

Új katalitikus rendszerek alkalmazása aszimmetrikus Michael-addíciókban maleimidekre*

KOZMA Viktória^a és SZÖLLŐSI György^{b,**}

^aSzegedi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8., 6720 Szeged

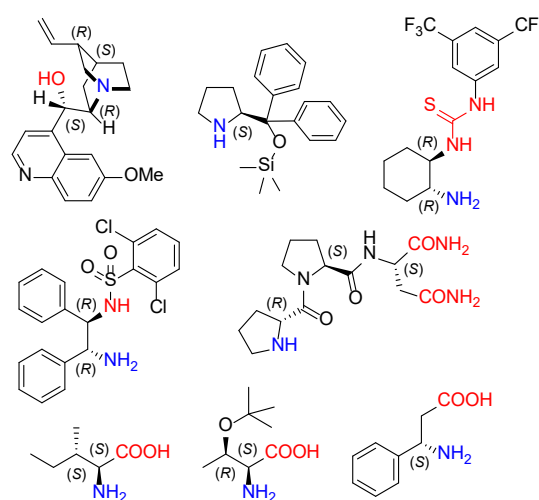
^bEötvös Loránd Kutatási Hálózat, Sztereokémiai Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös utca 6., 6720 Szeged

1. Bevezetés

Az élő szervezetek legfontosabb molekulái királisak, így az azokkal való kölcsönhatásra tervezett anyagok, mint például a gyógyszerhatóanyagok izomereinek enantiomertiszta előállítása rendkívül fontos feladat. Napjainkban a szerves kémiai szintézisek során használt enantioszelektív módszerek között egyre nagyobb teret nyernek az aszimmetrikus katalitikus eljárások, melyek során az aszimmetria centrumok enantioszelektív beépítését a molekulába királis katalizátorok alkalmazásával valósítják meg.^{1,2} Ezen eljárások jelentős előnye, hogy kis mennyiségű királis anyag szükséges nagy mennyiségű optikailag tiszta vegyület előállításához. Az enantioszelektív katalizátorok szintézise és használata a közelmúltban robbanásszerű fejlődésen ment át. Elterjedten alkalmaztak királis ligandumokkal képzett fémkomplexekeket, azonban ebben az évezredben ezeket egyre inkább kis szerves molekulák, úgynevezett királis organokatalizátorok használata váltja fel, az utóbbiak számos előnyének köszönhetően.³ Kiemelendő, hogy a máig elterjedt sztereoselektív organokatalizátorok előállításához sok esetben könnyen hozzáférhető, természetes királis vegyületeket használnak. Ezek az anyagok kevésbé érzékenyek, mint a fémkomplexekek, könnyebben kezelhetők, nem szennyeznek a termékeket fémekkel, így megalapozzák az optikailag tiszta vegyületek gazdaságos, környezetbarát, fenntartható szintéziseit.

A királis organokatalizátorok széles körben alkalmazhatók aszimmetrikus C-C kapcsolási reakciókban, mint például Michael-addíciókban. Ezek az addíciók rendkívül hatásos eljárások kis molekulák összekapcsolására és új királis centrum enantioszelektív kiépítésére szerves molekulákban.^{4,5} A reakcióban használható sokféle Michael-donor és -akceptor lehetővé teszi változatos termékek előállítását. A gyakorlati jelentőségű Michael-akceptorok között vannak az *N*-szubsztituált maleimidek, mivel az előállítható szukcinimidek a gyógyszeriparban optikailag tiszta hatóanyagoként vagy köztitermékeként használhatók.^{6,7} Munkánk kezdetéig maleimid-származékokra történő aszimmetrikus Michael-addíciókban számos királis organokatalizátort alkalmaztak.⁸ Ezek között található a maleimidek reakcióiban elsőként, Bartoli és munkatársai által használt cinkona alkaloidok,⁹ a prolinból származó királis pirrolidin-származékok,¹⁰ számos C₂-szimmetrikus 1,2-diamin-szár-

mazék, mint például ciklohexán-1,2-diamin-, illetve 1,2-difeniletán-1,2-diamin-származékok,^{11,12} oligopeptidok,¹³ α- és β-aminosavak illetve származékaik (1. ábra).^{14,15}



1. Ábra. *N*-szubsztituált maleimidekre történő Michael-addíciókban hatásos királis organokatalizátorok

Az egyre szigorodó környezetvédelmi előírások visszaforgatható királis katalizátorok alkalmazására helyeznek jelentős hangsúlyt. E célra a közegben nem oldódó, királis katalizátorok fejlesztése kiemelkedő jelentőségű. Királis heterogén organokatalizátorok előállításának egyik legelterjedtebb módszere a homogén anyagok rögzítése szilárd hordozóra kovalens kötésekkel.¹⁶ Napjainkban, az így készült heterogén katalizátorok előállításának nehézségeit elkerülendő, olyan módszereket is alkalmaznak, amelyek során ioncserével vagy egyszerű adszorpcióval rögzítik a királis anyagokat szilárd anyagokra. A közelmúltban bebizonyosodott, hogy aldehidek és nitrosztirol Michael-addíciójában hatékony királis heterogén katalizátor kapható prolin adszorpciójával réteges szerkezetű agyagokra.¹⁷

Munkánk során különféle katalitikus rendszereket fejlesztettünk ki *N*-szubsztituált maleimidek és karbonilvegyületek aszimmetrikus Michael-addíciójának gazdaságos, környezetkímélő és fenntartható kivitelezésére. Céljaink között szerepelt új, hatékony királis organokatalizátorok előállítása és alkalmazása karbonilvegyületek addíciójá-

* Kozma Viktória azonos című PhD értekezése és a kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

