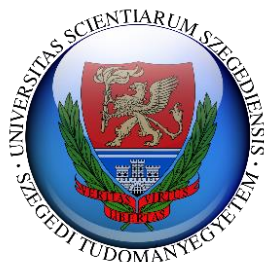


ÚJ KATALITIKUS RENDSZEREK ALKALMAZÁSA ASZIMMETRIKUS MICHAEL-ADDÍCIÓKBAN MALEIMIDEKRE

PHD ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Kozma Viktória



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Szerves Kémiai Tanszék

Kémia Doktori Iskola

TÉMAVEZETŐ: Dr. Szöllősi György, tudományos tanácsadó
ELKH-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

Szeged

2022

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Mivel az élő szervezetek legfontosabb molekulái királisak, az azokkal való kölcsönhatásra tervezett anyagok, mint például a gyógyszerek, megfelelő optikai izomereinek szelektív előállítására rendkívül fontos. Ezen felül környezetvédelmi szempontból is célszerű minél nagyobb hatékonysággal végrehajtani a szintéziseket, ezzel minimalizálva a folyamatok környezeti terhelését. Az enantioszelektív módszerek között ma egyre nagyobb teret nyernek az aszimmetrikus katalitikus szintézisek, melyek során a királis centrum sztereoselektív beépítését a molekulába optikailag aktív katalizátorok alkalmazásával valósítják meg. Ezen eljárások előnye, hogy kis mennyiségű királis anyag szükséges nagy mennyiségű enantiomertiszta vegyület előállításához.

E királis katalizátorok széles körben alkalmazhatók C-C kapcsolási reakciókban, mint például Michael-addíciókban, amelyek rendkívül hatásos eljárások kis molekulák összekapcsolására és új királis centrum enantioszelektív kiépítésére szerves molekulákban. Ezekben a reakciókban sokféle Michael-donor és -akceptor alkalmazható, ami lehetővé teszi igen változatos termékek előállítását. A Michael-akceptorok közül kiemelkedőek a maleimidek, mivel az ezekből képződő királis szukcinimidek a gyógyszeriparban használható értékes, optikailag tiszta intermedierek. Az eddigi ígéretes eredmények is azt bizonyítják, hogy ezen anyagok hatékony enantiomertiszta előállítása fontos lehet az egészségügy számára. Ennek tudatában kezdtük meg különféle katalitikus rendszerek kifejlesztését maleimidek és karbonilvegyületek aszimmetrikus Michael-addíciójára.

Az aszimmetrikus konjugált addíciók, valamint az organokatalízis gyakorlati jelentősége miatt célul tűztük ki királis 1,2-diaminokból foszforsav-amidok és tiofoszforsav-amidok szintézisét. Az irodalomban fellelhető kevés közlemény miatt a kutatásunk kezdetén a királis diamin-származékok összehasonlítására fektettük a hangsúlyt *N*-szubsztituált maleimidek és izobutanal Michael-addíciójában, majd a legjobb eredményt adó 1,2-difenil-etán-1,2-diamin tiofoszforsav-amid származékával kiterjesztettük vizsgálatainkat más Michael-donorok és maleimidek reakciójára. Mechanizmusvizsgálatokkal terveztük felderíteni a tiofoszforsav-amid működését és magyarázni a szulfonsav-amidokhoz képest eltérő teljesítményét.

A továbbiakban a heterogén katalízis gyakorlati jelentősége miatt, valamint gazdasági és környezetvédelmi szempontokra való tekintettel, célul tűztük ki különböző újrahasználható katalitikus rendszer fejlesztését. Kovalens módon terveztük rögzíteni a királis 1,2-diamin

molekulát szerves és szervesetlen szilárd hordozóra. Ugyanezzel a céllal adszorpciós kölcsönhatással szerettünk volna kifejleszteni természetes, olcsó aminosavakból és könnyen hozzáférhető szilárd oxidokból heterogén katalizátort. Reményeink szerint vizsgálataink hozadéka olyan katalitikus rendszerek fejlesztése lesz, amelyek számos enantioszelektív Michael-addícióban is sikeresen alkalmazhatók.

