett piros csapadék is feloldódott. Az oldatot ezután hideg vízre (50 ml) öntöttem, majd diklórmetánnal (3 × 15 ml) extraháltam, és a kombinált szerves fázisokat $MgSO_4$ -on szárítottam. Bepárlás után a nyersterméket visszaoldottam diklórmetánban (7 ml), majd hexánt (5 ml) hozzácsepegtetve kicsaptam a tisztított terméket, amelyet ezután kiszűrtem.

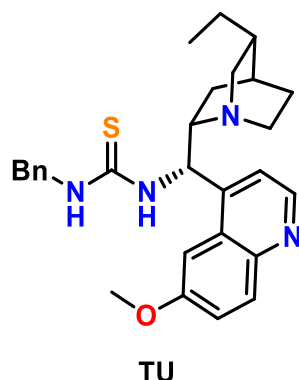
Termelés: 244 mg (46%) sárga por

R_f =0,29 (szilikagél VRK, DKM:MeOH=10:1)

Irodalom:

A termék spektrális és fizikai tulajdonságai megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[56]

5.2.1.4. 1-Benzil-3-((1S)-((2S)-5-etilkinuklidin-2-il)(6-metoxikinolin-4-il)metil)tiokarbamid



A cinkona-amin (**1**, 1,00 g, 3,08 mmol) kloroformos (10 ml) oldatához MgSO_4 -ot (150 mg, 1,25 mmol) adtam, majd 5 percig kevertettem, hogy a cinkona-amint megszársítam. Ezután benzil-izotiocianátot (**5**, 408 μl , 459 mg, 3,08 mmol) adtam az oldathoz cseppenként, és további egy napot kevertettem szobahőmérsékleten. Szűrés után a reakcióelegyet bepároltam, és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (DKM:MeOH=40:1 $\rightarrow$ 20:1+ NH_3).

Termelés: 977 mg (67%) törtfehér, kristályos anyag

$R_f = 0,44$ (szilikagél VRK, DKM:MeOH=10:1+ NH_3)

A **TU** tiokarbamid katalizátor új anyag, fizikai állandói és spektrális adatai az alábbiak:

Olvadáspont: 107–110 °C

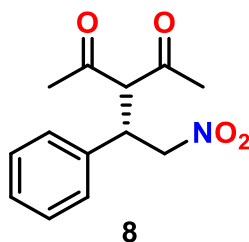
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0,77 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,08–1,10 (m, 1H); 1,18–1,27 (m, 3H); 1,50 (m, 1H), 1,69–1,77 (m, 2H); 1,93 (m, 1H); 2,71 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,82 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,61 (q, δ_A : 4,61 és δ_B : 4,64; $J_{AB} = 13,3$ Hz, 2H) 2H); 6,35 (br s, 1H); 7,13–7,18 (m, 5H); 7,33 (dd, $J=9,0$ Hz, 1,5 Hz, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,84 (br s, 1H); 7,95 (d, $J=9,5$ Hz, 1H); 8,67 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 11,5; 23,9; 24,7; 25,6; 26,2; 29,8; 31,9; 35,2; 41,9; 48,8; 56,1; 102,1; 122,5; 127,4; 127,7; 127,8; 128,5; 128,6; 128,7; 131,9; 145,0; 147,6; 147,7; 158,4; 182,4 ppm.

MS-ESI+ (m/z) számított $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] összegképletre: 475,3 mért: 475,1

5.2.2. A Michael-addíciók általános leírása

5.2.2.1. (S)-3-(2-Nitro-1-feniletil)pentán-2,4-dion



Először a megfelelő organokatalizátort (**SQ**, **TSQ**, **TU**, 0,01 mmol) és fémsót (**AgOAc**, **Cu(OAc)₂**, **Ni(OAc)₂**, 0,005 mmol) mértem be, majd bemértem a *transz*-β-nitrosztírolt (**7**, 15 mg, 0,1 mmol), és diklórmétánnal (500 μl) szuszpenziót készítettem. Végül az acetilacetont (**6**, 20 μl, 19,5 mg, 0,19 mmol) hozzáadtam a reakcióelegyhez, és egy napig szobahőmérsékleten kevertettem. Bepárlás után a nyerstermékeket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam (Hex:EtOAc=2:1).