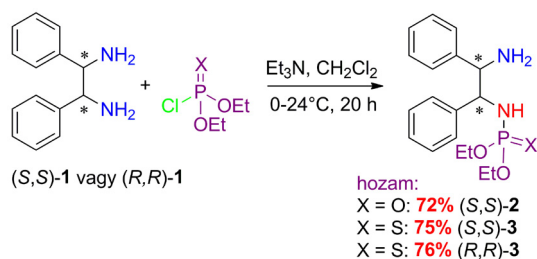
** Tel.: +36 62 545 561, e-mail: szollosi@chem.u-szeged.hu

ban maleimid-származékokra. A katalitikus reakciókban elért eredményeinket szerkezet-reaktivitás összefüggések feltárásával és spektroszkópiai vizsgálatokkal terveztük értelmezni. A továbbiakban a heterogén katalízis gyakorlati jelentősége miatt, célul tűztük újrahasználandó katalizátorokat alkalmazó rendszerek fejlesztését. Kovalens kötéssel terveztünk rögzíteni királis 1,2-diaminokat szilárd hordozóra, valamint adszorpciós kölcsönhatással szeretnénk volna kifejleszteni természetes aminosavakból és könnyen hozzáférhető szilárd oxidokból heterogén katalizátorokat. Kísérleteinkhez bátorításul szolgáltak az időközben megjelent, réteges kettőshidroxidokban interkalált aminosavat tartalmazó anyagokkal kapott kiváló eredmények.¹⁸ Reményeink szerint vizsgálataink olyan katalitikus rendszereket eredményeznek, amelyek számos más enantioszelektív Michael-addícióban is sikeresen alkalmazhatók.

2. Eredmények

2.1. Foszforsav- és tiofoszforsav-amid királis organokatalizátorok előállítása és alkalmazása Michael-addíciókban *N*-szubsztituált maleimidekre

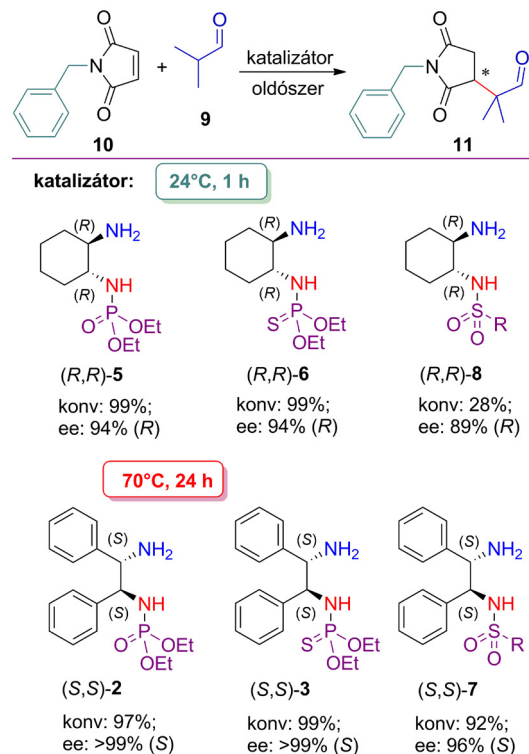
Egy lépésben jó hozammal állítottunk elő optikailag tiszta 1,2-difeniletán-1,2-diaminokból (**1**) (tio)foszforsav-amid-származékokat (**2**, **3**) (2. ábra). Ciklohexán-1,2-diaminokból (**4**) három lépésben szintetizáltuk az analóg bifunkciós vegyületeket (**5**, **6**). Ez utóbbi diaminok mono-ftálimiddé alakítása, reakciója a megfelelő foszforsav-kloriddal majd redukciója hidrazin hidráttal szolgáltatta az **5**, illetve **6** (tio)foszforsav-amid-származékokat. Ez a módszer a több lépés ellenére is, nagyobb termeléssel (52 – 55%) eredményezte a mono-funkcionalizált származékokat, mint az egy lépésben végzett előállítások, amelyek során, a ciklohexán váznak tulajdoníthatóan, mindössze 11 – 14% termék nyerhető ki.¹⁹



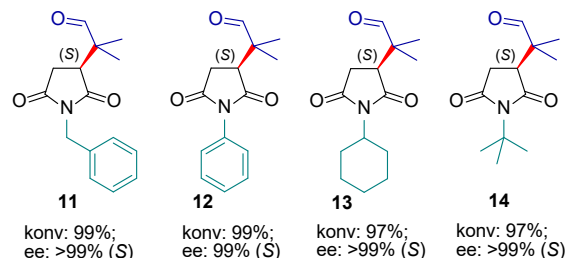
2. Ábra. Királis (tio)foszforsav-amidok (**2**, **3**) előállítása 1,2-difeniletán-1,2-diaminokból

Katalitikus vizsgálatainkban tesztreakciónak az izobutanal (**9**) és *N*-benzil-maleimid (**10**) közötti Michael-addíciót választottuk (3. ábra), amelyben sikerült a megfelelő enantiomertiszta szukcinimid-származékot (**11**) előállítani a kiindulási maleimid teljes konverziója mellett. A következő lépésben a maleimid *N*-szubsztituensét változtatva figyeltük meg a Michael-akceptor szerkezetének hatását. A reakciókörülmények optimalizálását követően számos maleimidszármazék esetén vált elérhetővé közel teljes átalakulással optikailag tiszta szukcinimid (pl. **11** – **14**) ki-

nyerése az általunk először ebben a reakcióban alkalmazott (S,S)-**3** organokatalizátorral (4. ábra).