2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

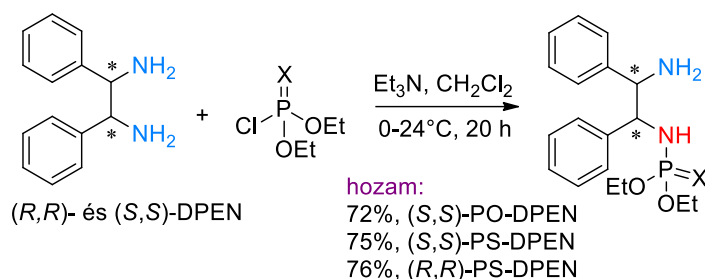
A sorozatmérések kivitelezése millimólos mennyiségekben történt, csavaros tetővel ellátott üvegreaktorokban, szobahőmérsékleten vagy megfelelő hőmérsékletre állított olajfürdőbe merítve, mágneses kevertetéssel. A heterogén katalizátorokkal végzett reakciók egy részét rázógép használatával végeztük a részecske töredezettségének elkerülése érdekében. A homogén katalizátorokat tartalmazó elegyekből extrakcióval nyertük ki a terméket. A heterogén katalizátorokat szűréssel vagy centrifugálással választottuk el a folyadékfázistól. A termékek analízise királis kapilláris kolonnát tartalmazó gázkromatográffal történt. Az előállított Michael-adduktumokat oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással nyertük ki, melyek tisztaságát és szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiával határoztuk meg.

A királis diamín-származékok által katalizált reakciók mechanizmusvizsgálatait ESI-MS és NMR mérések segítették. A királis diamínok hordozóhoz való kovalens kötését FT-IR spektroszkópiával ellenőriztük. Az adszorpcióval előállított heterogén katalizátorok szervesanyag-tartalmát UV-Vis spektroszkópiával határoztuk meg. A királis szilárd anyagok további jellemzése FT-IR spektroszkópia, Raman spektroszkópia, termogravimetria, XRD és SEM módszerekkel történt.

3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

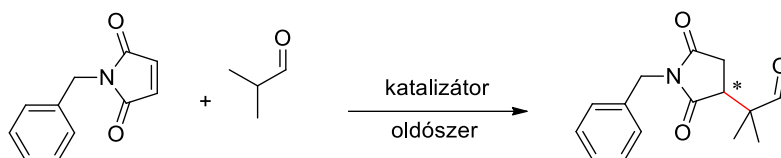
T1. Előállítottunk (tio)foszforsav-amid királis organokatalizátorokat és először alkalmaztuk ezeket izobutanal és *N*-szubsztituált maleimidek közötti aszimmetrikus Michael-addíciókban.

Jó hozammal állítottunk elő királis C₂-szimmetrikus (tio)foszforsav-amid-származékokat. 1,2-Difenil-etán-1,2-diaminokból egy lépésben (PO-DPEN és PS-DPEN, **1. ábra**), míg ciklohexán-1,2-diaminokból három lépésben szintetizáltuk a bifunkciós vegyületeket.



1. ábra (Tio)foszforsav-amidok előállítása egy lépéses eljárással.

Katalitikus vizsgálatainkban tesztreakciónak izobutanal és *N*-benzil-maleimid közötti Michael-addíciót választottuk (**2. ábra**), amelyben sikerült enantiomertiszta szukcinimid-származék előállítását végre hajtani a kiindulási maleimid teljes átalakításával [2]. A következő lépésben a maleimid *N*-szubsztituensét változtatva figyeltük meg a Michael-akceptor szerkezetének hatását. A reakciókörülmények optimalizálását követően számos maleimid-származék esetén vált elérhetővé közel teljes átalakulással optikailag tiszta szukcinimidek kinyerése az általunk először ebben a reakcióban alkalmazott (S,S)-PS-DPEN organokatalizátor használatával.



2. ábra Tesztreakció: *N*-benzil-maleimid és izobutanal aszimmetrikus Michael-addíciója.

T2. (S,S)-PS-DPEN katalizátor alkalmazását kiterjesztettük maleimidek és ketonok aszimmetrikus Michael-addíciójára.

Alifás és cikloalifás ketonok nukleofilként történő felhasználásával elvégeztük a konjugált addíciót maleimid-származékokra (S,S)-PS-DPEN-t alkalmazva királis katalizátorként. Kiváló enantiomer feleslegeket (*ee* 97-99%) és konverzió értékeket kaptunk ezekben a reakciókban, bár a cikloalifás ketonokkal hosszabb reakcióidőre volt szükség, amit a gyűrűk szterikus gátlásának tulajdonítottunk. A diasztereomerarány ciklopentanon és ciklohexanon reakcióiban elérte a 85/15 arányt [2].

