



MAGYAR AGRÁR- ÉS
ÉLETTUDOMÁNYI EGYETEM

KÖRNYEZETTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

**Környezetkímélő szintézisek új *N*-tartalmú heterociklusos
vázrendszerek és származékaik előállítására**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Alekszi-Kaszás Anna Edit

Gödöllő

2024

A doktori iskola

megnevezése: Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem
Környezettudományi Doktori Iskola,

tudományága: Környezettudomány

vezetője: Csákiné Prof. Dr. Michéli Erika
MTA levelező tagja, egyetemi tanár, intézetigazgató,
tanszékvezető
Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem,
Szent István Campus
Környezettudományi Intézet,
Talajtani Tanszék

Témavezető: Prof. Dr. Nemes Péter
professor emeritus,
Állatorvostudományi Egyetem
Kémiai Tanszék

.....
Az iskolavezető jóváhagyása

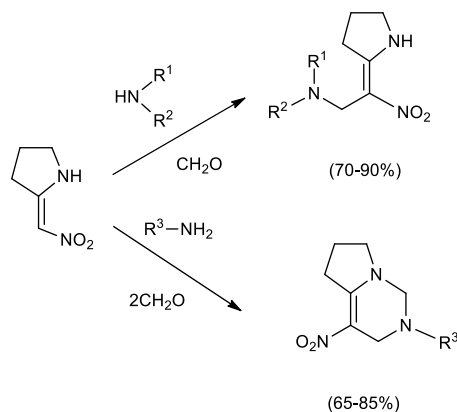
.....
A témavezető jóváhagyása

1 A munka előzményei, célkitűzések

Kutatómunkámat az Állatorvostudományi Egyetem Kémiai Tanszékén, Dr. Nemes Péter irányításával végeztem.

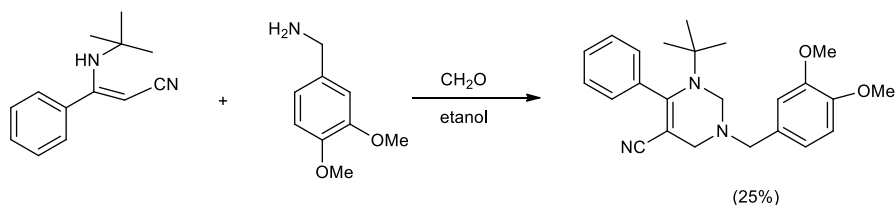
A Tanszék korábbi kutatásai az új nitrogén tartalmú többgyűrűs vázrendszerek és származékaik szintézisét célozták meg. Több publikáció született az úgynevezett a push-pull alkének, elektronszívó csoporttal aktivált enaminok, *Mannich*-reakcióiról, melyeket az alábbiakban foglalom össze.

A nitrometilén-pirrolidin *Mannich*-reakciója formaldehiddel és szekunder-aminokkal, aminometil származékhoz vezet. Primer-aminokkal és 2 ekvivalens formaldehiddel az enamin tetrahidro-pirimidin származékokat eredményezett (1. ábra).



1. ábra: Nitrometilén-pirrolidin reakciója formaldehiddel és szekunder-aminokkal

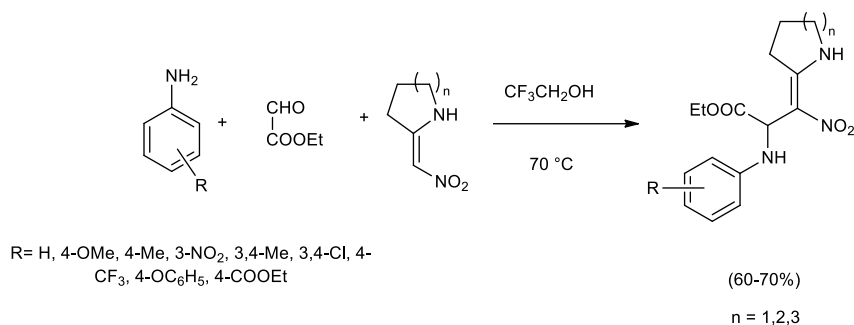
A reakció más enaminokkal is végrehajtható. Nyílt láncú enaminonitrilből, tetrahidro-pirimidineket állítottak elő (2. ábra).



2. ábra: Tetrahidro-pirimidin előállítása

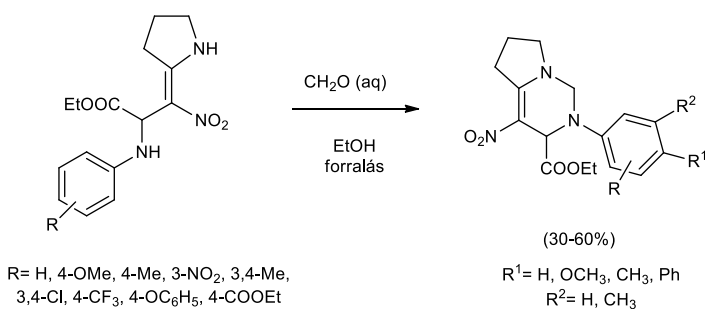
Az egy-lombik eljárás különböző aromás aminok etil-glioxiláttal és 5-, 6- illetve 7-tagú nitróenaminokkal szintén *Mannich*-típusú termékekhez vezetett. A módszer

kidolgozása során az alkalmazott trifluor-etanol oldószernek jelentős hatása volt a konverzióra és így a termelésre is, különleges tulajdonságainak, gyenge nukleofil jellegének, nagy polaritásának és erős hidrogén kötés donor képességének köszönhetően (3. ábra).



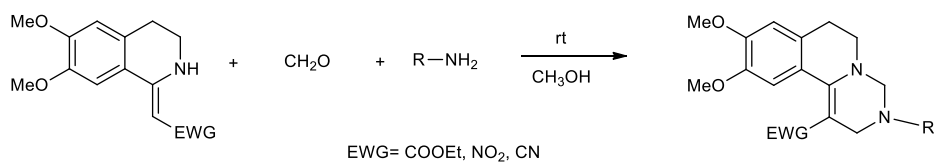
3. ábra: Mannich-termékek előállítása egy-lombik eljárással

Az előállított Mannich-termékeket következő lépésként átalakították, formalinnal, pirrolo-pirimidineket állítottak elő (4. ábra).



4. ábra: Pirrolo-pirimidinek előállítása

A tetrahidro-izokinolin vázas enaminok Mannich-reakciója tetrahidro-pirimido-izokinolin származékokhoz vezetett (5. ábra).



5. ábra: Tetrahidro-pirimido-izokinolin származékok előállítása

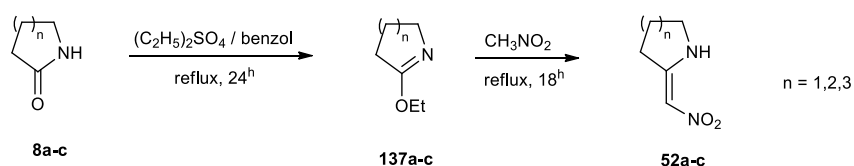
Munkám során kiindulási anyagként különböző, β -helyzetben elektronszívó csoporttal szubsztituált enaminok átalakítási lehetőségeit vizsgáltam. Célkitűzéseim az alábbiakban foglalhatóak össze:

- Az enaminok reakcióinak vizsgálata elektrofilekkel és kettős elektrofilekkel, a környezetvédelmi szempontokat szem előtt tartva.
- Új vegyületek szintézisével bővíteni kívántuk az elérhető származékok körét. A megcélzott vegyületek mellett, hogy értékes intermedierei a preparatív kémiának, az irodalmi példák alapján potenciális biológiai aktivitással is rendelkeznek, így ezek az új származékok megkülönböztetett jelentőséggel bírnak.
- Az új vegyületek szintézise során keletkező sztereoizomerek elválasztása, szerkezetigazolása és sztereoszelektív szintézisek kidolgozása.
- Az előállított heterociklusos vegyületek szelektív hidrogén-addíciója, a különböző hatásosnak bizonyuló módszerek összevetése, és a termékek sztereokémiai vizsgálata.