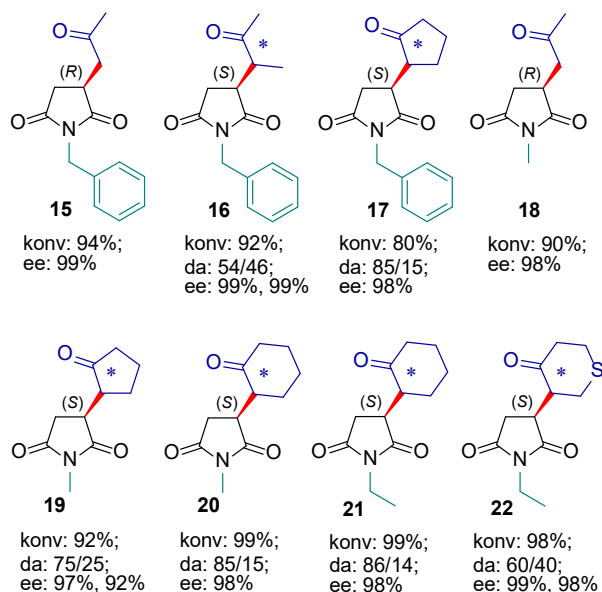
3. Ábra. A (tio)foszforsav-amidokkal *N*-benzil-maleimid és izobutanal reakciójában elért eredmények összehasonlítva a megfelelő *para*-toluolszulfonil-amidokkal (**7**, **8**) (R: *para*-tolil) kapott értékekkel (konv: konverzió, ee: enantiomer felesleg).



4. Ábra. Az 1,2-difeniletán-1,2-diamin tiofoszforsav-amidjával ((S,S)-**3**) katalizált aszimmetrikus Michael-addíciókkal előállított közel enantiomertiszta szukcinimid-származékok.

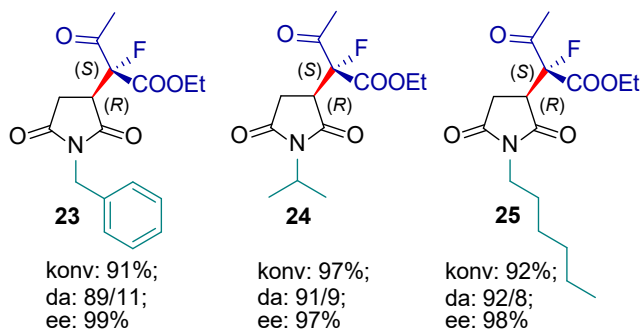
2.2. A királis (tio)foszforsav-amid organokatalizátorok alkalmazásának kiterjesztése

Alifás és cikloalifás ketonok nukleofilként történő felhasználásával elvégeztük a konjugált addíciókat számos maleimid-származékra, az előzőek alapján a leghatásosabb (S,S)-**3**-t alkalmazva organokatalizátorként. Kiváló enantiomer feleslegeket (ee 97-99%) és konverzió értékeket kaptunk ezekben a reakciókban (**15** – **22**), bár a cikloalifás ketonokkal hosszabb reakcióidőre volt szükség, amit a gyűrűk szterikus gátlásának tulajdonítottunk. A diasztereomer arány (da) ciklohexanon reakcióiban elérte a 85/15 arányt (**20**, **21**) (5. ábra).¹⁹

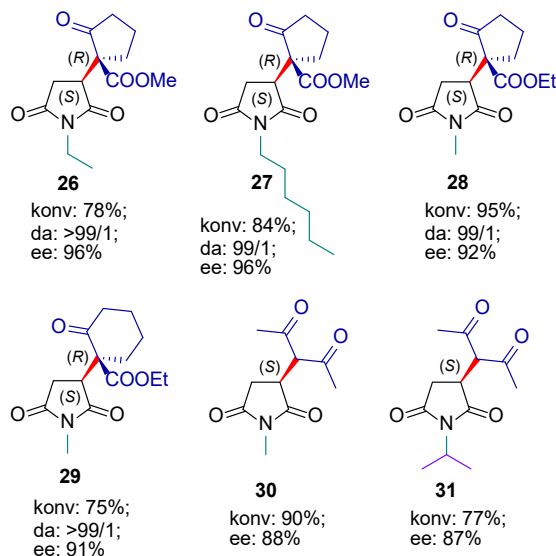


5. Ábra. Ketonok (*S,S*)-3 által katalizált enantioszelektív addíciójának eredményei *N*-szubsztituált maleimidekre (da: diasztereomer arány)

Tudomásunk szerint először alkalmaztunk királis primer amin – foszforsav- vagy tiofoszforsav-amidokat bifunkciós organokatalizátorként 1,3-dikarbonil-vegyületek és maleimidek aszimmetrikus Michael-addícióiban. Nagy sztereoselektivitást (da és ee), illetve kiváló hozamokat értünk el etil-2-fluor-acetoacetátot használva nukleofilként számos *N*-szubsztituált maleimiddel (**23** – **25**).²⁰ Az eredmények szerint a tiofoszforsav-amid igen hatékony királis organokatalizátornak bizonyult az α -fluoro- β -ketoészter addíciójában (6. ábra), azonban az α -klór- és α -metil-származékok reakciói lassúak voltak. Hasonlóan sikeres volt ciklusos β -ketoészterek használata nukleofilként, ezek kiemelkedő diasztereoselektivitással és nagy optikai tisztaságban adták az adduktumokat (**26** – **29**; 7. ábra). Tovább bővítve a Michael-donorok sorát, az általunk előállított katalizátort teszteltük egy β -diketon (2,4-pentándion) maleimidekre történő Michael-addíciójában is, amelyben szintén hatékonyan mutatkozott, azonban az elért enantioszelektivitások kissé elmaradtak az előzőekben elértékhez képest (**30**, **31**; 7. ábra).²⁰



6. Ábra. Etil-2-fluor-acetoacetát (*S,S*)-3 által katalizált aszimmetrikus addíciójának eredményei *N*-szubsztituált maleimidekre

