



HUN-REN
Magyar Kutatási Hálózat

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar

Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék
HUN-REN–SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

Mechanokémiai aszimmetrikus Michael-addíciók
maleimidekre heterogén királis organokatalizátor
használatával

Kőszegi Kristóf András
Kémia alapszak

TÉMAVEZETŐK:
Dr. Szöllősi György
Dr. Szabados Márton

Szeged

Lezárva: 2024. június 07.

Tartalmi összefoglaló

A gyógyszeripar számára nagy jelentőséggel bírnak a különböző aszimmetrikus C–C kapcsolási reakciók, melyek segítségével optikailag tiszta vegyületek szintézisei valósíthatók meg. Ilyen kiemelt reakció a Michael-addíció is, melyben fontos Michael-akceptorok az *N*-szubsztituált maleimidek. Ezen molekulák aldehidekkel való reakciójában szukcinimid-származékok keletkeznek, melyek királis építőelemekként nyerne felhasználást gyógyszermolekulák előállítása során. A környezetvédelem fontossága miatt mára nagy teret nyertek a különféle alternatív reakcióaktiválási módszerek, melyek közül a mechanokémia fontos szereppel bír, ugyanis a reakciók oldószer használata nélkül valósíthatók meg, a hagyományos termikus aktiváláshoz képest rövidebb reakcióidők alatt. A zöld kémia alapelvei közé tartozik a heterogén katalizátorok használata, mely az organokatalízissel kombinálva gazdaságos és környezetkímélő katalitikus technológiák kidolgozását teszi lehetővé.

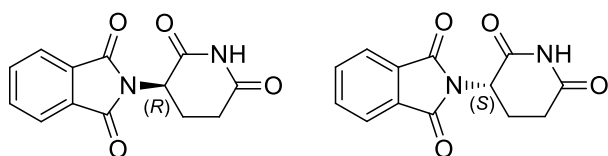
Munkánk során izobutiraldehid *N*-szubsztituált maleimidekre való aszimmetrikus Michael-addícióját vizsgáltuk mechanokémiai reakcióaktiválást használva. Királis katalizátorként szervesetlen oxid (Laponite RD illetve Bentolite H) felületen adszorbeált L-fenilalanint (L-Phe) alkalmaztunk, mely a reakciókban *in situ* képződik. Vizsgáltuk a mechanokémiai- és a reakcióparaméterek konverzióra és enantioszelektivitásra gyakorolt hatását az optimális körülmények feltérképezése végett. Kutatásunk során megállapítottuk, hogy a hibrid anyag *ex situ* előállításával egy aktívabb katalizátort kapunk az *in situ* képződőhöz képest. A visszaforgathatóság tanulmányozásakor megfigyeltük azt, hogy az általunk használt anyag katalitikus aktivitása fenntartható, az hatékonyan alkalmazható több lépésben is. Szerkezetvizsgálati mérések alapján bebizonyítottuk, hogy az aminosav a szervesetlen anyag felületén molekulárisan adszorbeálódik, valamint az interlamelláris térben szintén megkötődik. A módszerünk alkalmazhatóságát vizsgáltuk izobutiraldehid több *N*-szubsztituált maleimidre történő addíciójában, melyekben kiváló eredményeket értünk el.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi áttekintés.....	6
2.1. Aszimmetrikus Michael-addíciók	6
2.2. Aszimmetrikus organokatalitikus Michael-addíciók maleimidekre	8
2.3. Heterogén aszimmetrikus organokatalitikus Michael-addíciók	11
2.4. Mechanokémia alkalmazása szerves kémiai szintézisekben.....	15
3. Célkitűzés	18
4. Kísérleti rész.....	19
4.1. Felhasznált anyagok	19
4.2. A Michael-addíciók kivitelezése	19
4.3. A hibrid anyagok jellemzése és a reakciótermékek analízise	20
5. Eredmények és értékelésük	24
5.1. Mechanokémiai paraméterek hatásának vizsgálata.....	25
5.2. Reakcióparaméterek hatásának vizsgálata	28
5.3. A heterogén katalizátor <i>ex situ</i> előállítása és visszaforgatása	30
5.4. A királis katalizátor jellemzése	34
5.5. A hibrid katalizátor alkalmazásának kiterjesztése	39
6. Összefoglalás.....	42
7. Irodalomjegyzék.....	44

1. Bevezetés

A gyógyszeripar számára optikailag tiszta vegyületek előállítása kiemelt fontossággal bír [1], hiszen a kiralitásnak meghatározó szerepe van a szervezetünket felépítő molekulák szempontjából. Ennek köszönhető, hogy adott gyógyszermolekula optikai izomerjei egymástól jelentősen eltérő hatást fejthetnek ki, adott esetben az egyik enantiomer ártalmas is lehet. A múlt századból erre egy nagyon ismert eset a Contergan-botrány volt, amikor kismamáknak egy recept nélkül eladott nyugtató (Contergan) hatóanyagának egyik enantiomere, az (S)-thalidomid (**1. ábra**) magzatkárosító hatással rendelkezett, így világszerte több ezer végtagkárosult gyermek született.



1. ábra A thalidomid két eltérő hatású entantiomere

Enantiomertiszta vegyületeket elő lehet állítani racém elegyek rezolválásával, illetve optikailag tiszta kiindulási anyagokból sztereospecifikus reakcióutakat alkalmazva. Ezek a módszerek azonban nagy mennyiségű optikailag tiszta anyagot igényelnek, így ma már egyre nagyobb hangsúlyt kapnak az aszimmetrikus katalitikus szintézisek [2,3]. Az említett eljárásokban optikailag aktív katalizátorok segítségével enantioszelektíven épül ki királis centrum a termékmolekulákban. Mivel ezek a módszerek csak katalitikus mennyiségben igényelnek optikailag tiszta anyagokat, így gazdaságilag rendkívül előnyösek.

Aszimmetrikus katalitikus reakciókban eleinte leginkább átmenetifém komplexeket alkalmaztak, amelyek azonban több problémát is felvetettek. Ezen katalizátorok toxikus nehézfém tartalma a végtermékekbe kerülhetett, eltávolításuk pedig komoly technológiai kihívást jelentett. Emellett fontos megemlíteni, hogy ezek a komplexek legtöbbször meglehetősen drágák, nehezen előállíthatók, illetve érzékenyek a reakciókörülményekre. Az említett okokból kifolyólag az utóbbi időben előtérbe kerültek az úgynevezett organokatalitikus módszerek, melyekben a katalizátor valamilyen optikailag aktív, természetes vagy természetes eredetű kis szerves molekula [4].

Új gyógyszerhatóanyagok előállítására kulcsfontosságú szintézisutak gyakran C-C kapcsolási reakciókat tartalmaznak, melyek közül a leggyakoribbak az aldol reakciók, a

Mannich-reakciók, illetve a Michael-addíciók. Ezek enantioszelektíven történő kivitelezése elterjedt kutatási terület, az utóbbi évtizedekben számos eredmény született a témában [4]. A Michael-addíciók közül nagy jelentőséggel bírnak a különböző maleimidekre történő addíciók, ugyanis ezekben a reakciókban különféle szubsztituált szukcinimid-származékokat lehet előállítani, amelyek fontos gyógyszeripari köztitermékek [5].

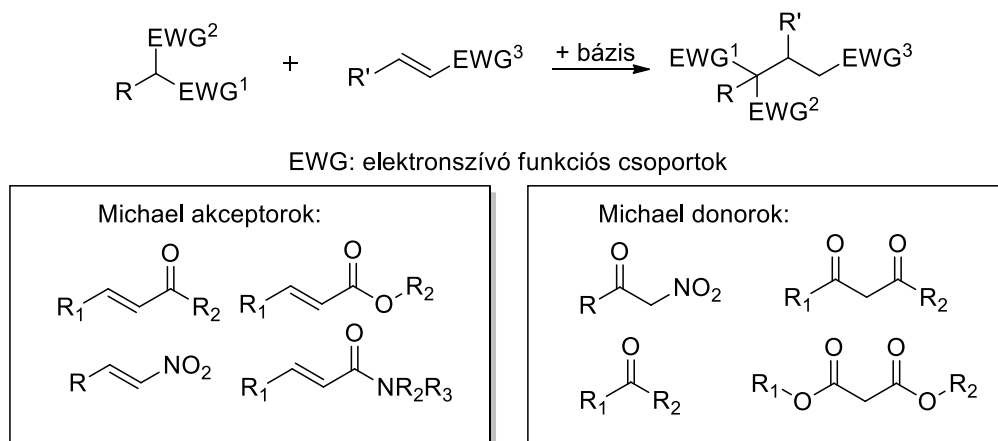
Manapság a környezetvédelem egyre nagyobb hangsúlyt kap, amelynek következménye, hogy a zöld kémiai alapelvekhez való igazodás a vegyipari és gyógyszeripari termelésben központi szerepet tölt be [6]. Ezen alapelvek fontos pillére a végtermékek előállításával járó hulladék mennyiségének csökkentése, melyre megoldást nyújtanak a heterogén katalitikus szintézisek [7]. A heterogén katalizátorok előnye a reakcióközegben oldódó homogén katalizátorokhoz képest az, hogy a reakcióelegyből könnyen kinyerhetők és visszaforgathatók, így többször felhasználhatók.

Szintén környezetvédelmi megfontolásokból az utóbbi években előtérbe kerültek az alternatív energiaközléssel megvalósuló reakciók. Ezeket sokszor mikrohullámú vagy ultrahangos besugárzással, és egyre gyakrabban mechanikai energia közvetlen felhasználásával valósítják meg. A mechanokémiai eljárások számos előnnyel rendelkeznek a hagyományos energiaközléssel végrehajtott módszerekhez képest. Talán a legfontosabb ezek közül az, hogy oldószer használata nélkül lehet kémiai reakciókat véghez vinni, amely a zöld kémia egyik alappillére. Emellett azt is fontos megemlíteni, hogy mechanokémiai aktiválással számos folyamat reakcióideje a töredékére csökkenthető [8].

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Aszimmetrikus Michael-addíciók

A Michael-addíció a szerves kémiában nagyon gyakran használt reakció. Elsőként Arthur Michael amerikai vegyész írt 1887-ben erről az 1,4-addíciós reakciótípusról, melyben egy karbonilvegyületből keletkező nukleofil enolátion addicionálódik egy aktivált olefin elektrofil β szénére bázis katalizátor jelenlétében [9]. Később más vegyületek, például más C-nukleofilek, aminok (N-nukleofilek) vagy tiolok (S-nukleofilek) esetében is megfigyeltek ilyen típusú reakciókat, így a definíciót általánosítani kellett: konjugált addíció, amely egy nukleofil, Michael donor és egy aktivált telítetlen szénhidrogén, Michael akceptor között játszódik le. A reakció rendkívül változatos, mivel számos kiindulási anyagot lehet felhasználni. Klasszikus C-nukleofil Michael donor vegyületek a β -ketoészterek, β -diketonok, malonsav-diészterek, nitroalkánok, dinitrilek, de gyakran használt vegyületek az aldehidek és ketonok is. Michael akceptorok közül a legelterjedtebbek a nitroolefinek, illetve az α,β -telítetlen karbonilvegyületek (2. ábra).

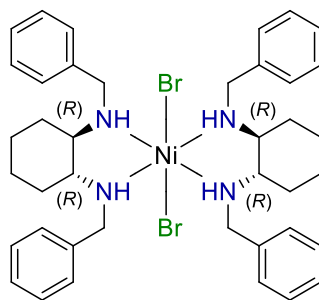


2. ábra Egy általános Michael-addíció, illetve elterjedten használt Michael akceptorok és donorok

Amint a fentiekből látható, a Michael-addíció egyike azon gyakorlati szempontból is jelentős reakcióknak, mellyel új C-C kötést lehet kiépíteni a molekulákban. A gyógyszeripar számára kiemelten fontos olyan szintézisutak feltárása, amelyekkel enantioszelektíven lehet új vegyületeket előállítani. Ennek megvalósításához a mai napig használnak rezolválást, illetve olyan sztereospecifikus reakciókat, melyekben optikailag tiszta kiindulási anyagokból állítanak

elő ugyancsak optikailag tiszta termékeket. Mivel ezek azonban meglehetősen nagy mennyiségben igénylik az említett költséges kiindulási vegyületeket, így mára teret hódítottak az aszimmetrikus katalitikus eljárások [2-5]. Ezek csak kis mennyiségben igényelnek királis katalizátort, így gazdaságilag kifizetődőbb módszerek.

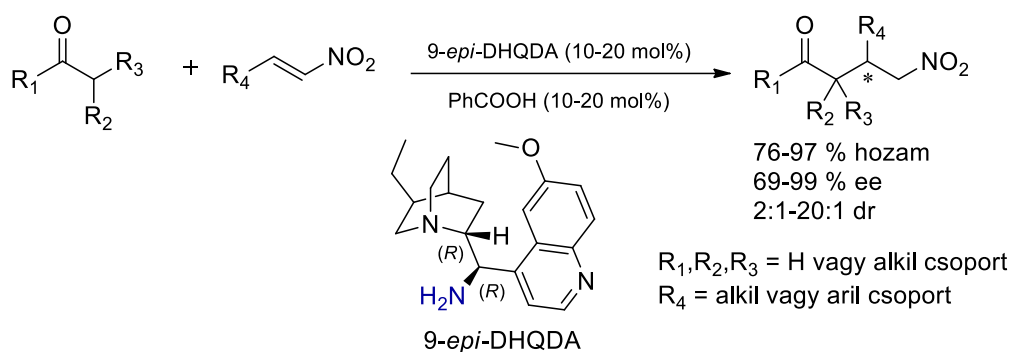
Az elmúlt évtizedekben számos eljárást, illetve katalizátort fejlesztettek ki enantioszelektív katalitikus Michael-addíciók végrehajtására [5,10]. Ezek közé tartoznak a különféle átmenetifém-komplexek. Jelentős eredménynek számított Evans és Seidel munkája 2005-ben, akik elsőként alkalmaztak sikeresen Ni(II) tartalmú komplexet 1,3-dikarbonil vegyületek konjugált nitroolefinekre történő addíciójában [11]. Királis ligandumként *N,N'*-szubsztituált ciklohexán-1,2-diaminokat használtak, melyek elegendően bázikusak voltak a karbonilvegyületekből származó enolátionok képződéséhez. Az általuk vizsgált számos komplex közül a legjobb eredményeket Ni(II)-bisz[(*R,R*)-*N,N'*-dibenzilciklohexán-1,2-diamin]dibromiddal (**3. ábra**) érték el (88-95%-os enantioszelektivitás (ee), illetve 82-99%-os hozam).



3. ábra A Ni(II)-bisz[(*R,R*)-*N,N'*-dibenzilciklohexán-1,2-diamin]Br₂ komplex szerkezete

A fémkomplexek katalizátorként való alkalmazásának azonban számos hátránya van. Gazdasági szempontokat figyelembe véve költségesek és nehézkes az előállításuk, a legtöbb igen érzékeny a reakciókörülményekre, illetve fémtartalmuk végtermékbe való kerülése révén az egészségre is veszélyesek lehetnek. Ezen okokból alakult ki és terjedt el széleskörben az aszimmetrikus organokatalízis, amely királis, kisméretű szerves molekulákat használ katalizátorként. Ezek a vegyületek legtöbbször természetes szerves anyagok vagy ezekből előállíthatók, így nagy mennyiségben rendelkezésre állnak. A C–C kapcsolási reakciók, melyek közül a legjelentősebbek az aldol, a Mannich- és a Michael-reakciók, aszimmetrikus organokatalitikus végrehajtása napjainkban széles körben kutatott [4,5].

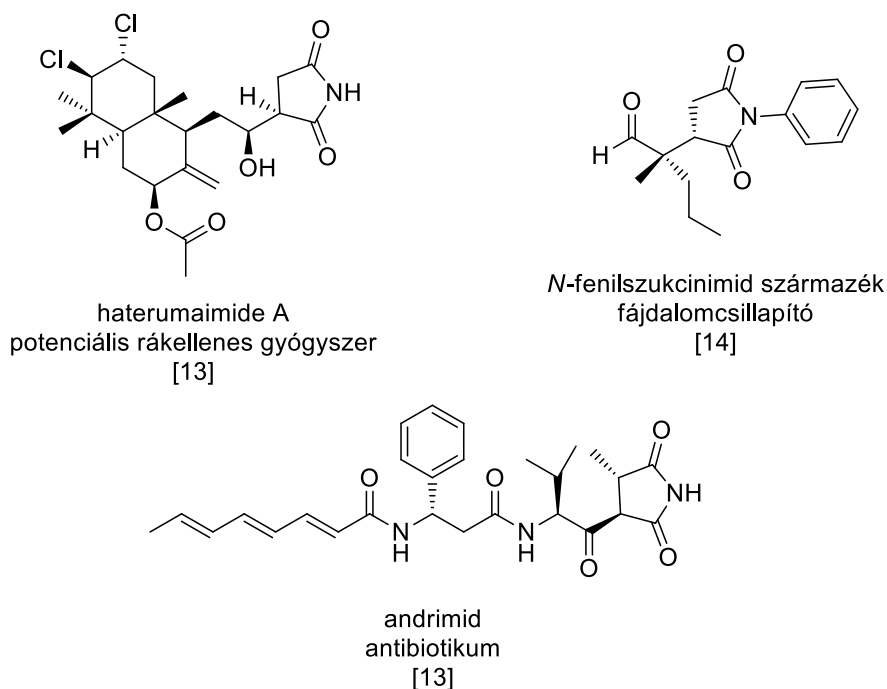
Gyakran alkalmazott organokatalizátorok Michael-addíciókban a különböző cinkona alkaloid-származékok. McCooey és Connon cinkona alkaloid alapú primer és szekunder aminokat alkalmazott aldehidek és ketonok nitroolefinekre történő addíciójában kiváló enantioszelektivitásokat, diasztereomer arányokat (dr) és hozamokat érve el [12]. A legjobb eredményeket a dihidrokinidin (DHQD) C9-hez kötődő hidroxilcsoportjának aminocsoportra cserélésével, valamint a C9-es királis centrum konfigurációjának inverziójával kapott 9-*epi*-DHQDA adta (**4. ábra**). A katalizátor *syn*-szelektíven adja az addíciós terméket.



