



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

TDK dolgozat

Önszerveződő nanohordozós organokatalizátorok újfajta előállítására és alkalmazására aszimmetrikus reakciókban

2015

Készítette: Baranyi Bernadett
Gyógyszervegyész-mérnök MSc

Témavezető: Dr. Marosi György
Egyetemi tanár

Konzulens: Sóti Péter Lajos
Doktorjelölt

Dr. Nobuyuki Mase
Egyetemi tanár



Köszönetnyilvánítás

Tudományos diákköri munkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék Gyógyszer-, Környezet- és Biztonságtechnológiai Kutatócsoportjában, illetve nyári gyakorlat keretében a japán Shizuoka Egyetem Alkalmazott Kémia és Biomérnöki Tanszékén végeztem.

Köszönöm témavezetőimnek, Dr. Marosi Györgynek és Dr. Nobuyuki Masenak, hogy hozzájárultak ahhoz, hogy Japánban is kémiai tapasztalatot szerezzek. Köszönöm a fogadó professzorom vendégszeretetét és hasznos, építő jellegű kritikáit, amelyek jelentős mértékben hozzájárultak szakmai fejlődésemhez.

A legnagyobb köszönet konzulensemet, Sóti Pétert illeti, aki végtelen türelemmel és állandó instrukciókkal, jó tanácsokkal segített és támogatott kutatómunkám során. Folyamatos figyelemmel kísérte laboratóriumi munkámat és segítette felkészülésemet az angol nyelven tartandó prezentációkra.

Köszönettel tartozom hallgató társaimnak is a műszeres analitikai mérések során nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm szüleimnek és családomnak, hogy anyagilag lehetővé tették külföldi szakmai gyakorlatom elvégzését, és amiért tanulmányaim során mindenben támogatnak.

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	2
1. Bevezetés.....	4
2. Szakirodalmi áttekintés	5
2.1. Homogén és heterogén katalízis	5
2.2. Aszimmetrikus katalízis	7
2.2.1. Átmenetifém komplexek.....	8
2.2.2. Fázistranszfer katalizátorok.....	10
2.2.3. Organokatalizátorok	11
2.3. Immobilizált organokatalizátorok.....	16
2.3.1. L-prolin alapú hordozós organokatalizátorok	16
2.3.2. Nanohordozón rögzített organokatalizátorok.....	21
2.4. Szakirodalomból levont következtetések	25
3. Kísérleti eredmények és értékelésük	26
3.1. Katalizátorok előállítása	26
3.1.1. L-prolin alapú organokatalizátor szintézise.....	26
3.1.2. L-prolinol alapú organokatalizátor szintézise	28
3.2. Katalizátorok jellemzése.....	29
3.2.1. Önszerveződő katalizátor reakciókörülményeinek vizsgálata	29
3.2.2. Katalizátor-tartalom meghatározása	30
3.2.3. Katalizátor részecskék méretének meghatározása.....	31
3.2.4. Organokatalizátor kolloid tulajdonságainak vizsgálata.....	33
3.2.5. Organokatalizátor szerkezetének meghatározása.....	35
3.3. Organokatalizátor alkalmazása aszimmetrikus reakciókban	36
3.4. Organokatalizátor visszaforgatása	41
3.5. Hordozós és rögzítetlen organokatalizátorok összehasonlítása.....	43
4. Kísérleti rész.....	48
4.1. Vizsgálati módszerek.....	48
4.2. Saját kísérletek.....	50
5. Összefoglalás.....	58
6. Irodalomjegyzék.....	60

1. Bevezetés

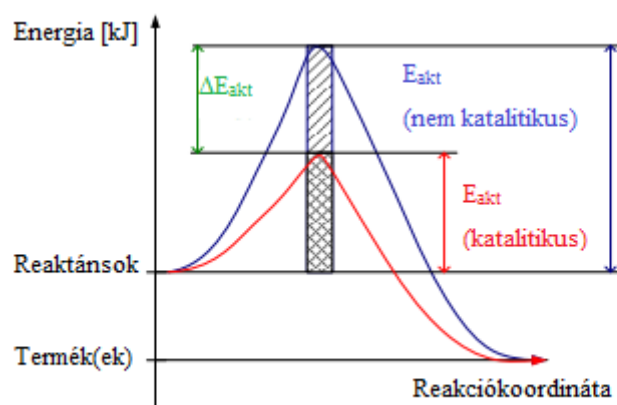
A szintetikus szerves kémia jelentős mértékben hozzájárult a 20. század technológiai fejlődéséhez. A vegyipar termékei – gyógyszerek, növényvédőszer, műanyagok, kozmetikumok, stb. – nélkül elképzelhetetlen lenne mai modern társadalmunk. A nagymértékű fejlődésnek azonban árnyoldalai is vannak, amelyek közül kiemelkedik a környezetszennyezés. Emiatt az elmúlt évtizedekben a Föld fejlettebb országaiban egy környezettudatos – úgynevezett zöld kémiai – szemlélet alakult ki, amely mára a szerves vegyipari tevékenységet teljesen áthatja. Ennek értelmében egyre inkább előtérbe kerültek a katalitikus reakciók, melyek révén jelentősen csökkenthető a keletkező hulladékok és melléktermékek mennyisége, valamint az egyes folyamatok idő-, költség- és energiaigénye. A környezetbarát kémia szempontrendszerét a vegyipar minden területén alkalmazni kell, de a hatóságok ezen felül további követelményeket is megfogalmaztak a forgalomba hozandó kozmetikumokkal, élelmiszerekkel, gyógyszerhatóanyagokkal és gyógyszerkészítményekkel, növény- és állatvédő szerekkel szemben. A hatóanyagjelölt molekulák térbeli szerkezetének vizsgálata például a hatvan évvel ezelőtti tragikus Contergan ügy óta került különösen előtérbe. A hatóságok megkövetelik az izomerek szétválasztását, valamint külön-külön vizsgálni kell azok biológiai hatását, toxicitását, metabolizmusát. Ennek értelmében, ha az egyik sztereoiszomer káros mellékhatást hordoz, akkor csak a másik izomert szabad forgalomba hozni enantiomertiszta formában [1]. A tiszta optikai izomerek előállítására lehetőséget teremtenek az aszimmetrikus reakciók, melyek egyik megvalósítási módja szelektív katalizátorok alkalmazása [2]. Az aszimmetrikus katalízis fontosságának felismerése *William Knowles*, *Ryoji Noyori* és *Barry Sharpless* nevéhez fűződik, akik elismerésként 2001-ben megosztott kémiai Nobel-díjat kaptak „a királisan katalizált hidrogénezési, valamint oxidációs reakciók tanulmányozásáért” [3]. Napjainkban e tudományterület egyik legintenzívebben fejlődő ága az aszimmetrikus organokatalízis, amely a 2000-es években vált jelentőssé *Benjamin List* és *Carlos F. Barbas* úttörő munkássága nyomán [4].

Az elmúlt 15 évben az organokatalizátorok segítségével számos aszimmetrikus vegyületet állítottak elő, felkeltve az ipar szakembereinek érdeklődését is, viszont a katalizátorok visszanyerése, ill. újrafelhasználása számos kihívást, tudományos kérdést és feladatot jelent. Ennek értelmében munkám célja – a környezetbarát kémiai elvekkel összhangban – hordozós organokatalizátorok újfajta, az eddigiektől jóval egyszerűbb és hatékonyabb szintézisének kidolgozása volt, valamint az így előállított királis katalizátorok alkalmazhatóságának vizsgálata aszimmetrikus reakciókban.

2. Szakirodalmi áttekintés

2.1. Homogén és heterogén katalízis

A zöld kémia irányelveinek megfelelően törekedni kell az ipar számos területén a katalitikus módszerek alkalmazására a jobb környezetvédelem, valamint a kevesebb hulladék és melléktermék keletkezése érdekében. Az ipari szintézisek több mint 75%-a, illetve valamennyi biológiai és biokémiai átalakulás katalizátor jelenlétében megy végbe [5]. Megfelelő katalizátorok alkalmazásával csökkenthető a reakció aktiválási entalpiája, aminek következtében kevesebb energia befektetésére van szükség, valamint – az alacsonyabb reakcióhőmérséklet alkalmazása miatt – szelektívebb lehet a reakció [6]. Egy katalizátor reakcióba lépve a kiindulási anyagokkal megnöveli a termék vagy a termékek kialakulásának sebességét, majd elkülönítve a terméktől vagy a termékektől visszatér eredeti állapotába. Ennek következtében a kiindulási anyagok mennyiségénél jóval kisebb mennyiségű katalizátor is elég egy reakció lejátszódásához, és a katalizátor addig marad aktív, amíg az összes kiindulási anyag át nem alakul termékké. A katalizátor nem befolyásolja a kiindulási anyagok és a termékek közötti egyensúlyi helyzetet, csupán azt a sebességet, amellyel az egyensúly beáll [7]. A katalitikus alapjelenség lényegét az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra A katalitikus és a nemkatalitikus reakciók energiaprofilja [7] (átszerkesztve)

A katalitikus diszciplína heterogén- és homogén katalitikus átalakításokra, valamint fázistranszfer katalitikus reakciókra osztható [8]. Ebben a fejezetben a kísérleti munkám szempontjából releváns homogén- és heterogén katalízisre, valamint azok összehasonlítására fókuszálok.

Míg a homogén katalízis esetében a katalizátor, a kiindulási anyagok és a termékek ugyanabban a fázisban vannak jelen, addig a heterogén katalízis során a különböző fázisban

jelenlévő, de egymással érintkező katalizátor és szubsztrát f zishat r n zajlik le a reakció [9]. Homogén katalízis esetén a katalizátor minden egyes atomja aktív centrumnak tekinthető és az aktív részecskék azonosak. A heterogén katalizátoroknak csak a felületen lévő atomjainak van katalitikus aktivitása, ezért a homogén katalizátorok egységnyi tömegre vonatkoztatott aktivitása nagyobb, mint a heterogén kataliz torok . Ezen felül homogén katalízis esetén a katalizátor molekulák nagy mozgékonyságának köszönhetően nagyobb a reakcióelegyen végbemenő katalizátor- és szubsztrát molekulák közötti ütközések s ma, mint heterogén katalízis során. A reaktánsok bármely irányból megközelíthetik a katalizátor aktív centrumait, és az egyik aktív helyen végbemenő reakció nem gátolja az azzal szomszédos helyen végbemenő reakciókat.  gy a homogén katalitikus reakciókat általában enyhébb reakciókörülmények között, kisebb hőmérsékleten és kisebb katalizátor koncentraci  mellett lehet megvalósítani, amely nem csak gazdasági, hanem környezetvédelmi szempontból is rendk iv l előnyös [5]. A homogén katalitikus átalakításokra a jó hőtranszfer és a kiváló szelektivitás is jellemző. A heterogén katalizátorok kisebb szelektivitása a felületi egyenetlenségekre vezethető vissza, továbbá reakcióik során rossz hőtranszfer valósul meg [10]. A homogén katalizátorok alkalmazása során a kiváló szelektivitás és aktivitás ellenére azonban s mos problémával kell szemben zn nk. Egyr sz t a reakcióelegytől és a terméktől nagyon nehezen választhatóak el,  gy regener l suk, visszaforgatásuk és  jrafelhasznál suk bonyolult és drága. A katalizátor-veszteségből adod  költségek rendk iv l magasak, továbbá sok esetben a katalizátor egy része szennyezőként megjelenhet a végtermékben, amely gazdasági és minőségi szempontból is gondot okoz [11]. A heterogén katalitikus átalakítások egyik legnagyobb el ny e, hogy a reakciót követően a katalizátor a reakcióelegyből egyszerű szűréssel vagy centrifugálással könnyen eltávolítható, azaz a katalizátor visszaforgatása és újrahasznosítása megoldott. A heterogén katalizátorok további el ny e, hogy folyamatos rendszerekben is alkalmazhatóak, illetve termikus stabilitásuk is jóval nagyobb, mint a homogén kataliz torok  [5], [10], [11]. Fontos különbség a két eljárás között, hogy m g homogén katalitikus átalakulások során a reagáló molekula katalizátorhoz történő diffúziója könnyen végbemegy, addig heterogén katalízis esetén a sebességmeghatározó lépés sokszor éppen a reaktánsok felülethez történő diffúziója, tehát az anyagátadás gyakran korlátozott. Ezen felül a homogén katalízis mechanizmusa pontosan ismert és jól definiált, a heterogén katalitikus reakciók pontos mechanizmusának feltárása azonban intenzív kutatást igényel [11].

A homogén katalitikus átalakítások során gyakran g z halmazállapotú reagens(ek) reagál(nak) folyadék halmazállapotú szubsztrátummal oly módon, hogy a katalizátor aktív

formája oldott állapotban van. Alkalmazásukra tipikus példa a hidrogénezés vagy a hidroformilezés, amikor például átmeneti fémek (Pt, Pd, Rh, stb.) P(III)-ligandokkal alkotott komplexei a katalizátorok. A heterogén katalitikus átalakítások jóval szélesebb körben alkalmazhatóak, leginkább gőz–gáz–szilárd fázisban játszódnak le. Ide tartoznak a katalitikus oxidációk, katalitikus hidrogénezések, vagy akár a Friedel–Crafts-reakciók [8]. Jelentős ipari heterogén katalitikus eljárás például az ammónia gyártás, kénsav gyártás és az etilén Wacker-oxidációja Pd-mal aktivált V_2O_5 katalizátorral [12].

A fenti összehasonlítás alapján nem jelenthetjük ki egyértelműen, hogy melyik típusú átalakítás kedvezőbb, hiszen mindkét eljárásnak vannak előnyei és hátrányai. A homogén katalizátorok szelektivitása és aktivitása nagy, a heterogén katalizátorok viszont a reakcióelegytől könnyen elválaszthatók és regenerálhatók. A katalitikus aktivitást, szelektivitást, a zöld kémiai vonatkozásokat, az energia, idő-és költségigényeket, a várható termékminőséget és ipari alkalmazás esetén a méretnövelhetőséget mindig mérlegelni kell, s ez alapján kiválasztani a megfelelő katalitikus eljárást. Különösen kedvező megoldást jelenthet a két típusú katalízis előnyeinek ötvözése. Erre a nano mérettartományba eső szilárd részecskék, mint potenciális katalizátor-hordozók alkalmazása teremt lehetőséget. A kiváló katalitikus aktivitás és szelektivitás a nanohordozó nagy fajlagos felületének köszönhető, míg a reakcióelegyből történő eltávolítást és visszaforgatást a hordozón való rögzítés teszi lehetővé [13].

2.2. Aszimmetrikus katalízis

Számos területen döntő fontosságú szerepe van a vegyületek térbeli szerkezetének a különböző molekuláris kölcsönhatások megfelelő kialakulásában. Ez legjobban a gyógyszerhatóanyag-receptor kapcsolatokkal szemléltethető, mivel a legtöbb biológiai célpont királis. Sokszor az ilyen receptorokhoz kapcsolódó különböző térszerkezetű molekulák más-más biológiai választ idéznek elő. Lehet az egyik sztereoizomer nyugtató, míg a másik teratogén hatású [1], [14].

Ha egy anyagot tiszta enantiomer formájában szeretnének megkapni, akkor ipari környezetben a leggyakrabban a racém elegyet állítják elő, majd rezolválás útján jutnak a tiszta optikai izomerhez. Ekkor azonban a másik izomer veszteséggént jelentkezik, vagy gondoskodni kell annak további felhasználásáról, esetleg racemizáció útján a reakcióelegybe történő visszaforgatásáról. Sztereoizomerek előállítására felhasználhatjuk a természetben

enantiomertiszta formában létező és könnyen hozzáférhető vegyületeket (aminosavak, szénhidrátok, terpének, alkaloidok, stb.) is. A zöld kémia alapelveivel leginkább az aszimmetrikus szintézisek vannak összhangban, amelyek során valamilyen királis kölcsönhatást felhasználva állítunk elő akirális szubsztrátból tiszta enantiomert [15]. A királis kölcsönhatást biztosíthatja királis környezet (pl. királis oldószer), vagy valamilyen királis segédanyag. Utóbbi esetben ha segédanyagként királis katalizátort alkalmazunk, aszimmetrikus katalízisról beszélünk [16], [17]. Az aszimmetrikus katalizátorok nem csak a reakciók magas enantiomerfeleslegű termékét eredményező megvalósítását teszik lehetővé, hanem gyakran a szubsztrátok széles körében alkalmazhatóak. Az első aszimmetrikus katalitikus reakciót 1966-ban japán kutatók valósították meg [18]. Az aszimmetrikus katalizátorok több csoportját különböztethetjük meg, így beszélhetünk átmenetifém komplexekről, királis fázistranszfer katalizátorokról és organokatalizátorokról.

2.2.1. Átmenetifém komplexek

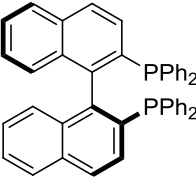
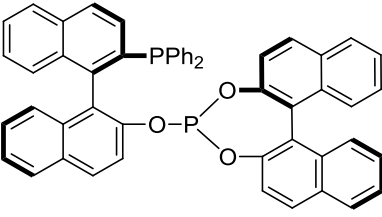
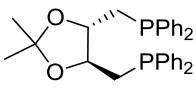
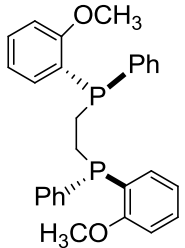
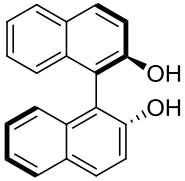
A homogén katalitikus átalakítások közé tartoznak azok az aszimmetrikus reakciók, amelyeket egy átmenetifém atom vagy ion és annak valamilyen királis szerves ligandummal alkotott komplexe katalizál [19]. A leggyakrabban alkalmazott fémek a vas, réz, nikkel, platina, palládium, mangán, titán, lantán, irídium, ródium és ruténium. A legelterjedtebb ligandumok a P(III)-ligandok, úgy mint:

- BINAP (2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil **1**),
- BINAPHOS (2-(difenilfoszfino)-1,1-binfatalén-2,2-diilfoszfit **2**),
- DIOP (2,3-*O*-izopropilidén-2,3-dihidroxi-1,4-bisz(difenilfoszfino)bután **3**),
- DIPAMP (bisz[(2-metoxifenil)fenilfoszfino]etán **4**),

valamint a diolok, mint például a BINOL ([1,1'-binaftalén]-2,2'-diol **5**) és származékai.

Az átmenetifémek a királis ligandumokkal komplexet képeznek, a reakcióelegybe beoldódnak, így homogén katalitikus átalakítások megvalósítását teszik lehetővé. Az átmenetifém komplexek által katalizált aszimmetrikus reakciók néhány alkalmazását az 1. táblázat szemlélteti.

1. táblázat Átmenetifém komplex katalizátorok alkalmazása aszimmetrikus szintézisekben

Előállított enantiomer	Átmeneti-fém	Ligandum	Katalizált reakció	Irodalom
(-)-mentol	Rh		izomerizáció	[20]
(S)-naproxen	Ru	(S)-1	hidrogénezés	[21]
(S)-ibuprofen	Rh		hidroformilezés	[22]
L-aminosavak	Rh		hidrogénezés	[23]
L-dopa	Rh		hidrogénezés	[24]
(S)-propranolol	La		nitroaldol	[25]

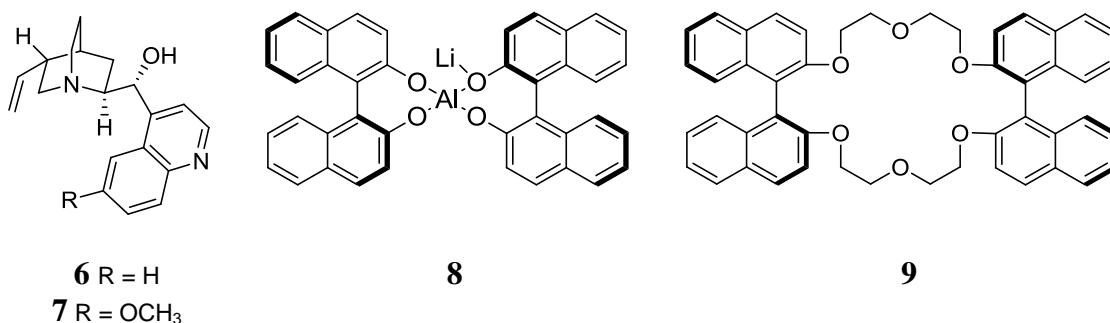
Bár az átmenetifém komplex katalizátorok széles körben elterjedtek, alkalmazásuk során számos hátránnyal szembesülünk. Érzékenyek lehetnek a levegő oxigén- és nedvességtartalmára, így reakcióik során speciális reakciókörülményeket kell biztosítanunk. Ez nem csak bonyolultabbá teszi a katalitikus átalakításokat, de megnehezíti az ipari technológia tervezését is, illetve jelentős mértékben megnöveli azok költségeit is. Az átmenetifém katalizátorok toxicitásuk miatt a zöld kémia irányelveinek sem felelnek meg. Ez

akkor is komoly veszélyt jelent, ha a katalizátor csupán nyomokban marad benne a végtermékben. Magas árak miatt alkalmazásuk gazdasági szempontból is kedvezőtlen.

2.2.2. Fázistranszfer katalizátorok

A fázistranszfer katalízis segítségével enyhe körülmények között, olcsó(bb) reagensek és oldószerek használata mellett egyszerű módszerekkel hajthatunk végre olyan reakciókat, amikor az egyik reagens szerves oldószerben nem oldódó szervesetlen vegyület [26]. A fázistranszfer katalizátorok amfipatikus jellegűek, hidrofil és lipofil tulajdonságaik révén átjárhatóságot biztosítanak az egymással nem elegyedő fázisok között többnyire folyadék-folyadék vagy folyadék-szilárd fázisú reakciókban. Egy speciális csoportjukat alkotják a királis fázistranszfer katalizátorok, amelyek képesek aszimmetrikus indukciót kifejteni olyan kétfázisú reakciókban, ahol új sztereogén centrum jön létre. Így elérhető, hogy racém termék helyett valamelyik enantiomert feleslegben tartalmazó termék, vagy csak az egyik antipód keletkezzen.

Az egyik leggyakrabban alkalmazott királis fázistranszfer katalizátor típus a cinkona alkaloidok családja. Közülük elsősorban a cinkonint, cinkonidint, kinint (**6**) és kinidint (**7**) alkalmazzák, kvaternerezett formában [27].



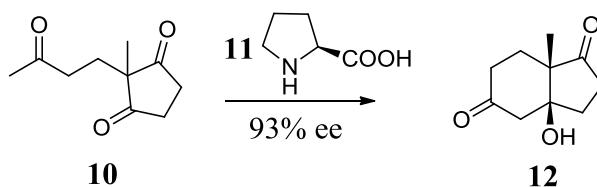
A királis fázistranszfer katalizátorok egy másik nagy csoportját képviselik az optikailag aktív amino-alkoholok. Ezek néhány képviselőjét *Soai* [28], *Bolm* [29] és *Feringa* [30] állította elő, amelyeket elsősorban Cu- és Ni-katalizált aszimmetrikus reakciókban használtak sikerrel. A királis fázistranszfer katalizátorok további képviselői az atropizomériával rendelkező 1,1'-binaftol származékok. *Shibasaki* és társai olyan vegyületeket állítottak elő, amelyekben egy központi fémion köré rendeződve helyezkedtek el a binaftil egységek. Leghatásosabbnak az (*R*)-LSB és az (*S*)-ALB (**8**) mutatkozott [31]. Enantioszelektív reakciók megvalósítására gyakran alkalmaznak fázistranszfer katalizátorként királis koronaétereket. *Cram* és

munkatársai számoltak be az első királis makrociklus, az (*S,S*)-bisz(binaftil)-22-korona-6 (**9**) előállításáról és királis megkülönböztető képességéről [32]. Egyetemünk Szerves Kémia és Technológia Tanszékén szintén sikeresen állítottak elő királis koronaétereket, amelyeket fázistranszfer körülmények között aszimmetrikus reakciókban magas enantioszelektivitás mellett alkalmaztak [33], [34], [35].