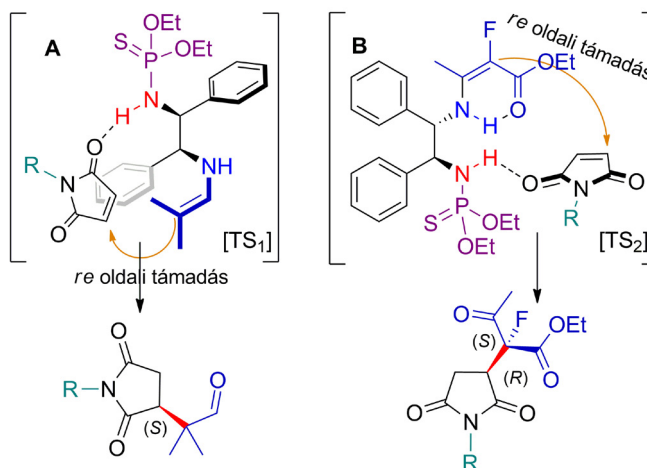


7. Ábra. Ciklusos β -ketoészterek és 2,4-pentándion (*S,S*)-3 által katalizált addíciójának eredményei *N*-szubsztituált maleimidekre

2.3. A Michael-addíciók mechanizmusa, a keletkező köztitermékek azonosítása

Műszeres, azaz tömegspektrometriás (ESI-MS) és magmágneses spektroszkópiás (NMR), vizsgálatokkal azonosítottuk az addíciók során keletkező köztitermékeket, kimutatva, hogy mindegyik vizsgált nukleofil esetében a reakció énamin-típusú mechanizmus szerint játszódik le. Az izobutanal (**9**) addícióiban kapott eredmények a (tio)foszforsav-amidok nagyobb aktivitását mutatták a megfelelő szulfonamidokhoz képest, 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 (8. ábra, A), ami közel enantiomertiszta terméket eredményez gyorsabb terméképződés mellett.¹⁹

ESI-MS vizsgálatokkal kimutattuk, hogy az etil-2-fluor-acetoacetát és (*S,S*)-3-ból kialakult énamin reakciójában erősebb nukleofil támadás valósul meg 2,4-pentándionhoz képest, melyet jól szemléltetett a köztitermékek relatív mennyisége. Acetil-aceton addícióját tanulmányoztuk NMR mérésekkel, és kimutattuk, hogy az énamin nukleofilítása határozza meg a C-C kötés kialakulásának sebességét. Az ESI-MS és NMR mérésekkel azonosított köztitermékek alapján láthatóvá vált, hogy az 1,3-dikarbonil nukleofilek reakciói is énaminképződésen keresztül játszódnak le (8. ábra, B).²⁰ Ezen a reakcióúton az átmeneti állapot hidrogén-hidak által biztosított konformációs rendezettségének köszönhető a nagy sztereoselektivitás, amit a deprotonálódással képződő ionpár intermolekuláris kapcsolása nem tudna biztosítani. Munkánk fontos eredménye, hogy az eddig még példátlan, primer amin – hidrogén-híd donor csoportot tartalmazó bifunkciós organokatalizátorok hatékonyan alkalmazhatók 1,3-dikarbonil-vegyületek maleimidekre történő aszimmetrikus Michael-addícióiban is.²⁰



8. Ábra. Javasolt átmeneti állapotok izobutiraldehid (A) és etil-2-fluor-acetoacetát (B) Michael-addícióiban *N*-szubsztituált maleimidekre

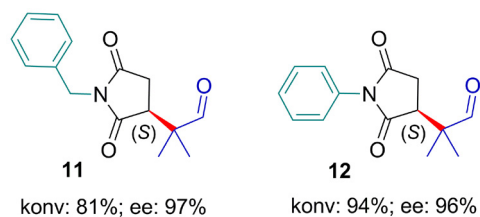
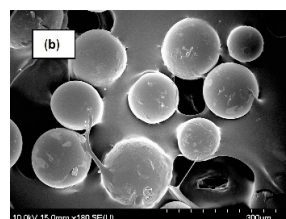
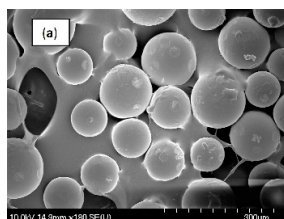
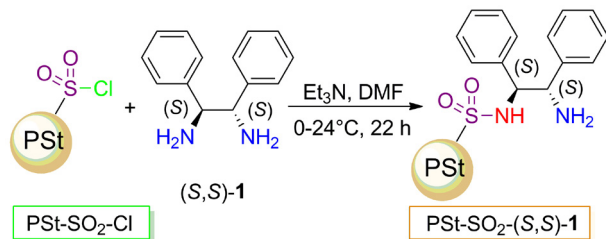
2.4. Heterogén királis katalizátorok előállítása optikailag tiszta 1,2-diaminok kovalens kötésével szilárd hordozóra

Királis 1,2-diaminokat egy egyszerű eljárással rögzítettünk szulfonamid-csoportokon keresztül szerves, illetve szervetlen hordozókra kovalens kötéssel (9. ábra). A módszer kereskedelemben elérhető hordozókon alapult, amelyek szulfonsav-klorid funkciós csoportokat tartalmaztak a felületen, így a hordozóra kötés a képződő szulfonsav-amid csoportokon keresztül történik és ezáltal a hidrogén-híd kötés kialakítására képes donor csoportok is létrejönnek a rögzítéssel egyidejűleg. A királis anyag rögzítését a hordozókra infravörös spektroszkópiával (IR) igazoltuk, míg a részecskék változását a reakciót követően pásztázó elektronmikroszkópiás (SEM) felvételekkel mutattuk ki.²¹ Az így kapott heterogén katalizátorok teljesítményét és újrahasználhatóságát **9** és *N*-benzil- illetve *N*-fenil-maleimid reakcióiban vizsgáltuk. A kapott királis szilárd anyagok, mint például a PSt-SO₂-(*S,S*)-**1** (9. ábra) amely (*S,S*)-**1** polisztirol (PSt) gyantára történő rögzítésével készült, igen aktív és enantioszelektív heterogén katalizátoroknak bizonyultak, amelyekkel megközelítettük a homogén rendszerekben elérhető eredményeket. A katalizátor újrahasználható, aktivitása csak kissé csökkent több egymást követő reakcióban. Ezek, az általunk előállított királis szilárd anyagok tudomásunk szerint az első heterogén diamin-vázú bifunkcionális enantioszelektív katalizátorok voltak, amelyeket aldehidek és maleimidek közötti aszimmetrikus konjugált addícióban eredményesen alkalmaztunk.²¹