4. ábra Aldehidek és ketonok Michael-addíciója nitroolefinekre egy cinkona alkaloid-származék (9-*epi*-DHQDA) katalizátor segítségével

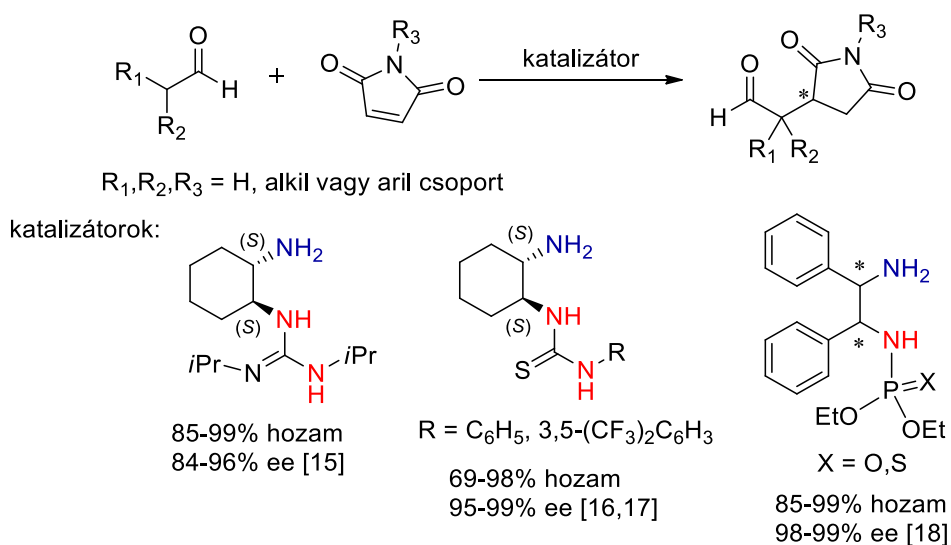
2.2. Aszimmetrikus organokatalitikus Michael-addíciók maleimidekre

A számos ismert Michael akceptor közül fontos vegyületek a különböző maleimid származékok. Ezen molekulákra történő aszimmetrikus Michael-addícióval a gyógyszeripar számára értékes molekulák, különféle szukcinimidek előállítása lehetséges, melyek királis építőelemekként nyernek felhasználást, amint az 5. ábrán látható biológiailag aktív vegyületek mutatják (**5. ábra**) [13,14]. Számos organokatalizátort vizsgáltak már maleimidek addícióiban, ezek közül kiemelendők a különböző bifunkciós katalizátorok, amelyek molekulájában legalább kettő különböző funkciós csoport van, és ezek egyidejűleg aktiválják mindkét kiindulási anyagot.



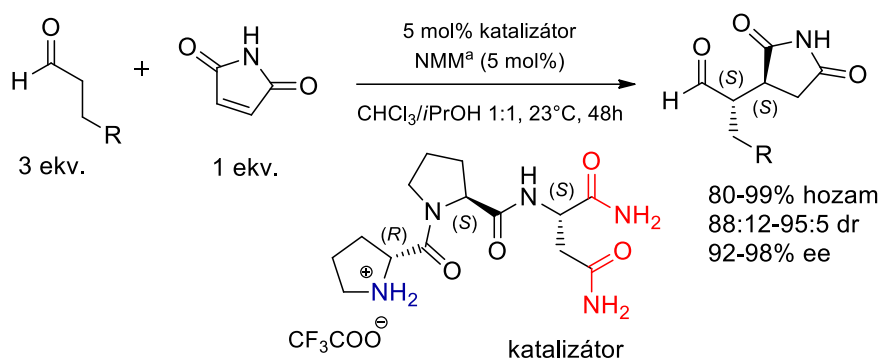
5. ábra Néhány gyógyszeripari jelentőségű szukcinimid-származék

Aldehidek maleimidekre történő Michael-addíciójában a leggyakrabban használt katalizátorok között vannak a ciklohexán-1,2-diamin, illetve a 1,2-difeniletán-1,2-diamin-származékok. Kiemelkedő eredményeket értek el a ciklohexán-1,2-diamin egyik primer aminocsoportjának guanidin-származékká [15], illetve tiokarbamid-származékká alakításával [16,17], valamint 1,2-difeniletán-1,2-diamin mono(tio)foszforsav-amid származékaival [18] (6. ábra).



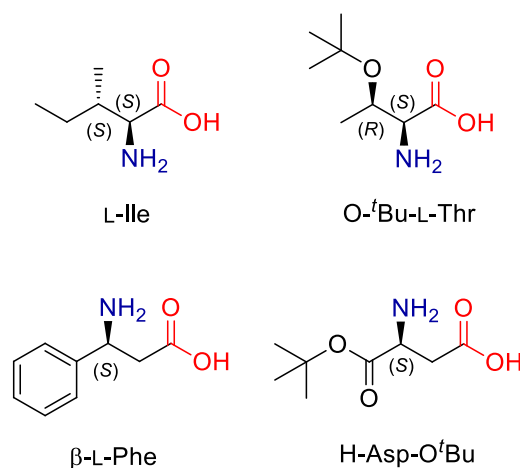
6. ábra Aldehidek és maleimidek Michael-addícióiban gyakran használt 1,2-diamin származék organokatalizátorok

Grünenfelder és munkatársai aldehidek különböző tripeptidek által katalizált Michael-addícióját vizsgálta maleimidre [19]. Ezen katalizátorok előnye, hogy nincs szükség a maleimid nitrogénjének védésére, ugyanis azáltal, hogy a katalizátor hidrogénkötéseket alakít ki a maleimid molekula nitrogén- és oxigén atomjaival, az előbbi nem tud az aldehid karbonilcsoportjának elektrofil szénére addicionálódni, így elkerülhető a nukleofil addíciós mellékreakció. A legnagyobb hozamokat és enantioszelektivitás értékeket a vizsgált tripeptidek közül a H-D-Pro-Pro-Asn-NH₂ szolgáltatta (**7. ábra**).



7. ábra H-D-Pro-Pro-Asn-NH₂ katalizátorral elért eredmények aldehidek maleimidre történő addíciójában (^a NMM = *N*-metilmorfolin, a tripeptid sójából való felszabadításához)

Optikailag tiszta természetes előfordulásuknak köszönhetően az aminosavak organokatalitikus felhasználása széles körben kutatott. Aldehidek aminosavak által katalizált Michael-addíciójának mechanizmusát Nugent és munkatársai 2012-ben vizsgálták [20]. A reakció során az aldehidet az aminosav primer aminocsoportja aktiválja énamin képződés által. A munkáik során a legeredményesebb katalizátoroknak az L-izoleucint (L-Ile), illetve az *O*-*tert*-butil-L-treonint (*O*-^tBu-L-Thr) találták [20,21] (**8. ábra**). Kokotos 2013-ban közölte munkáját, melyben α,α -diszubsztituált aldehidek és maleimidek organokatalizált Michael-addícióját vizsgálta [22]. Katalizátorként α -L-aminosavakat, illetve származékaikat, valamint β -L-fenilalanint (β -L-Phe) használt. Azt tapasztalta, hogy a reakció lejárásához szükség volt egy szerves bázisadalék alkalmazására is, ugyanis ennek fémionja részt vesz az átmeneti állapot komplexének létrehozásában. A legjobb eredményeket β -L-Phe és Cs₂CO₃, illetve H-Asp-*O*^tBu (aszparaginsav *tert*-butil észtere) és KOH használatával kapta (**8. ábra**). Kutatócsoportunkban korábban részletesen vizsgálták β -aminosavak katalizátorként való alkalmazását izobutiraldehid Michael-addíciójában *N*-szubsztituált maleimidekre [23]. Azt tapasztalták, hogy a Kokotos által alkalmazott bázisok helyett LiOH $\times$ H₂O használatával jobb eredményeket lehet elérni.

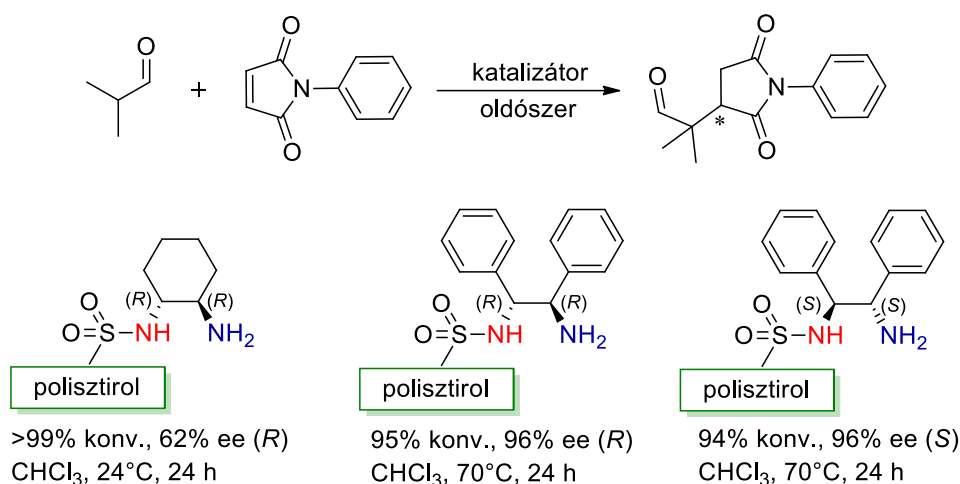


8. ábra Aldehidek és maleimidek enantioszelektív Michael-addícióiban eredményesen használt aminosavak, illetve származékok

2.3. Heterogén aszimmetrikus organokatalitikus Michael-addíciók

A heterogén katalízisnek számos előnye van a homogén fázisú katalízishez képest, amelyeknek köszönhetően környezetbarát módszernek számít [6,7]. A legnagyobb előnye, hogy a katalizátor egyszerűen eltávolítható a reakcióelegyből, és többször újra felhasználható, visszaforgatható. Éppen ezért az aszimmetrikus reakciók körében is népszerű, sokat kutatott terület [24].

Tekintve a már említett organokatalízis számos előnyét, királis szerves vegyületek heterogenizálása, szilárd felületen történő megkötése, értékes katalizátorokat nyújt. A heterogén organokatalizátorok előállításánál korábban a szerves molekulákat a hordozóhoz kovalens kötéssel rögzítették, amely megvalósítása sok esetben kihívások elé állította a kutatókat. A Sztereokémiai kutatócsoportban korábban ilyen módszerrel állítottak elő a homogén katalízisben már sikeresen alkalmazott 1,2-diaminokból szilárd felületen való megkötéssel hatékony enantioszelektív heterogén katalizátorokat aldehidek maleimidekre történő Michael-addícióihoz [25]. A molekulákat szulfonsav-klorid funkciós csoportokat tartalmazó polisztirol gyantára kötötték szulfonamid funkciós csoporton keresztül, és az így kapott katalizátorokat izobutiraldehid és *N*-fenil-, valamint *N*-benzilmaleimid közötti tesztreakciókban vizsgálták (**9. ábra**). A kapott hozam és enantioszelektivitás értékek megközelítették a homogén katalitikus rendszerekben mérteteket, illetve a heterogén katalizátorok aktivitása többszöri újrahasználat után is csak kissé csökkent.

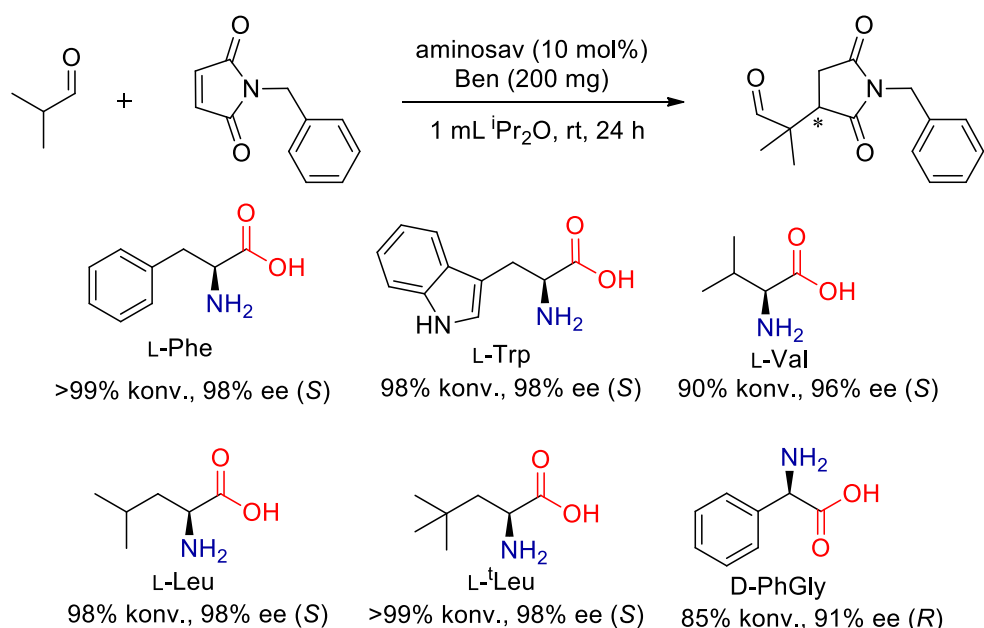


9. ábra: Izobutiraldehid és *N*-fenilmaleimid reakciója heterogén 1,2-diamin származékokkal katalizálva

Az aminosavak organokatalitikus jelentősége aldehidek maleimidekre történő Michael-addíciójában nagyjából már egy évtizede ismert [20,22]. Ennek köszönhető, hogy szilárd felületen való megkötésük, így heterogén katalizátorként való alkalmazásuk ígéretes területnek mutatkozik. Landeros és munkatársai egy réteges kettős hidroxidot, a hidrotalcitot (MgAl-hidroxid) alkalmazták szilárd hordozóként, melynek rétegei közé különböző aminosavakat interkaláltak, és az így kapott hibrid katalizátorokat izobutiraldehid és *N*-fenilmaleimid reakciójában vizsgálták [26]. A legjobb eredményt az *L*-fenilalanin (*L*-Phe) (98% ee (*S*)) és a *D*-fenilalanin (*D*-Phe) (98% ee (*R*)) adta. Tanulmányozták az aminosavak használhatóságát más aldehidek esetében is, a legjobb 94%-os hozamot ciklohexánkarbaldehid *N*-fenilmaleimidre való addíciójában tudták elérni. Az *L*-fenilalanint tartalmazó katalizátort négyszer használták újra, ezalatt a hozam ugyan csökkent (87%-ról 45%-ra), de az ee értéke nem változott.

Heterogén organokatalizátor előállításához a lehető legjobb módszer (az előállítás egyszerűsége miatt), ha a szerves molekulákat a szilárd anyag felületén adszorpcióval kötjük meg. Az ilyen típusú heterogén katalizátorok esetében a szilárd felület sok esetben nem csak hordozóként működik, hanem jelentősen befolyásolhatja az aszimmetrikus reakció eredményét. Néhány esetben kimutatták, hogy a felület jelenléte rendkívüli sebesség és/vagy ee növekedést eredményezett, egyes esetekben akár az enantioszelektivitás irányát is megváltoztatta [27-29]. Ebben a tekintetben nagy előrelépés történt az aszimmetrikus Michael-addíciók terén, ugyanis kutatócsoportunkban részletesen vizsgálták különböző könnyen hozzáférhető szervesetlen oxidok felületén adszorbeált természetes aminosavak katalizátorként való alkalmazhatóságát aldehidek és maleimidek közötti reakciókban [30]. A legeredményesebb aminosav a természetes *L*-Phe volt, emellett azonban jó eredményeket kaptak *L*-triptofán (*L*-Trp),

L-valin (L-Val), L-leucin (L-Leu), L-*terc*-leucin (L-^tLeu), illetve D-fenilglicin (D-PhGly) használatával is (10. ábra).