2 Anyag és módszer

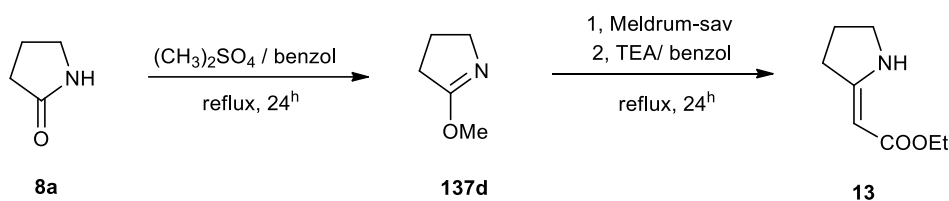
A kutatómunkám során végzett reakciók kiindulási anyagai többek között az 5-, 6-, illetve 7-tagú nitroenaminok (**52a-c**) voltak, amelyeket az irodalomból ismert módszerekkel állítottuk elő.

A két fő lépésből álló szintézis során a megfelelő gyűrűtagszámú laktámokat dietil-szulfáttal melegítve egy imino-éter köztitermék keletkezik, melyet nitro-metánnal forralva kapjuk a kívánt nitroenaminokat (**6. ábra**).



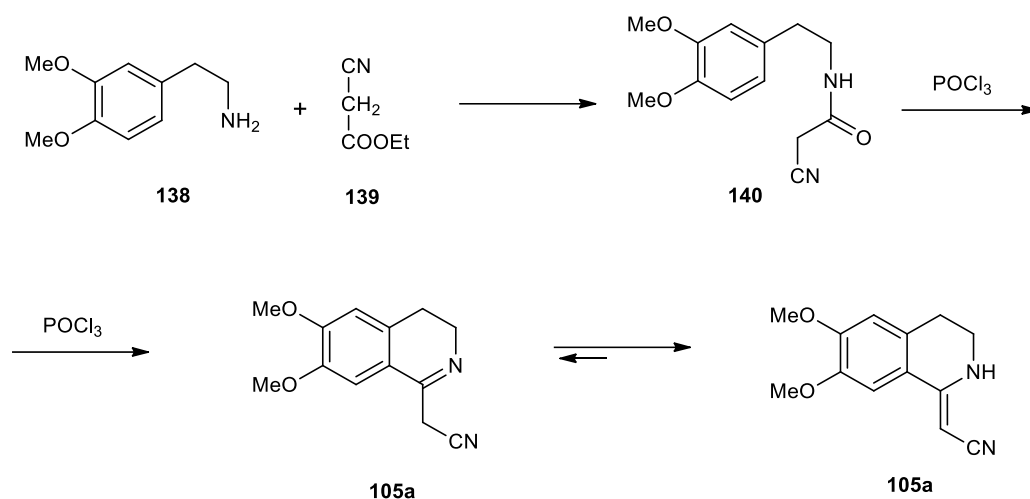
6. ábra: Push-pull alkének előállítása

Az etil 2-(pirrolidin-2-ilidin)-acetát (**13**) előállítása szintén az iminoéterből (**137d**) indul ki, amely *Meldrum-sav*val reagál. A közti terméket benzolban TEA jelenlétében forralva **13** enaminoészterhez (**7. ábra**).



7. ábra: Etil 2-(pirrolidin-2-ilidin)-acetát (**13**) előállítása

A 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin-1-il)acetonitril (**105a**) előállításának első lépése a 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamin (**138**) és etil-cianoacetát (**139**) reakciója. A keletkezett **140** 2-ciano-*N*-[2-(3,4-dietoxifenil)etil]-acetamid gyűrűzárása *Bischler-Napieralski* reakcióval, POCl₃-dal kloroformban történő hevítéssel, meggy végbe, 80%-os termeléssel (**8. ábra**).



8. ábra: 2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisokinolin-1-il)acetonitril előállítása

A szobahőmérsékletű és a melegítést igénylő reakciókat vastagfalú, menetes, teflon dugóval zárható lombikban végeztük, melyek 10 barig nyomaásállóak.

A katalitikus hidrogénezéseket nyomástartó reaktorban végeztük.

Az egy kristály röntgen diffrakciós mérésekhez a minta megfelelő elkészítése körültekintő tisztítási lépések sorozatát igénylte. A megfelelő méretű és minőségű kristályok előállításának első lépése a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítás volt, amelyet többszöri átkristályosítás követett. A mérések a Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Kémiai Intézet, Fizikai Kémiai Tanszékén történtek.

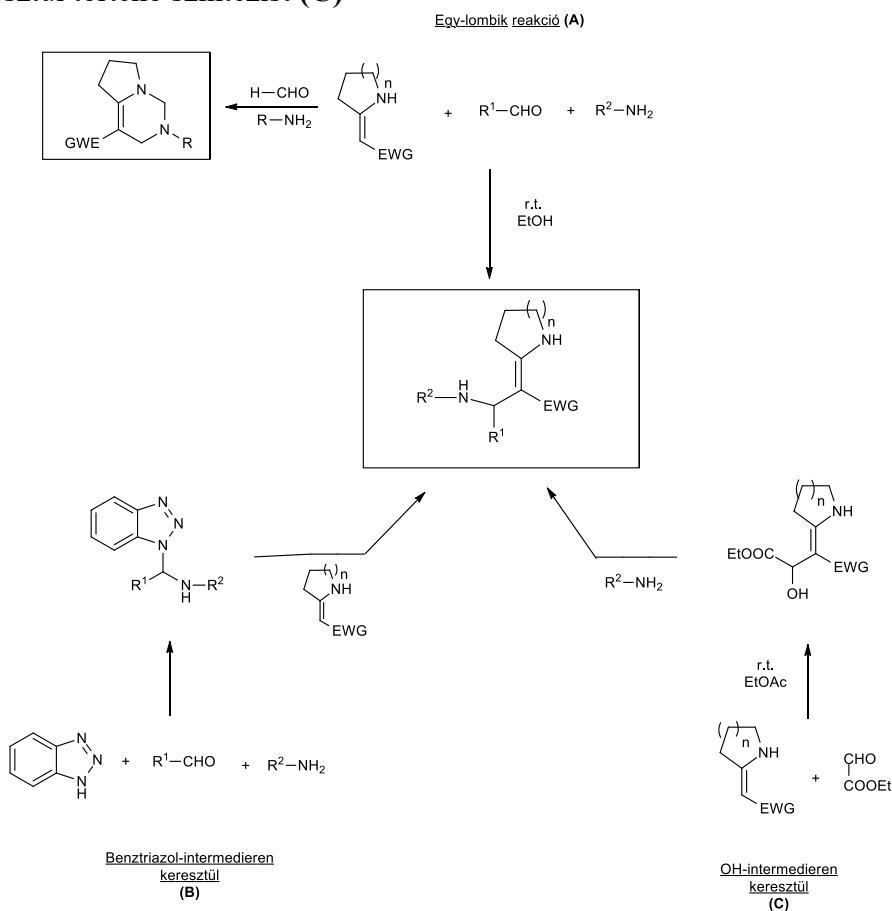
Az ECD, VCD spektroszkópiai méréseket és számításokat a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai, Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszékén végezték.