2.5. Heterogén enantioszelektív katalizátorok fejlesztése aminosavak adszorpciójával oxidok felületére

Természetes aminosavak könnyen hozzáférhető szervetlen oxidok (pl. laponit, bentonit, montmorillonit, SiO₂, réteges kettős hidroxidok, Ba(OH)₂, Al₂O₃) felületére történő adszorpciójával előállítottunk maleimidek enantioszelektív

Michael-addícióiban hatásos környezetbarát heterogén katalizátorokat. A katalitikus rendszert rendkívül előnyössé tette a megújuló forrásból származó oldószerek, a természetes kiralitásforrás és a könnyen előállítható, heterogén, újrahasznosítható katalizátor alkalmazása.²²

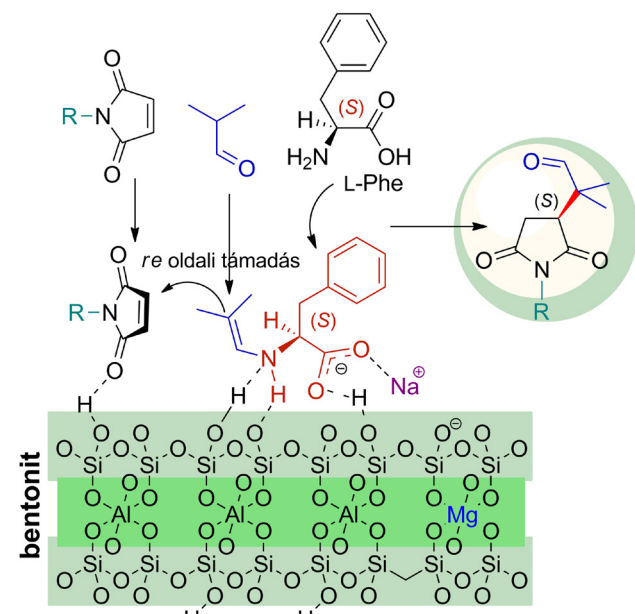
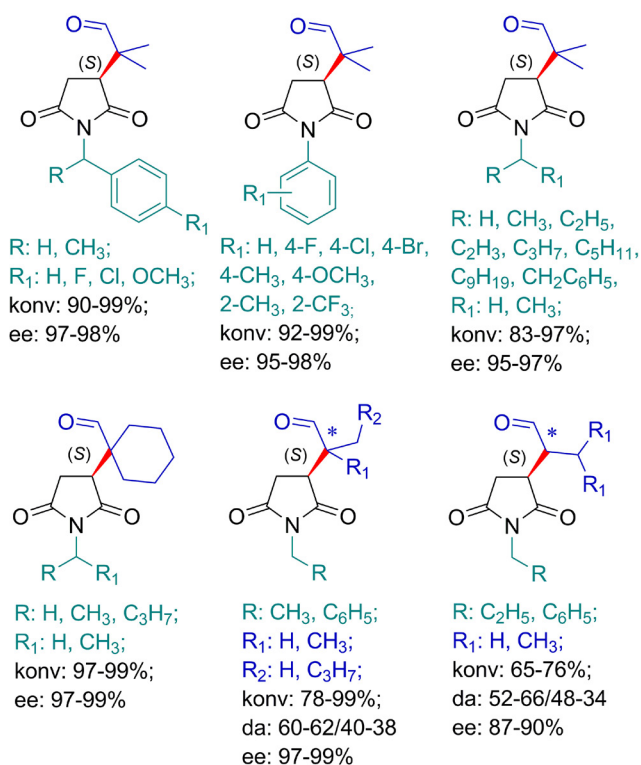


9. Ábra. (*S,S*)-**1** rögzítése polisztirol gyantára kovalens kötéssel; a gyanta SEM képe rögzítés előtt (a) és után (b); a kapott heterogén katalizátorral elért eredmények **9** addíciójában *N*-benzil- és *N*-fenil-maleimide

Több α -aminosav is hatékonyan bizonyult királis katalizátor előállítására. Ugyan a legjobb eredményeket a természetes L-fenilalaninnal kaptuk, amely teljes átalakulást és kiemelkedő enantiomer felesleget eredményezett, más aminosavakból is, mint például L-triptofánból, L-valinból, L-leucinból, L-*terc*-leucinból, D-fenilglicinből készült katalizátorok is kiváló eredménnyel adták a Michael-terméket **9** és **10** reakciójában. Különböző szervetlen anyagokat tudunk sikeresen alkalmazni hordozóként. A reakciókörülmények optimalizálását két szervetlen szilárd anyag (bentonit és Al₂O₃), illetve két oldószert (diizopropil-éter és etil-acetát) használatával végeztük. A visszanyert heterogén királis katalizátorok aktívak maradtak többszöri felhasználást követően. Munkánk olyan környezetbarát és gazdaságos heterogén katalitikus rendszert eredményezett, amelyben számos aldehiddel kiváló eredményeket kaptunk változatos *N*-szubsztituált maleimidekre történő Michael-addícióban (10. ábra).²²