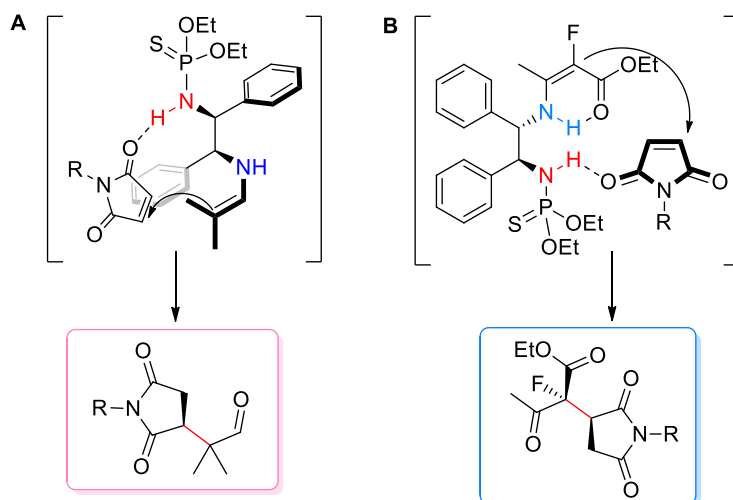
T3. Először alkalmaztunk királis primer amin - foszforsav- vagy tiofoszforsav-amidokat bifunkciós organokatalizátorokként 1,3-dikarbonil-vegyületek és maleimidek aszimmetrikus Michael-addícióiban.

Nagy sztereoselektivitást (*dr* és *ee*), illetve kiváló hozamokat értünk el etil-2-fluor-acetoacetátot használva *N*-szubsztituált maleimidekre történő Michael-addíciókban. Az eredmények szerint a tiofoszforsav-amid igen hatékony királis organokatalizátornak bizonyult az α -fluoro- β -ketoészter addíciójában, azonban α -klór- és α -metil-származékok reakciói lassúak voltak. Hasonlóan sikeresnek bizonyult ciklikus β -ketoészterek használata, amelyek kiemelkedő diasztereoselektivitással és nagy optikai tisztaságban adták a kívánt adduktumokat. Tovább bővítve a Michael-donorok sorát, az általunk előállított katalizátort teszteltük egy β -diketon, azaz acetyl-aceton *N*-szubsztituált maleimidekre történő Michael-addíciójában is, amelyben szintén hatékonyan mutatkozott [3].

T4. Műszeres vizsgálatokkal azonosítottuk az addíciók során keletkező közttermékeket, először kimutatva, hogy mindegyik vizsgált nukleofil esetében énamin-típusú mechanizmus szerint játszódik le a reakció.

A kapott eredmények a (tio)foszforsav-amidok nagyobb aktivitását mutatták a megfelelő szulfonamidokhoz képest aldehidek maleimidekre történő addíciójában, ami az *ee* értékek növekedésével is járt. Vizsgálataink szerint ez annak tulajdonítható, hogy a tiofoszforsav-amid és a maleimid között kialakuló rugalmasabb hidrogén-híd kötés lehetővé teszi az aktivált elektrofil kedvezőbb elrendeződését (**3. ábra, A**), ami közel enantiomertiszta terméket eredményez, a gyorsabb termékképződéssel egyidejűleg.

ESI-MS vizsgálatokkal kimutattuk, hogy az etil-2-fluor-acetoacetát és PS-DPEN-ből kialakult énamin reakciójában erősebb nukleofil támadás valósul meg acetyl-acetonhoz képest, melyet jól szemléltetett a közttermékek relatív mennyisége. Acetyl-aceton addícióját tanulmányoztuk NMR mérésekkel, és kimutattuk, hogy az énamin nukleofilitása határozza meg a C-C kötés kialakulásának sebességét. Az ESI-MS és NMR mérésekkel azonosított közttermékek alapján láthatóvá vált, hogy az 1,3-dikarbonil nukleofilek reakciói is énaminképződésen keresztül történnek (**3. ábra, B**). Ez a reakcióút és az ezzel párhuzamos deprotonálással történő út hiánya biztosítja a nagy sztereoselektivitást. Munkánk fontos eredménye, az eddig még példátlan, primer amin és hidrogéndonor-csoporttal rendelkező bifunkciós organokatalizátorok hatékonyan alkalmazhatók 1,3-dikarbonil-vegyületek maleimidekre történő aszimmetrikus Michael-addícióiban [2,3].