3 Eredmények és értékelés

3.1 Push-pull alkének *Mannich* típusú kondenzációs reakciói

Kutatómunkám első szakaszában a push-pull alkének, enaminkok, primer aminokkal és aldehidekkel végrehajtott *Mannich*-reakcióinak vizsgálatával és kiterjesztésével foglalkoztunk. Ezeknek a változatosan szubsztituált termékeknek további átalakításai értékes heterociklusos vegyületekhez vezethetnek. A tanszéki kutatócsoport ezen a téren végzett korábbi munkáinak folytatásaként, célul tűztük ki az előállítható vegyületek körének bővítését, így enaminkok, formaldehid és különböző aminok reakcióival pirrolo-pirimidin származékokat állítottunk elő. A formaldehid helyett etil-glioxiláttal végrehajtott szintézisek optimalizálására három különböző módszert, illetve reakcióutat vizsgáltam és vetettem össze (**9. ábra**):

- Az egy-lombik (ún. „*one-pot*”) reakciókat, (**A**)
- a benzotriazol-addukton, (**B**)
- és végül az aldehid és az enamin addíciós termékén (OH-intermedieren) keresztül történő szintézist (**C**)

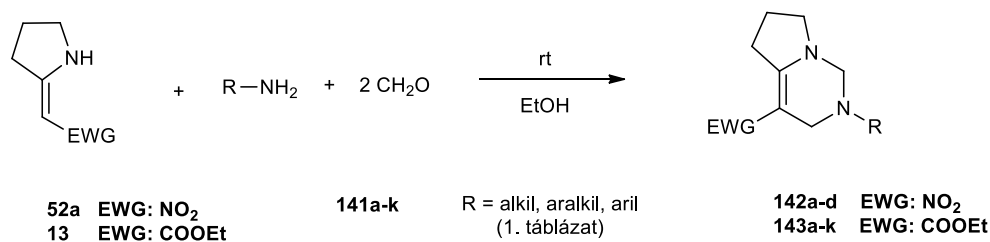


9. ábra: Push-pull alkének *Mannich* reakciói

3.1.1 „One-pot” reakciók

3.1.1.1 Enaminok Mannich-reakciói formaldehiddel és primer aminokkal

A 2-nitrometilén-pirrolidin kettős *Mannich*-reakcióit alifás-aminokkal és formaldehiddel korábbi publikációkban már leírták. Célul tűztük ki az így előállítható új pirrolo-pirimidin származékok előállítását enaminoészterrel, valamint aromás aminokkal is (**10. ábra**).



10. ábra: Nitroenamin és enaminoészter reakciója formaldehiddel és primer aminokkal

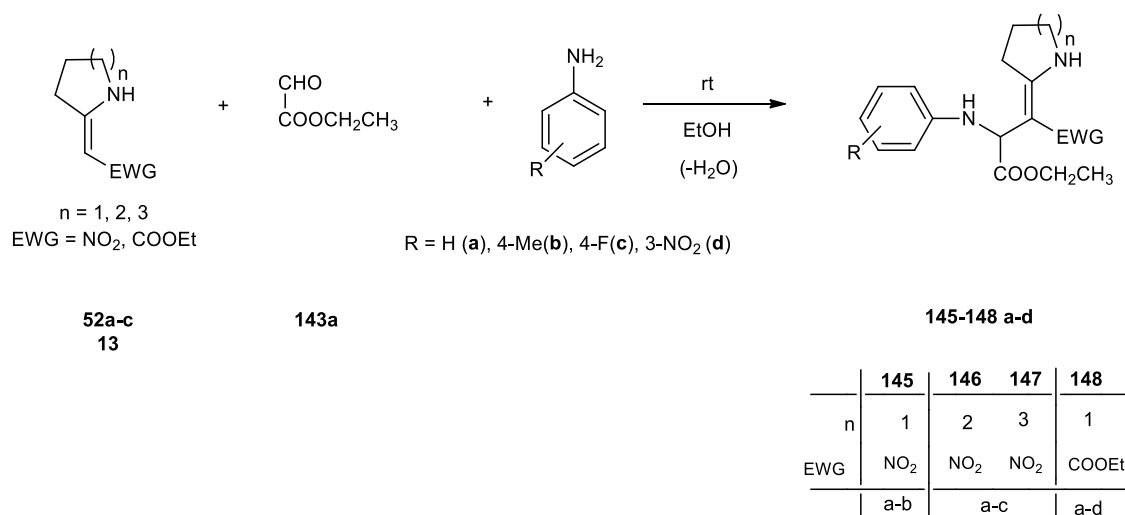
A **13** enaminoészter primer alifás-aminokkal és formaldehiddel reagáltatva jó termeléssel szolgáltatva az analóg kondenzált pirimidin-származékokat (**143a-k**). Az *N*-arilszármazékok szintézisére tett kísérletek néhány kiválasztott aromás-amin felhasználásával kevésbé voltak sikeresek. A 4-metil- és 4-metoxianilinek adták a várt vegyületeket (**1. táblázat**).

	Termék	EWG	R	Termelés (%)
1.	142a	NO ₂	Ph	77
2.	142b	NO ₂	4-MePh	63
3.	142c	NO ₂	4-MeOPh	72
4.	142d	NO ₂	2-MeOPh	49
5.	143a	COOEt	CH(CH ₃) ₂	82
6.	143b	COOEt	C(CH ₃) ₃	61
7.	143c	COOEt	CH ₂ Ph	42
8.	143d	COOEt	2-MeOPhCH ₂ CH ₂	64
9.	143e	COOEt	3,4-MeOPhCH ₂ CH ₂	77
10.	143f	COOEt	cPentil	68
11.	143g	COOEt	cHexil	70
12.	143h	COOEt	N-Bn-piperidin-4-yl	58
13.	143i	COOEt	N-Et-piperidin-3-yl	60
14.	143j	COOEt	4-MePh	18
15.	143k	COOEt	4-MeOPh	29

1. táblázat: Nitroenamin és enaminoészter reakciói formaldehiddel és primer aminokkal

3.1.1.2 Enaminok Mannich-reakciói etil-glioxiláttal és primer aminokkal

A különböző gyűrűtagszámú nitro-enaminok etil-glioxiláttal és aromás-aminokkal etanolban, szobahőmérsékleten reagálnak a megfelelő *Mannich*-termékké. A termékek körét sikerült kiterjeszteni, további aromás-, valamint alifás-aminok alkalmazásával (**11. ábra**).



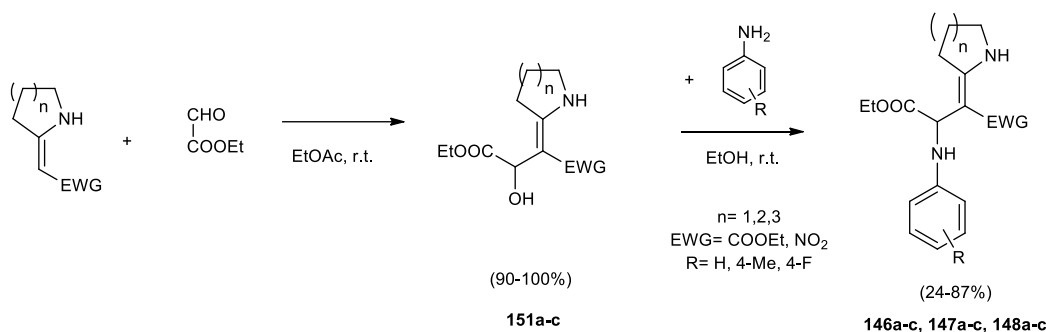
11. ábra: Nitro-enamin/enamino-észter, etil-glioxilát és aromás-amin reakciója

A zöldkémi szempontok figyelembevételével etilalkoholban, szobahőmérsékleten hajtottuk végre a reakciókat.

Megállapítottuk, hogy nitroenaminok esetében gyűrűtagszámtól (5, 6 illetve 7 tagú NEA) függetlenül, ~12 órás reakcióidővel a konverzió minden esetben 100 %-os volt, és a termékeket közepes termeléssel sikerült izolálni. Megfelelő hígítás esetében (0,5 mol/L) a várt termékek tisztán kiváltak a reakcióelegyből, további feldolgozást vagy tisztítást nem igényelve (**2. táblázat**).