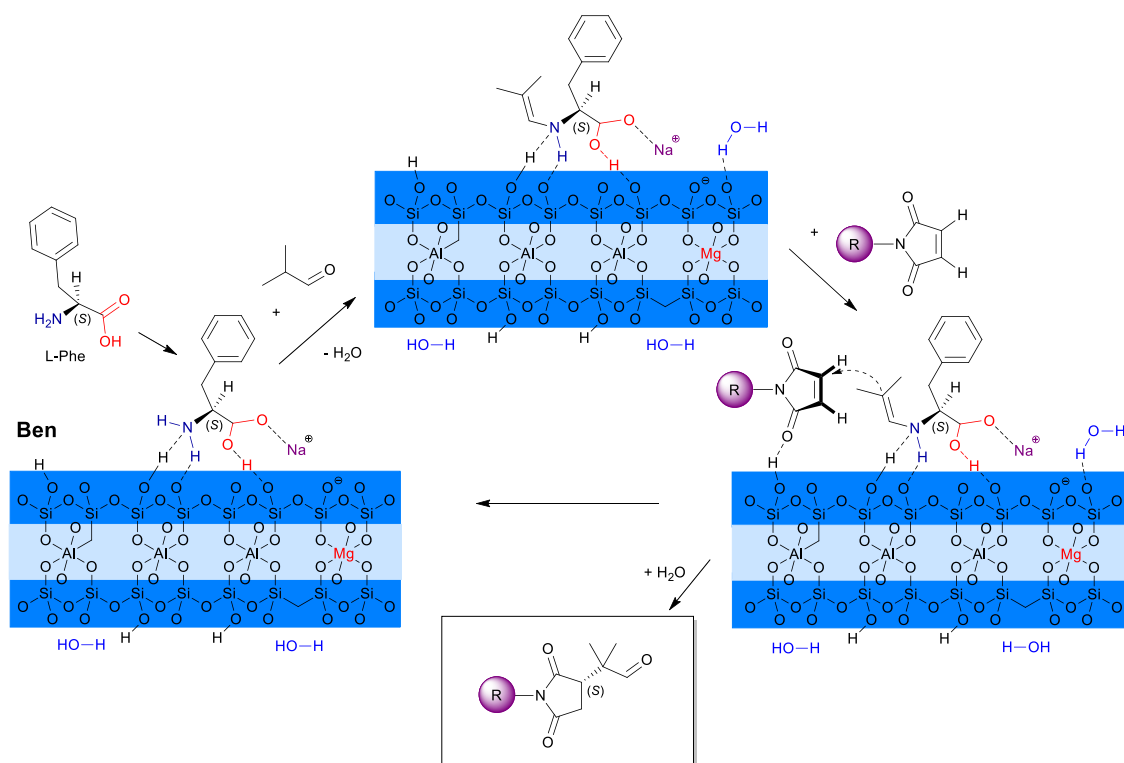
10. ábra Bentolite H szilárd hordozón adszorbeált aminosavak, mint katalizátorok izobutiraldehid és *N*-benzilmaleimid Michael-addíciójában

Teljes konverziót és >97% ee értéket négy hordozó esetében értek el L-Phe alkalmazásával, a bázikus Al₂O₃ és Ba(OH)₂, valamint a réteges agyagok, Laponite® RD (Lap) és Bentolite H (Ben) esetében. A Lap egy szintetikus, kationcserélő, réteges szerkezetű magnézium-szilikát, a Ben pedig tisztított bentonit, egy szintén kationcserélő, réteges magnéziumtartalmú alumínium-szilikát, mely főként montmorillonitból áll.

L-Phe Ben hordozón való megkötésével kapott katalizátort számos alifás és aromás *N*-szubsztituált maleimid reakciójában vizsgálták. Általánosságban elmondható, hogy az aromás csoportot tartalmazó maleimidek rövidebb idő alatt jobban átalakultak, mint az alifásak. Teljes átalakulás a *para*-szubsztituált benzil- és fenil-származékok esetében volt megfigyelhető. A katalizátor visszaforgathatóságának vizsgálata alapján megállapítható volt, hogy az enantioszelektivitás nem változott az újra felhasználások során, a konverzió azonban csökkent, amit újabb L-Phe hozzáadásával mérsékelni lehetett.

A katalizátort különböző anyagszerkezeti vizsgálatoknak – röntgendiffrakció (XRD), infravörös spektroszkópia (IR) és termogravimetria (TG) - vetették alá, amelyek eredményeiből a reakció mechanizmusára lehetett következtetni. A katalitikus funkciót a Ben felületén adszorbeált L-Phe látta el, míg a felületen megkötődő aminosav kristályok, illetve a rétegek

közé interkalált L-Phe egyfajta tartalékként szolgáltak, és pótolták a lemosódott adszorbeált aminosavat a többszöri felhasználás során.



11. ábra Izobutiraldehid maleimidekre történő Michael-addíciójának mechanizmusa Ben hordozón adszorbeált L-Phe katalizátor alkalmazásával

Az adszorpció azáltal tudott megvalósulni, hogy az aminosav karboxilát csoportja kölcsönhatásba lép a Ben töltéskompenzáló Lewis-savas kationjával (Na^+), illetve az aminocsoport hidrogénkötést alakít ki a felületen lévő szilanol és Lewis-bázikus ($\text{Si}-\text{O}$) csoportokkal (**11. ábra**). Az így megkötött aminosav és a reaktáns aldehid között végbemenő nukleofil addíció, majd vízkilépés eredményeként a felületen kötött énamin keletkezik. A másik reaktánst, a maleimidet a szilárd felület aktiválja hidrogénkötések révén, minek következtében a molekulában lévő $\text{C}=\text{C}$ kötés elektroneloszlása aszimmetrikus lesz. Így a parciálisan elektronhiányos szénatomot támadja a felületi énamin nukleofil. A támadás sztérikus hatásoknak köszönhetően csak az egyik oldalon kedvezményezett, így enantioszelektíven tud kialakulni az új $\text{C}-\text{C}$ kötés.

2.4. Mechanokémia alkalmazása szerves kémiai szintézisekben

Az alternatív energiaközléssel megvalósuló reakciók a környezetvédelem egyre nagyobb hangsúlya miatt mára már igen népszerű megoldásokká váltak. Széles körben kutatott módszerek az ultrahang vagy mikrohullám használatával megvalósuló szintézisek, illetve e téren nagy jelentősége van a mechanokémiának is [8]. A mechanokémiai eljárások során különböző malmokat használnak, amelyekbe helyezik a reakcióedényeket, és ezek típustól függően vagy forgó mozgást (bolygóműves malom) vagy vízszintes irányú rezgőmozgást (keverő- vagy rázómalom) végeznek adott frekvenciával, adott ideig (12. ábra). A reakcióedényekbe a reaktánsokon kívül őrlőgolyókat is tesznek, melyek anyaga megegyezik a tégelyek belső falával, ami a leggyakrabban acél, de használnak wolfram-karbid, achát, teflon illetve cirkónium-oxid alapú őrlőtesteket is. A mechanokémiai módszerekben a reakciók lejátszódásához szükséges energiát a golyók, a reaktánsok és a tégely fala közötti súrlódás, illetve az ütközések biztosítják.



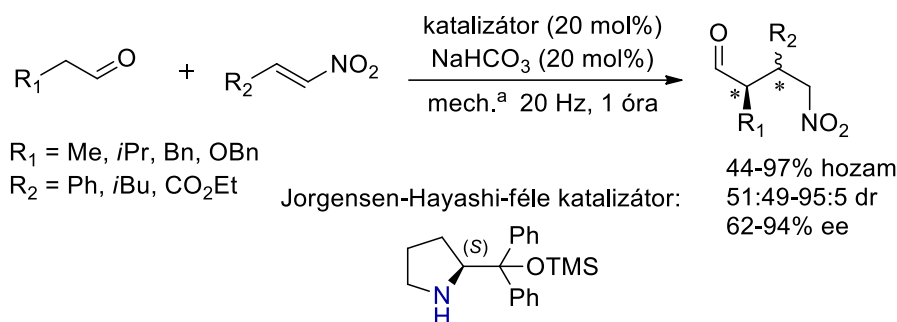
12. ábra: Mechanokémiában használt őrlőmalmok; bal oldalon egy Retsch MM 400 típusú keverőmalom, jobb oldalon egy Retsch PM 200 típusú bolygóműves malom

A mechanokémia legnagyobb előnye, hogy a különféle reakciókat oldószermentes közegben is el lehet végezni. Ennek lényeges környezetvédelmi vonatkozása van, ugyanis ezáltal el lehet kerülni a „nem zöld” oldószerek – mint például a halogéntartalmúak – használatát, amelyekre a hagyományos energiaközlésű folyamatoknál sokszor szükség van. Az oldószer hiányának a konverzióra is előnyös hatása lehet, ugyanis így az érintkező reaktánsok a lehető legnagyobb koncentrációban vannak jelen a rendszerben. A reakciók mechanizmusának vizsgálata szempontjából is sokszor előnyös az oldószermentes reakcióközeg, ugyanis így el lehet kerülni az egyébként szolvatálva instabil vegyületek elbomlását. Ennek köszönhetően például különböző, korábban még nem kimutatott

intermediereket sikerült már stabil, szilárd formában előállítani mechanokémia segítségével [31].

Az úgynevezett „Liquid assisted grinding” (LAG) módszerek különleges mechanokémiai eljárások, melyekben kis mennyiségű folyadékot (definíció szerint <2 µL/mg) használnak a gyorsabb vagy hatékonyabb reakciók érdekében. Ezen megoldásokat már széles körben tanulmányozták különböző gyógyszerhatóanyagok környezetbarát előállításának szempontjából [32]. Ilyen módszerrel sikerült például előállítani az egyik legismertebb fájdalomcsillapítót, a paracetamolt [33]. A molekula szintézise két lépésben történt, az első lépésben a kiindulási anyag *para*-nitrofenolt mechanokémiai aktiválással, katalitikus transzfer hidrogénezéssel alakították *para*-aminofenollá. Ehhez hidrogénforrásként ammónium-formiátot használtak, illetve LAG mennyiségben metanolt adtak a rendszerhez. A második lépésben a *para*-aminofenolt ecetsavanhidriddel reagáltatták - szintén őrléssel-, és így kapták a termék paracetamolt.

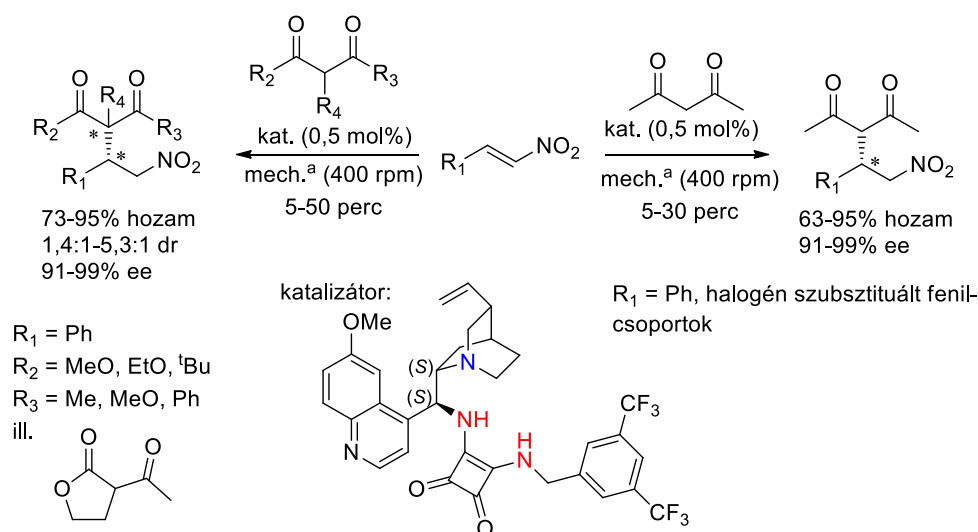
A már említett enantioszelektív C-C kapcsolási reakciók nagy jelentősége miatt, ezek mechanokémiával való megvalósítása ígéretes új kutatási terület. Šebesta és munkatársai aldehidek nitroolefinekre történő aszimmetrikus Michael-addícióját vizsgálták hagyományos energiaközléssel vizes közegben, illetve mechanokémiai aktiválással [34]. Munkájuk során különböző pirrolidin származékokat alkalmaztak organokatalizátorként, melyek közül oldószermentes körülmények között a legjobbnak a Jorgensen-Hayashi-féle *O*-trimetilszilil-difenilprolinol katalizátor (13. ábra) bizonyult.



13. ábra: Aldehidek organokatalitikus Michael-addíciója nitroolefinekre mechanokémiai aktiválással (^a mech. = őrlés keverőmalomban)

A kapott eredmények szerint a malomban elvégzett reakciók hozama nagyjából megegyezett a vizes közegben mértekkel, ugyanakkor bizonyos esetekben kisebb enantioszelektivitás értékeket értek el. Ennek ellenére van gyakorlati jelentősége a mechanokémiai aktiválásnak, ugyanis az egyébként 24 órás reakcióidő mindössze 1 órára rövidült.

Xu és munkatársai 1,3-dikarbonil vegyületek nitroolefinekre történő aszimmetrikus Michael-addícióját vizsgálták, melyhez bolygóműves malmot használtak, illetve organokatalizátorként cinkona alkaloid-származékokat alkalmaztak [35]. A legjobb eredményeket nyújtó katalizátort először acetilaceton és különböző szubsztituált nitroolefinek reakciójában vizsgálták, majd β -nitrosztírol és β -ketoészterek Michael-addícióját tanulmányozták. A vizsgált organokatalizátorral mechanokémiai aktiválás alkalmazásával, oldószermentes közegben jó hozam, és kiváló enantioszelektivitás értékeket sikerült elérniük (14. ábra).



14. ábra: 1,3-dikarbonil vegyületek Michael-addíciója nitroolefinekre cinkona alkaloid-származék organokatalizátor és mechanokémia alkalmazásával
(^amech. = őrlés bolygóműves malomban)

Maleimidek aszimmetrikus Michael-addícióját mechanokémiai aktiválással tudomásunk szerint egyelőre még nem vizsgálták. Mivel a termékként nyerhető különféle optikailag tiszta szukcinimidek fontos vegyületeknek számítanak [13,14], így ezen reakciók tanulmányozása ígéretes területe a környezetbarát aszimmetrikus szerves kémiai szintéziseknek.

3. Célkitűzés

Ismerve a királis szukcinimidek gyakorlati jelentőségét, célul tűztük ki maleimidek aszimmetrikus Michael-addícióinak vizsgálatát. Mivel korábban még nem foglalkoztak ezen reakciók mechanokémiai aktiválással történő végrehajtásával, a módszer számos előnyének tudatában célunk volt izobutiraldehid *N*-szubsztituált maleimidekre való addíciójának kivitelezése keverőmalom segítségével. Az őrlési paraméterek konverzióra és enantioszelektivitásra gyakorolt hatásának tanulmányozása után optikailag tiszta szukcinimidek környezetbarát, oldószermentes szintézisét kívántuk megvalósítani a hagyományos energiaköltséghez képest rövidebb reakcióidők alatt.

Maleimidek aszimmetrikus Michael-addícióiban már ismert, jól használható organokatalizátorok az aminosavak, melyek olcsó, optikailag tiszta formában hozzáférhető vegyületek. Katalitikus tulajdonságaikat - mint a katalizált reakció sebessége, illetve az elérhető enantioszelektivitás – sok esetben lényegesen javítani lehet szilárd felületen történő adszorpciójukkal. Ismerve a heterogén katalízis előnyeit, célunk *L*-fenilalanin szervesetlen oxid felületén való adszorpciójával kapott hibrid anyag organokatalizátorként való alkalmazása volt az általunk vizsgált addíciókban. Ezen felül tanulmányozni kívántuk a katalitikusan aktív anyag visszaforgathatóságát, illetve szerkezetét különböző vizsgálati módszerek (infravörös spektroszkópia, röntgendiffrakciós és tömegspektrometriás mérések) segítségével. Az eredmények alapján próbáltuk felderíteni a felületen kialakuló aktív helyek szerkezetét és stabilitását.

A heterogén katalízis mechanokémiával való párosítása révén célul tűztük ki egy új, gazdaságos és környezetbarát szintetikus módszer kidolgozását, mellyel fontos gyógyszeripari finomvegyszerek, szukcinimidek állíthatók elő optikailag tiszta formában.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok

Munkám során a Micheal-addíciókban felhasznált kiindulási anyagok: izobutiraldehid (**1**), *N*-metilmaleimid (**2a**), *N*-etilmaleimid (**2b**), *N*-ciklohexilmaleimid (**2i**), *N*-fenilmaleimid (**2j**) és *N*-benzilmaleimid (**2m**) a Sigma-Aldrich Kft.-től beszerzett kereskedelmi vegyszerek voltak. A további *N*-szubsztituált maleimideket: *N*-propilmaleimid (**2c**), *N*-izopropilmaleimid (**2d**), *N*-allilmaleimid (**2e**), *N*-butilmaleimid (**2f**), *N*-hexilmaleimid (**2g**), *N*-decilmaleimid (**2h**), *N*-(4-fluor)fenilmaleimid (**2k**), *N*-(2-trifluormetil)fenilmaleimid (**2l**), *N*-(4-klór)benzilmaleimid (**2n**) és *N*-(2,4-difluor)benzilmaleimid (**2o**); korábban laboratóriumunkban állították elő, és változatlan formában használtuk ezeket. A katalizátor előállításához felhasznált L-fenilalanin (L-Phe) szintén a Sigma-Aldrich Kft.-től származott, a Laponite® RD (Lap) és a Bentolite H (Ben) forgalmazója a Southern Clay Products. A Lap összetétele: 59,5% SiO₂, 27,5% MgO, 0,8% Li₂O, 2,8% Na₂O; pH = 9,8; fajlagos felülete: 370 m²/g. A Ben összetétele: 68,1% SiO₂, 13,5% Al₂O₃, 2,9% MgO, 0,7% Fe₂O₃, 0,9% CaO, 3,5% Na₂O, 0,1% K₂O, 0,2% TiO₂; pH = 9,5. A reakcióelegyek feldolgozásához, valamint a termékizoláláshoz használt etil-acetát (EtOAc) és hexán oldószerek analitikai tisztaságúak voltak.