3. ábra Különböző nukleofilek reakcióiban javasolt átmeneti állapotok.

T5. Optikailag tiszta 1,2-diaminok kovalens kötésével kifejlesztettünk és először alkalmaztunk ilyen típusú heterogén királis katalizátorokat maleimidekre történő Michael-addíciókban.

Királis 1,2-difenil-etán-1,2-diaminokat egy egyszerű eljárással rögzítettünk szulfonamid-csoportokon keresztül szerves, illetve szervetlen hordozókra kovalens kötéssel, amit infravörös spektroszkópiával mutattunk ki. Az így kapott heterogén katalizátorok teljesítményét és újrahasználhatóságát izobutanal és *N*-benzil-maleimid reakciójában vizsgáltuk. A kapott királis szilárd anyagok aktív és enantioszelektív heterogén katalizátoroknak bizonyultak, amelyekkel megközelítettük a homogén rendszerekben

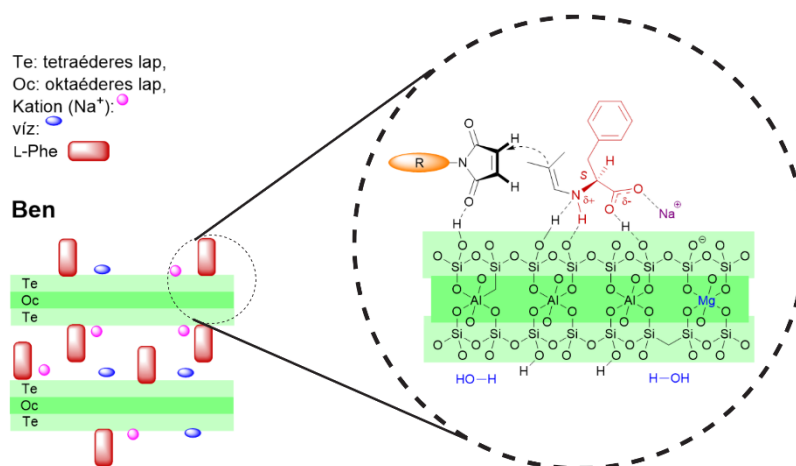
elérhető eredményeket. A katalizátor újrahasználható volt, megtartotta aktivitását néhány reakcióban. Ezek, az általunk előállított királis szilárd anyagok, az első heterogén diamin-típusú enantioszelektív katalizátorok, amelyeket aldehidek és maleimidek közötti aszimmetrikus addíciókban használtak [1].

T6. Természetes aminosavak könnyen hozzáférhető szerves oxidozott felületére történő adszorpciójával elsőként állítottunk elő maleimidek Michael-addícióiban hatékony környezetbarát hibrid heterogén katalizátorokat.

Sikerült egy olyan *in situ* előállítható, zöld, környezetbarát és gazdaságos katalitikus rendszert kifejleszteni, amelyben számos aldehiddel kiváló eredményeket kaptunk 30 *N*-szubsztituált maleimidre történő Michael-addícióban. Ezt a rendszert még előnyösebbé tette a megújuló forrásból származó oldószerek, természetes kiralitásforrás és könnyen előállítható, heterogén, újrahasználható katalizátor alkalmazása. Több primer α -aminosav is hatékony királis katalizátornak bizonyult, a legjobb eredményeket *L*-fenilalaninnal kaptuk, amely teljes átalakulást és kiemelkedő (akár 99%-os) enantiomer felesleget eredményezett. Különböző szerves anyagokat tudtunk sikeresen alkalmazni hordozóként, mint például oxidokat, kationcserélő agyagokat vagy anioncserélő réteges kettős hidroxidokat. A reakciókörülmények optimalizálását két szerves szilárd anyag (bentonit és Al_2O_3), illetve két oldószer (diizopropil-éter és etil-acetát) használatával végeztük. Vizsgálataink kimutatták, hogy ezeket a Michael-addíciókat az *ex situ* előállított heterogén királis hibrid anyagok is katalizálják. A könnyen visszanyert királis katalizátorok aktívak maradtak többszöri felhasználást követően, ugyanakkor, a katalitikusan aktív helyek számának csökkenése nem befolyásolta az enantiodifferenciálást [4].