Megjelenés: halványsárga, kristályos anyag

R_f = 0,36 (szilikagél VRK, Hex:EtOAc=2:1)

Irodalom:

A termék spektrális és fizikai tulajdonságai megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[57]

Termelések és enantiomerfeleslegek:

Termelés [%]	Cu(OAc) ₂	Ni(OAc) ₂	AgOAc	fém só nélkül
SQ	86	83	100	90
TSQ	99	99	53	92
TU	86	86	79	74
org. kat. nélkül	0	0	0	-

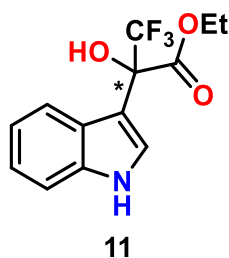
5. táblázat: Michael-addíció termelése

ee [%]	Cu(OAc) ₂	Ni(OAc) ₂	AgOAc	fém só nélkül
SQ	99	100	100	88
TSQ	99	99	60	96
TU	84	89	47	92
org. kat. nélkül	0	0	0	

6. táblázat: Michael-addíció enantiomerfelesleg értéke

5.2.3. A Friedel–Crafts-reakciók általános leírása

5.2.3.1. Etil-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-propanoát



Először a megfelelő organokatalizátort (**SQ**, **TSQ**, **TU**, 0,013 mmol) és a fém sót (**AgOAc**, **Cu(OAc)₂**, **Ni(OAc)₂**, 0,006 mmol) mértem be, majd hozzáadtam az indolt (**9**, 15 mg, 0,128 mmol), és diklórmétánnal (1,5 ml) szuszpenziót képeztem. Végül az etil-trifluorpiruvátot (**10**, 19 μ l, 24,0 mg, 0,141 mmol) adtam a reakcióelegyhez, és egy napig szobahőmérsékleten kevertettem. Bepárlás után a nyerstermékeket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam (DKM).

Megjelenés: átlátszó folyadék

R_f = 0,57 (szilikagél VRK, DKM)

Irodalom:

A termék spektrális és fizikai tulajdonságai megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[54]

Termelések és enantiomerfeleslegek:

Termelés [%]	Cu(OAc)₂	Ni(OAc)₂	AgOAc	fém só nélkül
SQ	94	100	100	100
TSQ	88	93	87	99
TU	90	99	60	81
org. kat. nélkül	87	98	92	

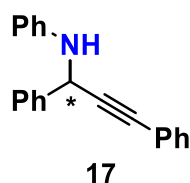
7. táblázat: A Friedel–Crafts-reakció termelése

ee [%]	Cu(OAc)₂	Ni(OAc)₂	AgOAc	fém só nélkül
SQ	-19	22	3	25
TSQ	-41	-72	-55	-13
TU	-36	-44	-35	-42
org. kat. nélkül	0	0	0	

8. táblázat: A Friedel–Crafts-reakció enantiomerfelesleg értéke

5.2.4. Az A³-reakciók általános leírása

5.2.4.1. N-(1,3-Difenilprop-2-in-1-il)anilin



Először a megfelelő organokatalizátort (**SQ**, **TSQ**, **TU**, 0,010 mmol) és a fémsót (Cu(OTf)₂) a megfelelő arányban mértem be, majd diklórmétánnal (500 µl) szuszpenziót készítettem. Ezután bemértem az anilint (**15**, 11 µl, 11,2 mg, 0,121 mmol) és a benzaldehidet (**14**, 10 µl, 10,4 mg, 0,010 mmol), és az elegyet 5 percig kevertettem. Végül hozzáadtam a fenilacetilént (**16**, 16 µl, 14,9 mg, 0,146 mmol), és további egy napig kevertettem szobahőmérsékleten. Bepárlás után a nyerstermékeket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottam (DKM:Hex=2:1).