4.2. A Michael-addíciók kivitelezése

A Michael-addíciók mechanokémiai kivitelezéséhez Retsch Mixing Mill MM 400 típusú rázómalmost használtunk 10 cm³ térfogatú, ZrO₂ béléssel rendelkező reakcióedényekkel (**15. ábra**). A felhasznált őrlőgolyók anyaga szintén ZrO₂ volt, átmérőjük 3, 5, 12, illetve 15 mm. A reakciók végrehajtásakor elsőként a megfelelő mennyiségű golyót tettük az edényekbe, majd az L-Phe-t és az adalékot (Lap vagy Ben) mértük bele, végül a reaktánsokat adtuk a rendszerhez. Az őrlőedényeket a malomba helyeztük és adott frekvencián, adott idő alatt elvégeztük a reakciókat, végül feldolgoztuk a kapott terméket. Ehhez elsőként 3 cm³ EtOAc segítségével a szerves anyagokat feloldottuk, a kapott szuszpenzióból a heterogén katalizátort centrifugálással nyertük ki. A felülúszót kitöltöttük, a visszamaradt szilárd anyagot mostuk kétszer 2 cm³ EtOAc-tal, a szuszpenziót minden esetben centrifugáltuk, a felülúszót letöltöttük, és az egyesített szerves fázist analizáltuk.



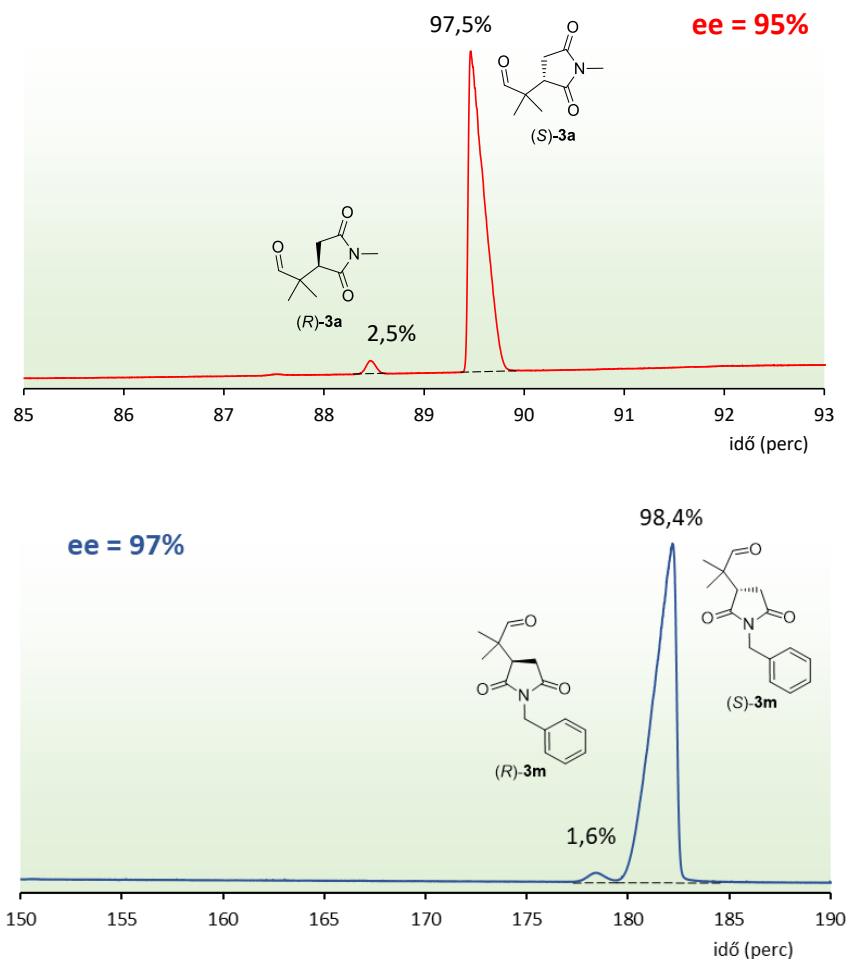
15. ábra Retsch Mixing Mill MM 400 típusú keverőmalomban használható reakcióedények és őrlőgolyók, középen az általunk használt ZrO_2 bélésű edény és golyók

Összehasonlító méréseket végeztünk hagyományos mágneses kevertetéssel is, melyekhez szakaszos üvegreaktorokként csavaros tetővel ellátott 4 cm^3 térfogatú üvegcséket használtunk. Szobahőmérséklet feletti reakciók esetén a reaktorokat olajfürdőbe merítve kevertettük. Ezen reakciók feldolgozása megegyezik a mechanokémiai kivitelezésnél leírtakkal. Termékizoláláshoz oszlopkromatográfiát alkalmaztunk, melyben eluálószerként hexán/EtOAc különböző arányú elegyét használtuk. A kinyert termékeket a ^1H -, illetve ^{13}C -NMR spektrumaik alapján azonosítottuk és tisztaságukat ellenőriztük.

4.3. A hibrid anyagok jellemzése és a reakciótermékek analízise

A reakciótermékek analíziséhez lángionizációs detektorral és királis kapilláris kolonnával (Macherey-Nagel gyártmányú Hydrodex-g-TBDAC $25\text{ m} \times 0,25\text{ mm}$ vagy Agilent J&W gyártmányú Cyclosil-B $30\text{ m} \times 0,25\text{ mm}$) ellátott gázkromatográfot (Agilent Techn. 7890A GC-FID) használtunk. A **2a** és **2l** maleimidekből keletkező termékek (**3a** és **3l**) enantiomereinek elválasztásakor kapott kromatogramok részletei a **16. ábrán** találhatók. Az egyes anyagokat, illetve az enantiomereket irodalmi forrásban szereplő retenciós idők segítségével azonosítottuk [30]. A kromatogramokon megfigyelhetők sem a kiindulási anyagokhoz, sem pedig a termékekhez nem rendelhető csúcsok, amelyek az izobutiraldehid kondenzációs reakcióiból származó melléktermékeknek tulajdoníthatók. Ezt gázkromatográfhoz kapcsolt tömegszelektív detektor használatával igazoltuk (Agilent 6890N GC – 5973 MSD készülékkel), ugyanakkor

kimutatva, hogy a maleimidek csak a termék szukcinimidekké alakulnak, vagyis a Michael-addíciók szelektíven játszódnak le.



16. ábra *N*-metilmaleimid és *N*-benzilmaleimid izobutiraldehiddel végzett reakcióiban kapott termékek (**3a** és **3m**) enantiomereinek elválasztása

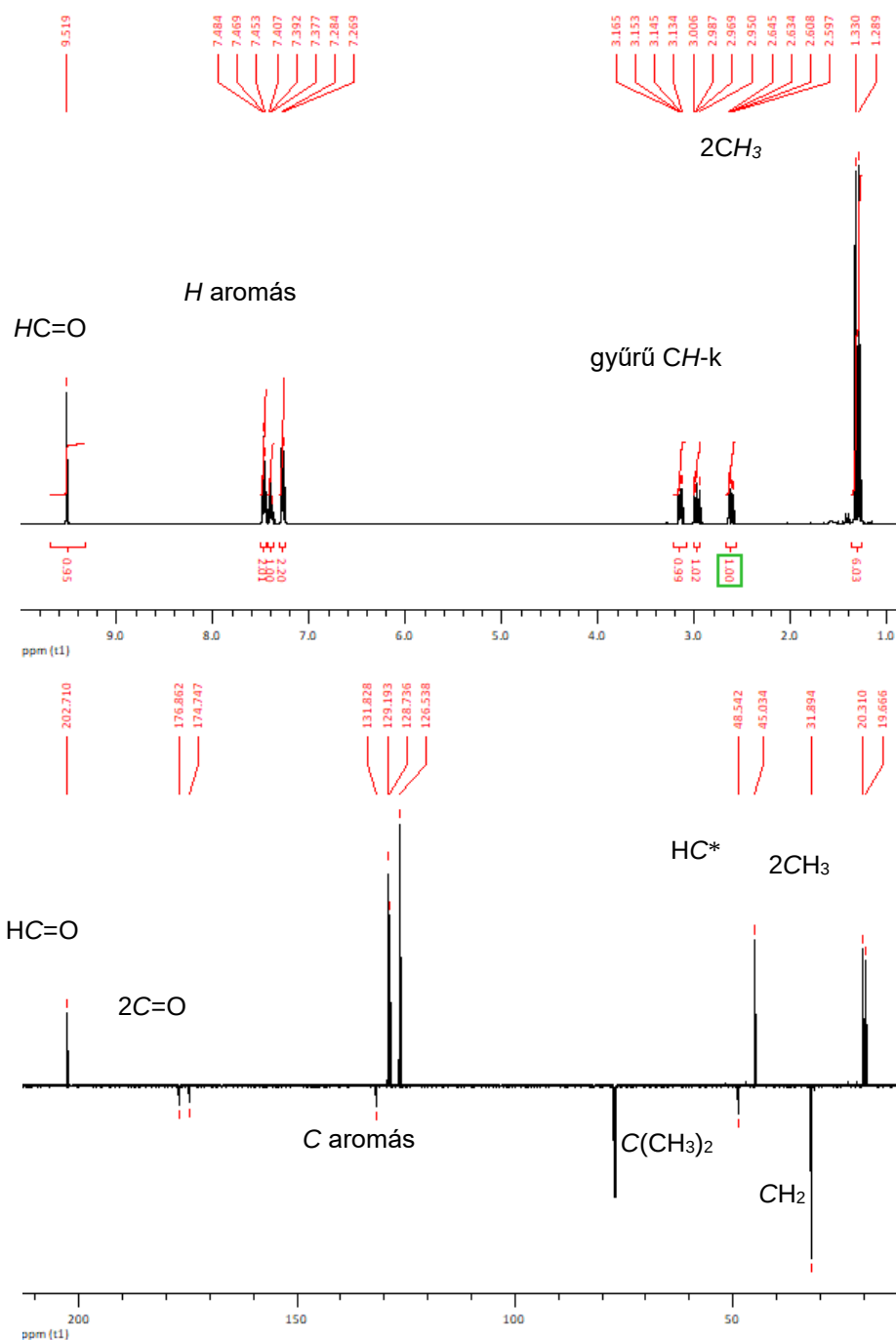
A konverzió és enantiomerfelesleg (ee) értékeket a kromatogramok csúcsainak integrálásával meghatározott koncentrációk alapján számoltam ki az alábbi képletek segítségével:

$$\text{konverzió (\%)} = \frac{c_{\text{termék}}}{c_{0,\text{maleimid}}} \times 100$$

$$\text{ee (\%)} = \frac{|c_{(S)\text{-termék}} - c_{(R)\text{-termék}}|}{c_{(S)\text{-termék}} + c_{(R)\text{-termék}}} \times 100$$

ahol $c_{\text{termék}}$ a Michael-addíciós termék koncentrációja, $c_{0,\text{maleimid}}$ a maleimid kiindulási koncentrációja, $c_{(S)/(R)\text{-termék}}$ a termék enantiomerek koncentrációi.

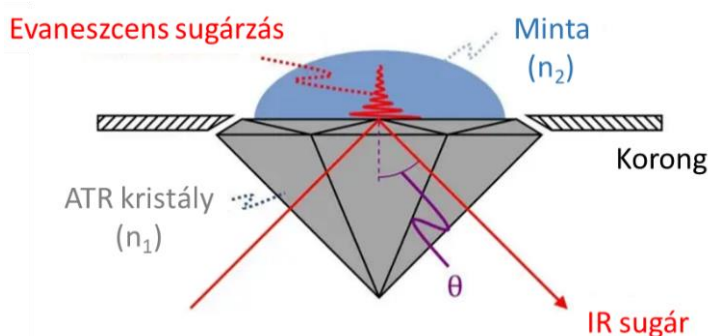
Az izolált termékek tisztaságát ^1H -, illetve ^{13}C -NMR spektrumaik alapján ellenőriztük, melyet deuterált kloroformban (CDCl_3) vettünk fel Bruker Ascend 500 spektrométerrel. A **3j** termék spektruma megtalálható a **17. ábrán**. A vegyület spektruma megegyezik a feltételezett anyag irodalomban található spektrumával [30].



17. ábra Az oszloppal tisztított **3j** termék ^1H -NMR (fenn) és ^{13}C -NMR spektruma (lenn).

A királis katalizátorok termogravimetriás vizsgálatához Netzsch STA 409 PC Luxx készüléket használtunk $10^\circ\text{C}/\text{perc}$ felfűtési sebességet alkalmazva (60 ml/perc levegő áramlás

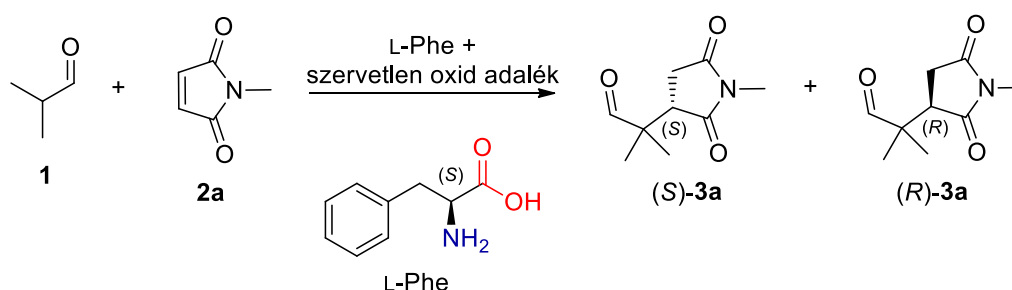
mellett), illetve ≈ 30 mg mintát vizsgálva. A röntgendiffrakciós méréseket Rigaku Miniflex-II típusú készülékkel végeztük, a Co K α sugárzását használva ($\lambda = 0,1789$ nm), amelyeket a Cu K α ($\lambda = 0,1548$ nm) sugárzására számoltunk át. A mintákat 3° és 45° 2θ diffrakciós szögtartományban vizsgáltuk $4^\circ/\text{perc}$ szkennelési sebességgel. A katalizátorok infravörös spektrumának ($500\text{ cm}^{-1} - 4000\text{ cm}^{-1}$ hullámszám tartományban) felvételéhez ATR-feltéttel (ZnSe egykristályt tartalmazott) ellátott JASCO 4700 Fourier-transzformációs infravörös spektrofotométert (FT-IR) használtunk. Az ATR feltét használatának előnye, hogy nincs szükség mintaelőkészítésre, szilárd (megfelelően porított) és folyékony anyagok közvetlenül vizsgálhatók. Az ATR feltét kulcseleme egy legtöbbször gyémánt vagy ZnSe egykristály, amelynek törésmutatója nagyobb, mint a mintáé ($n_1 > n_2$) (**18. ábra**). Megfelelő szögben besugározva ezt a kristályt, a fény teljes visszaverődést szenved, amely az érintkezési felületen úgynevezett evanescens sugárzást hoz létre, ez pedig a mintában abszorbeálódhat (a behatolási mélység általában néhány mikrométeres és függ az ATR kristály és a minta törésmutatójától, az IR sugárzás hullámszámától, illetve a teljes visszaverődést szenvedő sugár beesési szögétől).



18. ábra Az infravörös spektrofotometriában használt ATR feltét vázlata [36]

5. Eredmények és értékelésük

Munkánk során vizsgáltuk egy aldehid aszimmetrikus addícióját *N*-szubsztituált maleimidekre a gazdaságos és környezetbarát megvalósítás céljából. Vizsgálatainkhoz tesztreakcióként izobutiraldehid (**1**) *N*-metilmaleimidre (**2a**) történő addícióját választottuk, amely reakcióban heterogén katalizátorként a reakcióelegyben L-fenilalaninból (L-Phe) és szervetlen oxidokból *in situ* képződő hibrid katalizátorokat alkalmaztunk (**19. ábra**). Hagyományos szakaszos rendszerben az így kialakuló szerves-szervetlen katalizátor az (*S*)-**3a** termék enantiomert szolgáltatja nagyobb mennyiségben, kiváló enantioszelektivitással több oxid alkalmazása esetén is [30].



19. ábra Izobutiraldehid (**1**) addíciója *N*-metilmaleimidre (**2a**) L-fenilalanin (L-Phe) – szervetlen oxid hibrid katalizátorral

Első lépésként összehasonlító méréseket végeztünk hagyományos mágneses keveréssel, illetve mechanokémiai aktiválással végrehajtva a reakciókat (**1. táblázat**). Az utóbbi esetben 10 cm³ térfogatú ZrO₂ bélésű őrlőedényeket és Ø 15 mm átmérőjű ZrO₂ golyókat alkalmaztunk. A táblázatban feltüntetett eredményeket oldószer használata nélkül kaptuk hagyományos aktiválás esetében is. Látható, hogy Laponite® RD (Lap) vagy Bentolite H (Ben) adalék hiányában a reakció szinte egyáltalán nem megy végbe (0,5%-os konverzió), és az enantiomerfelesleg (ee) is nagyon alacsony, 46%-os, ami alátámasztja azt, hogy a szilárd adalék nem csupán hordozó szerepet tölt be. Az is megállapítható továbbá, hogy mechanokémia alkalmazásával 30 perc alatt sokkal jobb konverzió érhető el, mint szobahőmérsékleten 90 perc alatt mágneses keverést használva, az ee pedig nem változik. 30 perc alatt hagyományos energiaközléssel Lap adalék jelenlétében még 50°C-on sem játszódik le a reakció olyan mértékben, mint ugyanezen szilárd anyaggal malomban. Ezekből az eredményekből látható, hogy érdemes mechanokémiai aktiválást használni a környezetbarát megvalósítás érdekében, így következő lépésként a különböző őrlési paraméterek hatását tanulmányoztuk.