Bár a királis fázistranszfer katalizátorok segítségével magas enantioszelektivitással valósíthatók meg aszimmetrikus átalakítások, előállításuk sok esetben hosszú és bonyolult szintézislépéseket igényel, ami a katalizátor árát és így a katalitikus reakció költségeit jelentős mértékben megnöveli. Továbbá alkalmazásukat követően a reakcióelegyből való eltávolításuk és visszaforgatásuk a legtöbb esetben nem valósítható meg.

2.2.3. Organokatalizátorok

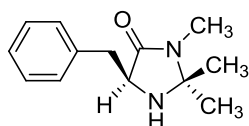
Az organokatalízis olyan újszerű megközelítés a szerves kémiában, amely fématomokat nem tartalmazó, kisméretű szerves molekulákat alkalmaz katalizátorként [36]. Ezek speciális csoportját képviselik a királis organokatalizátorok, amelyek alkalmazása enantioszelektív átalakításokat tesz lehetővé. Bár már a múlt században is jelentek meg publikációk királis szerves molekulák által katalizált reakciókról (Hajós-Parrish-reakció), csak az 1990-es végétől beszélhetünk önálló tudományterületről.



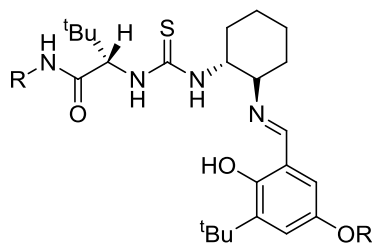
2. ábra L-prolin (**11**) által katalizált Hajós-Parrish-reakció [37]

Shi [38], *Denmark* [39], *Yang* [40] és munkatársaik alkének enantioszelektív epoxidációját királis keton típusú organokatalizátorok segítségével valósították meg. *Jacobsen* [41] és *Corey* [42] elsőként alkalmaztak hidrogénhidas aktiválás elvén működő organokatalitikus átalakításokat aszimmetrikus Strecker-reakciókban. A diszciplína fejlődésében igazi áttörést az enamin [4] és imínium [43] katalízis felfedezése jelentett. Bebizonyították, hogy a Hajós-Parrish-reakció mechanizmusa kiterjeszhető és széles körben alkalmazható különböző szerves kémiai átalakításokban, valamint hogy az enzimekhez hasonló módon fejtik ki katalitikus hatásukat a különböző típusú organokatalizátorok.

Az előbb említett L-prolinon kívül a királis organokatalizátorok csoportjába tartoznak az L-prolin származékok, a cinkona alapú vegyületek, a kinin és kininszármazékok, az oxazolidinon (**13**) típusú vegyületek, a tiokarbamid alapú királis katalizátorok (**14**), a di-, tri- és oligopeptidek, valamint a D-fruktóz származékok.



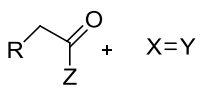
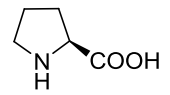
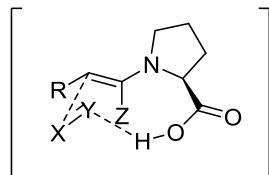

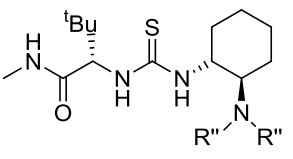
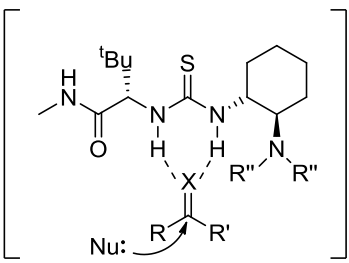
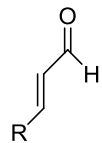
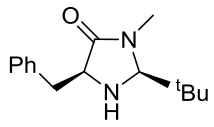
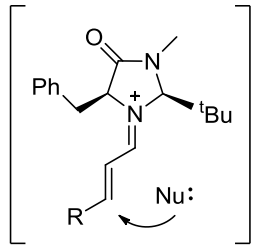
13



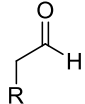
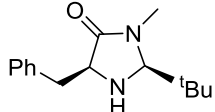
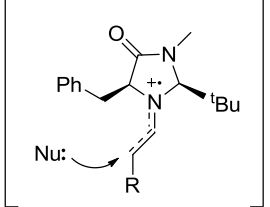
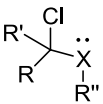
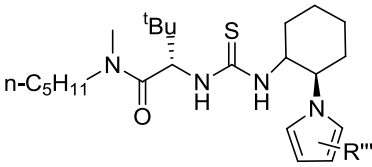
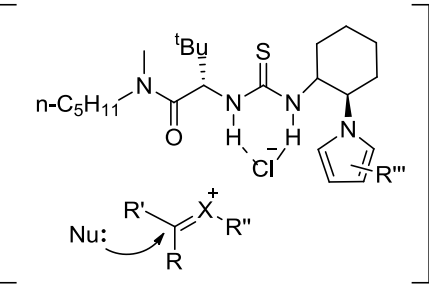
14

Az organokatalitikus rendszereket a katalizátor és szubsztrát kölcsönhatása alapján a kovalens és nemkovalens katalízis körébe sorolhatjuk. A kovalens aktiválás során a katalizátor a szubsztráttal kovalens kötést alakít ki, így befolyásolva a kiindulási vegyület reaktivitását a frontális molekulapályák (HOMO, LUMO, SOMO) energiájának megváltoztatása által. Ezek alapján beszélhetünk enamín, imínium és SOMO katalízisről. A nemkovalens intermedieren keresztül aktiváló organokatalitikus eljárások közé tartoznak a hidrogénhidas és ellenionos aktiválás elvén működő átalakítások. Az organokatalizátorok általános aktiválási módjait és azok aszimmetrikus reakciókban történő alkalmazását a 2. táblázat szemlélteti.

2. táblázat Az organokatalizátorok által katalizált reakciók és aktiválási módok [44]

Szubsztrát	Katalizátor	Aktiválás módja*	Katalizált reakciók	Alkalmazás
<p><i>Enamin katalízis</i></p>  <p>R= lánc vagy gyűrű X= C, N, O, S Y= általánosan C Z= alkil, H</p>	 <p>11</p>	<p>HOMO aktiválás</p> 	<p>aldol reakció, intramolekuláris α-alkilezés, Mannich-reakció, Michael- addíció, α-aminálás, α-oxidálás, α-halogénezés, α-szulfonálás</p>	[37]
<p><i>Hidrogénhidas katalízis</i></p>  <p>X= O, NR R, R', R''= alkil, aril</p>	 <p>15</p>	<p>LUMO aktiválás</p> 	<p>Strecker-reakció, Mannich-reakció, Biginelli-reakció, Pictet-Spengler-reakció, reduktív aminálás</p>	[41], [42]
<p><i>Iminium katalízis</i></p>  <p>R= alkil, aril</p>	 <p>16</p>	<p>LUMO aktiválás</p> 	<p>Friedel-Crafts-reakció, Diels- Alder-reakció, Mukaiyama- Michael reakció, ciklopropanálás, epoxidáció, konjugált aminálás</p>	[45]

2. táblázat Az organokatalizátorok által katalizált reakciók és aktiválási módok [44] (folytatás)

Szubsztrát	Katalizátor	Aktiválás módja*	Katalizált reakciók	Alkalmazás
<p><i>SOMO katalízis</i></p>  <p>R= alkil, aril</p>	 <p>16</p>	<p>SOMO aktiválás</p> 	<p>α-allilezés, α-vinilezés, α-heteroarilezés, α-enolálás</p>	[46]
<p><i>Ellenion katalízis</i></p>  <p>X= O, NR R, R', R'', R'''= alkil, aril</p>	 <p>17</p>	<p>LUMO aktiválás</p> 	<p>Pictet-Spengler-reakció, oxokarbénium addíció</p>	[47]

*: HOMO aktiválás esetén a legmagasabb energiájú betöltött molekulapálya (*highest occupied molecular orbital, HOMO*) energiája nő, LUMO aktiválás során a legalacsonyabb energiájú betöltetlen molekulapálya (*lowest occupied molecular orbital, LUMO*) energiája csökken, így növelve a kiindulási vegyület reaktivitását. SOMO aktiváláskor nagyon reaktív gyök intermedier keletkezik az egyszeresen betöltött molekulapálynak köszönhetően (*singly occupied molecular orbital, SOMO*).

Enamin katalízis során az amino csoportot tartalmazó katalizátor (pl. L-prolin) jellemzően keton típusú szubsztráttal enamin intermediert hoz létre. Az enamin HOMO energiája nő a kiindulási állapothoz képest, tehát az intermedier képződése HOMO aktiválással jár. Az aktivált vegyület azonnal kölcsönhatásba lép egy elektrofil reakció partnerrel hidrogén hidas kötésen keresztül, vagy elektrosztatikus vonzás révén. Enamin katalízissel elsősorban α -szubsztituált karbonil vegyületeket állítanak elő enantioszelektív módon.

Hidrogénhidas katalíziskor a legerősebb másodlagos kötőerő, a molekulák között létrejövő hidrogénhid szervezi a reakció átmeneti állapotát, amely kötéstípus egyúttal biztosítja a királis információ átadását is. *Jacobsen* [41] és *Corey* [42] egymástól függetlenül, egy időben állapította meg, hogy aszimmetrikus Strecker-reakciókban jól definiált hidrogénhidas kölcsönhatás révén aktiválódik az imin elektrofil szubsztrát, amely a LUMO energiacsökkenésének köszönhető. Később ezt az aktiválási módot több reakció típusra is kiterjesztették, általánosították.

Az imínium katalízis volt az első tudatosan megtervezett organokatalitikus aktiválási mód, amely általános stratégiaként szolgál aszimmetrikus, sőt akár dominó reakciókban is. Ebben az esetben egy királis szekunder amin és egy α,β -telítetlen oxovegyület kondenzációs reakcióba lép és imíniumiont képez. Az intermedier képződése során az oxovegyület LUMO energiaszintje csökken, ezáltal fokozódik a reaktivitása nukleofilekkel szemben.

MacMillan és kutatócsoportja 2007-ben számolt be egy új organokatalitikus aktiválási módról [48], amely során az eddigi eljárások továbbfejlesztéseként gyökös aktiválást valósítottak meg. Az aktiváláshoz királis szekunder amin katalizátort használtak, így először imíniumion képződött, ami enaminná alakult, melyet enyhe oxidálószerrel oxidáltak és a keletkezett reaktív gyökkation reagált a „gyökkedvelő” reagenssel. Ezt az eljárást SOMO aktiválásnak nevezzük és segítségével például aldehideket lehet enantioszelektív módon α -pozícióban alkilezni.

Ellenion katalíziskor tiokarbamid típusú királis katalizátort alkalmaznak, amely erős komplexet tud képezni halogenid ionokkal. Elektrosztatikus vonzó kölcsönhatás alakul ki a katalizátor és a halogént tartalmazó szubsztrát között, majd a katalizátor ionizálja a szubsztrát gyenge szén-klór kötését, így kialakítva az átmeneti ionpárt. A királis ionos komplex lehetővé teszi, hogy a nukleofil reakciópartner meghatározott irányból, enantioszelektív módon közelítse meg a szubsztrátot. Az ellenion katalízis során LUMO aktiválás valósul meg.

Az organokatalizátorok széleskörű felhasználása elsősorban annak köszönhető, hogy nagy részük a természetben enantiomertiszta formában megtalálható és mindkét antipód

könnyen hozzáférhető. Stabilitak, a levegő oxigén- és nedvességtartalmára nem érzékenyek, ezért a reakciók során egyszerűen és biztonságosan használhatóak, illetve nem igényelnek speciális reakciókörülményeket. Előállításuk a rövid és viszonylag egyszerű szintézislépéseknek köszönhetően olcsó, így nem csupán laboratóriumi, hanem ipari körülmények között is gazdaságosan alkalmazhatóak abban az esetben, ha visszaforgatásuk és újrafelhasználásuk megoldható. Nem toxikusak, a zöld kémia igényeit is kielégítve környezetbarát aszimmetrikus szintézisek megvalósítását teszik lehetővé [44].

2.3. Immobilizált organokatalizátorok

2.3.1. L-prolin alapú hordozós organokatalizátorok

Az organokatalizátorok egyik csoportját a természetben is megtalálható – már említett – L-prolin (**11**) és L-prolin származékok alkotják. Nagy katalitikus aktivitásuknak és szelektivitásuknak köszönhetően gyakran használják őket szén-szén kötések kialakítására alkalmas aszimmetrikus reakciókban, mint például Michael-addícióban, Mannich-, Diels-Alder-reakcióban és a kísérleti munkám szempontjából is releváns aldol reakcióban.

List és társai acetone és aldehidek aldol reakcióját 30 mol% **11** organokatalizátor jelenlétében, DMSO oldószerben tanulmányozták [49]. A kutatócsoport az aminosav katalitikus hatását többkomponensű Mannich-reakciókban is vizsgálta. Aceton, aromás/alifás aldehidek, valamint *p*-anizidin reakcióját jellemzően 12 órás reakcióidővel, 90% fölötti enantiomerfelesleggel valósították meg. Az aszimmetrikus átalakításokhoz 35 mol% **11** katalizátort használtak [50]. Az első magas enantioszelektivitású organokatalitikus Diels-Alder-cikloaddíció megvalósítása *MacMillan* és kutatócsoportja nevéhez fűződik. Ciklopentadién és α , β -telítetlen aldehidek reakcióját metanol-víz oldószerkeletben 10 mol% L-prolin-metilészter segítségével valósították meg [43]. Triketonok ciklizációját 47 mol% L-prolin és sav kokatalizátor jelenlétében Hajós-Parrisch-Eder-Sauer-Wiechert-reakcióval hajtották végre, s az így nyert aldol termékeket szteroidok szintézisében hasznosították [51]. Az első prolin katalizált aszimmetrikus Robinson-annuláció (egymást követő intermolekuláris Michael-addíció és intramolekuláris aldol reakció) *Swaminathan* és munkatársai nevéhez fűződik, akik a reakció során 100 mol% aminosav katalizátort használtak [52].

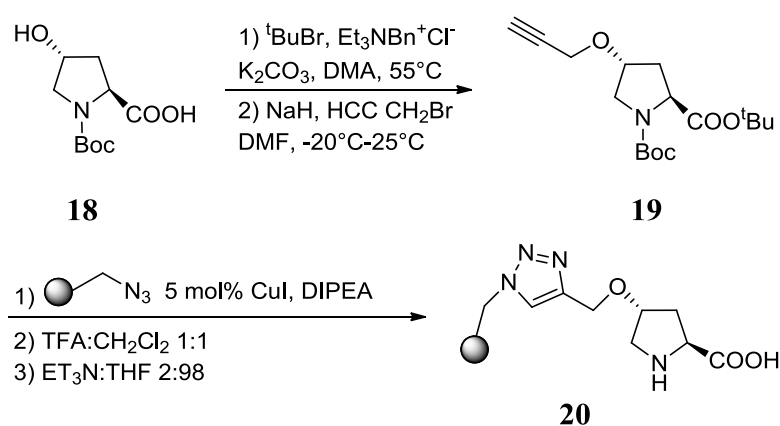
A fenti példák jól szemléltetik, hogy az L-prolint sok esetben nagy, jellemzően 30 mol% mennyiségben kell alkalmazni a megfelelő katalitikus aktivitás és szelektivitás eléréséhez. Ezért a gazdaságos katalitikus folyamat fenntartásához gondoskodnunk kell a **11**

aminosav visszaforgatásáról. Ennek megfelelően a közelmúltban számos publikáció jelent meg immobilizált L-prolin típusú organokatalizátorok szintéziséről és aszimmetrikus reakciókban történő felhasználásáról. Az aminosav visszanyerés lehetőségei a következő pontokban foglalhatók össze [53]:

- Kovalens rögzítés során az L-prolint kovalens kötással kapcsolják pl. polietilén-glikolhoz [54], dendrimerekhez [55], polisztirolhoz [56] vagy MCM-41 mezopórusos szilika [57] hordozóhoz.
- Nem kovalens kötással történő rögzítés esetén az aminosav adszorbeálódik a hordozó (pl. ionos folyadékkal módosított SiO_2 [58]) felületén, beoldódik (pl. polielektrolit [59]) vagy komplexálódik (pl. β -ciklodextrin [60]) abban, esetleg elektrosztatikus vonzó kölcsönhatás révén kapcsolódik hozzá (pl. többszörös ionréteget tartalmazó hordozók [61]).
- A harmadik megközelítés szerint kétfázisú rendszer jön létre, amely során a **11** aminosavat illetve származékát ionos folyadékban oldják és a terméket vele nem elegyedő oldószerrel extrahálják [62].

Eleinte az L-prolin katalizátor visszanyerése érdekében a reakciókat kloroform oldószerben hajtották végre (mivel az aminosavat egyáltalán nem oldja, így a katalizátor egy egyszerű szűréssel eltávolítható volt a reakcióelegyből), melynek kapcsán felmerült az organokatalizátor rögzítése szilika gélen. Azonban mindkét esetben drasztikus enantioszelektivitás csökkenést (63%, ill. 53%) tapasztaltak [63], illetve a kloroform oldószer használata zöld kémiai szempontból sem előnyös.

Font és munkatársai polisztirol hordozós L-prolin alapú katalizátort (**20**) állítottak elő és alkalmazták aszimmetrikus aldol reakciókban [64]. Az organokatalizátor előállításának módját a 3. ábra szemlélteti.

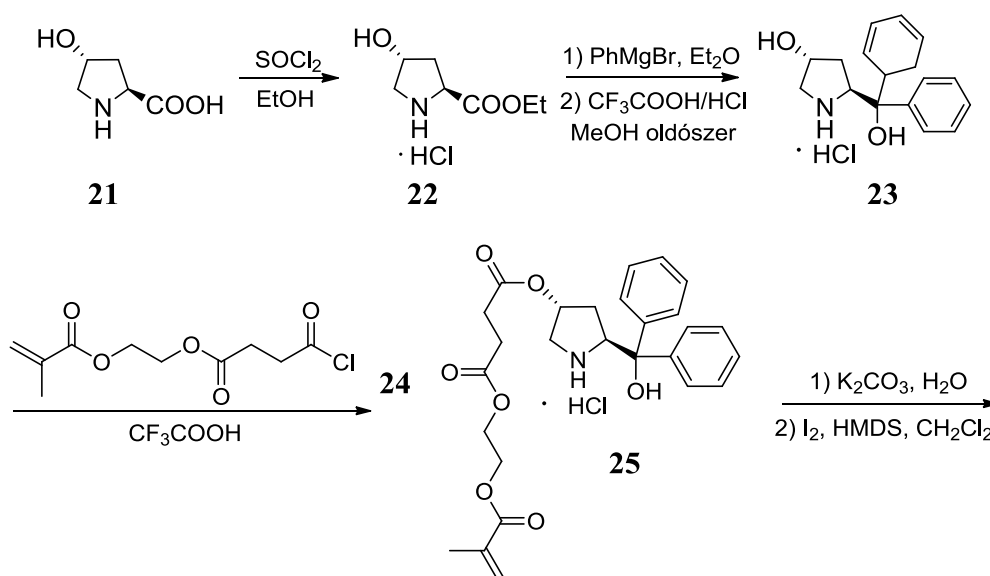


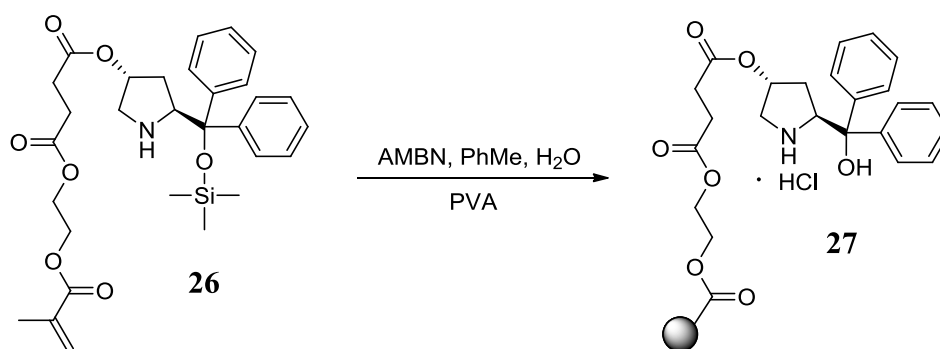
3. ábra Polisztirol hordozós L-prolin származék előállítása [64]

Első lépésben terc-butoxi-karbonil (Boc) védőcsoporttal ellátott *transz*-4-hidroxi-L-prolin (**18**) karboxil csoportját terc-butyl-bromiddal észteresítették, majd a nátrium-hidrides deprotonálást követően a szekunder hidroxil-csoportot propargil-bromiddal alkilezték. Az *O*-alkilezési lépést követően réz(I)-jodid és N,N-diizopropil-etil-amin (DIPEA) jelenlétében a **19** vegyület és az azid csoporttal funkcionizált polisztirol, „klikk” reakciójával állították elő az immobilizált katalizátort. A szintézis utolsó lépésében a két védőcsoportot (^tBu, Boc) savas hidrolízissel távolították el. A **20** katalizátor előállítása során a védőcsoportok bevitele és eltávolítása atomhatékonyság szempontjából rendkívül kedvezőtlen, továbbá a szintézis során számos bonyolult kémiai lépést alkalmaztak.

A **20** organokatalizátor jelenlétében benzaldehid és ciklohexanon aldol reakcióját 18 órás reakcióidő mellett különböző oldószerekben vizsgálva kiváló diasztereo-és enantioszelektivitást értek el 26%-os termeléssel. Dimetil-formamid oldószerben sikerült 90%-ra növelni a kitermelést a reakcióidő változtatása nélkül, de a hordozós katalizátor elveszítette szelektivitását (*anti/szin*=50/50). A vizsgált aldol reakciót csak további, 10 mol% vízdoldható dimetil-polietilén-glikol segédanyaggal, 60 órás reakcióidő mellett sikerült kielégítő termeléssel végrehajtani.

Kristensen és munkatársai szintén foglalkoztak immobilizált L-prolin származékok előállításával [65]. A polimer hordozós, úgynevezett Jørgensen-Hayashi-féle organokatalizátor szintézisét a 4. ábra szemlélteti.