T7. A szerves-szerves hibrid katalizátor működését számos vizsgálati módszer alkalmazásával derítettük fel.

UV-Vis spektroszkópiás, termogravimetriás, XRD, FT-IR, Raman spektroszkópiás, valamint SEM mérésekből kiderült, hogy az aminosav felületi kristályokként vagy a rétegek közötti térbe rakódik le bentonit esetén, azonban a reakciókat nagy valószínűséggel a felületen adszorbeált királis vegyületek katalizálják, amit az Al_2O_3 alkalmazásával elért eredmények is alátámasztottak (**4. ábra**). A szerkezetvizsgálatok eredményei alapján arra következtettünk, hogy a fent említett aminosav-lerakódások a királis szerves vegyület utánpótlási forrásaiként működnek [4].



4. ábra Az L-Phe-ből és Ben-ből *in situ* képződött királis hibrid anyag szerkezetének és a reakció felületi átmeneti állapotának vázlatos ábrázolása.

T8. A kifejlesztett katalitikus rendszerek szintetikus értékét több királis szukcinimid-származék nagyobb léptékben történő előállításával bizonyítottuk.

Az általunk kifejlesztett homogén, illetve heterogén aszimmetrikus katalitikus rendszerek alkalmazhatóságát teszteltük nagyobb anyagmennyiségekkel. Az előállított (*S,S*)-PS-DPEN katalizátor számos oldatfázisú reakcióban mutatott nagy aktivitást és közel optikailag tiszta terméket eredményezett. Ugyanakkor a legjobb eredményeket adó, bentonit és L-Phe alkalmazásával *in situ* előállított heterogén hibrid katalizátorral grammos méretben sikerült szukcinimid-származékokat előállítani és akár egy átkristályosítással tisztítani. Mindkét katalitikus rendszer használata lehetővé tette számos Michael-adduktum kinyerését nagy mennyiségben a sorozatmérésekkel megegyező határfokkal. Munkánk eredményeként sikerült gyakorlatban alkalmazható, zöld, környezetbarát és gazdaságos katalitikus rendszereket kifejleszteni optikailag tiszta szukcinimidek hatékony előállítására [2,4].

4. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

(MTMT azonosító: 10065013)

A doktori értekezés alapjául szolgáló publikációk

- [1] Gy. Szöllősi, **V. Kozma**
Design of heterogeneous organocatalyst for the asymmetric Michael addition of aldehydes to maleimides
ChemCatChem **2018**, *10*, 4362-4368.
IF: 4,495
- [2] **V. Kozma**, F. Fülöp, Gy. Szöllősi
1,2-Diamine-derived (thio)phosphoramidate organocatalysts in asymmetric Michael additions
Adv. Synth. Catal. **2020**, *362*, 2444-2458.
IF: 5,837
- [3] **V. Kozma**, Gy. Szöllősi
Conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to maleimides using bifunctional primary amine-(thio)phosphoramidate organocatalysts
Mol. Catal. **2022**, *518*, 112089 (1-13).
IF*: 5,062
- [4] **V. Kozma**, Gy. Szöllősi
Enantioselective Michael addition of aldehydes to maleimides catalysed by surface-adsorbed natural amino acids,
Catal. Sci. Technol. **2022**, benyújtva.
IF*: (6,119)

Összesített IF: 21,513

* 2020-as hatástényező (IF)

A doktori értekezéshez tartozó konferenciamegjelenések

Előadások

1. V. Kozma, Gy. Szöllősi
Királis szukcinimid-származékok enantioszelektív előállítása homogén és heterogén katalizátorokkal
XL. Kémiai Előadói Napok, 2017, Szeged.
2. V. Kozma
Aldehyde aszimmetrikus Michael-addíciója maleimidekre, homogén és heterogénizált királis diamin-származékokkal
Országos Tudományos Diákköri Konferencia, 2017, Miskolc.