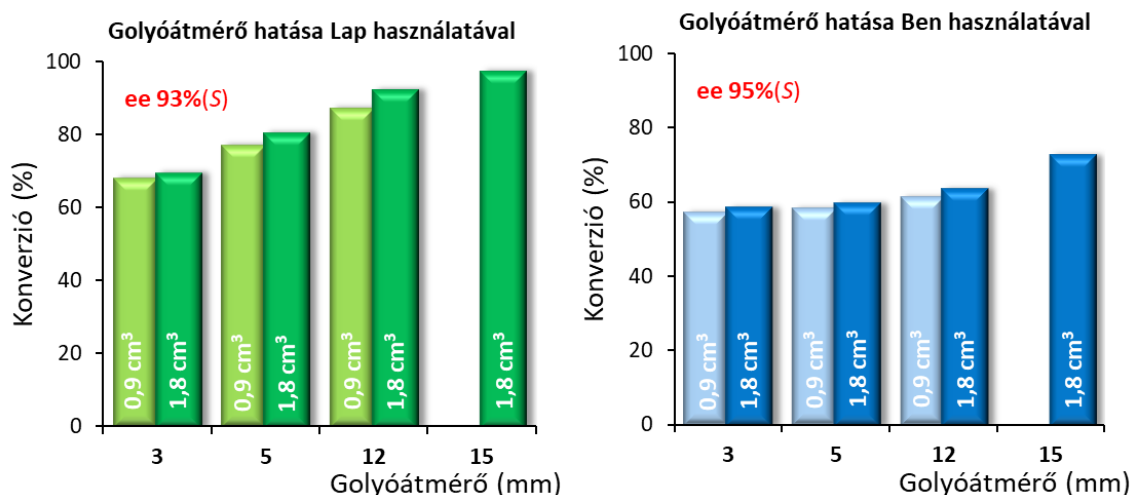
1. táblázat Mágneses keveréssel végzett reakció összehasonlítása a mechanokémiai kivitelezéssel ^a

Reakció aktiválása	Adalék ^b	Hőmérséklet (°C)	Idő (perc)	Konv (%) ^c	ee (%) ^c
Keverés	–	25	90	0,5	46
Keverés	Lap	25	30	5	91
Keverés	Lap	25	90	47	93
Keverés	Lap	50	30	89	92
Keverés	Ben	25	90	42	95
Mechanokémia	Lap	(25) ^d	30	97	93
Mechanokémia	Ben	(25) ^d	30	72	95

^a reakciókörülmények: 0,03 mmol L-Phe, 100 mg oxidadalék, 0,3 mmol **2a**, 1,2 mmol **1**, mágneses keverés: 800 rpm, mechanokémiai aktiválás: 1 db Ø 15 mm-es ZrO₂ golyó, 24 Hz. ^b adalékok: Laponite® RD (Lap), Bentolite H (Ben) ^c GC-FID és Hydrodex g-TBDAC királis kapillaris kolonna használatával meghatározott konverzió és enantiomerfelesleg (ee), (S)-**3a** felesleg minden esetben ^d A mechanokémiai reakciók kezdeti hőmérséklete

5.1. Mechanokémiai paraméterek hatásának vizsgálata

Elsőként a mechanokémiai paraméterek közül az alkalmazott ZrO₂ golyók átmérőjének a konverzióra és az enantioszelektivitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk mindkét adalék (Lap és Ben) használatával (**20. ábra**). Az alkalmazott golyók számát úgy igyekeztük megválasztani, hogy a teljes térfogatuk minden golyóméret esetében megegyezzen. A diagramokon megfigyelhető, hogy ugyan Ben jelenlétében az ee érték minden reakcióban kissé magasabb, mint Lap használatával, utóbbi lényegesen jobb konverziót szolgáltat. Lap adalék mellett a golyók átmérőjének növelése javítja az azonos körülmények között elérhető konverziót, ugyanakkor a használt golyók száma ugyanazon golyóméretnél csak kis mértékben növeli ezt. Ebből azt lehet megállapítani, hogy az ütközések energiájának (golyóméret) változtatása jobban befolyásolja a reakció lejátszódását, mint az ütközések számának (golyómennyiség) változása. Ben esetén Ø 3 mm-es, Ø 5 mm-es és Ø 12 mm-es golyók alkalmazásával a konverzió szinte nem változik, egyedül Ø 15 mm-es golyóknál figyelhető meg nagyobb érték, de még ez sem éri el a 80%-ot, ami arra utal, hogy ezzel az adalékkal az ütközések energiájának is kis hatása van egy bizonyos golyóméretig.

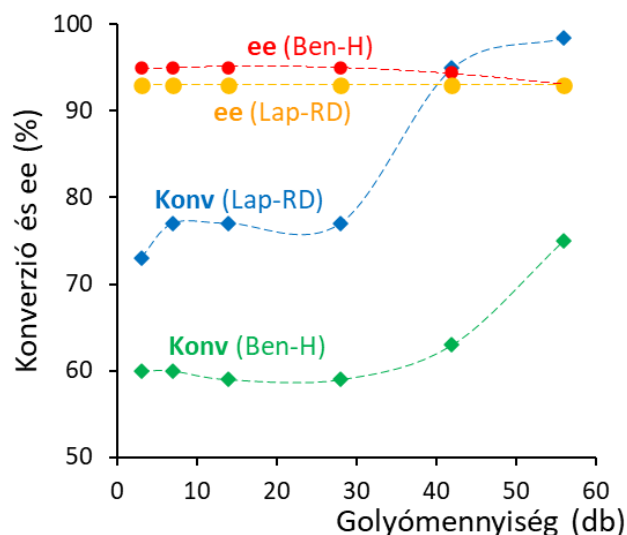


20. ábra Golyóátmérő hatása **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra L-Phe katalizátorral Lap vagy Ben adalék jelenlétében.

Reakciókörülmények: 0,03 mmol L-Phe, 100 mg adalék (Ben vagy Lap), 0,3 mmol **2a**, 1,2 mmol **1**, ZrO₂ golyók: 1 db Ø 15 mm-es, 2 vagy 1 db Ø 12 mm-es, 28 vagy 14 db Ø 5 mm-es, 128 vagy 64 db Ø 3 mm-es, 24 Hz, 30 perc.

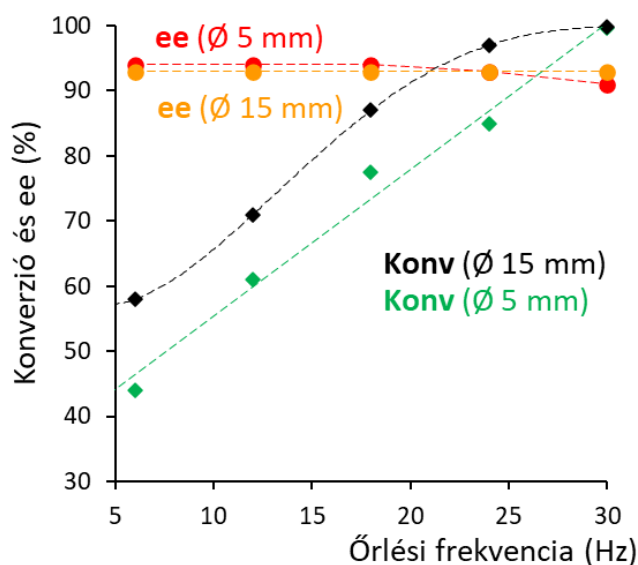
A fenti eredmények alapján kiválasztottuk a Ø 5 mm-es golyóméretet, amely lehetővé teszi a felhasznált golyómennyiség reakcióra gyakorolt hatásának könnyebb kimutatását (**21. ábra**). Az ee érték Lap esetében mindvégig ugyanakkora maradt, azonban Ben használatakor a nagyobb golyómennyiségek felé haladva csökkent 95%-ról 93%-ra. A konverzió tekintetében a két adalék jelenlétében hasonló viselkedést tapasztaltunk, ugyanis kisebb golyómennyiség esetén nem változott jelentősen az átalakulás mértéke, ugyanakkor 42 és 56 db golyó használatával megnőtt ez az érték.

A **21. ábrán** is jól látható, hogy ugyan a Lap kicsivel alacsonyabb ee-t, de lényegesen jobb konverziót biztosít a reakcióban a Ben adalékhoz képest. Ennek következtében a további paraméterek tanulmányozásához már csak Lap-ot használtunk. Következő lépésben az őrlési frekvencia hatását vizsgáltuk Ø 15 mm és Ø 5 mm-es golyók használatával (**22. ábra**). A várakozásoknak megfelelően a frekvencia növelése jelentősen kedvez a reakció lejátszódásának, 30 Hz esetében mindkét golyómérettel teljes konverziót tudtunk elérni. Ugyanakkor az is megfigyelhető, hogy nagy őrlési frekvenciánál Ø 5 mm-es golyók esetén az ee lecsökken 94%-ról 91%-ra, ami a rendszer melegedésének tulajdonítható, amint ezt előző közleményekben kimutatták [37]. Ezzel szemben Ø 15 mm golyókkal az érték nem változik, mindvégig 93% maradt.



21. ábra Golyómenyiség hatása **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra L-Phe katalizátorral Lap vagy Ben adalék jelenlétében Ø 5 mm golyókat használva.

Reakciókörülmények: 0,03 mmol L-Phe, 100 mg adalék, 0,3 mmol **2a**, 1,2 mmol **1**, Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 24 Hz, 30 perc.

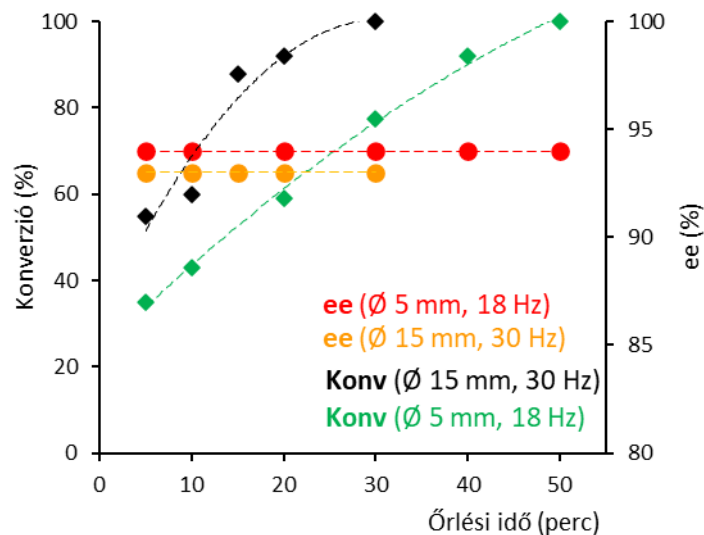


22. ábra Örlési frekvencia hatása **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra L-Phe katalizátorral Lap adalék jelenlétében.

Reakciókörülmények: 0,03 mmol L-Phe, 100 mg Lap, 0,3 mmol **2a**, 1,2 mmol **1**, ZrO₂ golyók: 1 db Ø 15 mm-es vagy 28 db Ø 5 mm-es, 30 perc.

A mechanokémiai paraméterek közül legvégül az örlési idő hatását vizsgáltuk Ø 5 mm-es golyókkal 18 Hz-en, illetve Ø 15 mm-es golyókkal 30 Hz-en (**23. ábra**). Az enantioszelektivitás nem változott az idővel, Ø 5 mm-es golyóval 94%, Ø 15 mm-es golyóval 93% maradt. A konverzió az örlési idő függvényében nőtt, a közel teljes átalakuláshoz a

nagyobb golyó esetén 30 percre (ez már a fenti eredményekből látható), a kisebbek esetén 50 percre volt szükség.



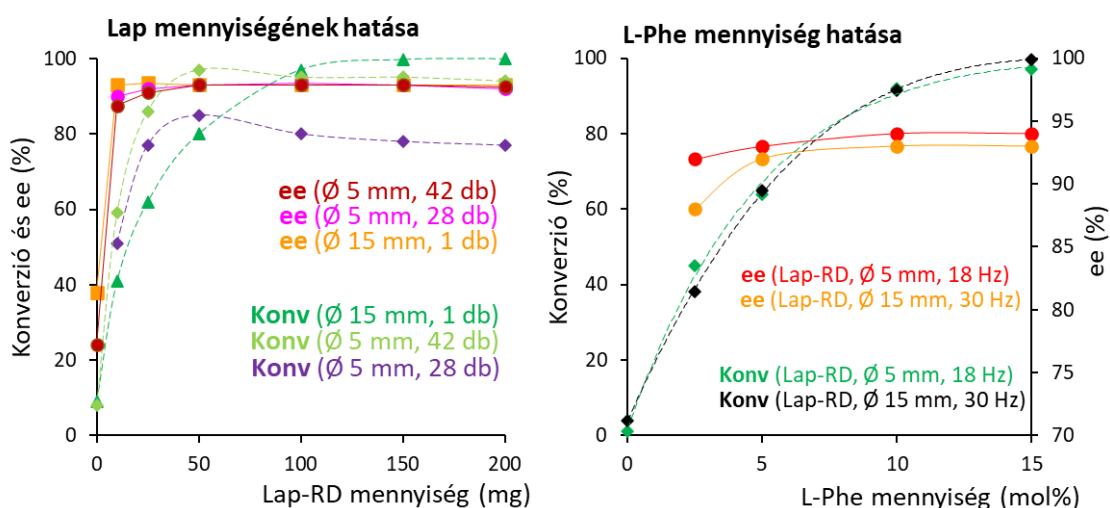
23. ábra Örlési idő hatása **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra L-Phe katalizátorral Lap adalék jelenlétében.

Reakciókörülmények: 0,03 mmol L-Phe, 100 mg Lap, 0,3 mmol **2a**, 1,2 mmol **1**, ZrO₂ golyók: 1 db Ø 15 mm-es, 28 db Ø 5 mm-es.

5.2. Reakcióparaméterek hatásának vizsgálata

A mechanokémiai paraméterek tanulmányozása után a reakcióparaméterek konverzióra és enantioszelektivitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Elsőként a szilárd adalék, a Lap mennyiségének befolyását tanulmányoztuk (**24. ábra**). Jól látható, hogy amennyiben nem használunk adalékot, akkor az átalakulás mértéke, illetve az ee is nagyon kicsi, ami arra enged következtetni, hogy a Lap nem csak, mint szilárd hordozó van jelen a rendszerben, hanem a katalitikusan aktív centrumok kialakításában fontos szerepe van. A mérésekből megállapítható, hogy a feltüntetett reakciókörülmények esetén legalább 50 mg Lap-ra volt szükség ahhoz, hogy mindhárom esetben elérjük a lehető legnagyobb enantioszelektivitást (94%), amely további adalék hatására nem változott. Az elért konverzió Ø 15 mm-es golyók használata esetén telítésbe hajlik, és teljes átalakulás érhető el. Ezzel szemben mind 28, mind pedig 42 db Ø 5 mm-es örlőgolyó alkalmazásával a görbe maximumot ír le, amely mindkét esetben 50 mg Lap-tal figyelhető meg. Az előbbinél az elérhető maximális átalakulás 85%, utóbbi esetében azonban 97,5%.

A szilárd adalék mennyiségének vizsgálata után tanulmányoztuk a királis szerves anyag, az L-Phe, mennyiségének reakcióra gyakorolt hatását is (**24. ábra**). Itt is megfigyelhető az, hogy az aminosav nélkül a reakció nem játszódik le. A mérésekhez 1 db Ø 15 mm-es, illetve 28 db Ø 5 mm-es őrlőgolyót használtunk. A korábbi eredményekből adódóan a kisebb golyóméret esetében 18 Hz-es őrlési frekvenciát és 40 perces reakcióidőt, a nagyobb golyóméretnél pedig 30 Hz-et és 20 perces reakcióidőt alkalmaztunk. A konverzió változását leíró görbe mindkét esetben ugyanazt a telítési jelleget mutatja, gyakorlatilag megegyező értékekkel. Az enantioszelektivitás változása szintén telítésbe hajlik, ugyanakkor itt van kis mértékű eltérés a két reakciókörülmény között, ugyanis az Ø 5 mm-es golyók alacsonyabb frekvencián jobb eredményeket adtak.

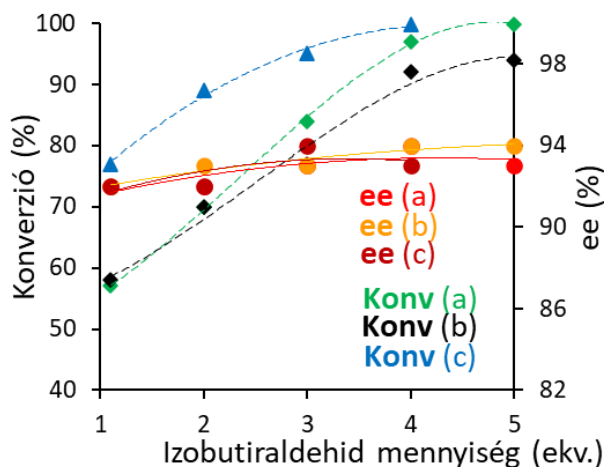


24. ábra Lap és L-Phe mennyiségének hatása **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra.