A szerves-szervetlen 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 tér-

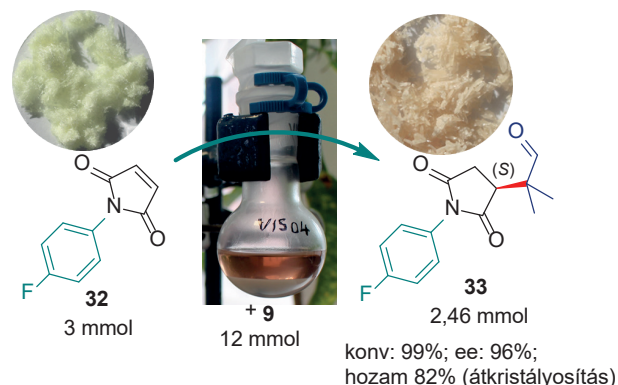
be rakódik le bentonit esetén, azonban a reakciókat nagy valószínűséggel a felületen adszorbeált királis anyag katalizálja, amit az Al_2O_3 alkalmazásával elért eredmények is alátámasztottak. A szerkezetvizsgálatok eredményei alapján arra következtettünk, hogy az aminosav-lerakódások a királis szerves vegyület utánpótlási forrásaiként működnek. A felületen adszorbeált aminosav énamint képez, amely kötést alakít ki az aktivált maleimiddel a felületen kialakuló átmeneti állapon keresztül (10. ábra).²²



10. Ábra. Az L-fenilalanin bentonitra történő adszorpciójával kapott katalizátorral előállított termékek és a hibrid anyag felületén lejátszódó folyamatok szemléltetése

2.6. Királis szukcinimid-származékok nagyobb léptékben történő előállítása a kifejlesztett katalitikus rendszerekben

Az általunk kifejlesztett katalitikus rendszerek alkalmazhatóságát teszteltük nagyobb anyagmennyiségekkel. Az előállított (S,S)-3 katalizátor számos oldatfázisú méretnövelt reakcióban mutatott nagy aktivitást és közel optikailag tiszta terméket eredményezett (ee >99%). Ugyanakkor a bentonit és L-Phe alkalmazásával *in situ* előállított heterogén hibrid katalizátorral grammos mennyiségekben sikerült szukcinimid-származékokat előállítani és akár egy átkristályosítással tisztítani (33) (11. ábra). Mindkét katalitikus rendszer használata lehetővé tette a Michael-termékek kinyerését nagy mennyiségben a kis anyagmennyiségek használatával végzett sorozatmérésekkel megegyező hatásokkal. Munkánk eredményeként sikerült gyakorlatban alkalmazható, zöld, környezetbarát és gazdaságos katalitikus rendszereket kifejleszteni optikailag tiszta szukcinimidek hatékony előállítására.^{19,22}



11. Ábra. Méretnövelt reakció eredménye bentonitra adszorbeált L-fenilalanin katalizátor használatával

3. Kísérleti rész

A mérések kivitelezése 0,3 millimólos mennyiségekkel történt, üvegreaktorokban, mágneses kevertetéssel, szobahőmérsékleten vagy megfelelő hőmérsékletre állított olajfürdőbe merítve. A heterogén katalizátorokkal végzett reakciók egy részét rázógép használatával végeztük a részecskék töredezettségének elkerülése érdekében. A közegben oldódó katalizátorokat tartalmazó elegyekből extrakcióval nyertük ki a terméket, míg a heterogén katalizátorokat szűréssel vagy centrifugálással választottuk el a folyadékfázistól. A termékek analízise királis kapilláris kolonnával szerelt gázkromatográffal történt (GC-FID és GC-MSD). Az előállított Michael-termékeket oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással nyertük ki, melyek tisztaságát és szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiával határoztuk meg. A királis diamín-származékokkal végzett mechanizmusvizsgálatokat ESI-MS és NMR mérésekkel végeztük. A királis diaminok hordozóhoz való kovalens kötését FT-IR spektroszkópiával ellenőriztük. Az adszorpcióval előállított heterogén katalizátorok szervesanyag-tartalmát UV-

Vis spektroszkópiával határoztuk meg. A szilárd anyagok további jellemzése FT-IR spektroszkópia, Raman spektroszkópia, termogravimetria, XRD és SEM módszerekkel történt.

4. Összefoglalás

A királis optikailag tiszta szukcinimid-származékok gyógyszeripari jelentősége miatt célunk volt számos *N*-szubsztituált maleimid-származék előállítás, majd ezekből enantiomertiszta termékek szintézise aszimmetrikus katalitikus eljárásokkal. Terveink szerint az irodalomban találhatóhoz képest hatékonyabb sztereoselektív katalitikus rendszerek fejlesztése új utakat nyithat környezetkímélőbb eljárások alkalmazása felé.

Jó hozammal előállítottunk királis C_2 -szimmetrikus diamionokból bifunkciós (tio)foszforsav-amid-származékokat. Az 1,2-difeniletán-1,2-diamin tiofoszforsav-amid származéka egylépésben, jó hozammal állítható elő és kiemelkedő eredményeket, azaz közel optikailag tiszta termékeket adott izobutanal maleimid-származékokra történő aszimmetrikus Michael-addícióiban. A katalizátor alkalmazhatóságát kiterjesztettük más Michael-donorokra is, mint például más aldehidekre, ketonokra, β -ketoészterekre és egy β -diketonra. A tiofoszforsav-amid hatékony királis katalizátorának bizonyult egy α -fluor- β -ketoészter addíciójában, míg ciklusos β -ketoészterek kiváló diasztereoselektivitással adták a Michael-termékeket. Eredményeink alapján arra következtettünk, hogy a (tio)foszforsav-amid-származékokban található hidrogén-híd donor funkciós csoport hatékonyabb hidrogén-hídkötést alakít ki maleimidekkel a szulfonsav-amid-tartalmú származékokhoz képest. Ez a kölcsönhatás a sebesség növekedése mellett lehetővé tette az aktivált elektrofil kedvezőbb elrendeződését az átmeneti állapotban. Dikarbonil vegyületek addícióját tanulmányozva, NMR mérésekkel kimutattuk, hogy az énamin nukleofilítása határozza meg a C-C kötés kialakulásának sebességét. ESI-MS és NMR mérések kimutatták azt is, hogy az 1,3-dikarbonil nukleofilek reakciói is énamin-képződésen keresztül történnek. Megállapítottuk, hogy az utóbbi aszimmetrikus Michael-addíciók is hatékonyan katalizálhatók primer amin és hidrogén-híd donor csoporttal rendelkező bifunkciós organokatalizátorokkal.