3. V. Kozma
Aszimmetrikus Michael-addíciók maleimidekre királis 1,2-diamin vázú katalizátorokkal
Gyógyszerkémiai Munkabizottság és a Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoportjának 17. tudományos előadójának, 2018, Szeged.
4. V. Kozma
Aszimmetrikus Michael-addíciók maleimidekre királis 1,2-diamin vázú katalizátorokkal
Országos Tudományos Diákköri Konferencia, 2019, Budapest.
5. V. Kozma, Gy. Szöllősi
Phosphoramide chiral catalysts for environmentally friendly asymmetric organocatalytic processes
26th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 2020, Szeged.
Konferenciakiadványban megjelent közlemény: *Proceedings of the 26th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 35-39.*
6. V. Kozma
Királis 1,2-diamin vázú katalizátorok használata aszimmetrikus Michael-addíciókban
Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány, a SZAB Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottság és a Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoportjának 21. tudományos előadójának, 2021, Szeged

Posztterek

1. V. Kozma, Gy. Szöllősi
Asymmetric Michael additions using homogeneous and heterogenized chiral 1,2-diamine derivatives
13th European Congress on Catalysis, 2017, Firenze, P3.63.
2. V. Kozma, Gy. Szöllősi
Aszimmetrikus Michael-addíciók maleimidekre homogén és heterogén királis katalizátorokkal
Magyar Kémikusok Egyesülete, *Vegyészkonferencia, 2017, Hajdúszoboszló, P-66.*
3. V. Kozma, Gy. Szöllősi
Environmentally benign catalysis: Asymmetric Michael additions using homogeneous and heterogenized chiral 1,2-diamine derivatives
23th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 2017, Szeged, P86.
4. V. Kozma, Gy. Szöllősi
Asymmetric Michael additions using heterogenized chiral 1,2-diamine catalysts
14th Pannonian International Symposium on Catalysis, 2018, Starý Smokovec P-1.1, 118.

5. V. Kozma, Gy. Szöllősi
Asymmetric Michael-additions catalyzed by environmentally benign heterogeneous chiral 1,2-diamine derivatives
25th International Symposium on Analytical and Environmental problems, 2019, Szeged, P87.
Konferenciakiadványban megjelent közlemény: *Proceedings of the 25th International Symposium on Analytical and Environmental Problems*, 342-344.
6. V. Kozma, Gy. Szöllősi
Natural chiral catalysts on solid surfaces used in Michael addition to maleimides
27th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 2021
Konferenciakiadványban megjelent közlemény: *Proceedings of the 27th International Symposium on Analytical and Environmental Problems*, 193-197.

A doktori értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

- [1] Gy. Szöllősi, L. Kovács, **V. Kozma**, V. J. Kolcsár,
Asymmetric Michael addition catalyzed by a cinchona alkaloid derivative non-covalently immobilized on layered inorganic supports
Reac. Kinet. Mech. Cat. **2017**, *121*, 293-306.
IF: 1,515
- [2] G. Varga, **V. Kozma**, V. J. Kolcsár, Á. Kukovecz, Z. Kónya, P. Sipos, I. Pálinkó, Gy. Szöllősi,
 β -isocupreidinate-CaAl-layered double hydroxide composites-heterogenized catalysts for Michael addition
Mol. Catal. **2020**, *487*, 110675.
IF: 5,062

Összesített IF: 6,577

A doktori értekezéshez nem kapcsolódó konferenciamegjelenések

Poszterek

1. Gy. Szöllősi, L. Kovács, **V. Kozma**, V. J. Kolcsár,
Asymmetric Michael-addition catalyzed by a cinchona alkaloid derivative non-covalently immobilized over layered materials
13th Pannonian International Symposium on Catalysis, 2016, Siófok, P40.
2. Gy. Szöllősi, A. Zs. Mogyorós, D. Gombkötő, B. Fancsali, V. J. Kolcsár, **V. Kozma**, G. Kőhl,
Heterogeneous asymmetric Michael additions catalyzed by proline-inorganic oxide hybrid materials
14th Pannonian International Symposium on Catalysis, 2018, Starý Smokovec, P-2.16.

3. Gy. Szöllősi, V. J. Kolcsár, **V. Kozma**, B. Fancsali, A. Zs. Mogyorós, D. Gombkötő, G. Kóhl, Heterogeneous asymmetric Michael additions using environmentally friendly catalysis: application of chiral inorganic-organic hybrid materials
25th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 2019, Szeged, P108.
Konferenciakiadványban megjelent közlemény: *Proceedings of the 25th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 409-413.*

5. ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTOROK

Az értekezés alapját képező publikációk összesített impakt faktora:	21,513
Az értekezéshez nem kapcsolódó publikációk összesített impakt faktora:	6,577
Az összes publikáció összesített impakt faktora:	28,090
Az összes hivatkozás száma:	36
Az összes hivatkozás száma önhivatkozás nélkül:	24

(MTMT, 2022. 05. 05.)