Reakciókörülmények: Lap mennyiségének hatása: 0,03 mmol L-Phe, 0,3 mmol **2a**, 1,2 mmol **1**, ZrO₂ golyók: 1 db Ø 15 mm-es, 28 db Ø 5 mm-es, 42 db Ø 5 mm-es, 24 Hz, 30 perc; L-Phe mennyiségének hatása: 50 mg Lap, 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 18 Hz, 40 perc vagy 100 mg Lap, 1 db Ø 15 mm-es ZrO₂ golyó, 30 Hz, 20 perc.

A következő lépésben a reaktáns izobutiraldehid mennyiségének hatását vizsgáltuk a reakcióra különböző körülmények között, mivel az aldehid felesleg csökkentése növelheti a reakció gyakorlati hasznát (**25. ábra**). A konverzió minden esetben telítési görbe szerint változott az aldehidmennyiséggel. A legnagyobb mértékű átalakulásokat Ø 15 mm-es golyók és 30 Hz-es őrlési frekvencia használatával érték el (**c** reakciókörülmény), már négy ekvivalens aldehid hatására is az *N*-metilmaleimid teljes átalakulása figyelhető meg. Ezzel szemben Ø 5 mm-es golyókkal 15 mol% L-Phe (**a** reakciókörülmény) esetében 5 ekvivalens izobutiraldehidre volt szükség ennek eléréséhez, míg 10 mol% aminosavat használva

(b reakciókörülmény) még 5 ekvivalens aldehid esetén is csak 93%-os konverzió érhető el. Az enantioszelektivitás értékek nem változtak számottevően, 1-2%-on belül állandóak maradtak.



25. ábra Az aldehid mennyiségének hatása **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra L-Phe és Lap használatával.

Reakciókörülmények: 0,3 mmol **2a**, a) 0,045 mmol L-Phe, 50 mg Lap, 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 18 Hz, 40 perc b) 0,03 mmol L-Phe, 50 mg Lap, 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 18 Hz, 40 perc c) 0,045 mmol L-Phe, 100 mg Lap, 1 db Ø 15 mm-es ZrO₂ golyó, 30 Hz, 20 perc.

5.3. A heterogén királis katalizátor *ex situ* előállítása és visszaforgatása

Az eddigi méréseink során a királis L-Phe-Lap szerves-szervetlen katalizátor a reakció kezdetekor *in situ* képződött. Vizsgálni kívántuk azonban, hogy malomban előre előállított hibrid katalizátor alkalmazásával milyen eredményeket lehet elérni. Ehhez három eltérő módon *ex situ* előállított anyagot használtunk, melyek katalitikus aktivitását összehasonlítottuk azonos reakciókörülmények között az *in situ* képződő katalizátorokéval (**2. táblázat**). Az eredményekből megállapítható, hogy az azonos mennyiségben alkalmazott szerves-szervetlen anyag esetében az *ex situ* előállított katalizátor adta a jobb konverziót mindhárom előőrlési körülmény alkalmazásakor. Kivétel volt az L-Phe-Lap-2 anyaggal 18 Hz-en végzett reakció, ami az előállítás során használt kisebb L-Phe mennyiségnek tulajdonítható, erre a **24. ábra** alapján következtethetünk. Míg az *N*-metilmaleimid átalakulásának mértéke javult, az enantioszelektivitás nem változott az *in situ* képződő katalizátorral elérthez képest. Az *ex situ* előállított katalizátorokkal kapott jobb eredmények az előőrlés során kialakuló aktív királis centrumok szerepét mutatják, amelyek így már a reakció kezdetekor jelen vannak, nincs szükség időre a kialakulásukhoz.

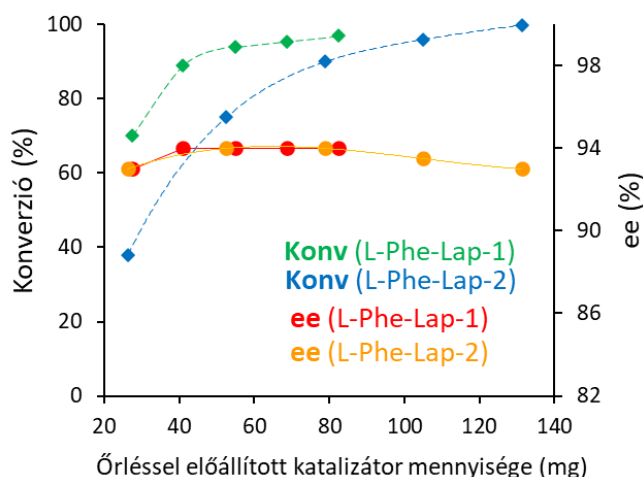
2. táblázat Malomban előre előállított L-Phe-Lap szerves-szervetlen hibrid anyagok használata ^a

Hibrid anyag; mennyiség (mg) ^b	Golyóméret (mm); mennyiség (db)	ν (Hz)	Idő (perc)	Konv (%) ^c	ee (%) ^c
L-Phe; 5 + Lap; 50	Ø 5; 28	18	40	92	94
L-Phe; 5 + Lap; 100	Ø 15; 1	30	20	91	93
L-Phe-Lap-1; 55	Ø 5; 28	18	40	94	94
L-Phe-Lap-1; 105	Ø 15; 1	30	20	100	93
L-Phe-Lap-2; 55	Ø 5; 28	18	40	69	93
L-Phe-Lap-2; 105	Ø 15; 1	30	20	96	93
L-Phe-Lap-3; 55	Ø 5; 28	18	40	95	94
L-Phe-Lap-3; 105	Ø 15; 1	30	20	100	94

^a reakciókörülmények: 0,3 mmol **2a**, 1,2 mmol **1**. ^b hibrid anyagok előállítása: L-Phe-Lap-1: 500 mg Lap, 50 mg L-Phe, 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyó, 18 Hz, 20 perc; L-Phe-Lap-2: 500 mg Lap, 25 mg L-Phe, 1 db Ø 15 mm-es ZrO₂ golyó, 30 Hz, 10 perc; L-Phe-Lap-3: 500 mg Lap, 50 mg L-Phe, 1 db Ø 15 mm-es ZrO₂ golyó, 30 Hz, 20 perc ^c GC-FID és Hydrodex g-TBDAC királis kapilláris kolonna használatával meghatározott konverzió és enantiomerfelesleg (ee), (S)-**3a** felesleg minden esetben

A fenti eredmények után tanulmányozni kívántuk az előre elkészített katalizátor mennyiségének a konverzióra és az enantioszelektivitásra gyakorolt hatását (**26. ábra**). Ezeket a méréseket két anyaggal és két golyóátmérővel végeztük el: L-Phe-Lap-1 és 28 db Ø 5 mm-es, illetve L-Phe-Lap-2 és 1 db Ø 15 mm-es ZrO₂ golyó alkalmazásával. A konverzió mindkét esetben telítési görbe szerint változik, mindkét anyaggal közel teljes átalakulás érhető el. Az enantioszelektivitás mindkét anyag esetében növekedést mutat a mennyiség függvényében, majd állandósul. L-Phe-Lap-2, azaz a kisebb királis anyag tartalmú hibrid használatkor egy bizonyos mennyiség felett kis mértékben csökkenni kezd. Ez utóbbi anyagból lényegesen többre van szükség nagy konverzió eléréséhez, ami okozhatja az ee csökkenését.

Mivel a heterogén katalizátorok legnagyobb előnye az, hogy a reakcióelegyből könnyen visszanyerhetők majd újra felhasználhatók, a következő lépésben a használt szerves-szervetlen anyagok visszaforgathatóságát vizsgáltuk. A környezetbarát oldószerben feloldott szerves anyagokat tartalmazó szuszpenzióból centrifugálással nyertük ki a használt katalizátorokat, amelyeket ugyancsak őrléssel újrahasználtunk. A kezelhetőség és kisebb anyagveszteségek miatt, mind a hibrid anyagok, mind a reaktánsok mennyiségét megháromszoroztuk.

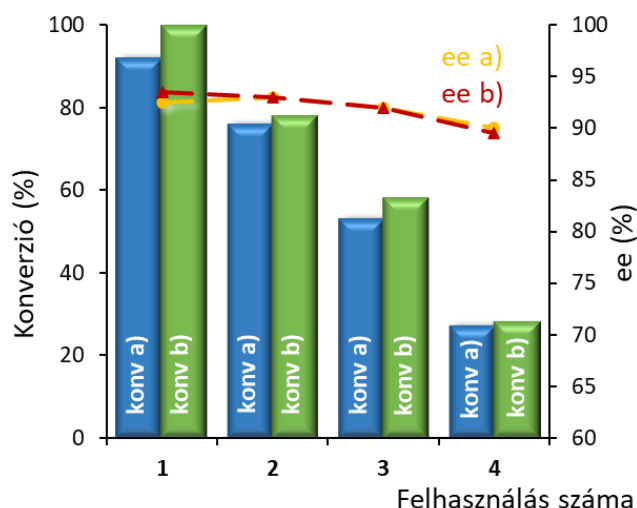


26. ábra *Ex situ* előállított L-Phe-Lap katalizátorok mennyiségének hatása **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra.

Reakciókörülmények: 0,3 mmol **2a**, 1,2 mmol **1**; L-Phe-Lap-1 esetén: 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 18 Hz, 40 perc; L-Phe-Lap-2 esetén: 1 db Ø 15 mm-es ZrO₂ golyó, 30 Hz, 20 perc.

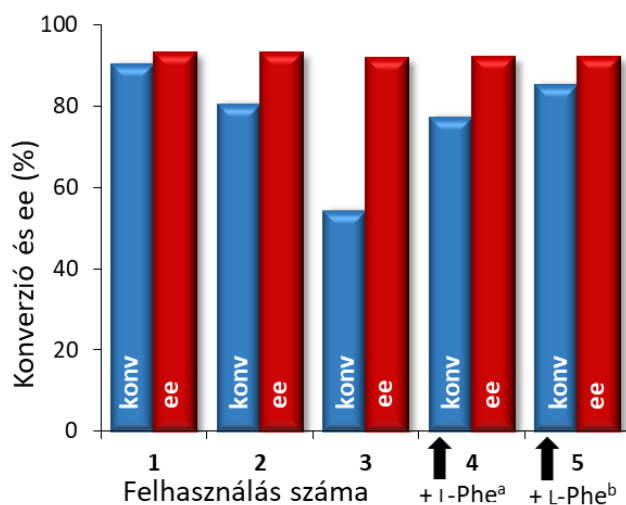
Az első őrlés során ilyen körülmények között a reakcióidő kismértékű növelésével (40 percről 50 percre) hasonló eredményeket értünk el, mint a kisebb anyagmennyiségek használatával. Elsőként tanulmányoztuk, hogy milyen különbség van az *in situ* képződő és az *ex situ* előállított katalizátorok visszaforgathatósága között (**27. ábra**). A kapott eredményekből az volt megfigyelhető, hogy az előre elkészített katalizátorok nem csak az első felhasználás esetén nyújtottak kissé jobb konverziót, hanem még a negyedik használat esetében is, tehát hatékonyabbak az *in situ* képződőknél. Ez magyarázható azzal, hogy a malomban előre előállított anyagok esetében az L-Phe adszorpciója nagyobb mértékű, nehezebben távozik az oxid felületéről.

Az enantioszelektivitás közel azonos volt a két katalizátor használata során, de az ee értékek fokozatosan romlottak a visszaforgatással. Ennek, illetve a konverzió csökkenésének megakadályozása végett vizsgálni kívántuk a katalizátor regenerálhatóságát, illetve aktivitása fenntartásának lehetőségét (**28. ábra**). Ezeknél a méréseknél nem használtunk előre elkészített katalizátort, az a reakcióban képződött. Az első három felhasználást regenerálás nélkül végeztük, így itt látható a korábban is megfigyelt konverziócsökkenés. A negyedik használatnál azonban további 0,03 mmol L-Phe-t (az első reakcióban használt mennyiség harmada) adtunk a katalizátorhoz, melynek köszönhetően a konverzió jelentősen megnőtt (54%-ról 77%-ra), az ee érték pedig nem csökkent.



27. ábra Az *in situ*, illetve *ex situ* előállított L-Phe-Lap hibrid katalizátor visszaforgathatóságának vizsgálata 1 mechanokémiai addíciójában **2a**-ra.

Reakciókörülmények: 0,09 mmol L-Phe, 150 mg Lap, 0,9 mmol **2a**, 3,6 mmol **1**, 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 18 Hz, 50 perc a) a katalizátor *in situ* képződik b) az első felhasználást megelőzően, a katalizátort *ex situ* állítottuk elő malomban: 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 18 Hz, 20 perc.



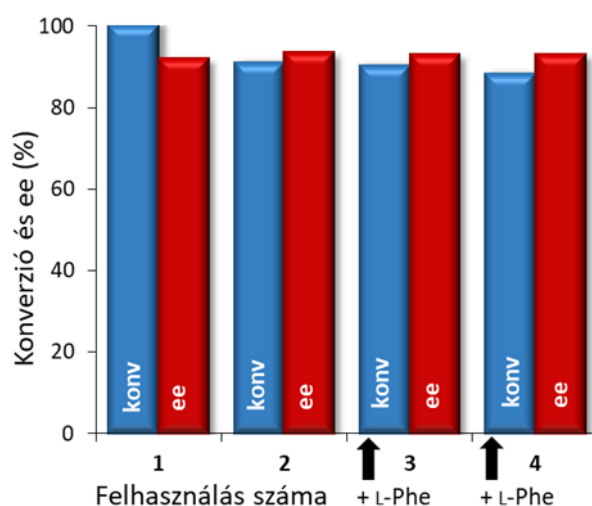
28. ábra Az alkalmazott L-Phe-Lap hibrid katalizátor visszaforgathatóságának és regenerálhatóságának vizsgálata 1 mechanokémiai addíciójában **2a**-ra Ø 5 mm-es golyókat alkalmazva.

Reakciókörülmények: 0,09 mmol L-Phe, 150 mg Lap, 0,9 mmol **2a**, 3,6 mmol **1**, 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 18 Hz, 50 perc a) a katalizátor regenerálása 0,03 mmol L-Phe adagolásával, b) a katalizátor regenerálása 0,06 mmol L-Phe adagolásával.

Ezzel rámutattunk, hogy a katalizátor regenerálható, ugyanis a visszaforgatás során fokozatosan csökken az aktív centrumok száma, azonban ezek pótolhatók újabb kismennyiségű L-Phe hozzáadásával. Az ötödik használatnál nagyobb mennyiségben pótoltuk az aminosavat

(0,06 mmol), így az átalakulás mértéke megközelítette az első felhasználásnál tapasztaltat, az enantioszelektivitás változatlansága mellett. Látható, hogy a regenerálás részleges, az eredeti konverzió értéket nem tudtuk elérni, ennek oka lehet a szilárd felületen adszorbeált aminosav lemosódása, illetve a reaktánsok, valamint az izobutiraldehidből keletkező kondenzációs melléktermékek adszorpciója, melyek a katalizátort „mérgezik”.

A továbbiakban vizsgáltuk az aktivitáscsökkenés elkerülésének lehetőségét ugyancsak *in situ* képződő katalizátor alkalmazásával (**29. ábra**). Ezen körülmények között az aktivitás csupán enyhe csökkenése tapasztalható a második használat során. A további konverziócsökkenés elkerülésének céljából a harmadik és a negyedik felhasználás esetén 0,03 mmol aminosavat adtunk a rendszerhez. Ennek köszönhetően a hibrid katalizátor aktivitása fenntarthatónak bizonyult, a konverzió a reakciók során alig csökkent, valamint az ee értéke is változatlan marad.



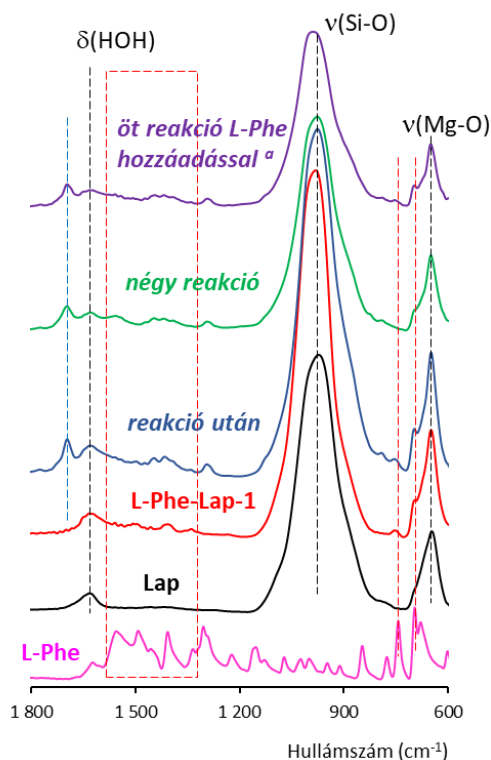
29. ábra Az alkalmazott L-Phe-Lap hibrid katalizátoraktivitás fenntartásának vizsgálata **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra Ø 15 mm-es golyót alkalmazva.