Megjelenés: sárga por

R_f = 0,87 (szilikagél VRK, DKM:Hex=2:1)

Irodalom:

A termék spektrális és fizikai tulajdonságai megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[38]

Termelések és enantiomerfeleslegek:

Termelés [%]	org. kat.:Cu	MeCN	MeOH	toluol	THF	DMSO	DKM
SQ	1:1	-	-	17	29	-	28
	1:1,2	-	-	6	17	-	-
	1,2:1	-	-	34	7	-	14
	2:1	-	6	8	-	-	-
TU	1:1	-	-	32	21	6	-
	1:1,2	-	-	26	22	13	-
	1,2:1	-	-	18	33	8	-
	2:1	-	-	9	5	6	-

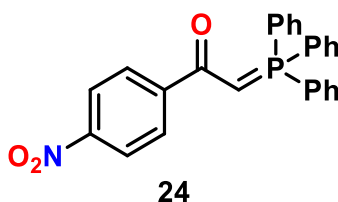
9. táblázat: Az A³-reakció termelése

ee [%]	or. kat.:Cu	MeCN	MeOH	tol	THF	DMSO	DKM
SQ	1:1	-	-	22	2	-	10
	1:1,2	-	-	19	3	-	-
	1,2:1	-	-	23	racém	-	7
	2:1	-	racém	6	-	-	-
TU	1:1	-	-	racém	-13	racém	-
	1:1,2	-	-	racém	-14	racém	-
	1,2:1	-	-	5	-15	racém	-
	2:1	-	-	9	-12	racém	-

10. táblázat: Az A³-reakció enantiomerfelesleg értékei

5.2.5. Tandem *Michael*-addíciók

5.2.5.1. 1-(4-Nitrofenil)-2-(trifenil- λ^5 -foszfánilidén)etán-1-on



A trifenil-foszfín (1,52 g, 5,80 mmol) toluolos (10 ml) oldatához lassan csepegtetve hozzáadtam a 2-bróm-4'-nitroacetofenon (**22**, 1,42 g, 5,80 mmol) toluolos (11 ml) oldatát, majd egy napig szobahőmérsékleten kevertettem. A keletkezett kristályokat szűrtem, és Et₂O-val mostam (3 × 50 ml). A kapott kristályos anyagot felfuszpendáltam DKM:H₂O 1:1 arányú (14 ml:14 ml) elegyében, majd hozzáadtam az 50%-os KOH oldatot (7 ml, 5,25 g, 93,6 mmol), és egy éjszakán át kevertettem szobahőmérsékleten. A fázisok elválasztását követően DKM-nal (3 × 20 ml) extraháltam a vizes fázist, és MgSO₄-on szárítottam. Bepárlás után a terméket iPr₂O-rel (20 ml) mostam, így jutottam a tiszta termékhez.

Termelés: 2,10 g (85%) élénksárga, kristályos anyag

R_f = 0,77 (szilikagél VRK, DKM:MeOH=20:1)

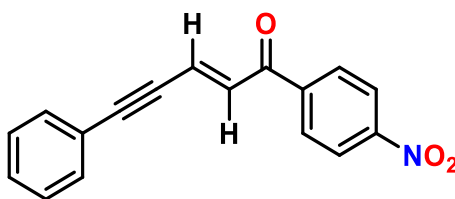
A **24** nitro-foszfórán új anyag, fizikai állandói és spektrális adatai az alábbiak:

Olvadáspont: 164 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 6,73 (m, 1H); 7,42–7,54 (m, 3H); 7,58–7,71 (m, 6H); 7,95–8,19 (m, 6H); 8,26 (d, J =8,6 Hz, 2H); 8,60–8,77 (m, 2H) ppm.