3.1.2 Mannich-termékek előállítása enamin-etil-glioxilát addíciós intermedierén keresztül

A „one-pot” reakciók vizsgálatát követően, jobb termelési eredmények elérését remélve, megkíséreltük az *OH-intermediereken* (**151a-c**) keresztül előállítani a célvegyületeket (**13. ábra**).



13. ábra: 151a-c *OH-intermedier* előállítása és reakciói anilinekkel

Az izolált hirdoxi-pirrolidin (**151a**), piperidin (**151b**) és azepán (**151c**) intermediereket anilinnel, 4-Me- és 4-F-anilinnel reagáltattuk. A *Mannich*-termékeket enyhe körülmények között etilalkoholban, szobahőmérsékleten, közepes, vagy annál gyengébb termeléssel lehetett előállítani (**3. táblázat**).

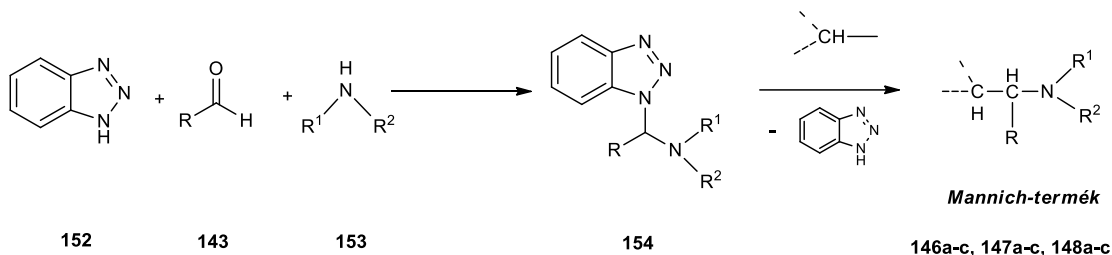
	Termék	n	EWG	R	Termelés (%)
1.	146a	2	NO ₂	H	24
2.	146b	2	NO ₂	4-F	30
3.	146c	2	NO ₂	4-Me	59
4.	147a	3	NO ₂	H	87
5.	147b	3	NO ₂	4-F	25
6.	147c	3	NO ₂	4-Me	36
7.	148a	1	COOEt	H	44
8.	148b	1	COOEt	4-F	68
9.	148c	1	COOEt	4-Me	52

3. táblázat: Mannich-termékek *OH-intermedier*en keresztül történő előállításának eredményei

3.1.3 Szintézisek benztriazol segédanyag alkalmazásával

3.1.3.1 Enaminok Mannich-reakciói formaldehiddel és szekunder- aminokkal

A one-pot reakciók során tapasztalt mérsékelt termelés és az a szándék, hogy a reakciót további aminokra és aldehidekre ki tudjuk terjeszteni, ösztönzött a Katritzky féle *benztriazol-metodológia* alkalmazására. Benztriazol, egy aldehyd és egy amin reakciójával állítottuk elő a megfelelő adduktot, majd ezt reagáltattuk egy CH-aktív vegyülettel, így kaptuk a *Mannich*-termékeket (**14. ábra**).



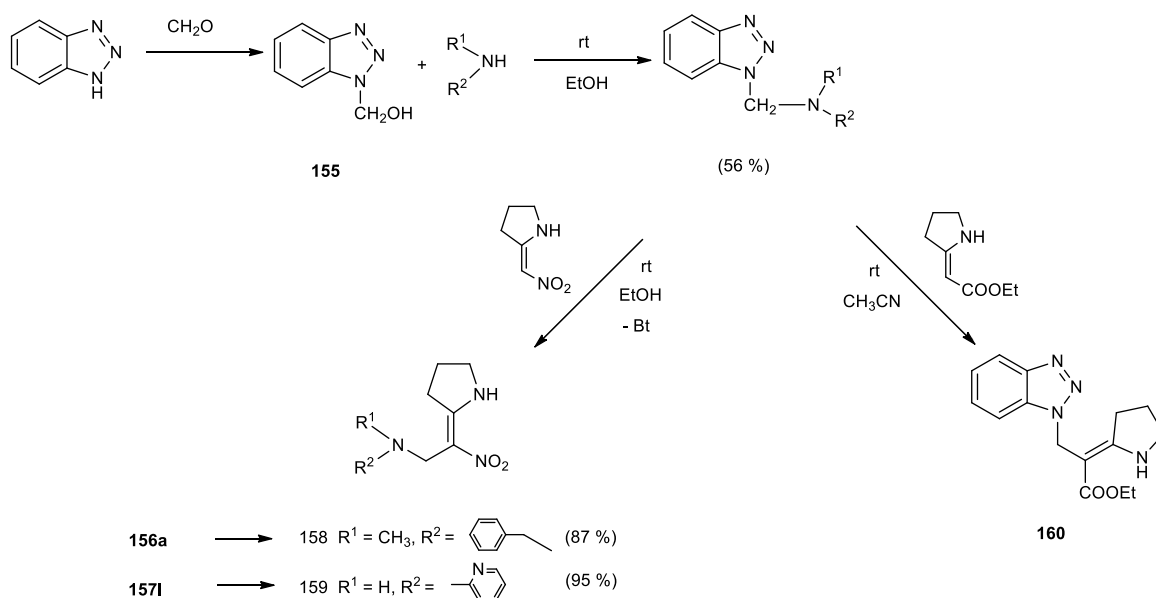
14. ábra: A Katritzky féle benztriazol metodológia alkalmazása Mannich-termékek előállítására

A benztriazol (Bt) segédanyag könnyen reagál a kiindulási anyagokkal, és aktiváló hatást fejthet ki.

A szintézist két lépésben hajtottuk végre. Először a benztriazolt formaldehiddel hidroximetileztük, majd ezt aromás aminokkal reagáltattuk, és jó termeléssel kaptuk a *benztriazol-adduktot*, amely azután a nitrometilén-pirrolidinnel enyhe körülmények között 95 %-os termeléssel adta az aminometilezett enamint.

Szekunder aminként *N*-benzil-metilamint alkalmazva ugyancsak igen jó, 87%-os termelést értünk el.

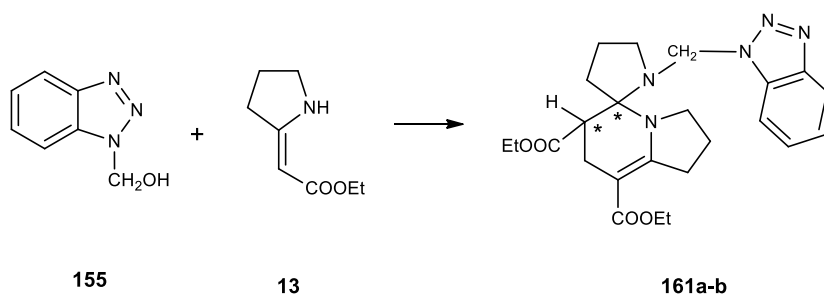
A nukleofil komponens kiterjesztéseként enaminoészterrel reagáltattuk az adduktot. A várakozásokkal ellentétben azonban fő termékként alacsony termeléssel a benztriazol helyett a szekunder-amin eliminálásával *benztriazolo-metil* származék képződött (**15. ábra**).