A maleimidekre történő Michael-addíciók környezetbarát kivitelezésének céljára királis heterogén katalizátorokat fejlesztettünk ki. 1,2-Difeniletán-1,2-diamint szulfonsavamid-csoportokon keresztül kovalens kötéssel rögzítettünk hordozókra. FT-IR spektroszkópiával mutattuk ki a királis anyag megfelelő kötését a gyantára. Polisztirol hordozó felhasználásával kapott anyagok újrahasználható, igen aktív és enantioselektív katalizátoroknak bizonyultak. Kifejlesztettünk egy környezetbarát és gazdaságos katalitikus rendszert, amely megújuló forrásból származó oldószerek, természetes kiralitásforrások és könnyen előállítható, heterogén katalizátorok használatára épül. Aldehidek *N*-szubsztituált maleimidekre történő Michael-

addíciójában szerves-szerves hibrid anyagokat használtunk katalizátorként, melyeket primer aminosavak szerves oxidok felületére történő adszorpciójával kaptunk. A legjobb eredményeket L-fenilalaninnal értük el, amely teljes átalakulást és kiemelkedő (akár 99%-os) enantiomer felesleget adott. Több szerves anyagot alkalmaztunk sikeresen hordozóként, mint például oxidokat vagy réteges kationcserélő agyagokat. A katalitikus rendszer alkalmazását kibővítettük számos *N*-szubsztituált maleimid és aldehid reakciójára. A heterogén királis hibrid katalizátorok többször felhasználhatók. Kimutattuk, hogy az aminosav felületi kristályokként vagy a rétegek közötti térbe rakódik le, azonban a reakciókat a felületen monomolekuláris rétegeként adszorbeált királis vegyületek katalizálják, és a fent említett aminosav lerakódások a királis szerves vegyület utánpótlásának forrásaiként működnek. A kifejlesztett katalitikus rendszerben több királis szukcinimid-származékot grammos léptékben is előállítottunk.

Összefoglalva, munkánk során sikereket értünk el számos aszimmetrikus katalitikus rendszer fejlesztésében, amelyek alkalmasak gyógyszeripari intermediereként használható királis szukcinimidek kinyerésére nagy optikai tisztaságban. Reményeink szerint eredményeink segíthetnek más, optikailag tiszta finomvegyszer előállítását célzó, fenntartható és környezetbarát eljárás kifejlesztésében.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA K138871) és a Nemzeti Erőforrás Minisztérium (NTP-NFTŐ-19 és 20391-3/2018/FEKUSTRAT) pályázatai támogatták.

Hivatkozások

1. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Third Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, **2010**.
2. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Akiyama, T.; Ojima, I., Eds.; Fourth Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, **2022**.
3. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis, Catalysts, Reactions, and Applications*; Dalko, P. I., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2013**.
4. *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*; Córdova, A., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2010**.
5. *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions: A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E., Eds.; RSC Publ., RSC Catalysis Series No. 5, Cambridge, **2010**.
6. Yoakim, C.; Goudreau, N.; McGibbon, G. A.; O'Meara, J.; White, P. W.; Ogilvie, W. W. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3427–3444. <https://doi.org/10.1002/hlca.200390287>
7. Ahmad, S.; Mahnashi, M. H.; Alyami, B. A.; Alqahtani, Y. S.; Ullah, F.; Ayaz, M.; Tariq, M.; Sadiq, A.; Rashid, U. *Drug Des. Dev. Ther.* **2021**, *15*, 1299–1313. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S292826>
8. Chauchan, P.; Kaur, J.; Chimni, S. S. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 328–346. <https://doi.org/10.1002/asia.201200684>

9. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, A.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966–4970. <https://doi.org/10.1002/anie.200600370>
10. Zhao, G.-L.; Xu, Y.; Sundén, H.; Eriksson, L.; Sayah, M.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 734–735. <https://doi.org/10.1039/B614962F>
11. Yu, F.; Sun, X.; Jin, Z.; Wen, S.; Liang, X.; Xe, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4589–4591. <https://doi.org/10.1039/c0cc00774a>
12. Yu, F.; Jin, Z.; Huang, H.; Ye, T.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4767–4774. <https://doi.org/10.1039/c0ob00154f>
13. Grünenfelder, C. E.; Kisunzu, J. K.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8571–8574. <https://doi.org/10.1002/anie.201602230>
14. Nugent, T. C.; Sadiq, A.; Bibi, A.; Heine, T.; Zeonjuk, L. L.; Vankova, N.; Bassil, B. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4088–4098. <https://doi.org/10.1002/chem.201103005>
15. Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2406–2409. <https://doi.org/10.1021/ol4008662>
16. Szöllösi, Gy. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 389–422. <https://doi.org/10.1039/C7CY01671A>
17. Szöllösi, Gy.; Gombkötő, D.; Mogyorós, A. Zs.; Fülöp, F. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1992–2004. <https://doi.org/10.1002/adsc.201701627>
18. Landeros, J. M.; Cruz-Hernández, C.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5117–5126. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100877>
19. Kozma, V.; Fülöp, F.; Szöllösi, Gy. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2444–2458. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000335>
20. Kozma, V.; Szöllösi, Gy. *Mol. Catal.* **2022**, *518*, 112089. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2021.112089>
21. Szöllösi, Gy.; Kozma, V. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4362–4368. <https://doi.org/10.1002/cctc.201800919>
22. Kozma, V.; Szöllösi, Gy. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 4709–4726. <https://doi.org/10.1039/D2CY00545J>