MS-ESI+ (m/z) számított C₂₆H₂₀NO₃P [M+H⁺] összegképletre: 426,1 mért: 425,9

5.2.5.2. (E)-1-(4-Nitrofenil)-5-fenilpent-2-én-4-il-1-on



18

A nitro-foszfórán (**24**, 50,0 mg, 0,118 mmol) diklórmétános (300 μ l) oldatához lassan csepegtetve hozzáadtam a propargil-aldehid (**25**, 14,5 μ l, 15,4 mg, 0,118 mmol) diklórmétános oldatát (507 μ l), majd egy éjszakán át kevertetem szobahőmérsékleten. Bepárlás után a nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottam (DKM:Hex=2:1).

Termelés: 20,0 mg (61%) sárga, kristályos anyag

R_f = 0,73 (szilikagél VRK, DKM:Hex=2:1)

A **18** nitro-eninon új anyag, fizikai állandói és spektrális adatai az alábbiak:

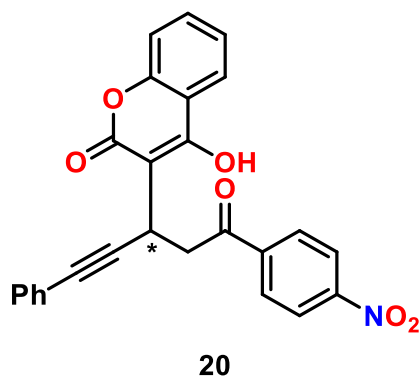
Olvadáspont: 127–132 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,18 (d, J =15,5 Hz, 1H); 7,35–7,40 (m, 4H); 7,52 (dd, J =8,0 Hz, 1,5 Hz, 2H); 8,12 és 8,33 (AA'BB' rendszer, $2 \times 2\text{H}$, J = 8,5 Hz) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 87,5; 101,3; 121,9; 124,0; 127,2; 128,6; 129,5; 129,8; 132,0; 132,2; 142,0; 150,3; 187,4 ppm.

MS-ESI+ (m/z) számított $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ összegképletre: 278,1 mért: 277,9

5.2.5.3. 4-Hidroxi-3-(5-(4-nitrofenil)-5-oxo-1-fenilpent-1-in-3-il)-2H-kromén-2-on



Bemértem a nitro-eninont (**18**, 100 mg, 0,361 mmol) és a 4-hidroxikumarint (**19**, 58,5 mg, 0,361 mmol), majd feloldottam MeCN-ben (4 ml). Ezután hozzáadtam a DBU-t (27 μ l, 27,6 mg, 0,181 mmol), és szobahőmérsékleten egy napig kevertettem. Bepárlás után a nyersterméket preparatív VRK-san tisztítottam (toluol:MeOH=10:1).

Termelés: 96,5 mg (59%) halványsárga por

R_f = 0,33 (szilikagél VRK, toluol:MeOH=10:1)

A **20** Michael-addukt új anyag, fizikai állandói és spektrális adatai az alábbiak:

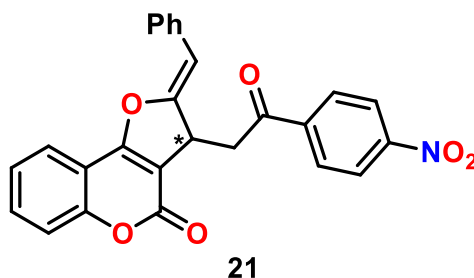
Olvadáspont: 172–174 °C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) δ 3,14 (m, 2H); 3,96 (m, 1H); 7,09–7,14 (m, 4H); 7,21–7,36 (m, 3H); 7,38 (m, 1H); 7,82 (d, J =7,5 Hz, 1H); 8,18 és 8,30 (AA'BB' rendszer, 2 $\times$ 2H, J =8,5 Hz) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) δ 24,3; 40,0; 78,9; 100,0; 110,7; 116,0; 124,2; 125,0; 125,6; 127,8; 128,8; 129,4; 129,9; 131,5; 133,2; 150,1; 153,8; 171,7; 178,9; 211,2 ppm (az egyik alkin szén nem látszik a spektrumon).