(Bt= benzotriazol)

15. ábra: Aminometil-benzotriazol reakciója 5-NEA-nal és a benzotriazolil-metil-enaminoészter képződése

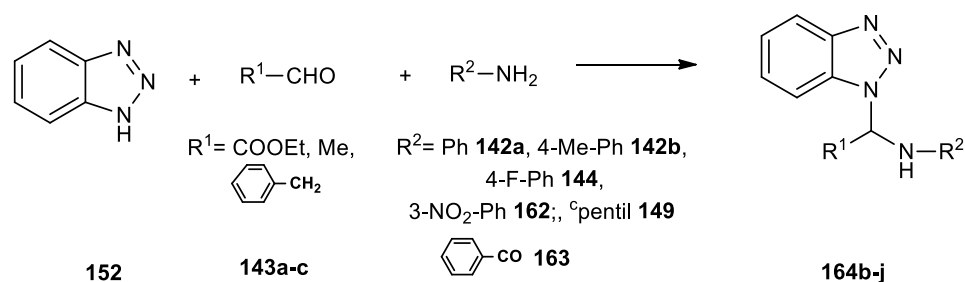
A reakciólépéseket fordított sorrendben is elvégeztük oly módon, hogy az 1-hidroxi-metil-benzotriazolt enamino-észterrel reagáltattuk. A reakció azonban egy nem várt diasztereomer/spiro-vegyületpárt eredményezett (**16. ábra**).



16. ábra: Diasztereomer vegyület keletkezése

3.1.3.2 Benzotriazol-adduktok előállítása különböző aldehidekkel és primer-aminokkal

A *benzotriazol adduktokat* különböző aldehidekkel, valamint aminokkal állítottuk elő, hogy ezeket a későbbiekben enamín nukleofilekkel reagáltassuk (**17. ábra**). Az addukt-képzés általában eredményes volt alkoholban, szobahőmérsékleten.



17. ábra: Benzotriazol-adduktok képzése

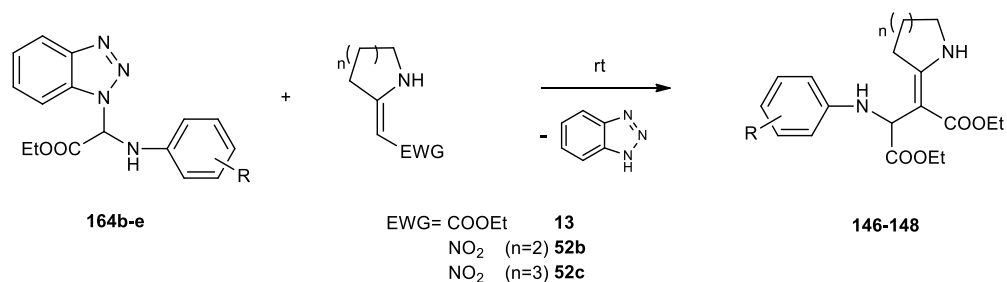
A szubsztituált aromás aminok etil-glioxiláttal, a szubsztituenstől függően közepes termeléssel (41-72%) adták a megfelelő benzotriazol-adduktokat (**4. táblázat**).

	Termék	R ¹	R ²	Oldószer	Hőmérséklet	Termelés (%)
1.	164a	COOEt	Ph	EtOH	RT	41
2.	164b	COOEt	4-F-Ph	EtOH	RT	53
3.	164c	COOEt	4-Me-Ph	EtOH	RT	72
4.	164d	COOEt	3-NO ₂ -Ph	toluol	forralás	53
5.	164e	COOEt	ciklo-Pentil	EtOH	RT	69
6.	164f	COOEt	Benzamid	toluol	forralás	74
7.	164g	CH ₃	Benzamid	toluol	forralás	71
8.	164h	Bn	4-F-Ph	EtOH	RT	92
9.	164i	Bn	4-Me-Ph	EtOH	RT	58
10.	164j	Bn	3-NO ₂ -Ph	EtOH	RT	82

4. táblázat: Benzotriazol-adduktok előállítása különböző aldehidekkel és aminokkal

3.1.4 Mannich-termékek előállítása benzotriazol-adduktokon keresztül enaminokkal

Munkám következő szakaszában az általunk előállított adduktok reakciókészségét vizsgáltuk enaminokkal, enaminoészterrel (**18. ábra**).



18. ábra: 164b-e Benzotriazol-adduktok reakciója 52b-c enaminitrilekkel és 13 enamino-észterrel

A kísérleteket különböző oldószerekben végezzük, a szokásos etanolban, illetve további két zöld oldószeres közegben polietilén-glikolban (PEG) és vízben is. Ezen kívül megpróbáltuk a reakciókat szilárd hordozón ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$) heterogén fázisban is végrehajtani (**5. táblázat**).

	Termék	R	EWG	n	Oldószer	Szilárd hordozó (ekv)	Termelés (%)
1.	146c	4-Me-Ph	NO_2	2	PEG-400	-	43
2.	147c	4-Me-Ph	NO_2	3	PEG-400	-	81
3.	148a	Ph	COOEt	1	H_2O	-	30
4.	148a	Ph	COOEt	1	PEG-400	-	15
5.	148a	Ph	COOEt	1	EtOH	-	59
	148b	4-F-Ph	COOEt	1	PEG-400	-	37
	148b	4-F-Ph	COOEt	1	EtOH	-	57
6.	148c	4-Me-Ph	COOEt	1	PEG-400	-	60
7.	148c	4-Me-Ph	COOEt	1	-	$\text{Al}_2\text{O}_3/\text{savas}$ (1)	35
8.	148c	4-Me-Ph	COOEt	1	-	SiO_2 (1)	36
9.	148c	4-Me-Ph	COOE	1	EtOH	-	51
12.	148d	3- NO_2 -Ph	COOEt	1	PEG-400	-	22
13.	148d	3- NO_2 -Ph	COOEt	1	EtOH	-	31

5. táblázat: Benzotriazol adduktok reakciója **52b-c** enaminonitrilekkel és **13** enamino-észterrel

3.1.5 Mannich-termékek előállítási módszereinek összehasonlítása

Az azonos termékek termelési adatait összehasonlítva elmondható, hogy a push-pull alkének *Mannich*-reakciói optimálisan a klasszikus, zöld kémiai szempontból is előnyös egy- lombik módszerrel, környezetbarát oldószerben hajthatók végre (6. táblázat).

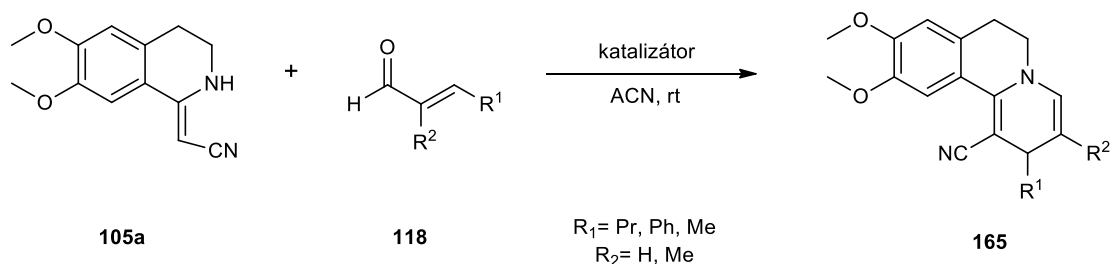
	Termék	n	EWG	R	Benztriazol- addukt (%)	One-pot (%)	OH- köztiterméken keresztül (%)
1.	146a	2	NO ₂	Ph	-	74	24
2.	146b	2	NO ₂	4-F-Ph	-	63	30
3.	146c	2	NO ₂	4-Me-Ph	43	75	59
4.	147a	3	NO ₂	Ph	-	60	87
5.	147b	3	NO ₂	4-F-Ph	-	50	25
6.	147c	3	NO ₂	4-Me-Ph	81	38	36
7.	148a	1	COOEt	Ph	41	44	44
8.	148b	1	COOEt	4-F-Ph	37	57	68
9.	148c	1	COOEt	4-Me-Ph	60	61	52