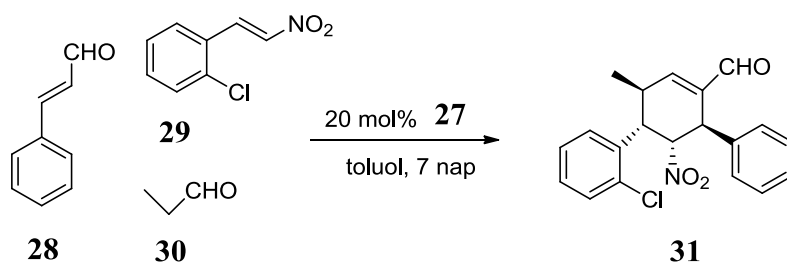




4. ábra Polimer hordozós Jørgensen-Hayashi-organokatalizátor előállítása [65]

A szintézis során a *transz*-4-hidroxi-L-prolinból (**21**) először tionil-klorid hatására savklorid képződik, majd a savklorid etanollal reagálva **22** etilészterré alakul. Fenil-magnézium-bromid hozzáadásával Grignard-reakcióban a **23** difenil szubsztituált *transz*-4-hidroxi-L-prolinol sója keletkezik, amit trifluor-ecetsavban feloldva, majd a **24** savszármazékkal reagáltatva juthatunk a **25** molekulához. Kálium-karbonát vizes oldatának hozzáadására felszabadul a szabad bázis, majd jód és hexametil-diszilazán (HMDS) reagensek hatására a **26** trimetilszilil (TMS) éter keletkezik. 2,2'-azobisz(2-metilbutironitril) (AMBN), metil-metakrilát, etilén-glikol-dimetil-akrilát és **26** toluolos oldatát poli(vinil-alkohol) vizes oldatához adva polimerizációs reakció megy végbe a **27** katalizátort eredményezve.

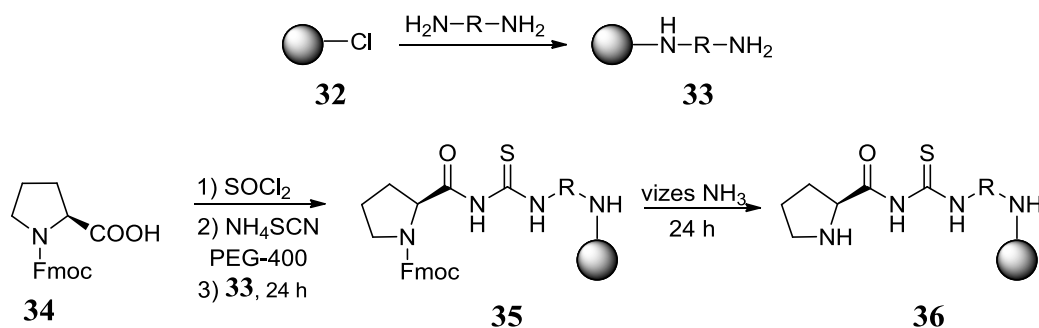
*Kristensen*ék az előállított **27** organokatalizátort úgynevezett Enders-organokaszád reakcióban tanulmányozták, melyet az 5. ábra szemléltet.



5. ábra Jørgensen-Hayashi-típusú organokatalizátor alkalmazása Enders-reakcióban [65]

A **31** gyűrűs terméket toluol oldószerben 99%-os enantioszelektivitással sikerült előállítani a **27** katalizátor jelenlétében. Bár a Jørgensen-Hayashi-féle hordozós organokatalizátorral hatékonyan lehet aszimmetrikus átalakításokat megvalósítani, a katalizátor szintézise rendkívül hosszadalmas, sok lépést és sok alapanyagot igénylő. Ezen felül a szintézis során a **27** vegyület ~100 μm átmérőjű polimergyöngyök formájában állítható elő, amely ipari alkalmazás esetén kedvezőtlen, hiszen a szemcsék aprózódása a katalizátor visszaforgathatóságát rontja.

Li és munkatársai Merrifield-gyantán (polisztirol-divinilbenzol gyanta) rögzített L-prolin alapú organokatalizátorokat állítottak elő és aszimmetrikus aldol reakciókban alkalmazták [66]. A kereskedelmi forgalomban is kapható **32** Merrifield-gyantát különböző szénláncú diaminnal reagáltatva funkcionális hordozóhoz jutottak (**33**). Ezzel párhuzamosan az L-prolin aminosav aminos csoportját fluorenil-metoxi-karbonil (Fmoc) csoporttal védték (**34**), amelyből tionil-klorid hozzáadásával savklorid keletkezett. Ezt követően polietilén-glikol jelenlétében ammónium-tiocianát és **33** reakciójával kapták a **35** katalizátor prekuzort. A védőcsoportot vizes ammónia oldat hozzáadásával távolították el, így jutva a **36** organokatalizátorhoz. A Merrifield-gyanta hordozós L-prolin származék szintézisét a 6. ábra szemlélteti.



6. ábra Merrifield-gyantán immobilizált organokatalizátor szintézise [66]

Ciklohexanon és *p*-nitrobenzaldehyd aldol reakcióját 2 mol% **36** organokatalizátor jelenlétében tanulmányozták. Az oldószertől és az R csoport szénatomszámától függően az átalakulás jó, 60-84%-os termeléssel eredményezte a várt aldol terméket. A rögzítés következtében azonban a diasztereo-és enantioszelektivitás a hordozó nélküli esethez képest jelentősen csökkent (szin/anti=53/47, ee 53%), a reakcióidő pedig 6-8 napra nőtt.

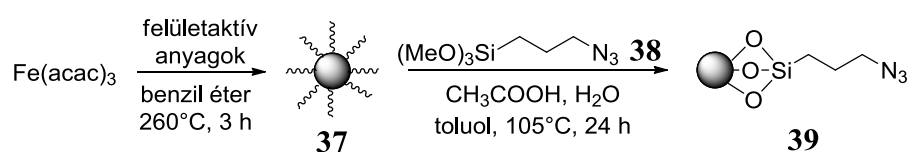
Az említett irodalmi példákön kívül számos kutató foglalkozik organokatalizátorok rögzítésével, mivel a reakcióelegyből történő eltávolítás és visszaforgatás kiváló és leggyakrabban alkalmazott módja a vegyület rögzítése kovalens kötéssel valamilyen hordozón. Ekkor azonban a rendszer heterogénné válik és az általam már korábban ismertetett heterogén katalízis hátrányaival szembesülünk: a katalizátor aktivitása és szelektivitása drasztikusan lecsökken a hordozó nélküli (homogén) esethez képest, valamint irreálisan hosszú reakcióidő szükséges az átalakítások végrehajtásához. Erre megoldást jelenthet nanohordozós katalizátorok alkalmazása, amelyek a homogén és heterogén katalízis előnyeit ötvözik [13]. A továbbiakban a kísérleti munkámhoz szorosan kapcsolódó nanohordozós

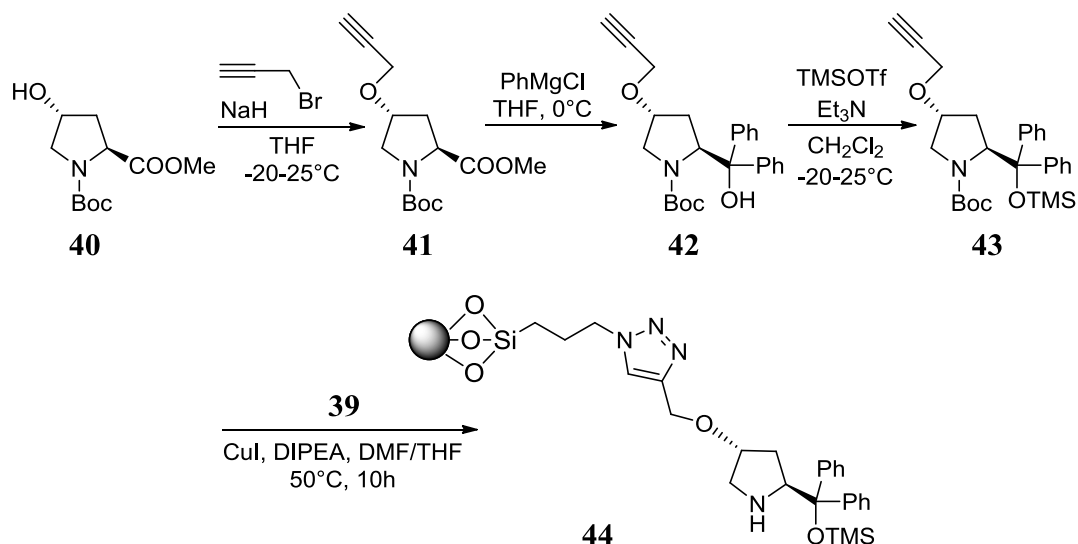
organokatalizátorok előállítási lehetőségeire és aszimmetrikus átalakításokban történő felhasználására fókuszálok.

2.3.2. Nanohordozón rögzített organokatalizátorok

A nanotechnológia térhódítása lehetővé tette a nano mérettartományba eső szilárd részecskék előállítását, amelyek megfelelő megfontolásokkal potenciális katalizátor-hordozók lehetnek. A szakirodalomban számos nanorészecske-előállítási módszerre találhatunk példát, amelyek közül néhány alkalmas lehet akár stabil, robusztus hordozós organokatalizátor létrehozására is. Az utóbbi időben a nanohordozós katalizátorok előállítása és különböző felhasználási lehetőségei azért kerültek a kutatások középpontjába, mert alkalmazásuk során pszeudohomogén rendszert létrehozva mind a homogén, mind a heterogén katalízis előnyei érvényesíthetők [13]. A kiváló katalitikus aktivitás és szelektivitás a nanohordozó nagy fajlagos felületének köszönhető, míg a reakcióelegyből történő eltávolítást és visszaforgatást a hordozó és a katalitikusan aktív vegyület között létrehozott kovalens kötés teszi lehetővé.

A Jørgensen-Hayashi-féle *O*-TMS-diarilprolinol katalizátort mágneses nanorészecske hordozón *Riente* és munkatársai rögzítették elsőként [67]. Vas-acetil-acetonát hőbontásával Fe_3O_4 mágneses nanorészecskék keletkeztek (**37**), amelyek stabilizálását felületaktív anyagok hozzáadásával oldották meg. Ezt követően a **38** trimetoxi-szilán származék hozzáadása a **39** nanorészecskék keletkezését eredményezte. Ezzel párhuzamosan a rögzítendő organokatalizátor (**43**) előállítását három lépésben valósították meg. Boc védőcsoportot tartalmazó hidroxil-L-prolin-metilészter (**40**) hidroxil csoportját nátrium-hidriddel deprotonálták és propargil-bromiddal alkilezték, amely a **41** intermediert eredményezte. Ezt egy fenil-magnézium-kloriddal végrehajtott Grignard-reakció követte, amely során a difenil szubsztituált **42** keletkezett. Végül trimetilszilil-trifluor-metánszulfonáttal (TMSOTf) eltávolították a Boc védőcsoportot és kialakították a TMS étert (**43**). A vegyület rögzítése és a triazol gyűrű kialakítása CuI és *N,N*-diizopropil-etil-amin (DIPEA) hatására ment végbe, a **44** mágneses nanorészecske-hordozós organokatalizátort eredményezve. A Jørgensen-Hayashi-katalizátor szintézisét és Fe_3O_4 nanohordozón való rögzítését a 7. ábra szemlélteti.





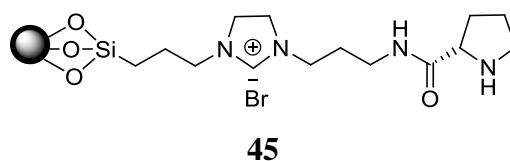
7. ábra Jørgensen-Hayashi-katalizátor szintézise és rögzítése Fe_3O_4 nanohordozón [67]

A *Riente*-csoport propanal és nitroolefinek Michael-addícióját 10 mol% **44** jelenlétében 85%-os termeléssel és kiváló szelektivitással valósította meg. A katalizátort a reakcióelegyből egy egyszerű mágnes segítségével távolították el. A **44** organokatalizátor visszaforgatását követően azonban jelentős aktivitás csökkenést tapasztaltak: három katalitikus ciklus után a termelés 57%-ra csökkent. Nem tapasztalták a nanorészecskék aggregálódását, így a katalizátor aktivitás csökkenését a labilis szililéter csoport hidrolízisével magyarázták. További hátránynak tekinthető, hogy a katalizátor szintézise túl hosszú, sok lépést igénylő, amely gazdasági szempontból kedvezőtlen.

Wang és munkatársai paramágneses nanohordozós *O*-TMS-diarilprolinol katalizátort szintetizáltak. A héj-mag ($\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$) szerkezetű nanohordozós organokatalizátort hat lépésben állították elő és aszimmetrikus Michael-addícióban alkalmazták. A visszaforgatást követően ők is jelentős katalizátor aktivitás és szelektivitás csökkenést tapasztaltak. A termelés 80%-ról 42%-ra, az enantioszelektivitás 90%-ról 84%-ra csökkent [68].

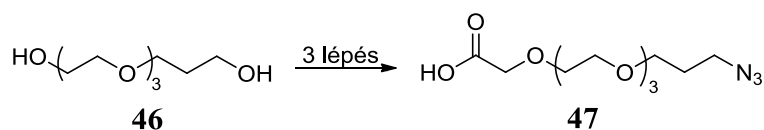
Kínai kutatók egy új típusú, ionos folyadékkal kombinált mágneses nanohordozón rögzített L-prolin katalizátort (**45**) állítottak elő [69]. A mágneses tulajdonságú Fe_3O_4 „nanomagot” SiO_2 réteggel borították, s ezen a rétegen az L-prolin aminosavat egy ionos folyadék-linker segítségével rögzítették. A Fe_3O_4 lehetővé tette a katalizátor reakcióelegyből történő eltávolítását, az ionos folyadéknak köszönhetően pedig a katalizátor vizes közegben is megőrizte aktivitását. Aromás aldehidek és gyűrűs ketonok aldol reakcióját 10 mol% **45** organokatalizátor jelenlétében jellemzően 75%-os kitermeléssel és kiváló szelektivitással valósították meg. A visszaforgatás során csupán kis mértékben tapasztalták a katalizátor

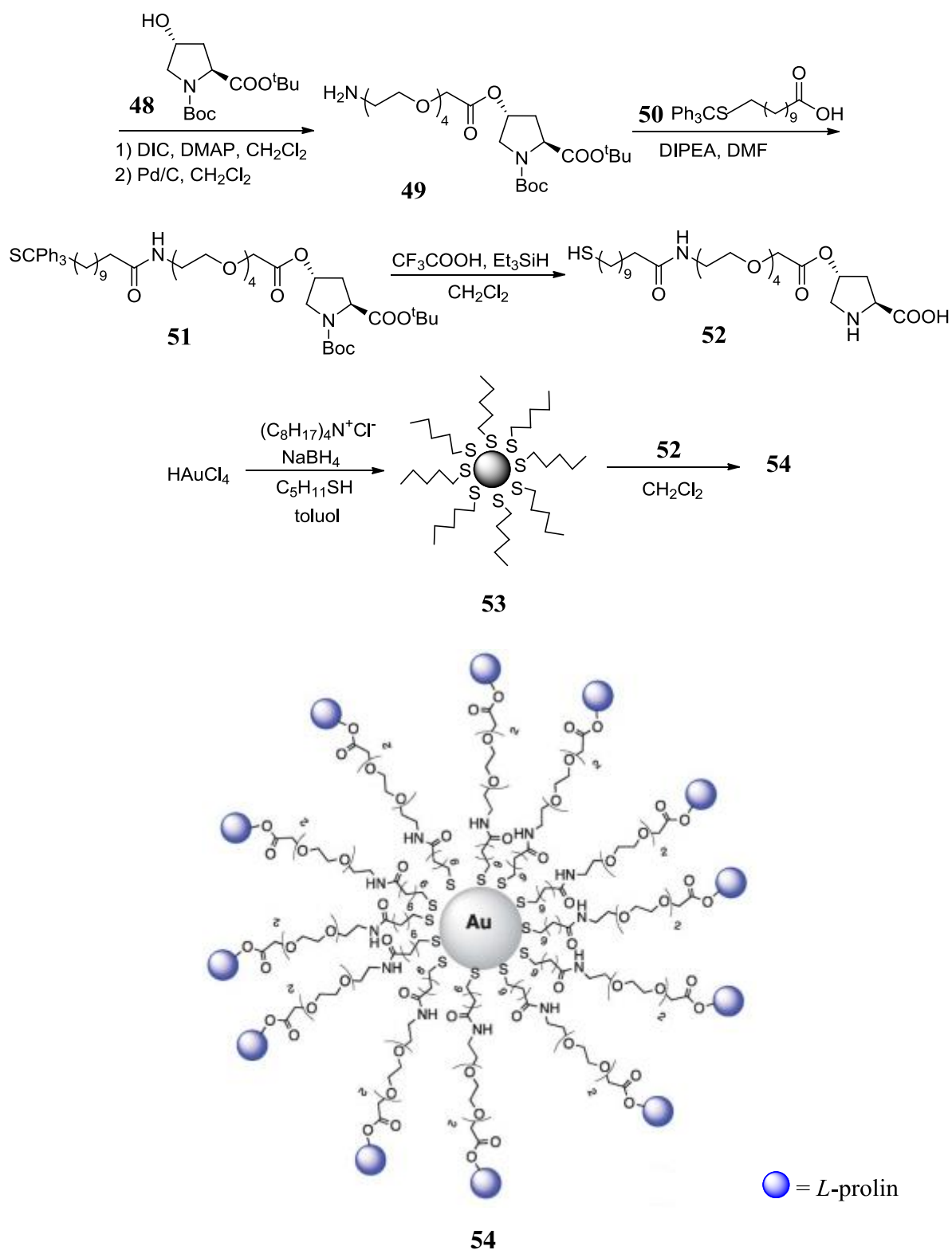
aktivitás csökkenését. Az organokatalizátor szintézise során azonban ezúttal is problémát jelentett a Boc védőcsoport alkalmazása és eltávolítása, valamint a hosszú szintézisút.



Az organokatalízis területén nem csak a mágneses- és ionos folyadékkal kombinált mágneses-, hanem az arany nanohordozók alkalmazására is találunk néhány példát. *Santacruz* és munkatársai valósították meg elsőként királis alkaloidok (cinkonin és cinkonin származékok) rögzítését arany nanohordozón. β -ketoészterek α -aminálása során azonban már a második katalitikus ciklusban jelentős enantioszelektivitás csökkenést tapasztaltak [70]. *Malkov* és munkatársai iminek aszimmetrikus redukcióját tanulmányozta arany nanohordozón rögzített L-valin származék jelenlétében. A katalizátor visszaforgatása során *Santacruz*ékhoz hasonlóan ők is a szelektivitás csökkenéséről számoltak be [71].

Az L-prolin aminosav rögzítését arany nanohordozón elsőként *Khlar* és kutatócsoportja valósította meg 2013-ban [72]. Az organokatalizátor szintézise során **46** tetraetilénglikolból három lépésben egy bifunkciós azid vegyületet (**47**) állítottak elő, amellyel a kétszeresen védett *transz*-4-hidroxi-L-prolin (**48**) szekunder hidroxil csoportját észterezték. Ezt egy Pd/C katalizátor jelenlétében elvégzett redukciós lépés követte, amely a **49** amint eredményezte. Tritil védőcsoporttal ellátott merkaptoundekánsav (**50**) hozzáadásával az **51** amid intermedier keletkezett. Ezt követően trifluor-ecetsavas hidrolízissel távolították el a Boc és ^tBu védőcsoportot, a linkerrel ellátott **52** L-prolin származékot eredményezve. Ezzel párhuzamosan az úgynevezett Brust-Schiffrin-módszerrel [73], [74], [75], [76] pentán-tioláttal stabilizált arany nanorészecskéket (**53**) állítottak elő: hidrogén-tetrakloro-aurát redukcióját nátrium-borohidriddel valósították meg tetraoktil-ammónium-klorid fázistranszfer katalizátor és 1-pentántiol jelenlétében. Végül a stabilizált **53** nanorészecskét az **52** aminosav származékkal reagáltatva megkapták az **54** arany nanorészecske hordozós L-prolin alapú organokatalizátort. A szintézist a 8. ábra szemlélteti.





8. ábra Arany nanorészecske hordozós L-prolin organokatalizátor előállítása [72]

Az **54** katalizátort *p*-nitrobenzaldehid és ciklohexanon aldol reakciójában vizes közegben tanulmányozták. A reakció 30 mol% és 2,5 mol% katalizátor mennyiség mellett is 24 óra alatt, kvantitatív termeléssel és kiváló szelektivitással játszódott le. Az

organokatalizátor visszaforgatása során azonban jelentősen csökkent a katalizátor aktivitása, az újbóli felhasználás során az aszimmetrikus átalakítást csupán 30%-os kitermeléssel sikerült megvalósítaniuk. Továbbá a kutatócsoport nem számolt be a reakcióelegy maradék fémtartalmának meghatározásáról, amelynek ismerete feltétlenül szükséges a környezetbarát katalitikus folyamat fenntartásához. Ezen felül az organokatalizátor szintézise rendkívül hosszú, bonyolult, sok lépést és sok alapanyagot igénylő, amely gazdasági szempontból kedvezőtlen.

2.4. Szakirodalomból levont következtetések

Az organokatalizátorok az aszimmetrikus szerves kémiai szintézisekben széleskörűen alkalmazott kismolekulás vegyületek, amelyek környezetbarát reakciókörülményt tesznek lehetővé. Egyik fő csoportjukat az L-prolin és származékai képviselik, amelyek alkalmazása során gyakran magas katalizátor/szubsztrát arány (30 mol%) szükséges, így a széleskörű elterjedés, gazdaságos és környezettudatos ipari felhasználás érdekében biztosítani kell visszaforgatásukat és újrahasznosításukat. Ez a legegyszerűbb módon a katalizátorok szilárd hordozón való rögzítésével érhető el, ekkor azonban a reakcióelegy heterogénné válik, csökkentve a katalizátor aktivitását és szelektivitását. Erre megoldást jelenthet a nanorészecske-hordozós organokatalizátorok alkalmazása, amelyek a homogén és heterogén katalízis előnyeit ötvözik. Habár nanohordozón rögzített organokatalizátorok előállítására találunk példát a szakirodalomban, a katalizátorok szintézise minden esetben bonyolult, hosszú és sok lépést igényel, jelentősen növelve az idő, költség-és energiaigényeket. A szintézisek során számos esetben védőcsoportot is alkalmaznak, amelyek használata a zöld kémiai megfontolások szerint kerülendő. A visszaforgatást követően a katalitikus aktivitás és szelektivitás csökkenéséről számoltak be, valamint egyik kutatócsoport sem határozta meg a reakcióelegy maradék fémtartalmát, amely ismerete nélkülözhetetlen a környezetbarát katalitikus ciklus fenntartásához.