Application of new catalytic systems in asymmetric Michael additions to maleimides

Asymmetric catalytic processes are convenient methods for preparing optically pure chiral compounds. Due to the pharmaceutical importance of chiral succinimides, we aimed to prepare a number of *N*-substituted maleimide derivatives and to use them in the synthesis of these chiral building blocks by asymmetric catalytic Michael additions. We planned the development of novel efficient catalytic systems, focusing also on the sustainability and environmental impact of the processes.

We have synthesized bifunctional mono-(thio)phosphoric amide derivatives from optically pure C_2 -symmetric diamines in good yields. A thiophosphoric amide derivative of 1,2-diphenylethane-1,2-diamine was prepared in one step and gave excellent results, *i.e.* near optically pure products, in Michael additions of isobutyraldehyde to maleimide derivatives. These results surpassed those obtained by the sulfonic acid amides of the same chiral diamines. We have extended the applicability of the catalyst to other Michael donors such as other aldehydes, ketones, β -ketoesters and a β -diketone. Reactions of ketones and maleimides required the addition of water and acids to accelerate the formation of the enamine intermediate. Under such conditions the corresponding chiral adducts could be obtained in good yields and high enantioselectivity. The results obtained also showed that the thiophosphoric amide was a very efficient organocatalyst for the addition of an α -fluoro- β -ketoester to maleimides, moreover, cyclic β -ketoesters also gave Michael adducts with excellent diastereoselectivities and similarly high enantioselectivities. Based on our results, it was concluded that the hydrogen donor functional group in (thio)phosphoric amide derivatives forms a weaker hydrogen bond with maleimides compared to sulfonic amide derivatives, which provides a more efficient interaction, resulting in higher conversions with thiophosphoramides, compared to the corresponding sulfonamides. In addition to the increase in rate, this interaction allows a more favourable arrangement of the activated electrophile in the transition state, leading to higher enantioselectivities as well. These additions are known to take place via an enamine intermediate, the formation and the transformation of this have been confirmed by ESI-MS measurements. We have shown by NMR measurements that the nucleophilicity of the enamine formed with dicarbonyl compounds determines the rate of C-C bond formation, well-illustrated by the relative

amount of adducts bound to the catalyst determined by ESI-MS studies. Thus, ESI-MS and NMR measurements showed that the reactions of 1,3-dicarbonyl nucleophiles also occur via enamine formation. An important observation of our studies was that the latter asymmetric Michael additions could be efficiently catalysed by bifunctional organocatalysts bearing a primary amine and a hydrogen-bond donor group, which has not been reported previously in reactions of *N*-substituted maleimide acceptors.

We have also developed novel heterogeneous catalytic systems for the environmentally friendly Michael additions to maleimides. Optically pure 1,2-diphenylethane-1,2-diamine was attached to organic or inorganic supports through sulfonamide hydrogen-bond donor groups by covalent bonding. FT-IR spectroscopy was used to evidence bonding of the chiral material to resins. The performance and reusability of the resulting heterogeneous chiral catalysts were investigated in the reaction of isobutyraldehyde with *N*-benzyl- and *N*-phenyl-maleimide. The chiral solids obtained using polystyrene supports were found to be highly active and enantioselective heterogeneous catalysts, approaching the results obtained with soluble sulfonamide organocatalysts. The heterogeneous catalysts were reusable providing high (up to 97%) enantiomer excesses upon reuse. These chiral solids were the first heterogeneous diamine-type bifunctional enantioselective catalysts used in the asymmetric addition of aldehydes to maleimides.

For the same purpose, we also aimed at developing an environmentally friendly and economical catalytic system based on the use of solvents from renewable sources, natural chiral compounds and easily obtainable heterogeneous catalysts. To this end, we have investigated the asymmetric Michael addition of aldehydes to *N*-substituted maleimides catalysed by inorganic-organic hybrid materials obtained by adsorption of primary amino acids on the surface of various inorganic oxides. Several amino acids afforded efficient chiral catalysts, the best results were obtained with natural L-phenylalanine, which gave complete conversion and outstanding (up to 99%) enantiomeric excesses. Interestingly, we could use successfully a wide variety of inorganic materials as supports, such as oxides or layered cation-exchanger clays. The scope of the catalytic system was extended to the reaction of a large number of *N*-substituted maleimides and aldehydes. Our

studies have shown that these heterogeneous chiral hybrid materials are efficiently reusable. In addition to adsorption experiments followed by UV-Vis spectroscopy, the chiral solids were investigated by thermogravimetry, XRD, FT-IR and Raman spectroscopy, and SEM. We have shown that the amino acid is deposited as surface crystallites or in the interlayer space of the solid, however, the chiral compounds adsorbed as monolayer on the surface catalyze the reactions, and the aforementioned deposits are a continuous source of chiral organic compound supply. The synthetic value of the developed catalytic system was demonstrated by the

preparation of several chiral succinimide derivatives at gram-scale, which could be purified by simple crystallization.

In summary, our work has led to successful development of a number of asymmetric catalytic systems that have enabled the production of chiral succinimides of high optical purities, which can be used as valuable pharmaceutical intermediates. In addition, the results obtained may help the development of other efficient processes for the production of diverse, high-value added optically pure chemicals.