MS-ESI+ (m/z) számított $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$] összegképletre: 440,1 mért: 440,1

5.2.5.4. (Z)-2-Benzilidén-3-(2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-2,3-dihidro-4H-furo[3,2-c]kromén-4-on



Két lépéses előállítása:

Bemértem a *Michael*-adduktot (**20**, 65 mg, 0,148 mmol) és az ezüst-acetátot (4,9 mg, 0,0296 mmol), majd toluolban (1,48 ml) szuszpendáltam őket. A reakcióelegyet egy napig kevertettem szobahőmérsékleten, majd bepároltam, és a nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottam (toluol:MeOH=10:1).

Termelés: 38,1 mg (59%) sötétsárga por

R_f = 0,79 (szilikagél VRK, toluol:MeOH=10:1)

„Egy-üst” előállítás:

Először a megfelelő organokatalizátort (**SQ**, **TSQ**, **TU**, 0,020 mmol) és a fémsót (AgOAc, Cu(OAc)₂, Ni(OAc)₂, 0,004 mmol) mértem be, majd bemértem a 4-hidroxikumarint (**19**, 2,9 mg, 0,018 mmol) és a nitro-eninont (**18**, 5 mg, 0,018 mmol) is. Ezután a megfelelő oldószerrel (180 µl) szuszpenziót képeztem, és egy napon át kevertettem a reakcióelegyet szobahőmérsékleten. Bepárlás után a nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottam (toluol:MeOH=10:1).

Termelések és enantiomerfeleslegek:

Fémsó	Termelés [%]	ee [%]
AgOAc	9	12
Cu(OAc) ₂	10	racém

11. táblázat: „Egy-üst” reakció termelései

A **21** gyűrűzárt termék új anyag, fizikai állandói és spektrális adatai az alábbiak:

Olvadáspont: 193–195 °C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 3,45–3,58 (dd, *J*=17 Hz, 2,5 Hz, 2H); 3,47–3,50 (dd, *J*=13 Hz, 5Hz, 1H); 6,0 (s, 1H); 7,40 (t, *J*=7,0 Hz, 1H); 7,45 (t, *J*=8,0 Hz, 2H); 7,50 (t, *J*=8,0 Hz, 1H); 7,67 (d, *J*=8,5 Hz, 2H); 7,94–8,03 (m, 2H); 8,07 (d, *J*=5,5 Hz, 1H); 8,19 és 8,30 (AA'BB' rendszer, 2×2H, *J* = 8,5 Hz) ppm.

MS-ESI+ (m/z) számított C₂₆H₁₇NO₆ [M+MeCN+Na⁺] összegképletre: 503,1 mért: 503,0

5.2.6. Katalizátorkomplexek előállítása

A katalizátor komplexek előállításához a megfelelő organokatalizátort (SQ, TSQ, TU, 0,050 mmol) diklórmétánban (0,5 ml), a megfelelő fémsót (AgOAc, Cu(OAc)₂, Ni(OAc)₂, 0,003 mmol) pedig metanolban (0,5 ml) oldottam fel. A fémsó metanolos oldatát ezután az organokatalizátor oldatához csepegtettem, és 5 percig szobahőmérsékleten kevertettem, majd bepároltam.

Megjelenés:

AgOAc + SQ	szürke por
AgOAc + TSQ	élénksárga por
AgOAc + TU	fekete por
Cu(OAc) ₂ + SQ	sötétbarna por
Cu(OAc) ₂ + TSQ	sötétbarna por
Cu(OAc) ₂ + TU	sötétzöld por
Ni(OAc) ₂ + SQ	világoszöld por
Ni(OAc) ₂ + TSQ	sötétvörös por
Ni(OAc) ₂ + TU	szürkésfehér por

12. táblázat: A katalizátorkomplexek megjelenése

Ni-tionégyszetamid két ligandos komplex HRMS és NMR adatai:

HRMS-ESI+ (m/z) számított C₆₂H₆₈N₈NiO₂S₄ [M+H⁺] összegképletre: 1142,3702
mért: 1143,3654.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86* és 0,88*; 0,98; 1,02* és 1,03*; 1,07; 1,12* és 1,12*; 1,13* és 1,17*; 1,31* és 1,31*; 1,42* és 1,44*; 1,46* és 1,50*; 1,54; 1,63; 1,71* és 1,72*; 1,74* és 1,75*; 1,97* és 1,97*; 1,98; 2,10; 2,77* és 2,84*; 3,19* és 3,21*; 3,98* és 3,90*; 3,96* és 3,96*; 4,15* és 4,23*; 4,24* és 4,26*; 4,45* és 4,45*; 5,52* és 5,54*; 5,72* és 5,73*; 6,22* és 6,29*; 6,85* és 6,91*; 6,91* és 6,93*; 7,33* és 7,34*; 7,53* és 7,54*; 7,62* és *; 7,81* és 7,81*; 7,85* és 7,86*; 7,86* és 7,87*; 8,05* és 8,06*; 8,70* és 8,72*; 9,14* és 9,17* ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 14,65* és 14,78*; 22,81; 22,98; 27,98* és 28,56*; 30,86* és 30,88*; 34,01* és 34,41*; 42,54* és 42,84*; 45,62* és 45,92*; 55,84* és 55,88*; 56,75* és 56,76*; 64,62* és 65,69*; 66,02* és 66,06*; 70,59* és 71,10*; 110,96* és 111,13*; 118,19* és 118,64*; 121,61* és 121,73*; 133,09* és 133,18*; 133,90* és 134,09*; 134,91* és 134,92*; 136,91* és 136,99*; 137,06* és 137,26*; 138,17* és 138,24*; 139,56* és 139,59*; 140,65* és 140,82*; 14,16* és 142,33*; 149,55* és 149,65*; 151,60* és 151,61*; 168,07* és 168,09*; 168,73* és 168,73*; 168,77* és 169,10*; 207,92* és 208,60*; 211,09; 211,21 ppm.

A * jelölés az egy ligandos Ni^{2+} -tionégyzetamid komplexre számolt NMR spektrumhoz képesti jel kettőződéseket jelöli, amely kettőzések két ligandos komplex keletkezésére utalnak.

A spektrumok a kvantumkémiai számítások eredményeiből származnak.

Ag-tionégyzetamid két ligandos komplex HRMS adatai:

HRMS-ESI+ (m/z) számított $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{NiO}_2\text{S}_4$ $[\text{M}^+]$ összegképletre: 1191,3399
mért: 1191,3420.

Cu-tionégyzetamid két ligandos komplex HRMS adatai:

HRMS-ESI+ (m/z) számított $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{NiO}_2\text{S}_4$ $[\text{M}^+]$ összegképletre: 1147,3644
mért: 1147,3662.

Cu-négyzetamid két ligandos komplex HRMS adatai:

HRMS-ESI+ (m/z) számított $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{NiO}_2\text{S}_4$ $[\text{M}-\text{H}]$ összegképletre: 1082,4480
mért: 1082,4498.

Ni-tiokarbamid két ligandos komplex HRMS adatai:

HRMS-ESI+ (m/z) számított $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{NiO}_2\text{S}_4$ $[\text{M}-\text{H}]$ összegképletre: 1005,4182
mért: 1005,4169.

Cu-tiokarbamid két ligandos komplex HRMS adatai:

HRMS-ESI+ (m/z) számított $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{NiO}_2\text{S}_4$ $[\text{M}-\text{H}]$ összegképletre: 1010,4124
mért: 1010,4114.

Az Ag-tiokarbamid, az Ag-négyzetamid és a Ni-négyzetamid komplexek HRMS mérése folyamatban van.

6. Összefoglalás

Munkám során célul tűztem ki organokatalizátorok átmenetifémekkel kombinált alkalmazását többféle reakciótípusban. Először előkísérleteket végeztem a katalizátor egységek aktivitásának meghatározására, majd egy tandem reakciót vizsgáltam, ahol egy organokatalitikus lépést követő átmenetifém katalizált lépéssel feltételezhetően biológiailag aktív vegyület előállítására van lehetőség „egy-üst” reakcióban.