6. táblázat: A termelés összehasonlítása az egyes módszerek esetében

3.2 Benzokinolizidin származékok regio-, és sztereoselektív szintézise

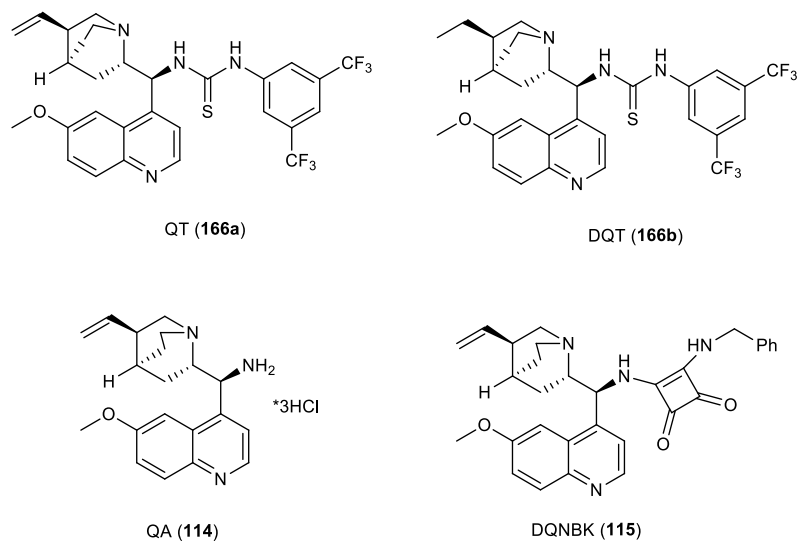
3.2.1 Organokatalitikus szintézisek

A cinkona-alapú bifunkciós organokatalizátorok az utóbbi években nagy figyelmet kaptak enantioszelektív Michael-addíciókban. Ez arra ösztönzött bennünket, hogy néhány képviselőjük hatékonyságát teszteljük különböző reakciókörülmények között az enaminonitril (105a) és α,β -telítetlen aldehidek (118) reakciójában (19. ábra).



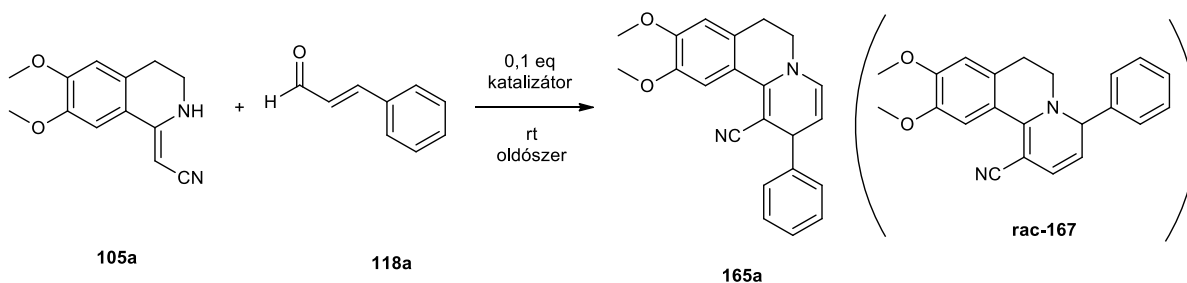
19. ábra: Enaminonitril reakciója aldehidekkel

Az enamionitril és fahéjaldehid reakcióját az alábbi organokatalizátorok jelenlétében végeztük el (**20. ábra**).



20. ábra: Alkalmazott organokatalizátorok szerkezeti képlete

A szintéziseket szobahőmérsékleten hajtottuk végre 1,1 mol ekvivalens fahéjaldehiddel és 0,1 ekvivalens katalizátorokkal (**21. ábra**).



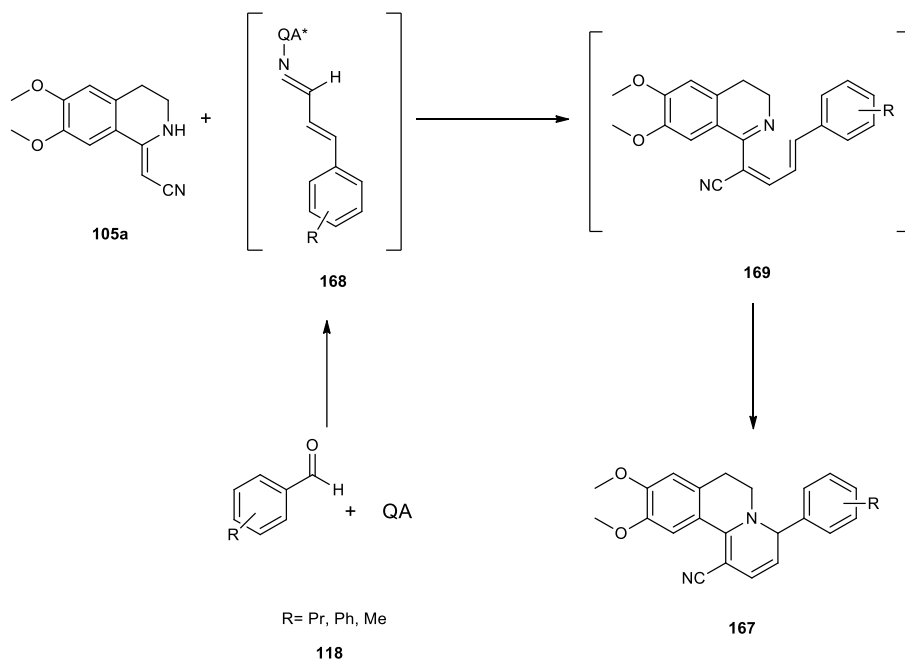
21. ábra: Enaminonitril reakciója fahéjaldehiddel organokatalizátor jelenlétében

QA katalizátor sósav sójával és a DQNBK katalizátorokkal sikeresek voltak az enantioszelektív reakciók (**7. táblázat**). 1,5 Óra alatt 53%-os termelést és 13% ee-t lehetett elérni. A reakcióidőt növelve a termelésben és az ee-ben is javulást tapasztaltunk. Dioxánban 29%-ra növekedett az ee, azonban THF-ben és etil-acetátban nem tapasztaltunk további növekedést.

	Termék	Katalizátor	Oldószer	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	ee (%)
1.	165a	QA*3HCl (114)	ACN	1,5	53	13
2.	165a	QA*3HCl (114)	ACN	2	58	18
3.	165a	QA*3HCl (114)	dioxán	0,5	55	29
4.	165a	QA*3HCl (114)	THF	1,5	<10	0
5.	165a	QA*3HCl (114)	EtOAc	1,5	<10	0
6.	165a	DQNBK + TFA (115)	ACN	8	45	48
7.	167	QA + TEA (114)	ACN	24	55	0
8.	167	QA + TEA (114)	CH ₂ Cl ₂	36	61	0

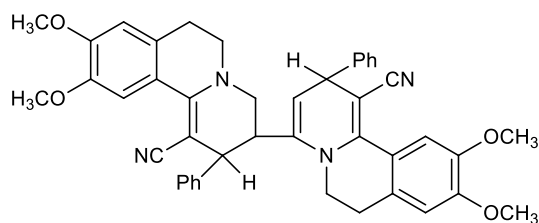
7. táblázat: Szintézisek cinkona-alapú bifunkciós katalizátorokkal

Azt tapasztaltuk, hogy QA katalizátorral ekvivalens mennyiségben trietil-amint alkalmazva a reakció regioszelektivitása megváltozott, és fej-fej anellációval reacém 1,2-benzokinolizin-származék keletkezett (**22. ábra**).



22. ábra: 6,7-dihidro-4H-benzo[a]kinolizin (*rac*-167) keletkezése

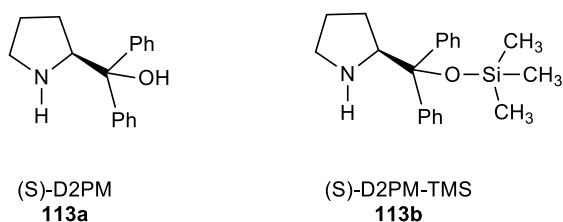
Trifluór-ecetsav határára egy dimer melléktermék képződése volt megfigyelhető 30% hozamig (**23. ábra**).