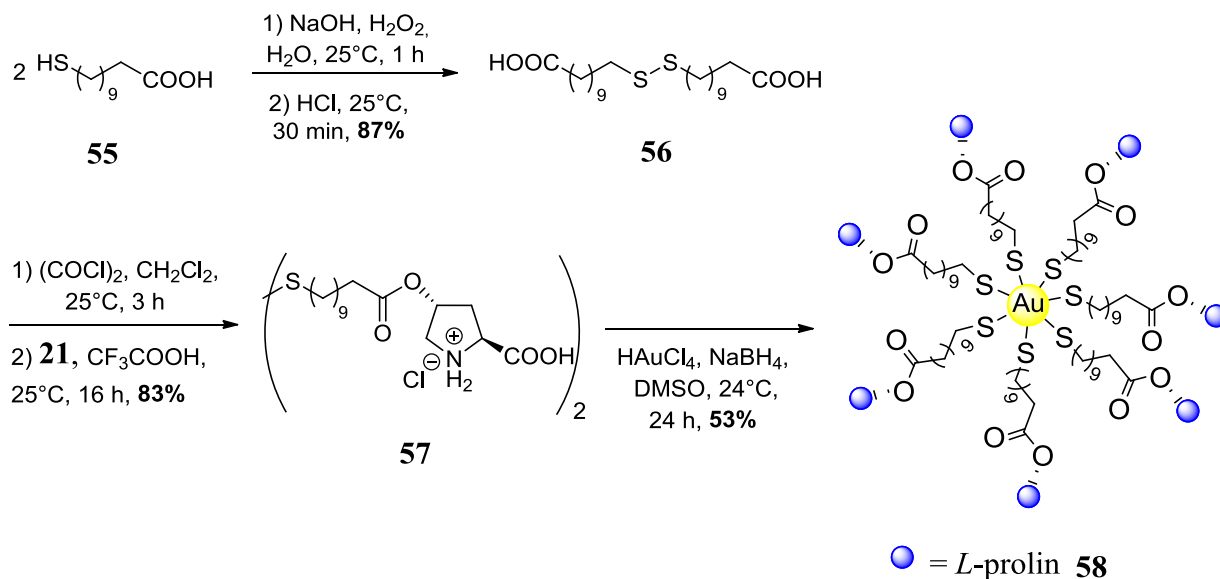
Ezek alapján munkám célja új, az eddig publikált eljárásokhoz képest jóval hatékonyabb, egyszerűbb és kevesebb reakciólépést igénylő szintézisút kidolgozása volt nanorészecske hordozós L-prolin alapú organokatalizátorok előállítására; valamint az immobilizált aminosav-származékok alkalmazhatóságának vizsgálata és tanulmányozása aszimmetrikus aldol reakciókban.

3. Kísérleti eredmények és értékelésük

3.1. Katalizátorok előállítása

3.1.1. L-prolin alapú organokatalizátor szintézise

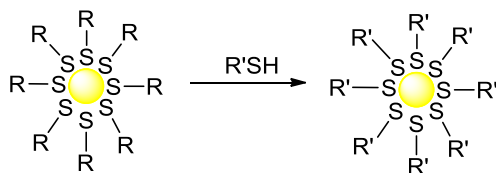
Munkám során hidroxil-L-prolin aminosavat (**21**) arany nanohordozó felületén rögzítettem. Az így kapott organokatalizátor szintézisét a 9. ábra szemlélteti.



9. ábra Arany nanohordozón rögzített L-prolin organokatalizátor szintézise

A szintézis első lépése során a 11-mercaptoundekánsavat (**55**) nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával tiolát-, illetve a karbonsav nátrium sójának keletkezése közben feloldottam. Az elegyhez csepegtetett tömény hidrogén-peroxid oldat reaktív gyökké oxidálta a tiolát aniont és két molekulagyök találkozásával létrejövő diszulfid híd az **56** vegyület nátrium sóját eredményezte. Az **56** dikarbonsavat sósav hozzáadásával szabadítottam fel sójából, s fehér csapadékként nyertem ki. A második lépésben az **56** dikarbonsavat oxalil-kloriddal *in situ* savkloriddá alakítottam. A reaktív savkloridot tisztítás nélkül használtam fel a *transz*-4-hidroxi-L-prolin (**21**) szekunder hidroxil csoportjának nukleofil addíciós-eliminációs reakcióban történő acilezésére. A reakció során keletkező HCl a célvegyület aminocsoportjával sósavas sót (**57**) képzett. Ebben a speciális acilezési lépésben a trifluor-ecetsav több funkciót is betöltött: oldószerként szolgált, savas közeget biztosítva megakadályozta a **21** aminosav karboxil csoportjának deprotonálódását, valamint az acilezési reakció során protonálta a **21** aminocsoportját, biztosítva a kemoszelektív *O*-acilezést és

megakadályozva az *N*-acilezett melléktermék keletkezését. A katalizátor-szintézis utolsó lépése során az úgynevezett egyfázisú Brust-Schiffrin-módszert [74], [77] módosítva alkalmaztam. A hagyományos eljárás szerint arany nanorészecskék előállítása során HAuCl₄-hoz tiol funkciós szerves vegyületet adnak, amely az oldatban lévő Au(III) ionokat Au(I) ionná redukálja [Au(I)-SR]_{n+} összegképletű vegyületet eredményezve. Ezt követően NaBH₄ hozzáadásával az Au(I) ionokat tovább redukálják Au(0)-vá, miközben tiolát védőréteggel stabilizált Au(0) nanorészecskék keletkeznek. A módszer hátránya, hogy sok esetben az [Au(I)-SR]_{n+} polimer stabil és nem redukálódik teljes mértékben Au(0)-vá [77], habár a redukció mértéke a R-SH/Au aránnyal befolyásolható. A stabilizált nanorészecskék előállítását követően egy rendkívül hosszú, akár több napos reakcióban a stabilizálásra szolgáló tiolát réteget kicserélik egy előzetesen előállított, tiol funkciót is tartalmazó katalizátor ligandumra, s megkapják az arany nanohordozón rögzített organokatalizátort [72].



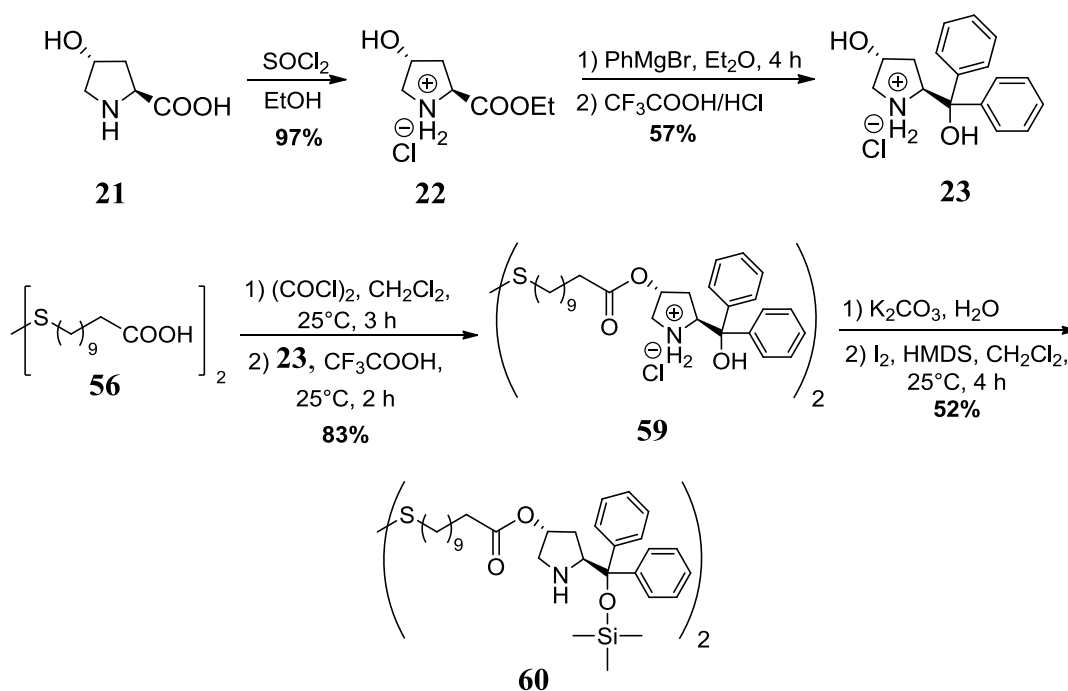
10. ábra Tiolát réteg kicserélési reakciója arany nanohordozón

A bonyolult eljárás helyett a katalizátor szintézis utolsó lépése során nem tiol vegyületet, hanem az **57** diszulfid származékot alkalmaztam, s a kulcsintermedier (**57**) és a HAuCl₄ *onepot* redukcióját nátrium-borohidrid jelenlétében valósítottam meg. Így rövidebb lett a szintézisút, illetve nem volt szükség stabilizált nanorészecskék előállítására majd azok ligandum cseréjére, hanem egyetlen lépésben, *in situ* redukcióval önszerveződő arany nanohordozós organokatalizátort (**58**) sikerült előállítani. További előnye az általam módosított Brust-Schiffrin-eljárásnak, hogy elkerülhetővé vált a nem kívánt [Au(I)-SR]_{n+} polimer képződése.

A reakciókat vékonyréteg kromatográfiával követtem nyomon. Az **53** diszulfid vegyületet olvadásponttal, az **57** katalizátor prekuzort olvadásponttal és fajlagos forgatóképességgel jellemeztem. Szerkezetüket ¹H-NMR és ¹³C-NMR spektroszkópiával azonosítottam, illetve az **57** vegyület esetében a hidroklorid só jelenlétét infravörös spektroszkópiával bizonyítottam.

3.1.2. L-prolinol alapú organokatalizátor szintézise

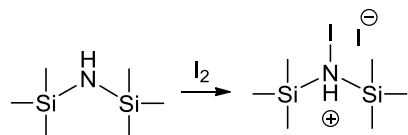
Annak érdekében, hogy az előbb ismertetett, nanohordozós prolin katalizátor előállítására szolgáló eljárást általánosíthassam és más származékokra is kiterjeszthessem, Jørgensen-Hayashi-féle *O*-TMS-diarilprolinol katalizátor szintézisét is megkíséréltem. Az előállítás menetét a 11. ábra szemlélteti.



11. ábra Jørgensen-Hayashi-féle diarilprolinol származék szintézise

A szintézis első lépéseként *transz*-4-hidroxi-L-prolin karboxil csoportját észtereztem. A karboxil csoportból tionil-klorid hozzáadásával savklorid képződött, ami etanollal reagálva **22** etil-észterre alakult, miközben a felszabaduló sósav az aminocsoporttal hidroklorid sóként képzett. Az aminosav etil-észterből fenil-magnézium-bromid hozzáadásával Grignard-reakcióban a **23** difenilsubstitált *transz*-4-hidroxi-L-prolinol sósavas sóját állítottam elő, amelyet tisztítás után használtam fel a következő reakciólépésben. A **23** vegyületet a már korábban leírt körülmények közt az **56** bifunkciós vegyület savkloridjával acileztem, így jutva a difenilprolinol-származék sósavas sójához (**59**). Végül vizes kálium-karbonát oldat hozzáadásával felszabadítottam az **59** intermediert hidroklorid sójából, majd a tercier hidroxil csoportból katalitikus mennyiségű jódot és hexametil-diszilazán (HMDS) hozzáadásával **60** trimetilszilil-étert képeztem. A szililezési reakció során a HMDS a jóddal sóként képzett, majd az aktivált ionvegyület két alkoholos hidroxil csoportot trimetilszililezett konzekutív módon. A

reakcióelegy feldozása során nátrium-tioszulfát oldattal a jódot jodiddá redukáltam, így könnyen eltávolítható volt a reakcióelegyből.



12. ábra Hexametil-diszilazán (HMDS) aktiválása jóddal

A reakciókat vékonyréteg kromatográfiával követtem nyomon. A **22** etil-észtert, **23** Grignard-vegyületet és **59** *O*-acilezett hidroklorid sóit olvadásponttal és fajlagos forgatóképességgel jellemeztem. A vegyületek szerkezetét ¹H-NMR spektroszkópiával azonosítottam. A **60** trimetilszilil-éter tisztítása jelenleg folyamatban van, így a továbbiakban az **58** katalizátorral elért eredményeket ismertetem.

3.2. Katalizátorok jellemzése

3.2.1. Önszerveződő katalizátor reakciókörülményeinek vizsgálata

Az **58** hordozós organokatalizátor szintézisének utolsó lépését többféle reakciókörülmény mellett is megvalósítottam. A reakciók során a nátrium-borohidrid adagolási sebességét változtattam és az eltérő körülmények katalizátor önszerveződésére gyakorolt hatását tanulmányoztam. Az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat Reakciókörülmények hatása nanohordozós L-prolin organokatalizátor (**58**) önszerveződésére

Katalizátor	NaBH ₄	NaBH ₄ adagolási sebessége (perc)	Katalizátor-tartalom (mmol/g) ^a	Részecske méret (nm) ^b
58a	szilárd	<1	0,50	-
58b	oldat	30	0,71	~3
58c	oldat	60	0,95	~3

^aElemanalízissel meghatározva a nitrogén atom m/m%-a alapján (ld. későbbi fejezetben).

^bTranszmissziós elektronmikroszkóppal meghatározva (ld. későbbi fejezetben).

A táblázat adatai alapján megállapítható, hogy a nátrium-borohidrid adagolási sebessége jelentős mértékben befolyásolta a nanorészecskék felületén rögzített katalizátor mennyiségét és a *onepot* redukció során lejátszódó önszerveződés folyamatát. A

reakcióelegyhez az összes NaBH_4 -et egyszerre, szilárd formában hozzáadva a katalizátor-tartalom 0,50 mmol/g-nak adódott, míg kisebb adagolási sebesség mellett 0,95 mmol/g-ig nőtt. Ez *Azcárate* megállapításával van összhangban, miszerint az önszerveződés folyamatát az oldatban lévő tiol és Au(III) koncentráció befolyásolja. Alacsony tiol/fémion arány mellett a NaBH_4 teljes mértékben képes redukálni az $[\text{Au(I)-SR}]_{n+}$ polimert, míg ha ez az arány kettőnél nagyobb, akkor nem megy végbe a polimer teljes redukciója [77]. A *onepot* redukció során a nátrium-borohidrid tiollá redukálja a diszulfid vegyületet. Lassú (30 vagy 60 perc) NaBH_4 adagolás mellett egyszerre csak kevés tiol keletkezik és koncentrációja végig alacsony marad. Így a kis tiol/Au(III) hányadosnak köszönhetően végbemegy a polimer teljes redukciója, s magas katalizátor-tartalmú Au(0) nanorészecske keletkezik. Ellenkező esetben, ha hirtelen nagy mennyiségű redukálószer kerül a reakcióelegybe, azonnal megnő a diszulfidból keletkező tiol koncentrációja, nagy tiol/Au(III) hányadost eredményezve. Ez nem kedvez a teljes redukciónak, s így az $[\text{Au(I)-SR}]_{n+}$ polimer csak részlegesen redukálódik Au(0)-vá. A redukálatlan polimer a kialakuló Au(0) nanorészecske felületén felhalmozódik, majd a hordozós katalizátor reakcióelegyének feldolgozása közben elbomlik (tömény ecetsavas kezelés). Így csökken a hordozó katalizátor-tartalma. A fentiek alapján kijelenthetjük, hogy a nátrium-borohidrid adagolási sebességének csökkentése kedvező hatással van a keletkező nanorészecskék katalizátor-tartalmára, amit 0,50 mmol/g-ról 0,95 mmol/g-ra sikerült növelni a tiol redukálószer oldatkonzentrációjának szabályozásával.

3.2.2. Katalizátor-tartalom meghatározása

A 3. táblázatban szereplő katalizátor-tartalom meghatározására elemanalízist alkalmaztam. A számítás menetét az **58c** organokatalizátor példáján ismertetem:

A mérés során ismert mennyiségű hordozós katalizátort tiszta oxigénben tökéletesen elégettem. Az égéstermékek gázanalizátorba kerültek és a készülék előzetes kalibrációja alapján meghatároztam a mintát alkotó elemek tömegszázalékos összetételét:

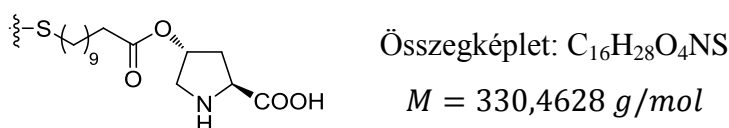
$$m(\text{hordozós katalizátor})=1,202 \text{ mg}$$

$$\text{C: } 20,81\%, \text{ H: } 2,84\%, \text{ N: } 1,33\%, \text{ S, } 3,71\%$$

A számítás során indikátor atomnak a nitrogént választottam, mivel minden egyes katalitikusan aktív helyen pontosan egy N atom található (a prolin gyűrűjében). A mintát alkotó elemek tömegszázalékos összetételéből először kiszámítottam annak nitrogén mennyiségét:

$$m(\text{N}) = 1,202 \text{ mg} \cdot 0,0133 = 0,0160 \text{ mg}$$

A nanorészecske felületén rögzített katalitikusan aktív molekula mőtömege:



Ebból kifejezhetjük tömegszázalékban a nitrogén tartalmat:

$$N(\%) = \frac{14,0067 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{330,4628 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \cdot 100 = 4,24\%$$

Ha az égés során 0,0160 mg nitrogén keletkezett, akkor

$$0,0160 \text{ mg} \longrightarrow 4,24\%$$

$$\frac{0,0160}{4,2390} \cdot 100 = 0,377 \text{ mg} \longleftarrow 100\%$$

0,377 mg katalizátor van az arany nanohordozón, ennek az anyagmennyisége:

$$\frac{0,377 \text{ mg}}{330,4628 \text{ g/mol}} = 1,14 \cdot 10^{-3} \text{ mmol}$$

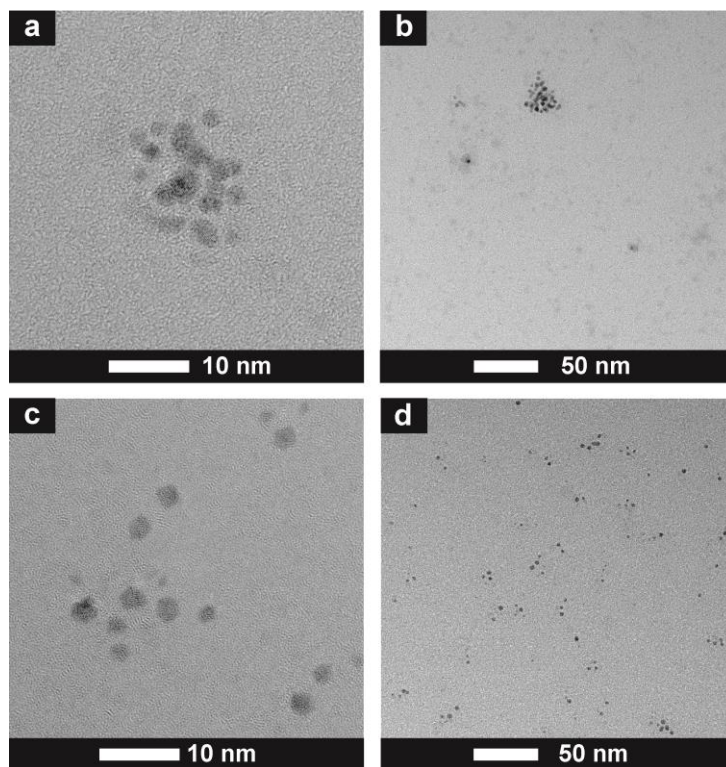
Ismerjük a bemért hordozós organokatalizátor pontos tömegét, így a katalizátor-tartalom a következőképpen számítható:

$$\frac{1,14 \cdot 10^{-3} \text{ mmol}}{1,202 \text{ mg}} = 0,95 \text{ mmol/g}$$

A fent ismertetett módon határoztam meg az **58a** és **58b** katalizátor-tartalmát is.

3.2.3. Katalizátor részecskék méretének meghatározása

A nanométeres tartományba eső szilárd részecskék méretének meghatározására különböző analitikai módszerek alkalmazhatók, leggyakrabban fényszóráson alapuló módszereket – például dinamikus fényszórás fotometriát (dynamic light scattering, DLS) –, valamint mikroszkópos technikákat – például transzmissziós elektronmikroszkópot (transmission electron microscopy, TEM), pásztázó elektronmikroszkópot (scanning electron microscopy, SEM) – használunk. A felsorolt módszerek közül az általam előállított nanohordozós katalizátor részecskék méretének meghatározására transzmissziós elektronmikroszkópot alkalmaztam. A minta előkészítés során ciklohexanon/DMSO elegyében diszpergáltam a hordozós katalizátorokat, majd ezt a kolloidot vittem fel a mikroszkóp mintatartójára. A katalizátorokról készült felvételeket a 13. ábra szemlélteti.



13. ábra Nanohordozós organokatalizátorok transzmissziós elektronmikroszkóppal készült felvételei: **58b** katalizátor (a, b), **58c** katalizátor (c, d)

A TEM felvételekről megállapítható, hogy a szférikus részecskék átmérője az **58b** és **58c** esetén is 3 nm, tehát a nanorészecskék egyedi mérete független a redukálószer adagolási sebességétől.

Továbbá az ábrán jól látható, hogy a katalizátor-tartalom (és így közvetett módon a részecskék előállítás) jelentős mértékben befolyásolta a nanohordozós organokatalizátorok diszpergálhatóságát. A leggyorsabb NaBH_4 adagolási sebességgel előállított **58a** hordozós organokatalizátort nem lehetett diszpergálni sem DMSO-ban, sem DMSO/ciklohexanon elegyben, így nem lehetett azonos körülmények között mindhárom mintáról TEM felvételt készíteni, ezért ennek a mintának a további tárgyalásától eltekintek.

A közepes (0,71 mmol/g) katalizátor-tartalmú minta (**58b**) jellemzően 15 nm átmérőjű, aggregált részecskéket tartalmazott (13. ábra a, b). A legmagasabb (0,95 mmol/g) katalizátor-tartalmú nanorészecskék (**58c**) jól diszpergálódtak, teljes mértékben egymástól szeparálva random elhelyezkedést mutatnak a TEM felvételeken (13. ábra, c, d). Vagyis a nagyobb katalizátor-tartalom kedvez a nanorészecskék diszpergálhatóságának a közegeként használt DMSO/ciklohexanon elegyben.