Sikerrel állítottam elő háromféle hidrogénkötés-donor organokatalizátort (**SQ**, **TSQ**, **TU**), amelyeket háromféle átmenetifémsóval (AgOAc , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$) kombináltan alkalmaztam *Michael*-addícióban és A^3 -reakcióban. Az előbbiben az organokatalizátor egység aktivitását, míg az utóbbiban a fém aktivitását vizsgáltam. A *Michael*-addícióban kiváló termeléseket (>99%) és enantiomerfelesleget (>99%) értem el, míg az A^3 -reakcióban minden szempontból gyenge volt a katalizátorok teljesítménye. Ebből arra következtettem, hogy a kombinált katalizátorokban az organokatalitikus egység aktívabb marad, míg a fém elveszti katalitikus aktivitásának jelentős részét. Ezt igazolták a mindkét katalitikus módon végrehajtható *Friedel–Crafts*-reakció eredményei is, ahol ismét kiváló termeléseket (>99%) és jó enantiomerfelesleget (72%) értem el. A tandem *Michael*-addíciós reakcióban ugyanezt az aktivitási problémát tapasztaltam, így ott megnöveltem a fémkatalizátor arányát. A változtatás ellenére azonban itt is csak gyenge eredményekkel szolgált az „egy-üst” reakció.

A kombinált katalizátorok esetében analitikai mérésekkel (HRMS, NMR) igazolható a komplex kialakulása a Ni^{2+} -tionégyzetamid, és az Ag^+ -tionégyzetamid esetében, míg a kvantumkémiai számítások magyarázatot nyújtanak a komplexek aktivitására. Ezek alapján a legkedvezőbb szerkezet, amikor két organokatalizátor liganddal alakít ki komplexet egy fém. Az így kialakított nagyon erős komplexkötés a fém *d*-pályáinak jelentős részét lefoglalja, így annak katalitikus aktivitása csökken. Az organokatalizátorok is vesztenek komplexekként egy hidrogénkötés-donor aminocsoportot, amely a komplexképzés miatt nem képes katalízisben részt venni. Ezek miatt a szerkezeti tulajdonságok miatt a komplex katalizátorok csak olyan reakciókban teljesítenek jól, ahol a reagensek aktivitása nagy (pl.: acetilaceton és *transz*- β -nitrosztirol *Michael*-addíciója, *Friedel–Crafts*-reakció). Ahol szükség lenne a reagensek jelentősebb aktiválására, ott a katalizátor egységek komplexképzés miatti aktivitás csökkenése eredményeképp csak gyenge teljesítmény érhető el.

Irodalomjegyzék

- [1] Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [2] Kupai, J. *Magyar Kémikusok Lapja* **2022**, *77*, 34–36.
- [3] von Liebig, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 246–247.
- [4] Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7–23.
- [5] Hajós, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [6] Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.
- [7] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [8] Brière, J. F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696–1707.
- [9] Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [10] Nagy, S.; Kisszékelyi, P.; Kupai, J. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2018**, *62*, 467–475.
- [11] Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499–2510.
- [12] Busschaert, N.; Kirby, I. L.; Young, S.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Light, M. E.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4426–4430.
- [13] Portell, A.; Barbas, R.; Braga, D.; Polito, M.; Puigjaner, C.; Prohens, R. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 52–54.
- [14] Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [15] Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306.
- [16] Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.
- [17] Rombola, M.; Sumaria, C. S.; Montgomery, T. D.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5297–5300.
- [18] Rombola, M.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 514–517.
- [19] Rueping, M.; Raja, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1819–1824.
- [20] Beceno, C.; Krappitz, T.; Raabe, G.; Enders, D. *Synthesis* **2015**, *47*, 3813–3821.
- [21] Alegre-Requena, J. V.; Häring, M.; Sonsona, I. G.; Abramov, A.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Díaz, D. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2065–2073.
- [22] Pelletier, P. J.; Caventou, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1820**, *15*, 337–365.