168

23. ábra: A feltételezett heterodimer

Miután a cinkona típusú bifunkciós katalizátorokkal nem sikerült jelentős enantioszelektivitást elérni, további kísérleteinket két difenilprolinol típusú katalizátorral (D2PM **113a** és D2PM-TMS **113b**) végeztük (**24. ábra**).



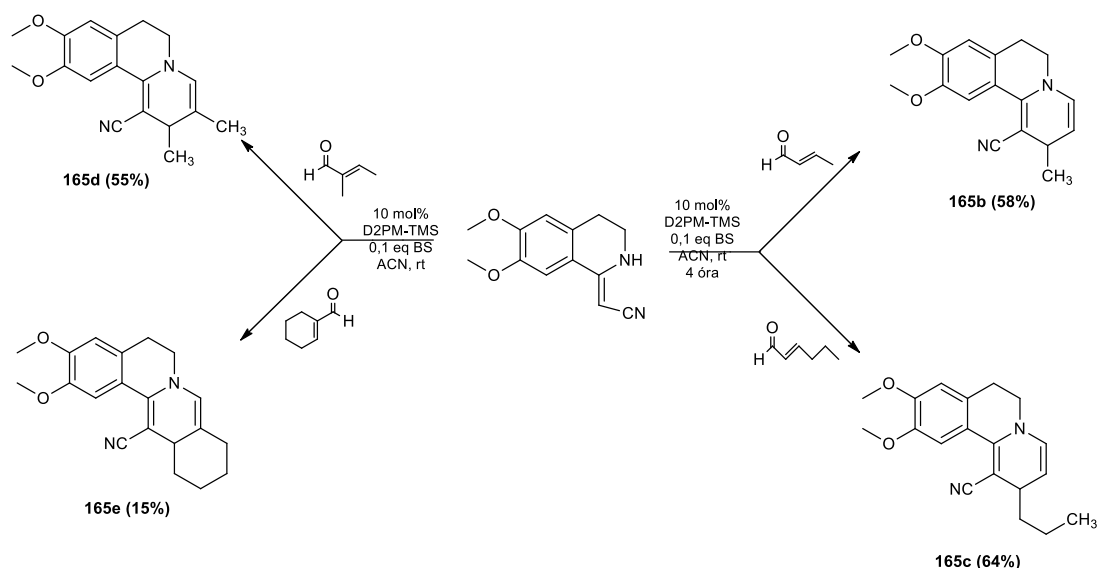
24. ábra: Difenil-(2-pirrolidinil)-metanol (**113a**), és difenil-(2-pirrolidinil)-metanol-TMS (**113b**)

A reakciókat többször is megismételtük különböző körülmények között, különböző oldószerekben. A fő termék minden esetben 6,7-dihidro-benzokinolizin volt. Acetonitrilben reflux hőmérsékleten a reakciósebesség jelentősen növelhető volt, de az *ee* romlásával járt együtt. Dioxánban, szobahőmérsékleten 82%-os *ee*-tértünk el. A trifluorecetsav adalék jelenléte sok melléktermék képződéséhez vezetett, 0,1 ekvivalens benzoecsav hozzáadása azonban minden esetben gyorsította a reakciót anélkül, hogy az enantiomerfelesleg változott volna (**8. táblázat**).

	Termék	113b (mol %)	Hőm. (°C)	Oldószer	Reakció idő (óra)	Termelés (%)	ee%
1.	165a	10	25	ACN	24	48	85
2.	165a	10	80	ACN	2	64	68
3.	165a	10*	25	ACN	4	58	81
4.	165a	30*	25	ACN	24	62	86
5.	165a	10*	80	ACN	2	58	76
6.	165a	20*	25	dioxán	72	53	88
7.	165a	10*	25	dioxán	72	68	92
8.	165a	10*	25	dioxán	4	69	82
9.	165a	10*	25	EtOAc	72	58	95
10.	165a	10*	25	EtOAc	5	56	91

8. táblázat: Fahéjaldehid reakciója enaminitrillel D2PM-TMS (113b) katalizátor jelenlétében. (*: 10% benzoészav)

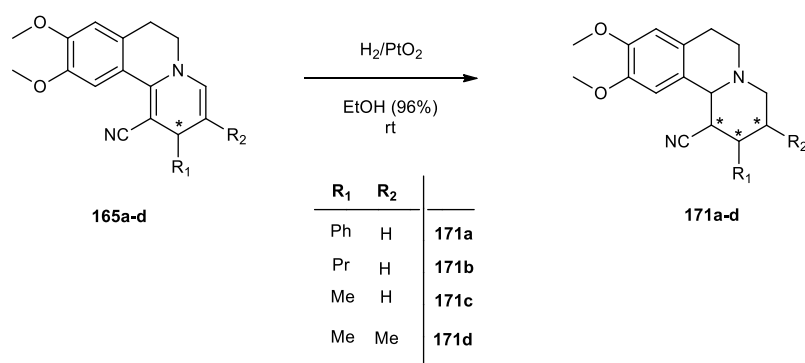
A kidolgozott enantioszelektív szintézist az optimális paraméterek mellett megkíséreltük kiterjeszteni alifás-aldehidekre, α -helyzetben szubsztituált alifás, valamint aliciklusos telítetlen aldehidekre (**25. ábra**). Krotonaldehiddel és 2-hexenállal 58 illetve 64 %-os termelést értünk el. Az enantiomerek alapvonal elválasztása sikertelen volt, így az enantiomerfelesleg meghatározása a hidrogénezett származékok HPLC analízisével történt. Tiglik-aldehiddel jó, viszont a ciklohexén-karbaldehiddel szerény termelést értünk el, mindkét esetben enantioselectivitás nélkül.



25. ábra: Enaminonitril reakciójának kiterjesztése alifás, telítetlen és aliciklusos aldehidekkel

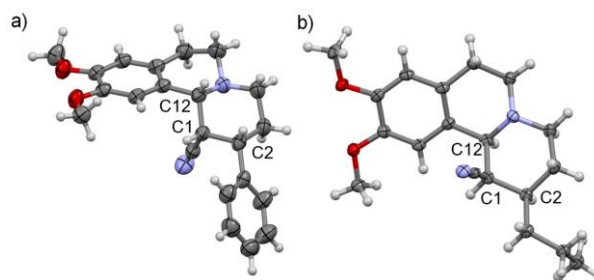
3.3 Az optikailag aktív benzokinolizinek hidrogénezése

A további értékes benzokinolizidin származékokat előállítása érdekében, az optikailag aktív vegyületeket hidrogéneztük PtO₂ katalizátor jelenlétében (**26. ábra**). A reakciók minden esetben 100%-os konverzióval játszódtak le.