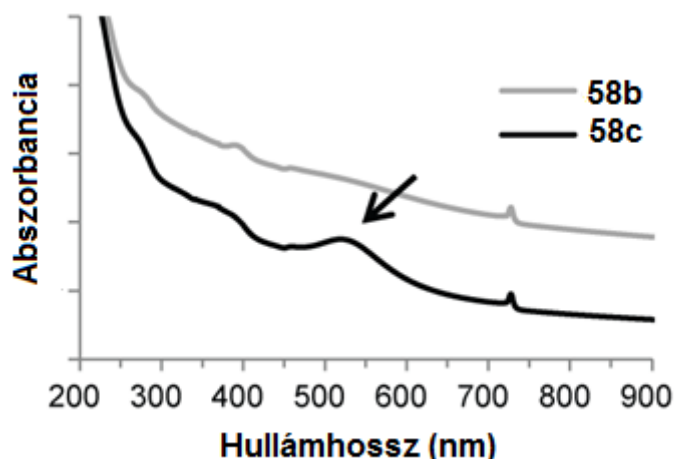
Kolloidkémiából jól ismert, hogy a nano-és mikrofázisok stabilizálásának egyik lehetséges módja makromolekulák alkalmazása, amelyek a részecskék felületén

adszorbeálódva védőkolloid hatást fejtenek ki. Az ütköző részecskék között sztérikus taszítás lép fel, mely megvédi a nanorészecskéket a koagulációtól [78]. Jelen esetben a nanorészecske felületén a hosszú szénlánccal ellátott prolin tölti be a védőkolloid hatást és hasonló módon a nagy sztérikus gátlásnak köszönhetően megakadályozza az aggregációt. Kisebb katalizátor-tartalom mellett a részecskék részleges aggregálódása figyelhető meg, ill. 0,5 mmol/g katalizátor tartalom estén sikertelen volt a diszpergálás. Mindemellett a nanokolloidok zéta potenciálja is fontos szerepet játszik azok stabilitásában. Habár DMSO oldószerben nem sikerült diszpergálnom egyik mintát sem, DMSO/ciklohexanon elegyében az **58b**-t és **58c**-t igen. Ebből arra következtethetünk, hogy a diszpergálhatóságban a ciklohexanon is szerepet játszik. A prolin aminocsoportja a korábban tárgyalt enamín ciklus intermedierjein keresztül reagál a keton karbonil csoportjával, így nem csupán a sztérikus gátlás, hanem akár elektrosztatikus taszítás (imínium kation, mint a ciklus egyik intermediere) is segítheti a jól diszpergált kolloid rendszer létrejöttét. (A nanorészecske felületi töltése a kémiai reakció során megváltozik, így változik a zéta potenciál is.) A nagyobb katalizátor-tartalom tehát nagyobb mértékben tudja befolyásolni a nanorészecske felületi potenciálját, biztosítva a stabilabb diszperziót.

Összefoglalva egyértelmű konklúzióként megállapítható, hogy a magasabb katalizátor tartalom kedvez a diszpergálhatóságnak, függetlenül attól, hogy melyik stabilizáló hatás érvényesül.

3.2.4. Organokatalizátor kolloid tulajdonságainak vizsgálata

A hordozós katalizátorok kolloidkémiai tulajdonságait UV/Vis-spektroszkópiával tanulmányoztam. Mivel metanolban sem tudtam diszpergálni az **58b** és **58c** katalizátorokat, ezért sósav dietil-éteres oldatának hozzáadásával mindkét esetben a prolin származék hidroklorid sóját képeztem (megváltoztatva a nanorészecske felületi potenciálját). A dietil-éter oldószer eltávolítását követően a visszamaradó, fekete színű nanorészecskék metanolban diszpergálhatóvá váltak. Az **58b** és **58c** organokatalizátorok UV/Vis-spektruma a 14. ábrán látható.



14. ábra Arany nanohordozós organokatalizátorok kolloid tulajdonságainak vizsgálata UV/Vis-spektroszkópiával

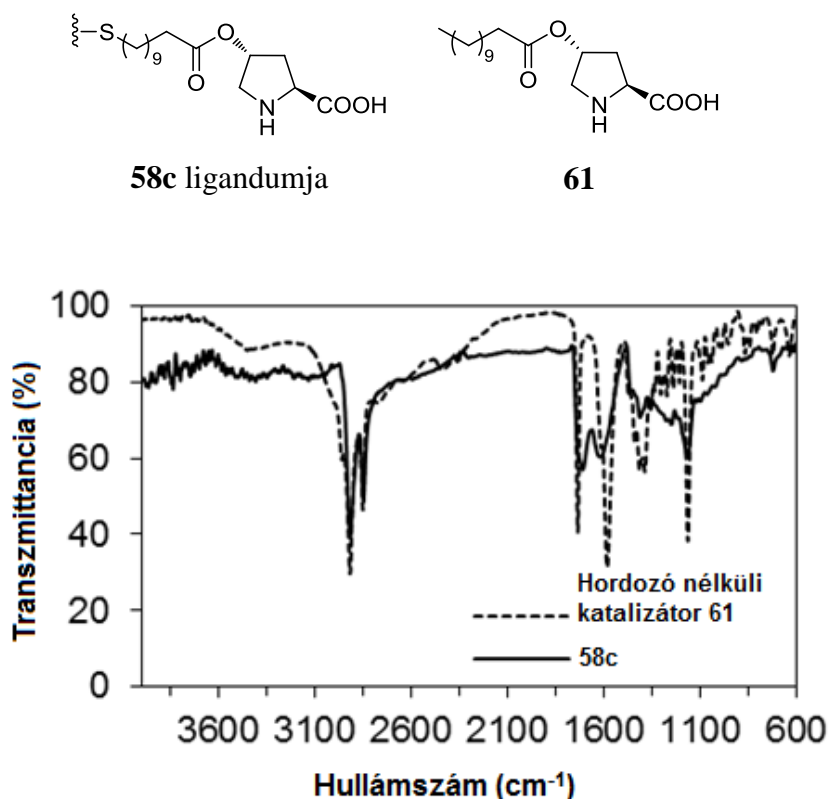
A spektrumon szembejövő, hogy míg az **58b** katalizátorhoz nem tartozik egyértelmű karakterisztikus elnyelés, addig a magasabb katalizátor-tartalmú **58c** minta esetén 512 nm-nél megfigyelhető egy széles csúcs. Az 512 nm a zöld színnek felel meg, komplementere a piros, ennek megfelelően az **58c** katalizátor diszpergálásakor piros kolloid keletkezett (15. ábra). A karakterisztikus csúcs megjelenése és a piros szín a felületi plazmon rezonancia jelenségével magyarázható. Ha az arany elektronszerkezete kölcsönhatásba kerül a fény fotonjaival, akkor a fény, mint elektromágnes hullám rezgésbe hozza az arany szabad elektronjait és egy adott hullámhossznál (jelen esetben 512 nm-nél) rezonancia alakul ki. A jelenség csak akkor figyelhető meg, ha egyedi, nem aggregálódó nanorészecskék vannak a rendszerben. Ennek megfelelően az **58c** katalizátor esetén megfigyelhető egy abszorpciós maximum, míg az alacsonyabb katalizátor-tartalmú, aggregálódó **58b** részecskék spektrumában nem jelenik meg a rezonanciára jellemző csúcs. Ezek az eredmények összhangban vannak a transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatok megállapításaival.



15. ábra HCl-val kezelt 0,95 mmol/g katalizátor-tartalmú nanorészecskék metanolban diszpergálva

3.2.5. Organokatalizátor szerkezetének meghatározása

A legmagasabb katalizátor-tartalmú arany nanohordozós organokatalizátor (**58c**) kémiai szerkezetét infravörös spektroszkópiával határoztam meg. A funkciós csoportok jobb azonosíthatósága érdekében a hordozós katalizátort együtt ábrázoltam a **61** hordozó nélküli katalizátorral az FT-IR spektrumban (16. ábra).

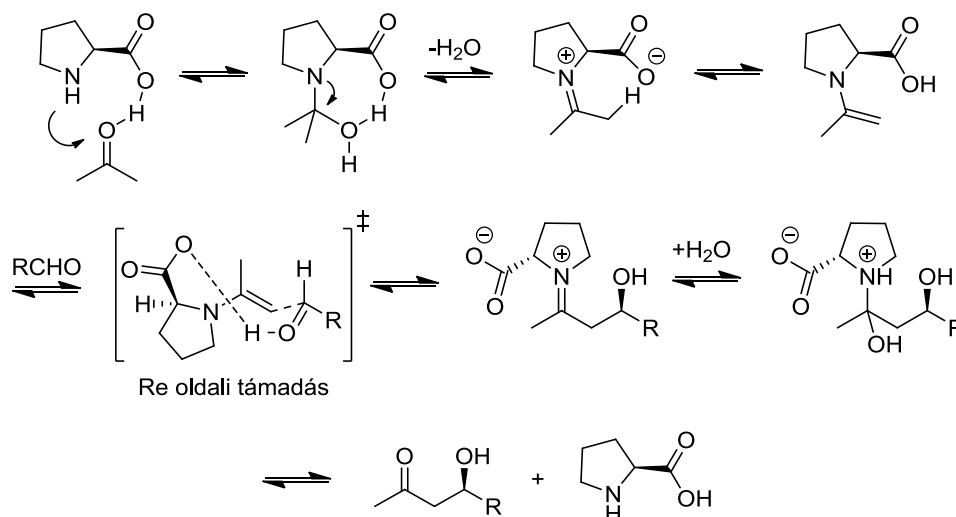


16. ábra Hordozó nélküli és immobilizált prolinszármazék FT-IR spektruma

Az immobilizált és a hordozó nélküli organokatalizátor IR spektruma jó egyezést mutat, a funkciós csoportokra jellemző csúcsok ugyanazon a hullámszámon jelennek meg. Az aminocsoport elnyelése 1611 cm⁻¹-nél, míg a karbonil csoport éles csúcsa 1732 cm⁻¹-nél látható. A 2850 és 2917 cm⁻¹-nél lévő elnyelések a hosszú alkil lánc ν(CH) vegyértékrezgéseinek feleltethetők meg.

3.3. Organokatalizátor alkalmazása aszimmetrikus reakciókban

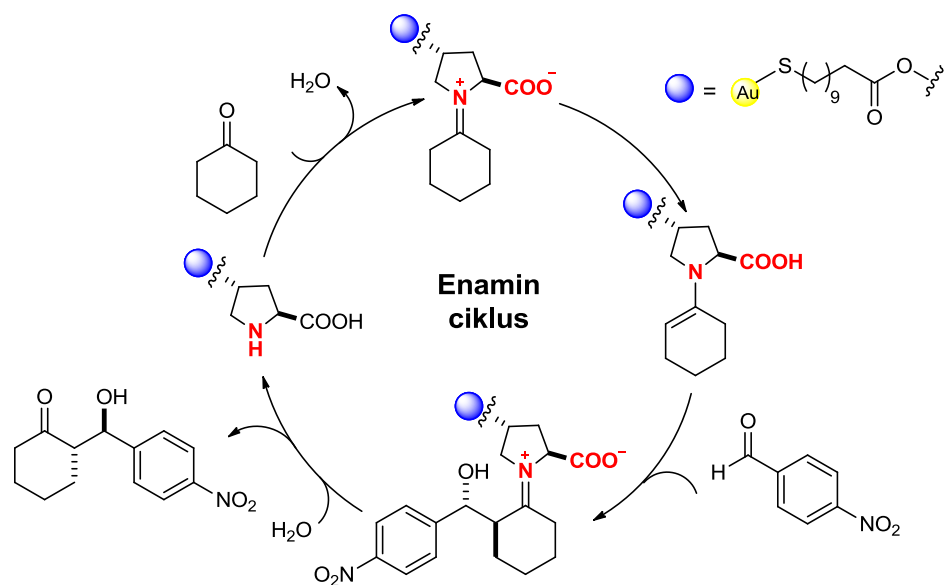
A szakirodalmi bevezetőben több konkrét példát is ismertettem, ahol sikeresen valósítottak meg prolin katalizált aszimmetrikus átalakításokat. Munkám során az aldol reakciót választottam modell reakciónak, amely mechanizmusát a 17. ábra szemlélteti.



17. ábra Aldol reakció mechanizmusa [79]

Az aldol reakció az enaminn cikluson keresztül zajlik, mely során egy aldehid és egy keton (hagyományosan két aldehid) reakciójában β -hidroxikarbonil vegyület (aldol) keletkezik. A prolin katalizált reakcióban az aminosav és oxovegyület imínium kationt hoz létre, amely enaminná alakul. Ezt követően az enaminn az aldehid elektrofil karbonil csoportjára szelektív módon a *Re* oldalról támad. A nagyfokú szelektivitás az úgynevezett Zimmerman-Traxler-féle átmeneti állapotnak köszönhető (ld. 17. ábra), amely jól definiált hidrogén hidas kötések révén jön létre. Ezt követően királis imínium kation keletkezik, amelyből víz hatására az aldol termék képződik.

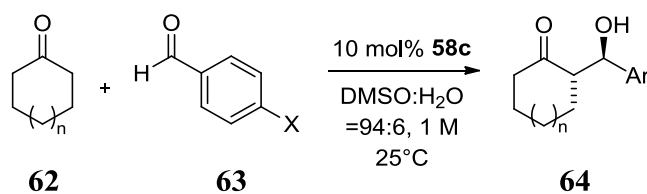
Ha az átalakításban részt vevő keton nem aceton, hanem ciklohexanon, akkor a reakció során nem egy, hanem két aszimmetria centrum keletkezik. Éppen ezért a kísérleti munkám során ciklohexanonnal megvalósított aldol reakciókat tanulmányoztam, mivel ebben az esetben az organokatalizátor diasztereoselektivitása is vizsgálható az enantioselektivitás mellett. A 18. ábra az **58c** által katalizált ciklohexanon és *p*-nitrobenzaldehyd aldol reakciójának mechanizmusát szemlélteti.



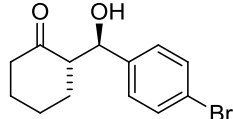
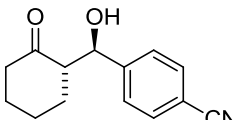
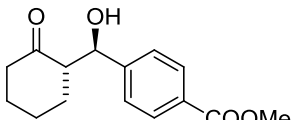
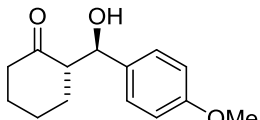
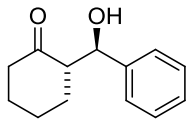
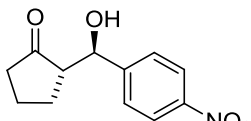
18. ábra Ciklohexanon és *p*-nitrobenzaldehyd **58c** katalizált aldol reakciója

A legmagasabb, 0,95 mmol/g katalizátor-tartalmú nanorészecskék (**58c**) jelenlétében megvalósított aldol reakciók eredményeit a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat **58c** által katalizált aldol reakciók



Sor	n	X	Idő (h)	Termelés (%) ^a	dr (<i>anti:szin</i>) ^b	ee (%) ^c	Termék
1	1	NO ₂	24	97	90:10	88	
2	1	Cl	72	99	91:9	89	

Sor	n	X	Idő (h)	Termelés (%) ^a	dr (<i>anti:szin</i>) ^b	ee (%) ^c	Termék
3	1	Br	72	90	90:10	87	 64c
4	1	CN	48	99	90:10	86	 64d
5	1	COOMe	72	99	90:10	86	 64e
6	1	OMe	166	23 ^d	85:15	78	 64f
7	1	H	120	65	91:9	77	 64g
8	0	NO ₂	5	98	35:65	78	 64h

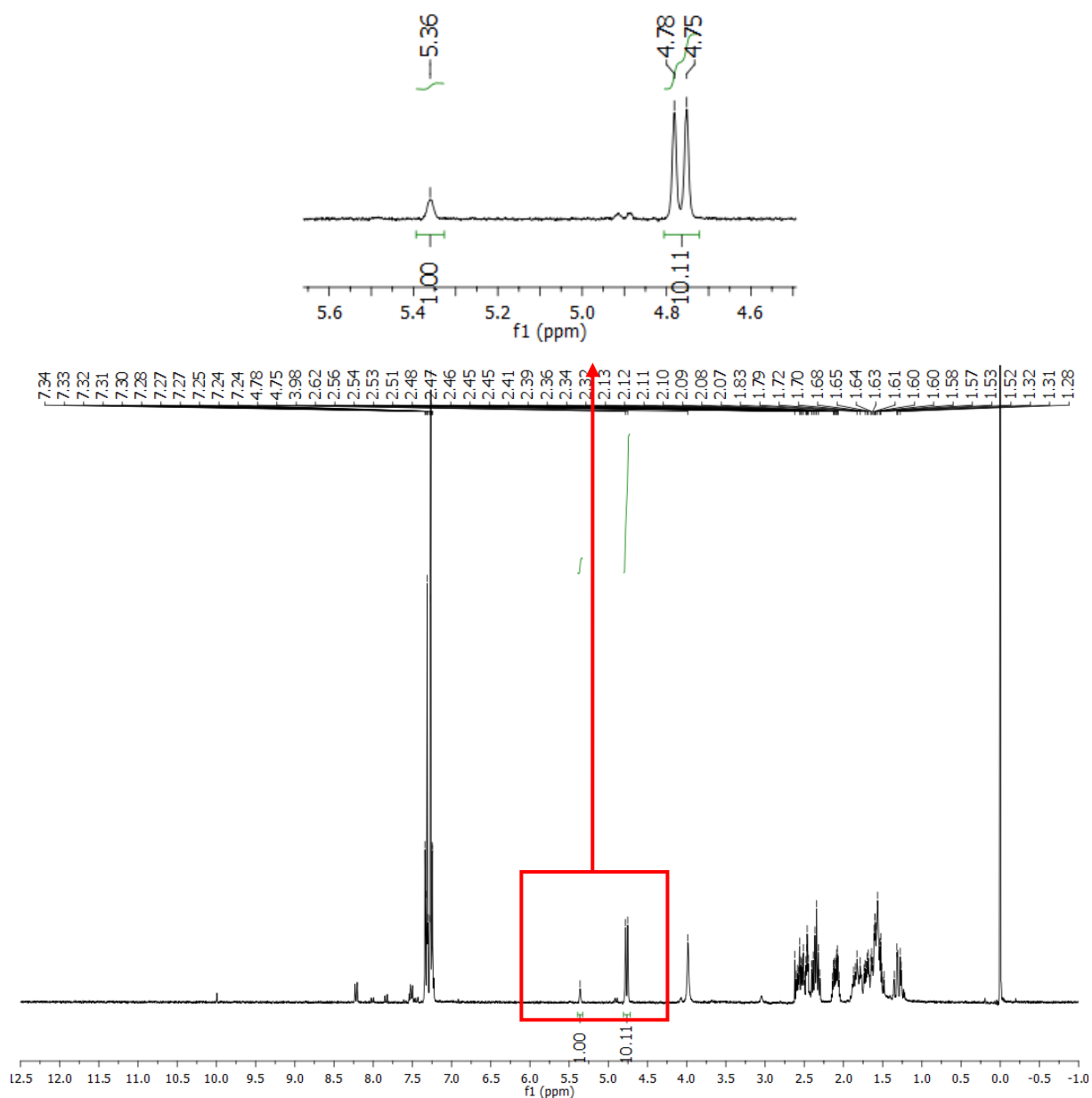
^a Izolált termelés. ^b ¹H-NMR spektroszkópiával, ^c királis HPLC-vel meghatározva. ^d ¹H-NMR spektroszkópiával a konverzió csupán 31%-nak adódott.

A hordozós katalizátor a legtöbb esetben az *anti* termék (a két aszimmetria centrumon lévő hidrogének egymáshoz képest ellentétes térállásúak) keletkezésének kedvezett, jellemzően magas kitermelés, diasztereo-és enantioszelektivitás mellett. Kivételt jelent a ciklopentanon és *p*-nitrobenzaldehyd aszimmetrikus reakciója (8. sor), mely során elsősorban *szin* termék (ebben az esetben az aszimmetria centrumokon lévő hidrogének egymáshoz viszonyítva azonos térállásúak) képződött (**64h**).

Az aldol reakciókat vékonyréteg kromatográfiával követtem nyomon, s ennek alapján határoztam meg a 4. táblázatban szereplő reakcióidőket. Jól látható, hogy a benzaldehyden

lévő szubsztituensek jelentős mértékben befolyásolták a reakcióidőt. Szubsztituálatlan benzaldehyd esetén (7. sor) 120 óra elteltével is volt kiindulási anyag az elegyben, azaz ennyi idő alatt sem játszódott le a reakció. A hidrogént elektronszívó csoportra cserélve a reakcióidő 24-72 órára csökkent (a nitro-, ciano-és karbometoxi csoportnak $-i$ és $-m$, a halogéneknek $-i$ és $+m$ effektusa van, ahol $-i > +m$). Az elektronszívó metoxi csoport jelenlétében (6. sor) a reakcióidő jelentősen megnőtt, 166 óra elteltével is csak 31%-os volt a konverzió (ekkor $+m > -i$). Ezek alapján kijelenthetjük, hogy az általam előállított hordozós organokatalizátor sikeresen alkalmazható elektronszívó és elektronszívó csoportok jelenlétében is, viszont a reakcióidőt az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek jelentős mértékben befolyásolják.

Az aldol reakciók során a diasztereoselektivitást az irodalomból ismert *anti*-és *szin* termékre jellemző $^1\text{H-NMR}$ -csúcsok integráljának arányából határoztam meg. A számítás menetét egy konkrét példán ismertetem.



19. ábra Aldol termékek diasztereomer arányának meghatározása ¹H-NMR spektroszkópiával

Az *anti* és *szin* termékek arányának meghatározásakor a rájuk jellemző kémiai eltolódásokhoz tartozó csúcsok integrál értékeinek arányát számítottam ki. A 19. ábrán például az *anti* termékre jellemző, 4,77 ppm-nél lévő csúcs integrálja 10,11, míg a *szin* termékhez tartozó eltolódás 5,36 ppm-nél látható, a csúcs integrál értéke 1. Így az *anti* és *szin* termék aránya

$$\frac{10,11}{1} = \frac{91}{9}$$

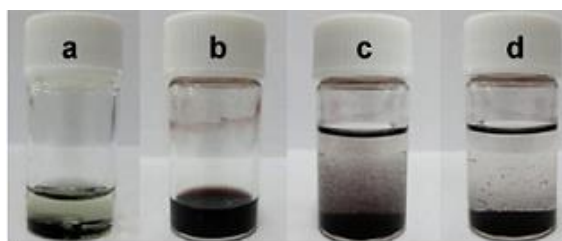
Az enantioszelektivitás meghatározása érdekében először a kereskedelmi forgalomban kapható L,D-prolin katalizátort felhasználva előállítottam a racém termékeket, majd királis

HPLC-n elválasztva azonosítottam az egyes enantiomerekhez tartozó retenciós időt. Ezt követően az aldol termékeket előbb preparatív VRK-val tisztítottam ill. a diasztereomereket elkülönítettem, majd királis HPLC-n választottam el az *anti* termék enantiomerjeit és az ezekhez tartozó csúcsok arányából számítottam ki az enantiomerfelesleg értékét.

3.4. Organokatalizátor visszaforgatása

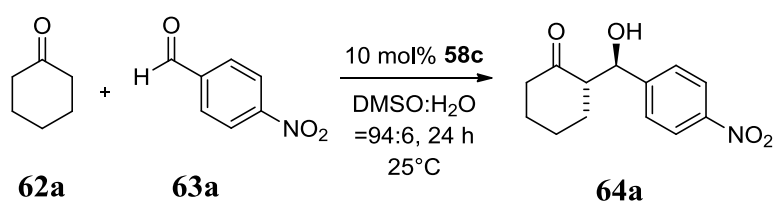
A hordozós katalizátor visszaforgathatóságát és újrafelhasználását ciklohexanon és *p*-nitrobenzaldehyd aldol reakciójában vizsgáltam. Az organokatalizátor alkalmazása kiváló termeléssel, magas diasztereo-és enantioszelektivitással eredményezte a **64a** aldol terméket, így az egymást követő újrafelhasználási ciklusokban a katalizátor aktivitásának és szelektivitásának esetleges változása jól követhető.