Reakciókörülmények: 0,18 mmol L-Phe, 300 mg Lap, 0,9 mmol **2a**, 3,6 mmol **1**, 1 db Ø 15 mm-es ZrO₂ golyó, 30 Hz, 20 perc, 0,03 mmol L-Phe adagolás a nyilakkal jelzett reakciókban.

5.4. A királis katalizátor jellemzése

A reakciók során használt királis heterogén katalizátorokat szerkezetvizsgálati módszerek segítségével tanulmányoztuk a lejátszódó folyamatok megértésének érdekében. Első lépésként az L-Phe Lap-on történő megkötődését infravörös spektroszkópiával (IR) vizsgáltuk (**30. ábra**). A Lap egy szintetikus réteges szerkezetű magnézium-szilikát, melynek rétegeiben a tetraéderes szilícium-oxid lapok közrefogják az oktaéderes magnézium-oxid lapokat. Az interlamelláris

térben fiziszorbált víz és töltéskompenzáló Na^+ -ok találhatók. A rétegek negatív töltése a Mg^{2+} Li^+ -nal való helyettesítésének köszönhető. A Lap IR spektrumának feltüntetett intervallumán (30. ábra) három karakterisztikus elnyelési sáv található [38]: 1630 cm^{-1} hullámszámnál a fiziszorbált víz deformációs rezgéséhez ($\delta(\text{HOH})$), 1010 cm^{-1} -nél a Si-O vegyértékrezgéshez ($\nu(\text{Si-O})$), 660 cm^{-1} -nél a Mg-O vegyértékrezgéshez ($\nu(\text{Mg-O})$) rendelhető sávok figyelhetők meg.



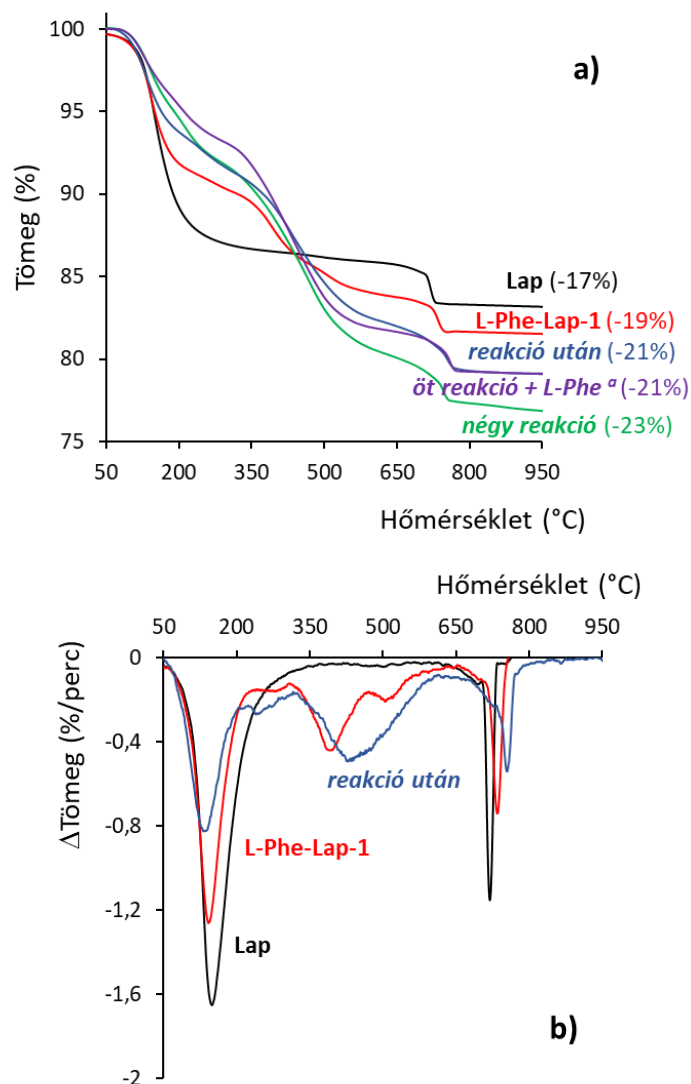
30. ábra IR spektrum az L-Phe-Lap-1 hibrid katalizátorról felhasználás előtt és után 1 mechanokémiai addíciójában **2a**-ra.

Reakciókörülmények: L-Phe-Lap-1 előállítása: 0,09 mmol L-Phe, 150 mg Lap előőrölve: 28 db Ø 5 mm-es ZrO_2 golyó, 18 Hz, 20 perc (lásd 2. táblázat), majd 0,9 mmol **2a**, 3,6 mmol **1**, 28 db Ø 5 mm-es ZrO_2 golyó, 18 Hz, 50 perc; ^a hozzáadott L-Phe mennyiség: 0,03 mmol + 0,06 mmol a negyedik és ötödik reakció előtt.

A használt katalizátorok esetében ezen rezgési sávok mellett megjelentek újak, melyek közül az L-Phe-hoz tartozók az $1320\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ tartományban találhatók, illetve még két, az aminosavhoz köthető sáv figyelhető meg 740 cm^{-1} és 710 cm^{-1} hullámszámoknál. Az L-Phe-Lap-1 spektrumából látható, hogy az aminosav megkötődött a szilárd felületen, ugyanakkor a használatot követően már az első, de még inkább a negyedik reakció után megfigyelhető az L-Phe-hoz tartozó sávok intenzitásának csökkenése, amely az aminosav lemosódását bizonyítja. Ennek elkerülése érdekében végeztünk egy reakciósorozatot, ahol a negyedik és ötödik

reakcióban 0,03 majd 0,06 mmol aminosav hozzáadásával regeneráltuk a katalizátort. Ez látható is ezen anyag spektrumán, hiszen az L-Phe-hoz rendelhető sávok intenzitása nagyobb, mint négy reakciót követően. A használt anyagok esetében a spektrumon 1700 cm^{-1} -nél megfigyelhető egy újabb, sem a Lap-hoz, sem pedig az aminosavhoz nem köthető sáv. Ez valószínűleg az izobutiraldehid kondenzációs mellékreakcióiból keletkező termékeknek tulajdonítható, amelyek megkötődnek a Lap felületén, és okozhatják a katalizátor aktivitásának csökkenését, valamint meggátolhatják az aktív centrumok teljes mértékű regenerálását.

Következő lépésként a megkötött L-Phe mennyiségének meghatározása végett termogravimetriás méréseket végeztünk (**31. ábra**). Lap esetében két tömegveszteséggel járó folyamat figyelhető meg: $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten a rétegek között megkötött víz távozik el az anyagból, $720\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on pedig a rétegek felülete dehidroxileződik. Az ezen folyamatokhoz tartozó két minimum megfigyelhető a hibrid katalizátor differenciál termogravimetriás (DTG) (**31. ábra b**)) görbájén is a reakció előtt, illetve után is. Különbség azonban van a hozzájuk tartozó hőmérsékletek esetén, ugyanis a felületi -OH csoportok dehidroxilezésének hőmérséklete Lap-hoz képest magasabb értékek felé tolódott el. Ennek magyarázata az lehet, hogy az aminosav megkötődése által a Lap felülete megváltozik, illetve a felületi -OH csoportok részt vesznek a szerves anyagok rögzítésében. A katalizátor DTG görbájén ezeken felül megjelennek az L-Phe-nak tulajdonítható minimumok 410°C -ra és 505°C -ra tolódva (L-Phe esetében 280°C és 390°C). Ez a két minimum a reakciót követően egy kiszélesedett csúccsá alakult (435°C minimummal), amely a felületen megkötődött szerves melléktermékeknek köszönhető. A termogravimetriás (TG) görbékről (**31. ábra a**)) megállapítható az, hogy a királis katalizátor előállításakor 2%-kal megnőtt a végső tömegveszteség (17%-ról 19%-ra) Lap-hoz képest, ami a megkötődött aminosav miatt van. Használatot követően a tömegveszteség nőtt, az első reakciót követően 21%, négy reakció végrehajtása után 23% lett. Ennek a növekedésnek az oka a szerves melléktermékek megkötődése a katalizátor felületén. Amennyiben a korábban ismertetett regenerált katalizátor TG görbáját vizsgáljuk, azt lehet megfigyelni, hogy a teljes tömegveszteség megegyezik az egyszer használt katalizátoréval. Ez arra enged következtetni, hogy amellet, hogy a hozzáadott aminosavval pótolni tudjuk a lemosódott L-Phe-t, a regenerálás során a felületen megkötött melléktermékek egy része is eltávolítható.

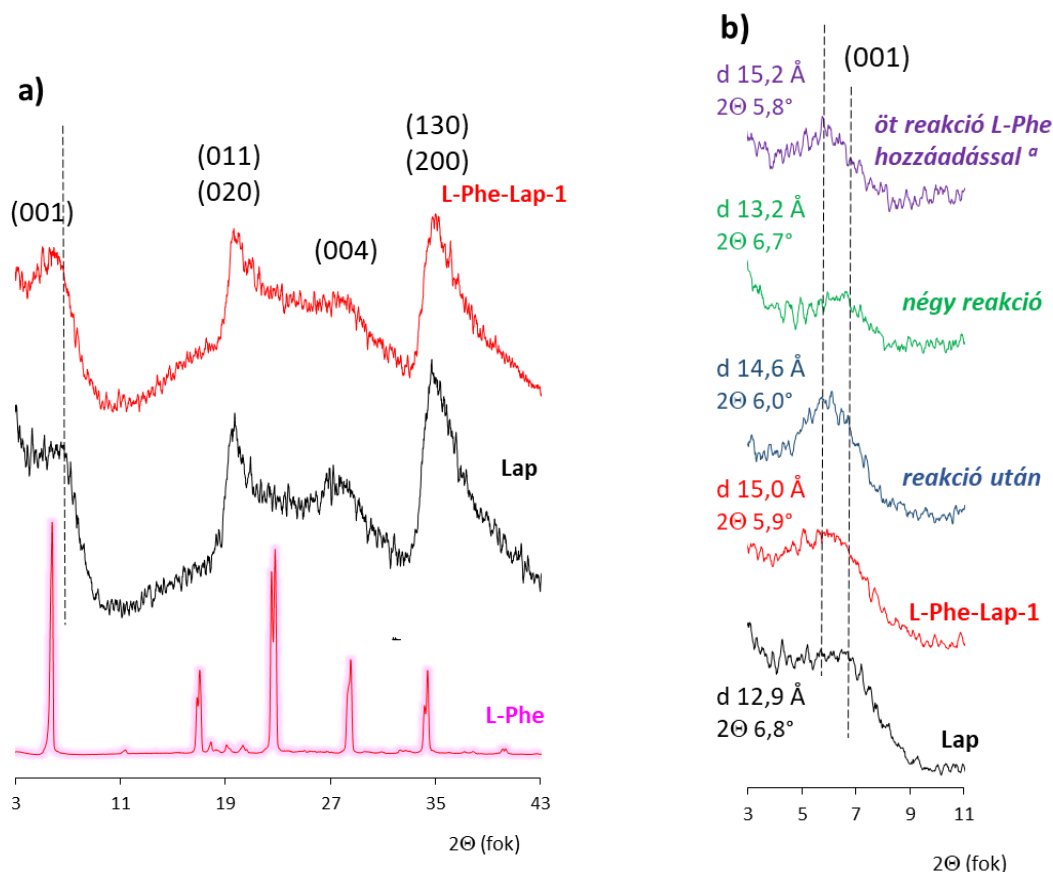


31. ábra Termogravimetriás (a) és differenciál termogravimetriás (b) görbék az L-Phe-Lap-1 hibrid katalizátorról felhasználás előtt és után **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra.

Reakciókörülmények: L-Phe-Lap-1 előállítása: 0,09 mmol L-Phe, 150 mg Lap előőrölve: 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyó, 18 Hz, 20 perc (lásd **2. táblázat**), majd 0,9 mmol **2a**, 3,6 mmol **1**, 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyó, 18 Hz, 50 perc; ^a hozzáadott L-Phe mennyiség: 0,03 mmol + 0,06 mmol a negyedik és ötödik reakció előtt.

A méréseink során használt L-Phe-Lap szerves-szervetlen királis katalizátort tanulmányoztuk röntgendiffrakciós (XRD) szerkezetvizsgálati módszer segítségével is (**32. ábra**). A diffraktogramok értelmezésével az aminosav felületi megkötődésének módjáról, illetve helyzetéről tudtunk megállapításokat tenni. A **32. ábra a)** részében azt lehet megfigyelni, hogy az L-Phe-ra jellemző csúcsok nem lelhetők fel a katalizátor diffraktogramján, csak az irodalmi ismeretek alapján azonosítható, Lap-ra jellemző diffrakciók [39] láthatók. Ez arra enged következtetni, hogy a Lap felületén nem találhatóak lerakódott aminosav kristályok, az

a felületen molekulárisan adszorbeálódik. A Lap spektrumához képest eltérést a (001) rácssíkokhoz tartozó diffrakciós szög mutat a katalizátorok esetében. Ezen csúcshoz tartozó 2Θ -tartomány kinagyítása látható az ábra **b)** részében.



32. ábra Röntgendiffrakciós (XRD) spektrum az L-Phe-Lap-1 hibrid katalizátorról felhasználás előtt és után **1** mechanokémiai addíciójában **2a**-ra.

Reakciókörülmények: L-Phe-Lap-1 előállítása: 0,09 mmol L-Phe, 150 mg Lap előőrölve: 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyó, 18 Hz, 20 perc (lásd **2. táblázat**), majd 0,9 mmol **2a**, 3,6 mmol **1**, 28 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyó, 18 Hz, 50 perc; ^a hozzáadott L-Phe mennyiség: 0,03 mmol + 0,06 mmol a negyedik és ötödik reakció előtt.

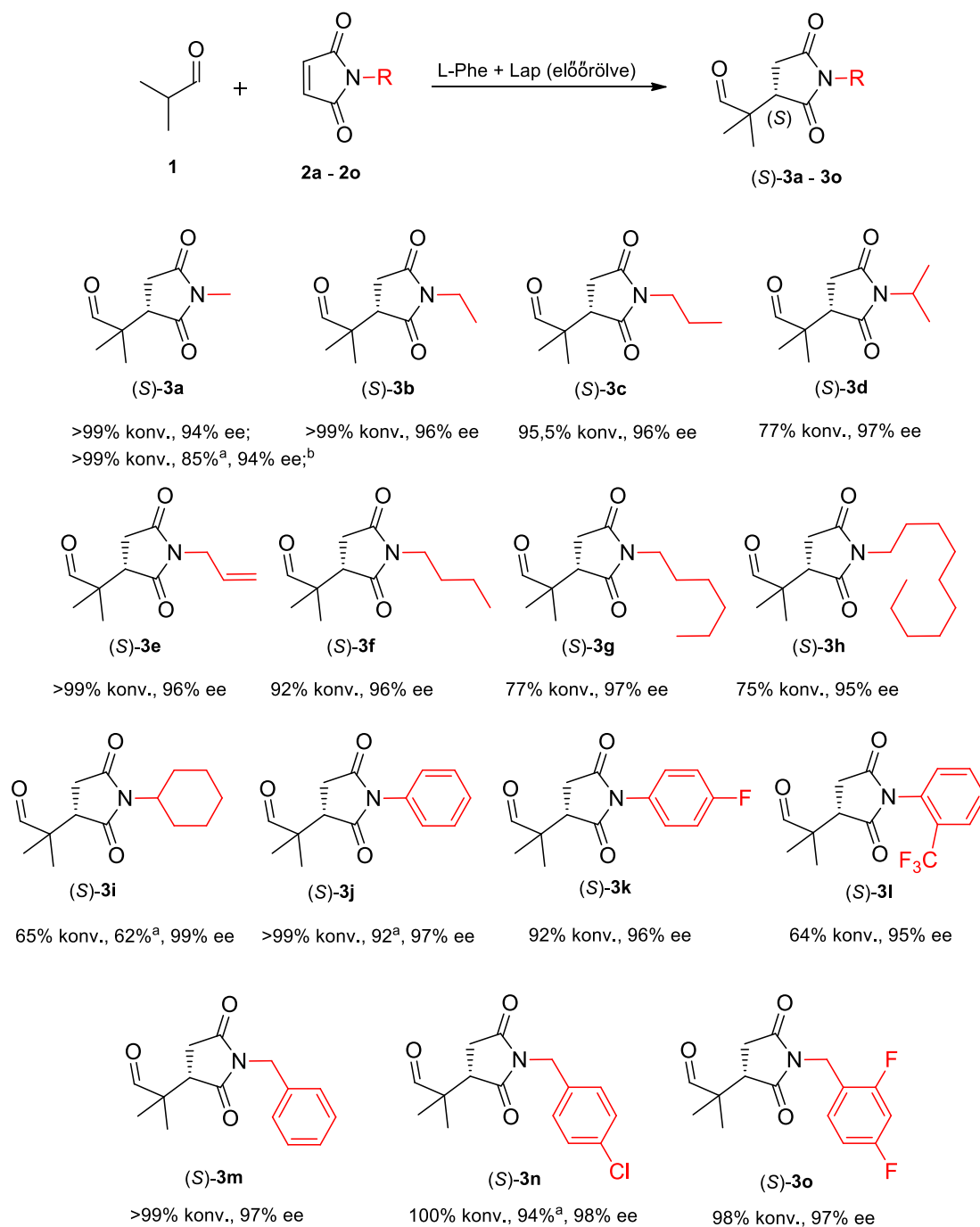
A Bragg-egyenlet felhasználásával kiszámítottuk az egyes anyagok esetében megfigyelhető rácssík-távolságokat, amelyek változása rámutathat az L-Phe megkötődésének helyére. Ezek alapján az látható, hogy a Lap-hoz képest L-Phe-Lap-1 esetében ez a rétegtávolság megnőtt. Ezt azzal tudjuk magyarázni, hogy a felületi adszorpció mellett az aminosav interkalálódik a rétegek közé, ezáltal megnövelve azok távolságát. A reakciók lejátszódásával ez a távolság egyre csökken, ami a kimosódó L-Phe-nak köszönhető. A felületről eltávolított aminosav pótlására szolgálhat az interlamelláris térben megkötött L-Phe. Erre abból lehet következtetni, hogy bár a negyedik reakció után a katalizátor (001) síkjaihoz

tartozó távolság közel visszaállt a Lap-ra jellemzőre, az anyag továbbra is mutatott katalitikus aktivitást, ami a külső felületen megkötött aminosavnak tulajdonítható. A regenerált katalizátor esetében azt lehet megfigyelni, hogy a rácssík-távolság visszaáll az L-Phe-Lap-1-nél tapasztaltnál, azaz az aminosav újra kitölti a rétegek közötti teret.