- [23] Organization, W. H. *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019* World Health Organization, **2021**.
- [24] Pasteur, L. M. *C. R. Acad. Sci.* **1853**, 37, 110–114.
- [25] Song, C. E. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, Wiley **2009**.
- [26] Nagy, S.; Fehér, Z.; Kárpáti, L.; Bagi, P.; Kisszékelyi, P.; Koczka, B.; Huszthy, P.; Pukánszky, B.; Kupai, J. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 13513–13522.
- [27] Zhang, Y.; Wang, W. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 42–53.
- [28] Varga, E.; Mika, L. T.; Csámpai, A.; Holczbauer, T.; Kardos, G.; Soós, T. *RSC Adv.* **2015**, 5, 95079–95086.
- [29] Hayashi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 866–880.
- [30] You, S. L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2190–2201.
- [31] Erker, G.; van der Zeijden, A. A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 512.
- [32] Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3086–3089.
- [33] Zhao, J. L.; Liu, L.; Gu, C. L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1476–1479.
- [34] Wang, Y. Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8156–8157.
- [35] Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; Moglie, Y.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3093–3104.
- [36] Jesin, I.; Nandi, G. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 2704–2720.
- [37] Mo, J. N.; Su, J.; Zhao, J. *Molecules* **2019**, 24, 1216.
- [38] Wei, C.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5638–5639.
- [39] Nakamura, S.; Ohara, M.; Nakamura, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2360–2362.
- [40] Houk, K. N.; List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 487.
- [41] Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239.
- [42] Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 942.
- [43] Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5352–5353.
- [44] Chen, D. F.; Han, Z. Y.; Zhou, X. Le; Gong, L. Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2365–2377.

- [45] Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329–3331.
- [46] Chen, G.; Deng, Y.; Gong, L.; Mi, A.; Cui, X.; Jiang, Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1567–1571.
- [47] Quintard, A. *Isr. J. Chem.* **2021**, *61*, 278–288.
- [48] Sperandio, C.; Rodriguez, J.; Quintard, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2493–2496.
- [49] Hack, D.; Chauhan, P.; Deckers, K.; Hermann, G. N.; Mertens, L.; Raabe, G.; Enders, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5188–5191.
- [50] Frauenhoff, G. R.; Busch, H. D. *J. Coord. Chem.* **1993**, *29*, 175–185.
- [51] Nagy, S.; Fehér, Z.; Dargó, G.; Barabás, J.; Garádi, Z.; Mátravölgyi, B.; Kisszékelyi, P.; Dargó, G.; Huszthy, P.; Höltzl, T.; Balogh, G. T.; Kupai, J. *Materials* **2019**, *12*, 1–15.
- [52] Massolo, E.; Benaglia, M.; Genoni, A.; Annunziata, R.; Celentano, G.; Gaggero, N. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5591–5596.
- [53] Nagy, S.; Dargó, G.; Kisszékelyi, P.; Fehér, Z.; Simon, A.; Barabás, J.; Höltzl, T.; Mátravölgyi, B.; Kárpáti, L.; Drahos, L.; Huszthy, P.; Kupai, J. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 5948–5959.
- [54] Kisszékelyi, P.; Fehér, Z.; Nagy, S.; Bagi, P.; Kozma, P.; Garádi, Z.; Dékány, M.; Huszthy, P.; Mátravölgyi, B.; Kupai, J. *Symmetry* **2021**, *13*, 521.
- [55] Gao, X. T.; Gan, C. C.; Liu, S. Y.; Zhou, F.; Wu, H. H.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8588–8593.
- [56] Pósa, S. P.; Dargó, G.; Nagy, S.; Kisszékelyi, P.; Garádi, Z.; Hámori, L.; Szakács, G.; Kupai, J.; Tóth, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *67*, 116855.
- [57] Yang, H.; Wong, M. W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3229–3235.