Az aldol reakció során a hordozós katalizátor teljes mértékben diszpergálódott a reakcióelegyben, pszeudohomogén fázist létrehozva (20. ábra b). 24 óra elteltével az aldol termékeket is tartalmazó elegyhez etil-acetátot csepegtettem, melynek hatására a nanorészecskék azonnal aggregálódtak és a nanokolloid rendszer (pszeudohomogén) ismét heterogénné vált (20. ábra c), megkönnyítve a katalizátor visszanyerését. Mindez azzal magyarázható, hogy az etil-acetát hozzáadásával a reakcióelegy dielektromos állandója megváltozott, amely a nanodiszperzió stabilitásának elvesztését eredményezte. A nanorészecskék gyors aggregálódását követően az immobilizált organokatalizátort centrifugálással (4000 cm^{-1}) és dekantálással választottam el a reakcióelegytől és az aldol termékektől. Szárítást követően újabb aszimmetrikus átalakításban alkalmaztam. Az **58c** nanohordozós organokatalizátor visszaforgathatóságát, aktivitását és szelektivitását öt egymást követő katalitikus ciklusban tanulmányoztam, az eredményeket az 5. táblázat tartalmazza.



20. ábra Ciklohexanon, *p*-nitrobenzaldehyd és 10 mol% **58c** katalizátor DMSO:H₂O 96:4 arányú elegyében a) 0. időpontban; b) 24 óra elteltével; c) etil-acetát hozzáadásakor; d) etil-acetát hozzáadását követően 2 perccel

5. táblázat Nanohordozós **58c** organokatalizátor visszaforgatása és újrafelhasználása aldol reakcióban



Katalitikus ciklus	Konverzió (%) ^a	Termelés (%) ^b	dr (<i>anti:szin</i>) ^c	ee (%) ^d	Katalizátor visszanyerés (%)
1	98	97	90:10	88	≥99
2	99	98	91:9	88	≥99
3	99	98	91:9	88	≥99
4	99	98	92:8	88	≥99
5	99	98	92:8	88	≥99

^a ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározva. ^b Izolált termelés. ^c ¹H-NMR spektroszkópiával, ^d királis HPLC-vel meghatározva.

Ciklohexanon és *p*-nitrobenzaldehyd aldol reakciójának konverzió értékeit a reakcióelegyről felvett ¹H-NMR spektrumok segítségével határoztam meg. A dr számítására szintén ¹H-NMR spektroszkópiát alkalmaztam, a korábban ismertetett módon. Az enantiomerfelesleg meghatározása során a VRK-s elválasztási és tisztítási lépést kihagyva azonnal a nyersterméket analizáltam és egyetlen királis állófázison választottam el a 4 sztereoizomert. Minden katalitikus ciklust követően lemértem a visszanyert, száraz organokatalizátor tömegét és ez alapján határoztam meg a visszanyert katalizátor mennyiségét.

A táblázatban jól látható, hogy a keton és aldehyd aldol reakcióját a reakcióidő változtatása nélkül minden esetben magas kitermeléssel (97-98%) sikerült megvalósítani, tehát a katalizátor a visszaforgatás során nem veszített aktivitásából. A **64a** aldol termék mind

az öt katalitikus ciklusban jó diasztereo-és enantioszelektivitással (92:8, 88%) keletkezett, tehát a hordozós organokatalizátor a visszaforgatás során nem csak aktivitását, hanem szelektivitását is megőrizte. Az immobilizált L-prolin minden ciklust követően teljes mértékben visszaforgatható volt. A visszanyert katalizátor mennyiségének pontosabb meghatározása céljából a reakcióelegy maradék fémtartalmát induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometriával (ICP-OES) előzetes kalibráció alapján határoztam meg.

Az ICP-OES vizsgálatok megerősítették, hogy a reakcióelegy maradék arany tartalma a kimutatási határ alatt volt, ami azt jelenti, hogy a hordozós katalizátor tömegbeméréséhez képest a katalizátor veszteség kevesebbnek bizonyult, mint 0,03%. A hordozós L-prolin organokatalizátor teljes mértékű visszaforgatásával és maradék fémet szinte egyáltalán nem tartalmazó reakcióelegy biztosításával környezetbarát katalitikus ciklus tartható fenn.

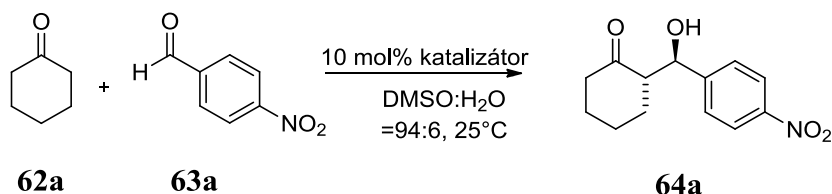
A 2.3.2. fejezetben is említettem, hogy a nanohordozós katalizátorok előnye a katalitikusan aktív molekula visszaforgatásának lehetősége mellett a nagy fajlagos felület, ami kritikus tényező hordozós katalizátorok esetén. Ezekkel a katalizátorokkal szemben elvárás a hosszú élettartam, valamint a változatlan minőségű és mennyiségű termék előállítása. Ennek ellenére a szakirodalomban nem találtam példát olyan esetre, ahol a nanohordozós katalizátor (akár mágneses akár arany nanorészecske) a visszaforgatások során ne veszített volna aktivitásából és/vagy szelektivitásából, ami a katalitikusan aktív molekulák lemosódására vagy degradálódására vezethető vissza.

Véleményem szerint az **58c** organokatalizátor egymást követő katalitikus ciklusokban mutatott változatlan aktivitása és szelektivitása az új típusú, irodalomban eddig nem ismert, módosított Brust-Schiffrin-előállításnak köszönhető.

3.5. Hordozós és rögzítetlen organokatalizátorok összehasonlítása

Az általam előállított immobilizált organokatalizátorok (**58**), valamint a rögzítetlen *transz*-4-hidroxi-L-prolin (**21**) és *O*-acilezett származékának (**61**) aszimmetrikus indukcióját ciklohexanon és *p*-nitrobenzaldehyd aldol reakciójában hasonlítottam össze. Az eredményeket a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat Immobilizált, valamint hordozó nélküli organokatalizátorok aszimmetrikus indukciójának vizsgálata



Sor	Katalizátor	Aldehid koncentráció (M)	Idő (h)	Termelés (%) ^a	dr (<i>anti:szin</i>) ^b	ee (%) ^c
1	21	1	16	97	86:14	94
2	61	1	16	98	92:8	95
3	58b	1	24	98	83:17	73
4	58c	1	24	97	90:10	88
5 ^d	58c	1	40	97	94:6	94
6	21	0,05	72	97	95:5	74
7	61	0,05	72	98	97:3	76
8	58c	0,05	90	98	92:8	89

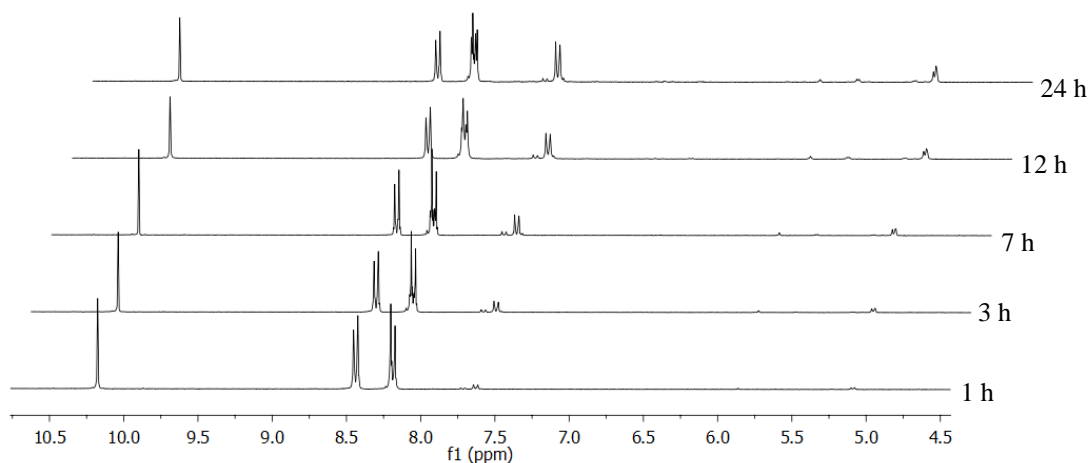
^aIzolált termelés. ^b¹H-NMR spektroszkópiával, ^c királis HPLC-vel meghatározva.

^d 0°C-on 20 mol% organokatalizátor jelenlétében végrehajtva.

A diasztereoszelektivitást és az enantioszelektivitást a 3.3 fejezetben leírt módon határoztam meg. A táblázat első öt sorában szereplő reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtem nyomon, s ez alapján állapítottam meg a reakcióidőt.

A két hordozó nélküli organokatalizátor aktivitása között jelentős különbség nem mutatkozott, mindkét esetben közel azonos termeléssel és enantiomerfelesleggel jutottam az aldol termékekhez, viszont az *O*-acilezett **61** aminosav által katalizált reakció magasabb diasztereomer arányt eredményezett (6. táblázat 1-2. sor). A natív katalizátorokhoz képest a nanohordozós prolin származékokat alkalmazva kismértékben nőtt a reakcióidő (6. táblázat 3-5. sor). A magasabb, 0,95 mmol/g katalizátor-tartalmú **58c**-vel 0°C-on kiváló termeléssel és szelektivitással jutottam a várt aldol termékhez. Megállapítható, hogy a hőmérséklet csökkentésével javult a sztereoszelektivitás, 90:10-ről 94:6-ra nőtt a keletkező disztereomerek aránya, valamint 88%-ról 94%-ra nőtt az *anti* termék ee értéke (6. táblázat, 4-5. sor). A hordozó nélküli katalizátorokkal közel azonos termelést és szelektivitást sikerült elérni, vagyis a körülmények megfelelő megválasztásával a hordozós L-prolin ugyanolyan aktivitást és szelektivitást mutat, mint a rögzítetlen katalizátorok.

A táblázat alján szereplő utolsó három reakciót $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával követtem nyomon, vagyis a reakcióelegyekről meghatározott időközönként proton NMR spektrumot vettem fel. A három reakció közül a hordozós L-prolin (6. táblázat, 8. sor) által katalizált aszimmetrikus átalakítás spektrumait a 21. ábra szemlélteti.



21. ábra **58c** által katalizált aldol reakció $^1\text{H-NMR}$ spektrumai az idő függvényében (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O} = 94/6$)

Az ábrán jól látható, hogy az első órában felvett spektrumon a *p*-nitrobenzaldehyde, mint kiindulási anyagra jellemző csúcs (10,18 ppm) a legintenzívebb, viszont a reakció előrehaladtával a csúcs integrálja csökken, míg ennek megfelelően a *szin* (5,86 ppm) és *anti* (5,09 ppm) termékekre jellemző eltolódásokhoz tartozó jelintenzitások nőnek. Így a reakció időbeli lefutása nagyon jól nyomonkövethető. A komponensekre jellemző NMR eltolódásokhoz tartozó csúcsok integrál értékéből minden mérési pontban meghatároztam a konverziót, a számított értékeket a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat $^1\text{H-NMR}$ csúcsok integrál értékei és az ebből számított konverzió **58c** által katalizált aldol reakcióban (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O} = 94/6$)

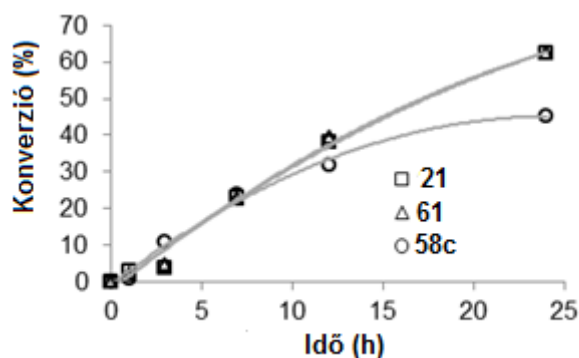


Reakcióidő (h)	Aldehid csúcs integrálja	Szin termék integrálja	Anti termék integrálja	Konverzió (%)
0	1,00	0,00	0,00	0
1	1,00	0,00	0,01	1
3	1,00	0,01	0,11	11
7	1,00	0,02	0,29	24
12	1,00	0,03	0,44	32
24	1,00	0,03	0,80	45

A konverzió számítás során a benzaldehid 7. táblázat fejlécében pirossal jelölt protonjához tartozó integrál értéket minden időpillanatban egységnyinek vettem, s ehhez képest számítottam át a *szin*-és *anti* termék pirossal jelölt protonjának integrál értékét. Az NMR spektrumok alapján egyértelműen látszik és bizonyítható, hogy a *szin*-és *anti* termékeken kívül semmilyen melléktermék nem keletkezett, tehát az aldehid csúcs alatti területének csökkenése kizárólag az aldol termékek keletkezésének köszönhető. Így pl. a konverzió a következőképpen számítható 24 óra reakcióidőt követően:

$$\frac{0,83}{1 + 0,83} * 100 = 45(\%)$$

A natív katalizátorok jelenlétében végbemenő aldol reakciók esetén szintén a fent ismertetett módon számítottam ki az egyes időpontokhoz tartozó konverziót. A 22. ábra az immobilizált aminosav (**58c**) és a rögzítetlen katalizátorok (**21**, **61**) jelenlétében megvalósított aszimmetrikus átalakítások idő-konverzió görbéit szemlélteti.



22. ábra Rögzítetlen (**21**, **61**) és a hordozós organokatalizátor (**58c**) aktivitásának összehasonlítása aldol reakcióban

Az ábrán jól látható, hogy 12 óra elteltével kb. 30%-os konverziót eredményezett mindhárom organokatalizátor, majd ezt követően az **58c** aktivitása kissé csökkent a hordozó nélküli aminosavakhoz (**21**, **61**) képest.

A 6. táblázat utolsó három reakciójában (6-8. sor) a korábbi esetekhez képest 1 M-ról 0,05 M-ra csökkentettem a szubsztrát (aldehid) koncentrációját annak érdekében, hogy megvizsgáljam a koncentráció változásának hatását az aszimmetrikus indukcióra.

A szobahőmérsékleten végrehajtott reakciók közül 1 M szubsztrát koncentráció mellett a közepes, 0,71 mmol/g katalizátor-tartalmú nanorészecske (**58b**) jelenlétében kisebb diasztereo-és enantioszelektivitást sikerült elérni, mint a többi esetben (6. táblázat, 3. sor). A magasabb, 0,95 mmol/g katalizátor-tartalmú **58c** nanorészecskét tekintve pedig alig alacsonyabb a diasztereo-és enantioszelektivitás, mint natív katalizátorok esetén (6. táblázat, 4. sor). Ennek megfelelően azt vártam, hogy kisebb szubsztrát koncentráció mellett is a legmagasabb sztereoselektivitással a rögzítetlen katalizátorok jelenlétében megy végbe az aldol reakció. Meglepő módon ennek az ellenkezőjét tapasztaltam.

A rögzítetlen katalizátorok esetén 74 ill. 76%-ra csökkent az enantiomerfelesleg, míg immobilizált organokatalizátort alkalmazva a töményebb reakció elegyhez hasonlóan 89% ee-t sikerült elérni (6. táblázat, 6-8. sor). Vagyis nem csak az oldatban lévő szubsztrát/katalizátor arány határozza meg az enantioszelektivitást, hanem a katalitikusan aktív molekulák koncentrációja is. A szubsztrát mennyiségéhez viszonyítva ugyanis minden esetben (kivéve 6. táblázat 5. sor) 10 mol% aminosav volt jelen a reakcióelegyben, a szubsztrátra nézve hígabb (0,05 M) rendszerben mégis drasztikusan csökkent a natív katalizátorok szelektivitása.

Az eredmények a „*pocket* effektussal” magyarázhatók, miszerint a nanohordozó felületén a rögzített katalizátorok „zsebeket” hoznak létre azáltal, hogy az egymás mellett elhelyezkedő katalitikusan aktív molekulák hosszú apoláris szénláncái közrefogják a szubsztrátot és a katalitikus ciklusban keletkező intermediereket. A hordozó nélküli katalizátorok esetén a reakcióelegy hígításával a katalizátor és a katalitikus ciklusban keletkező intermedierek molekuláris környezete megváltozik, míg a hordozó felületén rögzített katalitikusan aktív molekuláké nem, hiszen azok molekuláris környezetét a szomszédos helyen rögzített aminosav származékok biztosítják. A hordozó felületén a katalitikusan aktív vegyületek szterikus közelségét a nanométeres tartományba eső részecske biztosítja. A hordozós katalizátor ezen tulajdonsága a biológiai rendszerekben előforduló enzimatikus átalakításokra emlékeztet, azaz a nanohordozós katalizátor felfogható úgy is, mint egy mesterségesen előállított enzim, melynek a felületén található katalizátor molekulák egy-egy aktív centrumnak tekinthetők.

4. Kísérleti rész

4.1. Vizsgálati módszerek

^1H -és ^{13}C -NMR spektroszkópia: Az NMR spektroszkópai vizsgálatokat JEOL JNM-AL típusú spektrométerrel deuterált oldószerben 25°C -on végeztem. A proton NMR spektrumokat 300 MHz, míg a szén NMR spektrumokat 75 MHz frekvencián vettem fel. A TMS-hez (tetrametilszilán) vagy maradék oldószer csúcshoz viszonyított kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat Hz-ben adtam meg.

s: szingulett, d: dublett, t: triplett, m: multipllett, *J*: csatolási állandó

HPLC vizsgálatok: Az enantiomerfelesleget nagy nyomású folyadékkromatográfiás vizsgálatokkal határoztam meg. A HPLC készülék SHIMADZU DGU-14A típusú gáztalanítóval, Jasco PU-2089 Plus típusú kvaterner gradiens pumpával, Jasco AS-2055 automata mintaadagolóval, Jasco CO-2060 Plus típusú termosztáttal és Jasco MD-2010 Plus detektorral volt felszerelve.

Ultraibolya-látható spektroszkópia: A nanohordozós organokatalizátorok ultraibolya-látható spektrumát Jasco V-630 típusú, diódasoros detektorral felszerelt UV/Vis spektrofotométerrel vettem fel.

Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia: A funkciós csoportok azonosítására és a vegyületek jellemzésére Fourier-transzformációs Jasco FT/IR-6300 típusú, csillapított teljes reflexiós (ATR) Jasco PR0450-S fejjel felszerelt spektrofotométert használtam. A szilárd mintákról $600\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ hullámszám tartományban vettem fel a spektrumokat.

Nagy felbontású tömegspektrometria: Az újonnan előállított, irodalomban eddig nem ismert vegyület jellemzésére nagy felbontású tömegspektrometriát (HRMS) alkalmaztam. A tömegspektrumokat JEOL JMS-T100LP típusú készülékkel vettem fel elektropray ionizációt (ESI) alkalmazva.

Induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometria: A hordozós organokatalizátor visszaforgatása során Perkin Elmer Optima DV ICP-OES típusú spektrométerrel határoztam

meg a reakcióelegyek maradék fémtartalmát. A kalibráció során 0,000; 0,001; 0,010; 0,100; 1,000; 5,000 mg/l koncentrációjú standard Au(III) oldatokat alkalmaztam.

Transzmissziós elektronmikroszkóp: A nanohordozós organokatalizátorok méretét JEOL JEM-2100F típusú transzmissziós elektronmikroszkóppal, 200 kV gyorsító feszültség mellett határoztam meg. A mérések során 0,2 mg katalizátort 5 ml 1:1 arányú DMSO-ciklohexanon elegyben diszpergáltam, s így vittem fel a mintatartóra.

Elemanalízis: A nanorészecskék katalizátor-tartalmát Thermo Scientific Flash EA1112 típusú CNHS analízátorral felszerelt készülékkel határoztam meg. Mindhárom immobilizált organokatalizátor esetén két-két párhuzamos mérést végeztem.

Fajlagos forgatás: Az aszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek forgatóképességét Jasco DIP-1000 típusú digitális polariméterrel 589 nm-en (a nátrium D-vonalán) határoztam meg. A mérések során kb. 2 ml térfogatú és 10 cm hosszúságú küvettát használtam.

Olvadáspont: A szilárd halmazállapotú vegyületek olvadáspontját OptiMelt MPA100 automata olvadáspont mérő készülékkel határoztam meg.

Vékonyréteg-kromatográfia: A reakciók lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtem nyomon, mely során a Merck KGaA által gyártott 60 F₂₅₄ szilikagél tartalmú réteget alkalmaztam. A kromatogramokat UV lámpa alatt (254 nm), vagy foszformolibdénsav etanollal készült 5-10%-os oldatával történő kezeléssel és pár perces melegítéssel hívtam elő.

Centrifuga: Az immobilizált organokatalizátor visszaforgatása és az oldol reakcióelegyek feldolgozása során a nanorészecskék aggregálódását követően a szilárd és folyadék fázis elválasztására KOKUSAN H-19F típusú asztali centrifugát használtam.

4.2. Saját kísérletek

11,11'-Ditiobisz(undekánsav) (56) előállítása [80], [81]

11-merkaptoundekánsav (1,15 g, 5,00 mmol) vizes szuszpenziójához (540 ml) nátrium-hidroxidot (2,80 g, 67,90 mmol) adtam, melynek hatására áttetsző oldat keletkezett. Ehhez hidrogén-peroxid oldatot adagoltam (30 m/m%, 11 ml) és az elegyet 90 percig kevertetem. Ezt követően tömény HCl-at (37 m/m%, 11 ml) adtam hozzá és EtOAc-tal extraháltam (3×150 ml). A szerves fázist desztillált vízzel (2×50 ml) és telített NaCl oldattal (50 ml) mostam, majd Na₂SO₄ felett szárítottam. Az oldószert rotációs bepárlón eltávolítottam és fehér szilárd terméként kaptam meg az **56** diszulfid származékot (945 mg, 87%).

Op.: 90,8-92,2°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18-1,34 (m, 24H); 1,43-1,52 (m, 4H); 1,54-1,66 (m, 4H); 2,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H); 2,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 24,5; 27,8; 28,6; 28,6; 28,8; 28,9; 29,9; 33,7; 38,0; 174,6.

(2*S*,2'*S*,4*R*,4'*R*)-4,4'-[(11,11'-Diszulfanedilbisz(undekanoil))bisz(oxi)]bisz(2-karboxipirrolidin-1-ium)klorid (57) előállítása

Argon atmoszférában az **56** diszulfid származékot (300 mg, 0,69 mmol) diklórmétánban (3,1 ml) szuszpendáltam és szobahőmérsékleten intenzív keverés mellett oxalil-kloridot (0,2 ml, 2,44 mmol) csepegtettem hozzá. 3 óra elteltével halvány sárga, áttetsző oldat keletkezett, amelyet vákuumpumpa segítségével bepároltam. Szobahőmérsékleten, szintén inert atmoszférában a korábban átkristályosított **21** *transz*-4-hidroxi-L-prolint (181 mg, 1,38 mmol) keverés mellett trifluor-ecetsavban (3,1 ml) feloldottam. Az oldatot jeges vizes fürdő segítségével szobahőmérséklet alá hűtöttem, majd a savkloridhoz adtam. A reakcióelegyet 24 óráig szobahőmérsékleten kevertetem, majd jeges vizes fürdőn Et₂O-t (20 ml) csepegtettem hozzá. A szilárd anyag kiválását követően a reakcióelegyet dekantáltam, a szilárd anyagot Et₂O-rel (3×10 ml) mostam és 48 óráig vákuum-exszikkátorban szárítottam, így jutva az **57** sárgásbarna, szilárd anyaghoz (422 mg, 83%).

Op.: 74,4-77,7°C (bomlik).