A szerkezetvizsgálati módszerek alapján megállapítható, hogy az L-Phe a Lap felületén adszorbeálódik, illetve a rétegek közé interkalálódik. Előbbi, könnyebb hozzáférhetőségéből adódóan a katalitikus aktivitásért, utóbbi a katalitikus aktivitás mellett a lemosódó adszorbeált aminosav pótlásáért is felelős lehet.

5.5. A hibrid katalizátor alkalmazásának kiterjesztése

Munkánk utolsó lépéseként az L-Phe-Lap szerves-szervetlen katalizátor alkalmazásának kiterjesztését vizsgáltuk több *N*-szubsztituált maleimid reakciójában (**33. ábra**). A hibrid anyagot a korábbi eredményekből kiindulva a reakciók előtt állítottuk elő, malomban 20 perces előőrléssel, majd ezt követően tettük az őrlőedényekbe a reaktánsokat. Elsőként alifás származékokat tanulmányoztunk, amelyek reakcióiban azt tapasztaltuk, hogy *N*-metil- (**2a**) és *N*-etilmaleimid (**2b**) esetén az általunk használt reakciókörülmények között közel teljes átalakulás érhető el kiváló enantioszelektivitással. Az első vegyület reakcióját elvégeztük a mennyiségek további növelésével is és kimutattuk, hogy akár 3 mmol **2a**-ra is hasonló eredményekkel végezhető el az aszimmetrikus addíció, valamint a termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően **3a** 85%-os termeléssel nyerhető ki. Tovább vizsgálva az *N*-szubsztituens hatását, megállapítható, hogy a szénhidrogén-lánc növelésével a konverzió csökken, az *N*-decil-származék (**2h**) esetében 75%-os konverziót értünk el, ugyanakkor az ee érték továbbra is nagy (95%). Az *N*-allil-származék (**2e**) ugyancsak közel teljesen átalakult magas ee mellett, akárcsak az *N*-propil vegyület (**2c**). Az *N*-izopropilmaleimid (**2d**) használata esetén kisebb átalakulás érhető el, ami az α elágazó *N*-szubsztituens szterikus hatásának tulajdonítható, akárcsak a telített gyűrűs *N*-ciklohexilmaleimid reakciójában (**2i**), amely 65%-os átalakulás mellett nagyon magas, 99%-os enantiomerfelesleggel adta a megfelelő szukcinimidet (**3i**). Ez utóbbi tisztítását követően sikerült a terméket 62%-os termeléssel kinyerni.



33. ábra Az L-Phe-Lap hibrid katalizátor alkalmazhatósága **1** mechanokémiai addíciójában *N*-szubsztituált maleimidekre.

Reakciókörülmények: 0,09 mmol L-Phe, 150 mg Lap, előőrlés: 18 Hz, 20 perc majd 0,9 mmol **2a-2o**, 3,6 mmol **1**, 42 db Ø 5 mm-es ZrO₂ golyók, 18 Hz, 60 perc;
^a oszlopkromatográfiával tisztított anyag hozama; ^b 0,3 mmol L-Phe, 450 mg Lap, előőrlés: 18 Hz, 20 perc, majd 3 mmol **2a**, 12 mmol **1**.

Tanulmányoztuk aromás származékok reakcióit is, elsőként az *N*-fenilmaleimidét (**2j**). A maleimid csaknem teljesen átalakult kiváló enantioszelektivitás mellett. A terméket oszlopkromatográfia alkalmazásával izoláltuk, 92%-os hozamot érve el. Vizsgáltunk más, a

fenil gyűrűn szubsztituált *N*-fenil-származékot (**2k**, **2l**) is, amelyekkel szintén jó konverzió és ee értékeket értünk el. Az *N*-benzil-származékok (**2m-2o**) esetén is kiemelkedő eredményeket tapasztaltunk, az *N*-*para*-klórbenzilmaleimid (**2n**) teljesen átalakult a reakcióban és 98%-os enantiomerfelesleggel kaptuk a **3n** terméket, amelyet kiváló 94%-os hozammal sikerült kinyerni kromatográfiás tisztítást követően. A tisztított anyagok (**3a**, **3i**, **3j** és **3n**) azonosságát és tisztaságát ¹H- és ¹³C-NMR spektrumaik alapján igazoltuk. Gázkromatográfiás analízissel kimutattuk, hogy mind a négy tisztított termék optikai tisztasága nem változott a tisztítást követően, azaz megegyezik a reakcióban kapott értékkel.

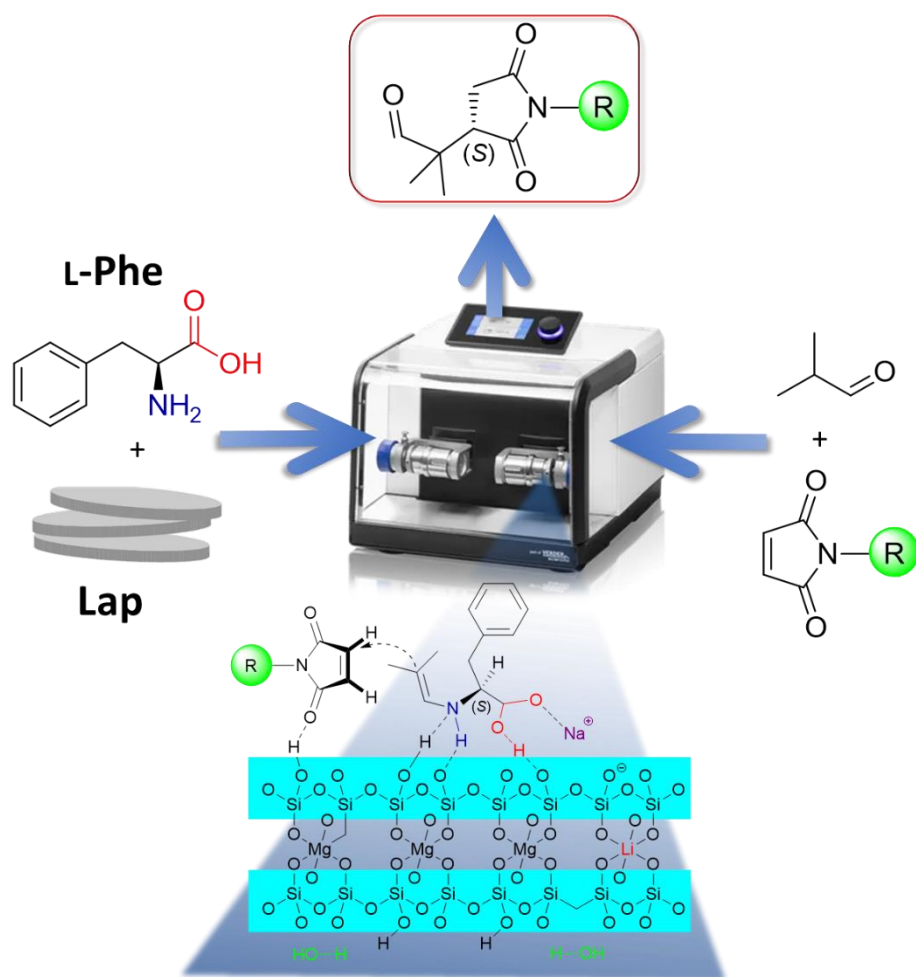
Az elért eredményekből látható, hogy a vizsgált L-Phe-Lap katalizátor széles körben használható mechanokémiával párosítva, ezzel az eljárással számos szukcinimid-származék környezetbarát módon előállítható rövid reakcióidő alatt.

6. Összefoglalás

Munkánk célja egy olyan környezetbarát heterogén organokatalitikus módszer kidolgozása volt, mely segítségével aldehidek *N*-szubsztituált maleimidekre történő aszimmetrikus Michael-addíciója hatékonyan végrehajtható. A reakciókban keletkező szukcinimideknek nagy gyakorlati jelentőségük van, hiszen fontos gyógyszeripari köztitermékek. Ezen anyagok előállításában korábban már sikeresen alkalmaztak szervesetlen oxidon adszorbeált aminosavakat heterogén katalizátorként, ugyanakkor a reakciók mechanokémiai aktiválásának lehetőségét még nem vizsgálták.

Kutatásunk során organokatalizátorként L-fenilalanint használtunk, melyet szervesetlen oxid felületén heterogenizáltunk. Tesztreakcióként kiválasztottuk izobutiraldehid addícióját *N*-metilmaleimide, és vizsgáltuk a mechanokémiai paraméterek konverzióra és enantioszelektivitásra gyakorolt hatását két kationcserélő réteges szervesetlen anyagot használva, Laponite® RD-t (Lap), illetve Bentolite H-t (Ben). A méréseink során azt tapasztaltuk, hogy bár Ben esetén kissé magasabb enantiomerfeleslegeket értünk el, a Lap nagyobb konverziót szolgáltatott, így további vizsgálatainkhoz ezt az anyagot használtuk. A reakcióparaméterek hatásának tanulmányozása mellett a katalizátor előállításának módját is vizsgáltuk, és azt tapasztaltuk, hogy *ex situ* előállított hibrid anyag esetén kissé jobb eredmények érhetők el, mint az *in situ* képződött szerves-szervesetlen anyaggal. A heterogén katalizátor visszaforgathatóságának tanulmányozásával kimutattuk, hogy az hatékonyan alkalmazható, kis mennyiségű L-fenilalanin reakciók előtti hozzáadásával a katalitikus aktivitás fenntartható több felhasználást követően is. A használat előtti és utáni katalizátorokat szerkezetvizsgálati módszerekkel (FT-IR, XRD, TG) tanulmányoztuk, amelyekből az aminosav megkötődésének módját és helyét, valamint az aktív centrumok szerkezetét tudtuk megállapítani. Ezen mérések eredményeiből arra következtettünk, hogy a megkötődött L-fenilalanin egy része a Lap felületén adszorbeálódik – ez biztosítja a katalitikus aktivitást –, más része pedig az interlamelláris térbe interkalálódik, amely a korlátozott hozzáférhetősége miatt kevésbé vesz részt katalizátorként a reakcióban, azonban pótlásként szolgál a használat során lemosódó aminosav számára. A heterogén királis organokatalizátort izobutiraldehid más *N*-szubsztituált maleimidekre történő Michael-addíciójában is vizsgáltuk (34. ábra). Eredményül több származék esetében is sikerült a hagyományos reakcióaktiváláshoz képest rövidebb idő alatt közel teljes konverziót elérnünk, az enantioszelektivitás pedig minden maleimid-származék esetében kiváló (> 94%) volt. Négy szukcinimid-származékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottunk és az elért konverziót

megközelítő hozamokkal nyertük ki a termékeket a reakcióban kapott enantioszelektivitás megőrzésével.



34. ábra Izobutiraldehid aszimmetrikus Michael-addíciója *N*-szubsztituált maleimidekre mechanokémiai aktiválással

Munkánk eredményeként sikerült egy olyan környezetbarát, aszimmetrikus organokatalitikus módszert kidolgozni, mellyel fontos királis molekulák, *N*-szubsztituált szukcinimid-származékok, állíthatók elő gazdaságosan, közel optikailag tiszta formában.

7. Irodalomjegyzék

1. *Chiral Drugs, Chemistry and Biological Action*, G.-Q. Lin, Q.-D. You, J.-F. Cheng (szerk.); John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2011**.
2. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima, (szerk.); 3. kiadás, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2010**.
3. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, T. Akiyama, I. Ojima, (szerk.); 4. kiadás, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2022**.
4. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, A. Berkessel, H. Gröger, (szerk.); Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
5. J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions, A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, RSC Catalysis Series No. 5, RSC Publ., Cambridge, **2010**.
6. R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
7. B. Török, C. Schäfer, A. Kokel, *Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis*, Elsevier Inc., Amsterdam, **2022**.
8. *Ball Milling Towards Green Synthesis: Application, Projects, Challenges*, B. Ranu, A. Stolle (szerk.); RSC Green Chemistry Series No. 31, RSC Publ., Cambridge, **2015**.
9. A. Michael, J. Prakt. Chem. **1887**, 35, 349-356.
10. *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*, A. Córdova, (szerk.); Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
11. D. A. Evans, D. Seidel, J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 9958-9959.
12. S. H. McCooley, S. J. Connon, Org. Lett. **2007**, 9, 599-602.
13. P. Chauhan, J. Kaur, S. S. Chimni, Chem. Asian J. **2013**, 8, 328-346.
14. S. Ahmad, M. H. Mahnashi, B. A. Alyami, Y. S. Alqahtani, F. Ullah, M. Ayaz, M. Tariq, A. Sadiq, U. Rashid, Drug Des., Dev. Ther. **2021**, 15, 1299–1313.
15. A. Avila, R. Chinchilla, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, Eur. J. Org. Chem. **2013**, 5085-5092.
16. F. Xue, L. Liu, S. Zhang, W. Duan, W. Wang, Chem. Eur. J. **2010**, 16, 7979-7982.
17. F. Yu, Z. Jin, H. Huang, T. Ye, X. Liang, J. Ye, Org. Biomol. Chem. **2010**, 8, 4767-4774.
18. V. Kozma, F. Fülöp, Gy. Szöllösi, Adv. Synth. Catal. **2020**, 362, 2444-2458.

19. C. E. Grünenfelder, J. K. Kisunzu, and H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8571-8574.
20. T. C. Nugent, A. Sadiq, A. Bibi, T. Heine, L. L. Zeonjuk, N. Vankova, B. S. Bassil, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4088-4098.
21. A. Sadiq, T. C. Nugent, *ChemistrySelect* **2020**, 5, 11934-11938.
22. C. G. Kokotos, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2406–2409.
23. V. Kozma, Zs. Szakonyi, Gy. Szöllősi, *Catalysts* **2022**, 12, 992-1004.
24. *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*, K. Ding, Y. Uozumi, (szerk.); Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
25. Gy. Szöllősi, V. Kozma, *ChemCatChem* **2018**, 10, 4362-4368.
26. J. M. Landeros, C. Cruz-Hernández, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5117-5126.
27. L. Zhong, J. Xiao, C. Li, *J. Catal.* **2006**, 243, 442-445.
28. Gy. Szöllősi, M. Fekete, A. A. Gurka, M. Bartók, *Catal. Lett.* **2014**, 144, 478-486.
29. Gy. Szöllősi, G. Gombkötő, A. Zs. Mogyorós, F. Fülöp, **2018**, 360, 1992-2004.
30. V. Kozma, Gy. Szöllősi, *Catal. Sci. Technol.* **2022**, 12, 4709-4726.
31. T. Friščić, C. Mottillo, H. M. Titi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 1018-1029.
32. P. Ying, J. Yu, W. Su, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1246-1271.
33. T. Portada, D. Margetić, V. Štrukil, *Molecules*, **2018**, 23, 3163-3180.
34. E. Veverková, V. Poláčková, L. Liptáková, E. Kázmerová, M. Mečiarová, Š. Toma, R. Šebesta, *ChemCatChem*, **2012**, 4, 1013-1018.
35. Y.-F. Wang, R.-X. Chen, K. Wang, B.-B. Zhang, Z.-B. Li, D.-Q. Xu, *Green Chem.*, **2012**, 14, 893-895.
36. <https://specac.com/everything-you-need-to-know-about-atr-ftir-spectroscopy/>
2024. 06. 07.
37. V. J. Kolcsár, Gy. Szöllősi, *Mol. Catal.* **2022**, 520, 112162 (1-9).
38. S. Morariu, M. Bercea, C.-E. Brunchi, *J. Appl. Polym. Sci.* **2018**, 46661 (1-11).
39. V. R. R. Cunha, F. C. D. A. Lima, V. Y. Sakai, L. M. C. Vêras, J. R. S. A. Leite, H. M. Petrilli, V. R. L. Constantino, *RSC Adv.* **2017**, 7, 27290-27298.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani a Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszéknek (a korábbi Szerves Kémia Tanszéknek), valamint a HUN-REN–SZTE Sztereokémiai Kutatócsoportnak, hogy diákköri dolgozatomat náluk készíthettem el. Külön köszönöm a munkám során nyújtott útmutatást és támogatást témavezetőimnek, Dr. Szöllősi György tudományos tanácsadónak és Dr. Szabados Márton tudományos munkatársnak. Köszönet illeti még Farkas Anikót a kísérleti munkám során nyújtott segítségéért.