[α]_D¹⁹ = -10,2 (*c* 0,1, MeOH).

IR (cm⁻¹): 720, 1154, 1210, 1745, 2850, 2917.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,26-1,41 (m, 24H); 1,57-1,73 (m, 8H); 2,34-2,48 (m, 6H); 2,53-2,64 (m, 2H); 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H); 3,42-3,55 (m, 2H); 3,68 (dd, $J = 13,5; 4,5$ Hz, 2H); 4,57 (dd, $J = 10,5; 7,5$ Hz, 2H); 5,39-5,49 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ 24,1; 27,7; 28,4; 28,5; 28,6; 28,7; 28,8; 28,9; 33,4; 34,2; 37,9; 50,2; 53,1; 57,7; 68,6; 72,1; 169,6; 170,4; 172,6; 174,6.

HRMS (ESI, m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) számított 661,35563; mért 661,35649.

58c nanohordozós organokatalizátor előállítása

Egy 500 ml-es gömblombikot argon gázzal átöblítettem, majd inert atmoszférában arany(III)-klorid- $4\text{H}_2\text{O}$ -ot (338 mg, 0,82 mmol), **57** prolin származékot (300 mg, 0,41 mmol) és száraz DMSO-t (410 ml) mértem be. A nátrium-borohidrid metanolos oldatát (169 mg, 4,10 mmol, 14,4 ml) 1 óra alatt csepegtettem be az áttetsző, sárga oldathoz. Fekete szuszpenzió keletkezett, amelyet 24 óráig szobahőmérsékleten kevertettem. A feldolgozás során a fekete csapadékot dekantáltam, a szilárd fázist EtOH-lal (2×15 ml), AcOH-val (2×10 ml), EtOH-lal (6×15 ml) és Et_2O -rel (1×15 ml) mostam, majd szobahőmérsékleten vákuum-exszikkátorban szárítottam. Az **58c** nanohordozós organokatalizátort (228 mg, 53%) fekete szilárd terméként kaptam meg.

Elemanalízis: C: 20,81%, H: 2,84%, N: 1,33%, S: 3,71%.

IR (cm^{-1}): 633, 1163, 1410, 1617, 1709, 2847, 2917.

Az **58a** és **58b** organokatalizátorokat a fent ismertetett módon állítottam elő, de **58a** esetén a szilárd nátrium-borohidridet egyszerre adtam a reakcióelegyhez, **58b** esetén pedig a nátrium-borohidrid metanolos oldatát 30 perc alatt csepegtettem a reakcióelegyhez.

Elemanalízis (**58a**): C: 10,43%, H: 1,42%, N: 0,70%, S: 1,95%.

Elemanalízis (**58b**): C: 20,19%, H: 2,83%, N: 0,99%, S: 4,07%.

(2S,4R)-2-(etoxikarbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-ium-klorid (22) előállítása

Egy 200 ml-es, háromnyakú gömblombikot argon gázzal átöblítettem, majd inert atmoszférában előzőleg átkristályosított **21** *transz*-4-hidroxi-L-prolint (5,00 g, 38,13 mmol) és száraz EtOH-t (45,8 ml) mértem be. Az elegyet jeges vizes fürdőn lehűtve szuszpenzió keletkezett. SOCl_2 -ot (4,18 ml, 57,58 mmol) csepegtettem hozzá és a jeges vizes fürdőt olajfürdőre cserélve forráspontig melegítettem a reakcióelegyet, majd 6 órát refluxáltattam, melynek eredményeként áttetsző oldat keletkezett. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttem és Et_2O -t (100 ml) csepegtettem hozzá. A reakcióelegyet jeges fürdőn szobahőmérséklet alá

hűtve szilárd anyag vált ki, amelyet leszűrtem, Et₂O-rel (2x30 ml) mostam és szobahőmérsékleten vákuum-exszikkátorban szárítottam (7,23 g, 97%).

Op.: 149,9-152,4°C.

$[\alpha]_D^{27} = -28$ (*c* 1,03, MeOH).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,24–2,19 (m, 1H); 2,45–2,41 (m, 1H), 3,34–3,31 (m, 1H); 3,49 (dd, *J* = 12,1; 3,5 Hz, 1H); 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 4,62–4,59 (m, 2H).

(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidin-1-ium-klorid (23) előállítása

Mágneses keverővel és hűtővel ellátott 50 ml-es kétnyakú gömblombikba magnézium forgácsot mértem be (1,24 g, 51,11 mmol) és a lombikot argon gázzal átöblítettem. Száraz Et₂O-t (18 ml) és egy kis mennyiségű brómbenzolt (kb. 0,5 ml) adtam hozzá. Körülbelül 10 perc kevertetést követően a reakcióelegy zölde barna színű lett majd refluxálni kezdett. A maradék brómbenzolt (összesen 5,42 ml, 51,11 mmol) 45 perc alatt csepegtettem az elegyhez, ügyelve arra, hogy a forrást végig fenntartsam. Ezt követően a lombik tartalmát szobahőmérsékleten további 1 órát kevertetem, s megkaptam a Grignard-reagenst, miközben a Mg forgács jelentős része elreagált és a reakció végére csak kevés maradt a lombik alján. Egy mágneses keverővel, hűtővel és csepegtető tölcserrel ellátott 50 ml-es kétnyakú gömblombikot argon gázzal átöblítettem és az előzőleg előállított **22** etil-észter hidroklorid sót (2,00 g, 10,20 mmol) száraz Et₂O-ben (11 ml) szuszpendáltam, majd 30 percig kevertetem. A Grignard-reagenst fél óra alatt szobahőmérsékleten az etilészter szuszpenziójához csepegtettem. Ezt követően a reakcióelegy egy éjszakán át szobahőmérsékleten keveredett. A szilárd anyag kiválását követően a reakcióelegyet olajfürdőn 4,5 óráig refluxáltattam. Ezt követően jégfürdővel lehűtöttem, majd a lombik tartalmát jégre (53 ml) öntöttem. Üvegbot segítségével óvatos kevergetés közben tömény sósav (6 ml) vizes oldatát (25 ml) adtam hozzá, majd Et₂O-t (9 ml). Az elegyet dekantáltam és az optimális pH (=9) beállításához tömény ammónia oldatot (1 ml) adtam hozzá. Szilárd anyag csapódott ki, amelyet vákuumszűrőn szűrtem, vízzel (43 ml) és MTBE-rel (9 ml) mostam. A nyers terméket MeOH-ban (11 ml) szuszpendáltam, majd jégfürdőn CF₃COOH-t (0,8 ml) hozzáadva tiszta oldat keletkezett. Hűtés közben jeges vízzel lehűtött MeOH-HCl elegyet (5,7 ml) és Et₂O-t (30 ml) adtam az oldathoz. Szilárd csapadék vált ki, amelyet 10 percig intenzíven szobahőmérsékleten kevertetem. A terméket vákuumszűrőn szűrtem és Et₂O-rel

(15 ml) mostam. Az anyalúgból Et₂O-rel további terméket csaptam ki, amelyet szintén leszűrtem és Et₂O-rel mostam. A végtermékeket egyesítettem (1,78 g, 57%).

Op.: 266-268°C (bomlik).

$[\alpha]_{D}^{27} = +5$ (c 1,03, MeOH).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,95 (dd, *J* = 13,7;6,8 Hz, 1H); 2,19 (ddd, *J* = 13,7;10,7;4,1 Hz, 1H); 3,22 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J* = 12,2;3,4 Hz, 1H); 4,53 (széles s, 1H); 5,07 (dd, *J* = 10,7;6,8 Hz, 1H); 7,18-7,45 (m, 6H); 7,47-7,54 (m, 2H); 7,62-7,70 (m, 2H).

(2*S*,2'*S*,4*R*,4'*R*)-4,4'-[(11,11'-diszulfanedilbisz(undekanoil))bisz(oxi)]bisz(2-hidroxi-difenilmetil)pirrolidin-1-ium)klorid (59) előállítása

A korábban előállított **56** dikarbonsavat (320 mg, 0,74 mmol), száraz diklórmetánt (3346,09 μl) és oxalil-koridot (228,06 μl, 2,61 mmol) egy argon gázzal átöblített gömblombikba mértem be. 1,5 óra elteltével halvány sárga, áttetsző oldat keletkezett, amelyet argon atmoszférában vákuumpumpa segítségével bepároltam. A korábban előállított **23** hidroklorid só (450,2 mg, 1,47 mmol) szobahőmérsékleten, szintén inert atmoszférában keverés mellett trifluor-ecetsavban (3,3 ml) feloldottam. Az oldatot jeges vizes fürdő segítségével szobahőmérséklet alá hűtöttem, majd fecskendővel az egészet a bepárolt savkloridhoz adtam. A reakcióelegyet 3 óráig szobahőmérsékleten kevertettem, majd jeges vizes fürdőn Et₂O-t (30 ml) csepegtettem hozzá. Ragacsos szilárd anyag vált ki, amelyet dekantáltam, a folyadék fázist Pasteur-pipettával eltávolítottam, majd a szilárd anyagot Et₂O-rel (4x10 ml) mostam és 48 óráig szobahőmérsékleten vákuum-exszikkátorban szárítottam. Végül halvány rózsaszín szilárd terméként kaptam meg az **59** acilezett prolin származékot (983,14 mg, 83%).

Bisz[(3*R*,5*S*)-5-(difenil(trimetilszilil)oxi)metil]pirrolidin-3-il]11,11'-diszulfanedildiundekanoát (60) előállítása [65]

Az **59** diarilprolinol HCl só (42,0 mg, 0,04 mmol) diklórmetánban (163,03 μl) szuszpendáltam és vizes K₂CO₃ oldatot (10%, 316,17 μl) adtam hozzá. Az elegyet 5 percig intenzíven kevertettem, majd a fázisokat szétválasztottam. A vizes fázist diklórmetánnal (81,5 μl) extraháltam, majd az egyesített szerves fázisokat vízmentes MgSO₄ fölött szárítottam. A szárítást követően a szerves fázist gömblombikba szűrtem, a szárító szert pedig diklórmetánnal (78,40 μl) mostam. A diklórmetános fázisokat egyesítettem és jódot (0,2 mg), valamint HMDS-t (27,23 μl, 0,12 mmol) adtam hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 óráig kevertettem, majd MeOH (24,00 μl) hozzáadásával leállítottam a reakciót. 10 perc

kevertetést követően az oldószert rotációs bepárlón eltávolítottam és a visszamaradó olajos fázist diklórmetánban (316,17 μ l) feloldottam. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (37,20 mg, 0,15 mmol) vizes oldatát (329 μ l) adtam hozzá és 5 percig kevertettem. Ezt követően a fázisokat elválasztottam, a szerves fázist vízmentes MgSO_4 -on szárítottam, leszűrtem és vákuumban bepároltam. Termékként olajos **57** trimetilszilil-étert kaptam (nyers termék 23,38 mg, 52%).

Aldol reakciók megvalósítása nanohordozós organokatalizátorral

A **63** benzaldehid származékokat (0,06 mmol), nanohordozós organokatalizátorokat, aldol donort (**62**) és DMSO/víz oldószert keveréket kupakkal és mágneses keverővel ellátott, 2 ml-es mintatartó üvegbe bemelegítettem, majd az elegyet kevertettem. A konverziót vékonyrétegkromatográfiával követtem nyomon. A feldolgozás során a reakcióelegyet EtOAc-tal (1 ml) hígítottam, 2 percig 4000 rpm fordulatszámon centrifugáltam, dekantáltam és a folyadék fázist eltávolítottam. A visszamaradó szilárd anyagot EtOAc-ban (1 ml) szuszpendáltam, 10 percig kevertettem, majd a folyadék és szilárd fázist az előbb leírt módon választottam el. Ezt még kétszer megismételtem. A szerves fázisokat egyesítettem, szilakagélen átszűrtem, desztillált vízzel (3 ml) mostam, Na_2SO_4 -on szárítottam, majd az oldószert bepároltam. A bepárlás után a nyers termékek (**64a-h**) diasztereomer arányát $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával határoztam meg. A **64b-h** nyers termékeket preparatív VRK-val tisztítottam, s az *anti* termékek enantiomer feleslegét királis HPLC-vel határoztam meg. A preparatív vékonyrétegkromatográfiás elválasztásoknál eluensként hexán/etil-acetát keveréket alkalmaztam. A **64a** nyers terméket tisztítás nélkül analizáltam. A HPLC-s elválasztások eredményét összehasonlítottam a japán kutatócsoport korábbi eredményeivel [82], s így határoztam meg a **64** aldol termékek abszolút konfigurációját.

Arany nanohordozós organokatalizátorok visszanyerése

A katalizátorokat az aldol reakciók feldolgozásával forgattam vissza. A centrifugálást követően a visszamaradó **58c** hordozós organokatalizátort szobahőmérsékleten vákuum-exszikkátorban szárítottam, majd további kezelés nélkül újrafelhasználtam.

Aldol termékek jellemzése

(S)-2-[(R)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciklohexanon (64a**) [82]**

Termelés 97%; diasztereomer arány 90:10 (a nyers termék $^1\text{H-NMR}$ spektruma alapján); szintelen szilárd anyag; op.: 129-130°C; $[\alpha]_D^{19} +6,3$ (c 0,1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,

CDCl₃) δ 1,18-1,91 (m, 5H); 1,97-2,23 (m, 1H); 2,25-2,69 (m, 3H); 4,08 (s, 1H); 4,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24,8; 27,7; 30,8; 42,8; 57,3; 74,2; 123,8; 128,1; 148,6; 215,1; enantiomerfelesleg *anti* termékre vonatkoztatva 88% (HPLC-vel meghatározva: Daicel Chiralpak IB kolonna, hexán/*i*-PrOH = 90/10 eluens, UV $\lambda = 254$ nm, áramlási sebesség 0,5 ml/perc, t_R (2*S*, 1'*R*) 28,5 perc, t_R (2*R*, 1'*S*) 33,5 perc).

(S)-2-[(R)-(4-Klorofenil)(hidroxi)metil]ciklohexanon (64b) [82]

Termelés 99%; diasztereomer arány 91:9 (a nyers termék ¹H-NMR spektruma alapján); színtelen szilárd anyag; op.: 95-96°C; $[\alpha]^{19}_D +22,5$ (c 0,1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,80 (m, 5H); 2,00-2,12 (m, 1H); 2,24-2,60 (m, 3H); 3,99 (s, 1H); 4,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,20-7,33 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24,8; 27,8; 30,8; 42,8; 57,5; 74,3; 128,6; 128,8; 133,8; 139,7; 215,7; enantiomerfelesleg *anti* termékre vonatkoztatva 89% (HPLC-vel meghatározva: Daicel Chiralpak AD-H kolonna, hexán/*i*-PrOH = 90/10 eluens, UV $\lambda = 254$ nm, áramlási sebesség 0,5 ml/perc, t_R (2*S*, 1'*R*) 27,0 perc, t_R (2*R*, 1'*S*) 31,3 perc).

(S)-2-[(R)-(4-Brómfenil)(hidroxi)metil]ciklohexanon (64c) [82]

Termelés 90%; diasztereomer arány 90:10 (a nyers termék ¹H-NMR spektruma alapján); színtelen szilárd anyag; op.: 82-83°C; $[\alpha]^{19}_D +17,1$ (c 0,1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22-1,77 (m, 5H); 2,03-2,13 (m, 1H); 2,31-2,60 (m, 3H); 3,97 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 4,75 (dd, $J = 8,7; 2,3$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24,8; 27,8; 30,8; 42,8; 57,4; 74,4; 121,9; 129,0; 131,7; 140,3; 215,6; enantiomerfelesleg *anti* termékre vonatkoztatva 87% (HPLC-vel meghatározva: Daicel Chiralpak AD-H kolonna, hexán/*i*-PrOH = 90/10 eluens, UV $\lambda = 254$ nm, áramlási sebesség 0,5 ml/perc, t_R (2*S*, 1'*R*) 29,2 perc, t_R (2*R*, 1'*S*) 34,3 perc).

4-[(R)-Hidroxi((S)-2-oxociklohexil)metil]benzonitril (64d) [82]

Termelés 99%; diasztereomer arány 90:10 (a nyers termék ¹H-NMR spektruma alapján); színtelen szilárd anyag; op.: 82-83°C; $[\alpha]^{19}_D +19,5$ (c 0,1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18-1,93 (m, 5H); 1,99-2,19 (m, 1H); 2,25-2,69 (m, 3H); 4,04 (s, 1H); 4,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24,8; 27,7; 30,8; 42,8; 57,3; 74,4; 111,9; 118,9; 128,0; 132,4; 146,6; 215,2; enantiomerfelesleg *anti* termékre vonatkoztatva 86% (HPLC-vel meghatározva: Daicel

Chiralpak AD-H kolonna, hexán/*i*-PrOH = 90/10 eluens, UV λ = 254 nm, áramlási sebesség 0,5 ml/perc, t_R (2*S*, 1'*R*) 46,7 perc, t_R (2*R*, 1'*S*) 58,9 perc).

Metil-4-[(*R*)-hidroxi((*S*)-2-oxociklohexil)metil]benzoát (64e) [82]

Termelés 99%; diasztereomer arány 90:10 (a nyers termék ¹H-NMR spektruma alapján); szintelen szilárd anyag; op.: 62-64°C; $[\alpha]_D^{19}$ +6,7 (*c* 0,1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,87 (m, 5H); 1,99-2,21 (m, 1H); 2,29-2,69 (m, 3H); 3,92 (s, 1H); 4,01 (s, 1H); 4,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24,8; 27,8; 30,8; 42,8; 57,4; 74,4; 121,9; 129,0; 131,7; 140,3; 215,6; enantiomerfelesleg *anti* termékre vonatkoztatva 86% (HPLC-vel meghatározva: Daicel Chiralpak AS-H kolonna, hexán/*i*-PrOH = 80/20 eluens, UV λ = 254 nm, áramlási sebesség 0,5 ml/perc, t_R (2*S*, 1'*R*) 30,3 perc, t_R (2*R*, 1'*S*) 43,4 perc).

(*S*)-2-[(*R*)-(4-Metoxifenil)(hidroxi)metil]ciklohexanon (64f) [82]

Termelés 23%; diasztereomer arány 85:15 (a nyers termék ¹H-NMR spektruma alapján); szintelen szilárd anyag; op.: 118-120°C; $[\alpha]_D^{19}$ +13,2 (*c* 0,1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19-1,84 (m, 5H); 2,02-2,13 (m, 1H); 2,29-2,66 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,92 (s, 1H); 4,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24,8; 27,9; 30,9; 42,8; 55,4; 57,6; 74,4; 114,0; 128,4; 133,4; 159,5; 216,0; enantiomerfelesleg *anti* termékre vonatkoztatva 78% (HPLC-vel meghatározva: Daicel Chiralpak AD-H kolonna, hexán/*i*-PrOH = 90/10 eluens, UV λ = 254 nm, áramlási sebesség 0,5 ml/perc, t_R (2*S*, 1'*R*) 39,7 perc, t_R (2*R*, 1'*S*) 41,0 perc).

(*S*)-2-[(*R*)-Hidroxi(fenil)metil]ciklohexanon (64g) [82]

Termelés 65%; diasztereomer arány 91:9 (a nyers termék ¹H-NMR spektruma alapján); szintelen szilárd anyag; op.: 99-101°C; $[\alpha]_D^{19}$ +11,7 (*c* 0,1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,90 (m, 5H); 1,98-2,15 (m, 1H); 2,26-2,71 (m, 3H); 3,95 (s, 1H); 4,01 (s, 1H); 4,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,19-7,70 (m, 5H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24,8; 27,9; 30,9; 42,8; 57,6; 74,9; 127,3; 128,1; 128,6; 141,2; 215,9; enantiomerfelesleg *anti* termékre vonatkoztatva 77% (HPLC-vel meghatározva: Daicel Chiralpak AS-H kolonna, hexán/*i*-PrOH = 90/10 eluens, UV λ = 254 nm, áramlási sebesség 0,5 ml/perc, t_R (2*S*, 1'*R*) 26,0 perc, t_R (2*R*, 1'*S*) 28,2 perc).

(S)-2-[(R)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciklopentanon (64h) [82]

Termelés 98%; diasztereomer arány 35:65 (a nyers termék $^1\text{H-NMR}$ spektruma alapján); *anti* termék: színtelen szilárd anyag; op.:87-89°C; $[\alpha]^{19}_{\text{D}} -21,3(c\ 0,1, \text{CHCl}_3)$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,85 (m, 3H); 1,95-2,09 (m, 1H); 2,19-2,55 (m, 3H); 4,75 (széles s, 1H); 4,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 20,4; 26,9; 38,7; 55,2; 74,6; 123,9; 127,6; 147,9; 148,9; 222,5; enantiomerfelesleg *anti* termékre vonatkoztatva 78% (HPLC-vel meghatározva: Daicel Chiralpak AD-H kolonna, hexán/*i*-PrOH = 95/5 eluens, UV $\lambda = 254$ nm, áramlási sebesség 0,5 ml/perc, t_{R} (2*S*, 1'*R*) 90,5 perc, t_{R} (2*R*, 1'*S*) 94,3 perc).

Reakcióelegy aranytartalmának meghatározása

P-nitrobenzaldehydet (**63a**, 10,0 mg, 0,06 mmol) és arany nanohordozós organokatalizátort (**58c**, 6,8 mg, 10 mol% benzaldehydre vonatkoztatva) mágneses keverővel és kupakkal ellátott, 2 ml-es mintatartó üvegbe mértem be. A szilárd anyagokhoz ciklohexanont (**62a**, 69 μl , 0,60 mmol) és DMSO/víz 94:6 arányú elegyét (65 μl) adtam hozzá és 24 óráig szobahőmérsékleten kevertettem. Ezt követően a reakcióelegyet EtOAc-tal (1 ml) hígítottam, melynek hatására a nanorészecskék aggregálódtak. A kétfázisú rendszert 4000 rpm fordulatszámon 2 percig centrifugáltam, dekantáltam, majd a folyadék fázist eltávolítottam. A visszamaradó szilárd anyagot EtOAc-ban (1 ml) szuszpendáltam, 10 percig kevertettem és a fázisokat az előbb leírt módon elválasztottam. Ezt még kétszer megismételtem. A szerves fázisokat egyesítettem, bepároltam, majd a visszamaradó szilárd anyaghoz királyvizet (0,5 ml) adtam. A savas kezelést követően diklórmetánnal (2 ml) hígítottam és desztillált vízzel mostam (10 \times 1,5 ml). A vizes fázisokat egy 20 ml-es mérőlombikban egyesítettem és desztillált vízzel jelre állítottam. A fémtartalom meghatározására szolgáló ICP-OES mérést ezzel az oldattal végeztem el. A kalibrációhoz 0,001; 0,01; 0,1; 1,0 és 5,0 mg/l koncentrációjú standard Au(III)-klorid oldatokat használtam, a mérések során pedig az emittált fény intenzitását 267,595 nm-en detektáltam.

Aldol reakciók nyomonkövetése NMR spektroszkópiával

Egy NMR csőbe *p*-nitrobenzaldehydet (**63a**, 4,0 mg, 0,03 mmol) és a benzaldehyd mennyiségéhez viszonyítva 10 mol% katalizátort (**58c**, **21**, **61**) mértem be. Ciklohexanont (**62a**, 27,4 μl , 0,27 mmol) és DMSO- d_6 /D $_2$ O (94/6) oldószer elegyét (580 μl) adtam a szilárd

anyagokhoz, majd a reakcióelegyet 25°C-on összeráztam. A konverziót a reakciók $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával történő nyomonkövetésével határoztam meg.

5. Összefoglalás

Napjainkban a gyógyszeripar enantiomertiszta hatóanyagok előállítására törekszik, amely többek között a zöld kémia alapelveivel is összhangban lévő aszimmetrikus reakciókkal valósítható meg. A tudományterület legfiatalabb és egyik legintenzívebben fejlődő ága az aszimmetrikus organokatalízis, amely környezetbarát reakciókörülményt biztosítva valamelyik enantiomert feleslegben tartalmazó termék, vagy csak az egyik antipód keletkezését teszi lehetővé. A királis organokatalizátorok gazdaságos és környezettudatos ipari felhasználása érdekében biztosítani kell visszaforgatásukat és újrahasznosításukat, amely a legegyszerűbb módon szilárd hordozón való rögzítéssel érhető el. Ekkor azonban a reakcióelegy heterogénné válik, csökkentve a katalitikus aktivitást és szelektivitást. Erre megoldást jelenthet a nanorészecske-hordozós organokatalizátorok alkalmazása, amelyek pszeudohomogén fázist biztosítva ötvözik a homogén és heterogén katalitikus átalakítások előnyeit. Ennek értelmében munkám célja új, hatékonyabb, egyszerűbb és kevesebb reakciólépést igénylő szintézisút kidolgozása volt nanorészecske hordozós L-prolin alapú organokatalizátorok előállítására; valamint az immobilizált aminosav-származékok alkalmazhatóságának vizsgálata aszimmetrikus aldol reakciókban.

Kutatómunkám során a *transz*-4-hidroxi-L-prolin aminosavat három lépésben rögzítettem arany nanohordozó felületén. A katalizátor szintézis utolsó lépése során a jól ismert Brust-Schiffrin-eljárást módosítottam és a diszulfid vegyület és HAuCl_4 *onepot* redukciójával jutottam a nanohordozós aminosav származékhoz. **Az eddig publikált eljárásokhoz képest jóval rövidebb és hatékonyabb szintézisutat dolgoztam ki arany nanohordozós prolin előállítására**, amely során elkerülhetővé vált a nem kívánt $[\text{Au(I)-SR}]_{n+}$ polimer képződése is.

A hordozós organokatalizátor szintézisének utolsó lépését többféle reakciókörülmény mellett is megvalósítottam. Megállapítottam, hogy a nátrium-borohidrid adagolási sebessége jelentős mértékben befolyásolja a nanorészecskék felületén rögzített katalizátor mennyiségét és a *onepot* redukció során lejátszódó önszerveződés folyamatát. **Az adagolási sebesség csökkentésével 0,95 mmol/g-ra sikerült növelni a katalizátor-tartalmat.** Transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatokkal megállapítottam, hogy a redukálószer adagolási

sebessége nem befolyásolja a nanorészecskék egyedi méretét (3 nm), viszont meghatározza azok diszpergálhatóságát.

A legmagasabb katalizátor-tartalmú nanorészecske aktivitását és szelektivitását ketonok és benzaldehydekek aldol reakciójában tanulmányoztam. **A funkciós csoportok elektronszívó/küldő effektusai jelentős mértékben befolyásolták a reakcióidőt**, a leggyorsabban (24 óra) nitrocsoport jelenlétében ment végbe az aldol reakció. A hordozós katalizátor legtöbb esetben az *anti* termék keletkezésének kedvezett kiváló termelés (98%), valamint magas diasztereo-és enantioszelektivitás (akár dr 94:6, ee 94%) mellett.

Nitrobenzaldehyd és ciklohexanon aldol reakcióját **öt egymást követő katalitikus ciklusban az immobilizált L-prolin katalizátor aktivitásának és szelektivitásának csökkenése nélkül** (termelés 98%, dr 92:8, ee 88%) valósítottam meg. A hordozós katalizátor **teljes mértékű (99,9%) visszaforgatásával** és maradék fémet szinte egyáltalán nem tartalmazó reakcióelegy biztosításával fenntartható, környezetbarát katalitikus ciklus megvalósítását tettem lehetővé.

A rögzítetlen és immobilizált organokatalizátorok aszimmetrikus indukciójának összehasonlítása során megállapítottam, hogy **az enantioszelektivitást nem csak az oldatban lévő szubsztrát/katalizátor arány határozza meg, hanem a katalitikusan aktív molekulák oldatkoncentrációja és a molekuláris környezet is**. Az ún. „*pocket* effektus” szerint a nanohordozó felületén rögzített katalizátorok „zsebeket” hoznak létre, s ennek révén apoláris szénláncáikkal közrefogják a szubsztátot és a katalitikus ciklusban keletkező intermediereket. Natív katalizátorok esetén híg rendszerekben a katalitikus hatásért felelős aktív molekulák az oldatban távol kerülnek egymástól, így nem tudnak „zsebeket” kialakítani, amely a sztereoselektivitás csökkenését eredményezi.

A fentieket összegezve megállapítható, hogy a kítűzött célokat sikeresen megvalósítottam, azaz egy új, hatékonyabb, egyszerűbb és kevesebb reakciólépést igénylő szintézisutat dolgoztam ki nanorészecske hordozós L-prolin alapú organokatalizátorok előállítására. Az eljárás gazdaságosan és széles körben alkalmazható akár más típusú nanorészecske felületén immobilizált katalizátor előállítására. Az immobilizált aminosav származékokat kiváló termeléssel, magas diasztereo-és enantioszelektivitással alkalmaztam aszimmetrikus reakciókban. A rögzített organokatalizátor többszöri visszaforgatása és újrafelhasználása során sem csökkent a katalitikus aktivitás és szelektivitás, tehát a nanohordozó alkalmazásával sikerült ötvöznöm a homogén és heterogén katalitikus átalakítások előnyeit.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Faigl, F., Kovács, E., Mátravölgyi, B., Thurner, A., Gyógyszerkémiai alapfolyamatok, *Typotex Kiadó*, Budapest, **2011**.
- [2] Blaser, H.U., Spindler, F., Studer, M., Enantioselective catalysis in fine chemicals production, *Appl. Catal. A Gen.* 221 (2001) 119–143.
- [3] Ahlberg, P., Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry, (2001).
- [4] List, B., Lerner, R.A., Barbas III, C.F., Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 2395–2396.
- [5] Hagen, J., Industrial Catalysis: A Practical Approach, 2nd ed., *Wiley-VCH*, Weinheim, **2006**.
- [6] Sheldon, R.A., Arends, I., Hanefeld, U., Green Chemistry and Catalysis, *Wiley-VCH*, Weinheim, **2007**.
- [7] Farkas, T., Vatai, G., Cséfalvay, E., Deák, A., Hanák, L., Mika, L.T., Mizsey, P., Sawinsky, J., Simándi, B., Szánya, T., Székely, E., Vágó, E., Vegyipari műveletek II. Anyagátadó műveletek és kémiai reaktorok, *Typotex Kiadó*, Budapest, **2012**.
- [8] Keglevich, G., Bakó, P., Fogarassy, E., Szerves vegyipari technológiák, *Typotex Kiadó*, Budapest, **2011**.
- [9] Erdey-Grúz, T., Természettudományi lexikon, *Akadémiai Kiadó*, Budapest, **1966**.
- [10] Mika, L.T., Zöld kémia: Heterogén katalízis.
- [11] Fadhel, A.Z., Pollet, P., Liotta, C.L., Eckert, C.A., Combining the Benefits of Homogeneous and Heterogeneous Catalysis with Tunable Solvents and Nearcritical Water, *Molecules*. 15 (2010) 8400–8424.
- [12] Evnin, A.B., Rabo, J.A., Kasai, P.H., Heterogeneously catalyzed vapor-phase oxidation of ethylene to acetaldehyde, *J. Catal.* 30 (1973) 109–117.
- [13] Roy, S., Pericas, M.A., Functionalized Nanoparticles as Catalysts for Enantioselective Processes, *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 2669–2677.
- [14] Blaschke, G., Kraft, H.P., Fickentscher, K., Köhler, F., Chromatographische Racemattrennung von Thalidomid und teratogene Wirkung der Enantiomere, *Arzneimittelforschung*. 29 (1979) 1640–1642.
- [15] Noyori, R., Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel lecture), *Angew. Chemie*. 41 (2002) 2008–2022.
- [16] Poppe, L., Nagy, J., Hornyánszky, G., Boros, Z., Sztereoselektív szintézisek, *Typotex Kiadó*, Budapest, **2012**.

- [17] Asymmetric catalysis: Definition, *Nature Publishing Group*, <http://www.nature.com/subjects/asymmetric-catalysis>, **2015**.
- [18] Nozaki, H., Moriuti, S., Takaya, H., Noyori, R., Asymmetric induction in carbenoid reaction by means of a dissymmetric copper chelate, *Tetrahedron Lett.* 7 (1966) 5239–5244.
- [19] Cornils, B., Hermann, W.A., *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2nd ed., *Wiley-VCH*, Weinheim, **2002**.
- [20] Tani, K., Yamagata, T., Akutagawa, S., Kumobayashi, H., Taketomi, T., Takaya, H., Miyashita, A., Noyori, R., Otsuka, S., Highly Enantioselective Isomerization of Prochiral Allylamines Catalyzed by Chiral Diphosphine Rhodium(I) Complexes. Preparation of Optically Active Enamines., *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5208–5217.
- [21] Ohta, T., Takaya, H., Kitamura, M., Nagai, K., Noyori, R., Asymmetric hydrogenation of unsaturated carboxylic acids catalyzed by BINAP-ruthenium(II) complexes, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 3174–3176.
- [22] Sakai, N., Mano, S., Nozaki, K., Takaya, H., Highly enantioselective hydroformylation of olefins catalyzed by new phosphine phosphite-rhodium(I) complexes, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 7033–7034.
- [23] Kagan, H.B., Dang, T.-P., Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. Catalytic system of rhodium(I) with (-)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane, a new chiral diphosphine, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 6429–6433.
- [24] Knowles, W.S., Application of organometallic catalysis to the commercial production of L-DOPA, *J. Chem. Educ.* 63 (1986) 222.
- [25] Sasai, H., Suzuki, T., Arai, S., Arai, T., Shibasaki, M., Basic character of rare earth metal alkoxides. Utilization in catalytic carbon-carbon bond-forming reactions and catalytic asymmetric nitroaldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 4418–4420.
- [26] Dehmlow, E.W., Dehmlow, S.S., *Phase transfer catalysis*, 3rd ed., *Wiley-VCH*, Weinheim, **1993**.
- [27] O' Donnell, M.J., *Catalytic Asymmetric Synthesis: Asymmetric Phase Transfer Reactions*, 2nd ed., *Wiley-VCH*, New York, **2000**.
- [28] Soai, K., Hayasaka, T., Ugajin, S., Asymmetric synthesis of optically active β -substituted ketones by highly enantioselective catalytic conjugate addition of dialkylzinc reagents to enones using a catalyst system of nickel(II)-chiral ligand-achiral ligand in acetonitrile/toluene, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1989) 516–517.
- [29] Bolm, C., Ewald, M., Felder, M., Schlingloff, G., Enantioselective Synthesis of Optically Active Pyridine Derivatives and C2-Symmetric 2,2'-Bipyridines, *Chem. Ber.* 125 (1992) 1169–1190.

- [30] De Vries, A.H.M., Jansen, J.F.G.A., Feringa, B.L., Enantioselective conjugate addition of diethylzinc to chalcones catalysed by chiral Ni(II) aminoalcohol complexes, *Tetrahedron*. 50 (1994) 4479–4491.
- [31] Shibasaki, M., Sasai, H., Arai, T., Asymmetric Catalysis with Heterobimetallic Compounds, *Angew. Chemie Int. Ed. English*. 36 (1997) 1236–1256.
- [32] Kyba, E.B., Koga, K., Sousa, L.R., Siegel, M.G., Cram, D.J., Chiral recognition in molecular complexing, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 2692–2693.
- [33] Bakó, P., Rapi, Z., Keglevich, G., Szabó, T., Sóti, P.L., Vígh, T., Grűn, A., Holczbauer, T., Asymmetric C–C bond formation via Darzens condensation and Michael addition using monosaccharide-based chiral crown ethers, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 1473–1476.
- [34] Rapi, Z., Démuth, B., Keglevich, G., Grűn, A., Drahos, L., Sóti, P.L., Bakó, P., Enantioselective Michael addition of malonates to aromatic nitroalkenes catalyzed by monosaccharide-based chiral crown ethers, *Tetrahedron: Asymmetry*. 25 (2014) 141–147.
- [35] Sóti, P.L., Telkes, L., Rapi, Z., Tóth, A., Vígh, T., Nagy, Z.K., Bakó, P., Marosi, G., Synthesis of an Aza Chiral Crown Ether Grafted to Nanofibrous Silica Support and Application in Asymmetric Michael Addition, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 24 (2014) 713–721.
- [36] Organocatalysis: Definition, *Nature Publishing Group*, <http://www.nature.com/subjects/organocatalysis>, 2015.
- [37] Hajós, Z.G., Parrish, D.R., Asymmetric synthesis of optically active polycyclic organic compounds, DE 2102623, 1971.
- [38] Tu, Y., Wang, Z., Shi, Y., An efficient asymmetric epoxidation for trans-olefins mediated by a fructose derived ketone, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 9806–9807.
- [39] Denmark, S.E., Forbes, D.C., Hays, D.S., DePue, J.S., Wilde, R.G., Catalytic epoxidation of alkenes with oxone, *J. Org. Chem.* 60 (1995) 1391–1407.
- [40] Yang, D., Yip, Y.-C., Tang, M.-W., Wong, M.-K., Zheng, J.-H., Cheung, K.-K., A C2 Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 491–492.
- [41] Sigman, M.S., Jacobsen, E.N., Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries, 120 (1998) 4901–4902.
- [42] Corey, E.J., Grogan, M.J., Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst, *Org. Lett.* 1 (1999) 157–160.

- [43] Ahrendt, K.A., Borths, C.J., MacMillan, D.W.C., New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 4243–4244.
- [44] MacMillan, D.W.C., The advent and development of organocatalysis, *Nature*. 455 (2008) 304–308.
- [45] King, H.D., Meng, Z., Denhart, D., Mattson, R., Kimura, R., Wu, D., Gao, Q., Macor, J.E., Enantioselective synthesis of a highly potent selective serotonin reuptake inhibitor. An application of imidazolidinone catalysis to the alkylation of indoles with an α,β -disubstituted α,β -unsaturated aldehyde, *Org. Lett.* 7 (2005) 3437–3440.
- [46] Jang, H.-Y., Hong, J.-B., MacMillan, D.W.C., Enantioselective Organocatalytic Singly Occupied Molecular Orbital Activation: The Enantioselective α -Enolation of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 7004–7005.
- [47] Reisman, S.E., Doyle, A.G., Jacobsen, E.N., Enantioselective thiourea-catalyzed additions to oxocarbenium ions, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 7198–7199.
- [48] Beeson, T.D., Mastracchio, A., Hong, J.-B., Ashton, K., MacMillan, D.W.C., Enantioselective Organocatalysis Using SOMO Activation, *Science* (80-.). 316 (2007) 582–585.
- [49] List, B., Pojarliev, P., Castello, C., Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions between Ketones and α -Unsubstituted Aldehydes, *Org. Lett.* 3 (2000) 573–575.
- [50] List, B., The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 9336–9337.
- [51] List, B., Proline-catalyzed asymmetric reactions, *Tetrahedron*. 58 (2002) 5573–5590.
- [52] Ramamurthi, N., Swaminathan, S., Proline-catalysed asymmetric annelations: a novel observation, *Indian J. Chem.* 29 (1990) 401–404.
- [53] Gruttadauria, M., Giacalone, F., Noto, R., Supported proline and proline-derivatives as recyclable organocatalysts., *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 1666–1688.
- [54] Benaglia, M., Celentano, G., Cozzi, F., Enantioselective Aldol Condensations Catalyzed by Poly(ethylene glycol)-Supported Proline, *Adv. Synth. Catal.* 343 (2001) 171–173.
- [55] Bellis, E., Kokotos, G., Proline-modified poly(propyleneimine) dendrimers as catalysts for asymmetric aldol reactions, *J. Mol. Catal. A Chem.* 241 (2005) 166–174.
- [56] Giacalone, F., Gruttadauria, M., Marculescu, A.M., Noto, R., Polystyrene-supported proline and prolinamide. Versatile heterogeneous organocatalysts both for asymmetric aldol reaction in water and α -selenenylation of aldehydes, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 255–259.

- [57] Dhar, D., Beadham, I., Chandrasekaran, S., Proline and benzylpenicillin derivatives grafted into mesoporous MCM-41: novel organic-inorganic hybrid catalysts for direct aldol reaction, *Proc. Indian Acad. Sci.* 115 (2003) 365–372.
- [58] Aprile, C., Giacalone, F., Gruttadauria, M., Marculescu, A.M., Noto, R., Revell, J.D., Wennemers, H., New ionic liquid-modified silica gels as recyclable materials for L-proline- or H-Pro-Pro-Asp-NH₂-catalyzed aldol reaction, *Green Chem.* (2007) 1328–1334.
- [59] Kucherenko, A.S., Struchkova, M.I., Zlotin, S.G., The (S)-Proline/Polyelectrolyte System: An Efficient, Heterogeneous, Reusable Catalyst for Direct Asymmetric Aldol Reactions, *European J. Org. Chem.* 2006 (2006) 2000–2004.
- [60] Shen, Z., Ma, J., Liu, Y., Jiao, C., Li, M., Zhang, Y., β -cyclodextrin-immobilized (4S)-phenoxy-(S)-proline as a catalyst for direct asymmetric aldol reactions, *Chirality*. 17 (2005) 556–558.
- [61] Z., A., Zhang, W., Shi, H., He, J., An effective heterogeneous l-proline catalyst for the asymmetric aldol reaction using anionic clays as intercalated support, *J. Catal.* 241 (2006) 319–327.
- [62] Kotrusz, P., Kmentova, I., Gotov, B., Toma, S., Solcaniova, E., Proline-catalysed asymmetric aldol reaction in the room temperature ionic liquid [bmim]PF₆, *Chem. Commun.* (2002) 2510–2511.
- [63] Sakthivel, K., Notz, W., Bui, T., Barbas III, C.F., Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: a bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 5260–5267.
- [64] Font, D., Jimeno, C., Pericas, M.A., Polystyrene-Supported Hydroxyproline: An Insoluble, Recyclable Organocatalyst for the Asymmetric Aldol Reaction in Water, *Org. Lett.* 8 (2006) 4653–4655.
- [65] Kristensen, T.E., Vestli, K., Jakobsen, M.G., Hansen, F.K., Hansen, T., A General Approach for Preparation of Polymer-Supported Chiral Organocatalysts via Acrylic Copolymerization, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 1620–1629.
- [66] Li, J., Yang, G., Qin, Y., Yang, X., Cui, Y., Recyclable Merrifield resin-supported thiourea organocatalysts derived from L-proline for direct asymmetric aldol reaction, *Tetrahedron N Asymmetry*. 22 (2011) 613–618.
- [67] Riente, P., Mendoza, C., Pericás, M.A., Functionalization of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles for organocatalytic Michael reactions, *J. Mater. Chem.* 21 (2011) 7350–7355.
- [68] Wang, B.G., Ma, B.C., Wang, Q., Wang, W., Superparamagnetic Nanoparticle-Supported (S)-Diphenyl-prolinol Trimethylsilyl Ether as a Recyclable Catalyst for Asymmetric Michael Addition in Water, *Adv. Synth. Catal.* 352 (2010) 2923–2928.

- [69] Kong, Y., Tan, R., Zhao, L., Yin, D., l-Proline supported on ionic liquid-modified magnetic nanoparticles as a highly efficient and reusable organocatalyst for direct asymmetric aldol reaction in water, *Green Chem.* 15 (2013) 2422.
- [70] Santacruz, L., Niembro, S., Santillana, A., Shafir, A., Vallribera, A., Gold nanoparticles decorated with a cinchonine organocatalyst: application in the asymmetric α -amination of β -ketoesters, *New J. Chem.* 38 (2014) 636–640.
- [71] Malkov, A. V., Figlus, M., Cooke, G., Caldwell, S.T., Rabani, G., Prestly, M.R., Kocovský, P., Organocatalysts immobilised onto gold nanoparticles: application in the asymmetric reduction of imines with trichlorosilane., *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 1878–83.
- [72] Khiar, N., Navas, R., Elhalem, E., Valdivia, V., Fernández, I., Proline-coated gold nanoparticles as a highly efficient nanocatalyst for the enantioselective direct aldol reaction in water, *RSC Adv.* 3 (2013) 3861.
- [73] Brust, M., Walker, M., Bethell, D., Schiffrin, D.J., Whyman, R., Synthesis of Thiol-derivatised Gold Nanoparticles in, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 3 (1994) 801–802.
- [74] Brust, M., Fink, J., Schiffrin, D.B.D.J., Kiely, C., Synthesis and Reactions of Functionalised Gold Nanoparticles, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 5 (1995) 1655–1656.
- [75] Chen, S., Kimura, K., Synthesis and Characterization of Carboxylate-Modified Gold Nanoparticle Powders Dispersible in Water, *Langmuir.* 15 (1999) 1075–1082.
- [76] Hostetler, M.J., Wingate, J.E., Zhong, C., Harris, J.E., Vachet, R.W., Clark, M.R., Londono, J.D., Green, S.J., Stokes, J.J., Wignall, G.D., Glish, G.L., Porter, M.D., Evans, N.D., Murray, R.W., Alkanethiolate Gold Cluster Molecules with Core Diameters from 1.5 to 5.2 nm : Core and Monolayer Properties as a Function of Core Size, *Langmuir.* 14 (1998) 17–30.
- [77] Azcárate, J.C., Corthey, G., Pensa, E., Vericat, C., Fonticelli, M.H., Salvarezza, R.C., Carro, P., Understanding the Surface Chemistry of Thiolate-Protected Metallic Nanoparticles, *J. Phys. Chem. Lett.* 4 (2013) 3127–3138.
- [78] Hórvölgyi, Z., *A nanotechnológia kolloidkémiai alapjai, Typotex Kiadó, Budapest, 2011.*
- [79] Aldol, A., Notz, W., Tanaka, F., Barbas, C.F., Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines : The Development of Direct Catalytic Michael , and Diels - Alder Reactions, *Acc. Chem. Res.* 37 (2004) 580–591.
- [80] Naka, K., Itoh, H., Chujo, Y., Self-Assembly of Gold Nanoparticles Utilizing a Charge-Transfer Interaction between Carbazolyl and Dinitrophenyl Units, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 78 (2005) 501–505.

- [81] Locatelli, E., Ori, G., Fournelle, M., Lemor, R., Montorsi, M., Franchini, M.C., Click Chemistry for the Assembly of Gold Nanorods and Silver Nanoparticles, *Chem. Eur. J.* 17 (2011) 9052–9056.
- [82] Mase, N., Nakai, Y., Ohara, N., Yoda, H., Takabe, K., Tanaka, F., Barbas III, C.F., Organocatalytic direct asymmetric aldol reactions in water, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 734–735.