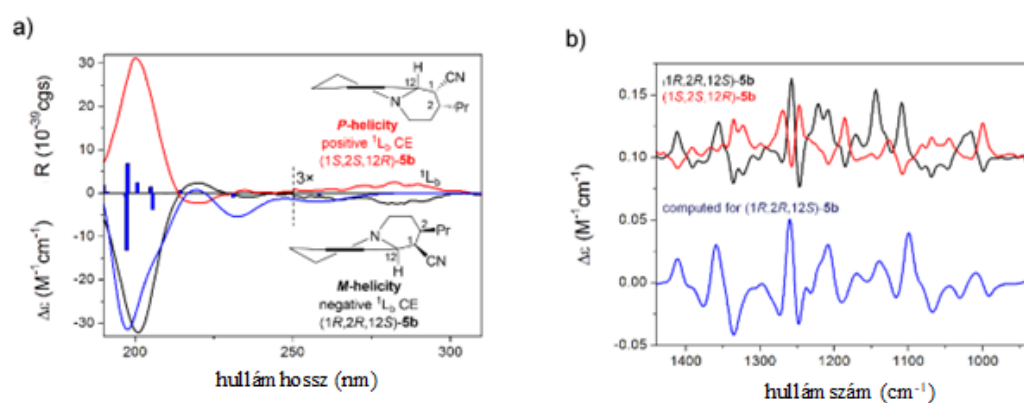
26. ábra: Benzokinolizidin származékok hidrogénezése

Vizsgáltuk a keletkezett hexahidro-analógok sztereokémiáját. A három asszimetriacentrum abszolút konfigurációjának meghatározása egykristályos röntgendiffrakcióval történt. Feltételeztük, hogy a hidrogénezés diasztereoselektív módon játszódik le, így valószínűleg a C-2 szénatom konfigurációja meghatározza a két újonnan keletkező asszimetriacentrum konfigurációját is. Mindkét enantiomert hidrogéneztük. A röntgendiffrakciós mérések igazolták, feltételezésünket.



27. ábra: a, Az (R)-**165a** katalitikus hidrogénezése során kapott (1S,2S,12R)-**171a** ORTEP-szerkezete (50%-os valószínűséggel).
b, Az (R)-**165b** katalitikus hidrogénezése során kapott (1R,2R,12S)-**171b** ORTEP-szerkezete (50%-os valószínűséggel)

Az elektronikus (ECD) és rezgési cirkuláris dikroizmus (VCD) mérési eredményeket DFT számításokkal támasztottuk alá. A mérések és a számított spektrumok megerősítették az abszolút konfigurációval kapcsolatos következtetéseket (28. ábra).



28. ábra: Az (1R,2R,12S)-**171b** (fekete) és (1S,2S,12R)-**171b** (piros) kísérleti, tükröképi ECD (a) és VCD (b) spektrumának a (1R,2R,12S)- **171b** (kék) számított ECD és VCD spektrumával összehasonlítva.

4 Következtetések és a javaslatok

A disszertációban néhány új *Mannich-vegyület* szintézisét ismertetem. A reakciókban aktivált enamínokat, azaz ciklikus nitroenaminokat és enaminoésztert, mint CH-savas reaktánsokat használtunk. A két különböző típusú enamín átalakulásaiban jelentős különbség mutatkozott. Míg a nitroenaminok anilinekkel jó hozammal adtak új vegyületeket, addig az enaminoészterek alacsony hozammal adták az analóg termékeket. Másrészt a nitroenaminok reakciói primer alifás-aminokkal elfogadható hozammal vezettek a pirrolopirimidinekhez. A **145-148 a-c** szintézisét enaminoészterből/enaminonitrilből anilinek és etil-glioxilát felhasználásával *one-pot* és szekvenciális eljárásokkal végeztük el. A hozamok javítására törekedve a benzotriazol módszert kétlépéses szekvenciában is alkalmaztuk. A *Mannich-reakciók* környezetbarát változatát is sikerült megvalósítani.

A 3,4-dihidroizokinolin-1(2H)-ilidén-etánilitril-származék domino *Michael-addíciós-ciklizációs-dehidratációs* reakciójában *cinkona*-alapú és difenilprolinol-típusú organokatalizátorokat alkalmaztunk a reakció enantioszelektívvé tétele érdekében. 6,7-dihidro-2Hpirido[2,1-a]izokinolinokat kaptunk amelyek egy kondenzált 1,4-dihidropiridin alegységet tartalmaznak.

A dominóreakcióban a D2PM-TMS organokatalizátorral 95%-os enantiomerfelesleget és 69%-os hozamot sikerült elérni. A dominóreakciók termékeit PtO₂ katalizátor jelenlétében hidrogéneztek, hogy diasztereoszelektíven három kiralitáscentrummal rendelkező, optikailag aktív benzo[c]kinolizidin-származékokat állítsunk elő. Sztereokémiájukat két egykristályos röntgeengeometriával vizsgáltuk szilárd állapotban, valamint DFT-VCD és TDDFT-ECD számításokkal, oldatokban. A VCD-számítások a kinolizidin-váz rezgéseire kapcsolódó jellegzetes VCD-átmeneteket azonosítottak, amelyek a C 2 -szubsztituens típusától függetlenül összehasonlításra alkalmasak voltak.

Következtetésként elmondható, hogy a zöld kémiai szempontokat szem előtt tartva sikerült új alternatív módszereket kidolgozni és optimalizálni munkánk során. A hatásos organokatalizátorokkal enantioszelektív módon állítottunk elő új vegyületeket. Az enantioszelektív szintéziseknek köszönhetően csökkentettük a keletkezett hulladék mennyiségét, növeltük az atomhatékonyságok valamint zöld, környezetre nem káros oldószereket (elsősorban etanolt) használtunk munkánk során.

5 Új tudományos eredmények

1. A push-pull alkének Mannich-típusú kondenzációs reakcióit három különböző módszer szerint vizsgáltuk:

- Egy-lombik reakciók
- Benzotriazol-addukton keresztül
- OH-intermedieren keresztül történő előállítással

Az elvégzett kísérletek eredményei azt igazolják, hogy a push-pull alkének *Mannich*-reakciói optimálisan, a kitermelés és a zöld kémiai szempontok figyelembevételével egy lombik módszerrel hajthatók végre. Kiterjesztettük a szintézist, az előállított molekulák körét bővítettük.

2. 1-cianometilén-tetrahidroizokinolin és α,β -telítetlen aldehidek organokatalitikus reakcióinak regio- és sztereoszelektivitását vizsgáltuk. Több katalizátor hatékonyságát teszteltük különböző reakciókörülmények között. A tapasztalatok és a zöld kémiai szempontok figyelembevétele alapján az acetonitrilben, 10 mol% prolin-típusú katalizátor ((*S*)-D2PM-TMS) és 0,1 ekvivalens benzoésav (BS) együttes jelenlétével értük el legmagasabb enantiomerfelesleget.

A kidolgozott enantioszelektív szintézist kiterjesztettük alifás aldehidekre is, 2-hexenállal és krotonaldehiddel is sikeresen végrehajtottuk a kaszkád reakciót.

3. A kaszkád reakcióban sikeresen előállított optikailag aktív benzokinolizidin származékokat diasztereoszelektív módon hidrogénezttük PtO₂ katalizátor jelenlétében.

Együttműködve a Debreceni Egyetemmel, a hexahidro-analógok három asszimetriacentrumának abszolút konfigurációját egykristályos röntgendiffrakcióval, valamint DFT-VCD és TDDFT-ECD számítások segítségével határoztuk meg.

6 Az értekezés témaköréhez kapcsolódó publikációi

1. Tudományos folyóiratokban megjelent (közlésre elfogadott), lektorált, teljes szövegű tudományos közlemény

1.1. Idegen nyelvű, impakt faktoros folyóiratban (WEB OF SCIENCE szerint):

Alekszi-Kaszás, Anna; Käfer-Beke, Klára; Varga, Tamás R.; Bényei, Attila; Kovács, Tibor; Mándi, Attila; Kurtán, Tibor; Simon, András; Nemes, Péter
Regio- and Stereoselective Synthesis of Benzoquinolizidines
CHEMISTRYSELECT 7 : 9 Paper: e20210428 , 6 p. (2022),
DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202104286>, **IF: 2,23** (2022)

Nagy, Daniel; Pilipecz, Mihály V.; Kiss, László A.; Alekszi-Kaszás, Anna; Simon, András; Schlosser, Gitta Z.; Nemes, Péter; Varga, Tamás
Synthesis of 2-aryl-1,2,4-triazol-3-one derivatives from beta-nitroenamines
SYNTHETIC COMMUNICATIONS 51 : 13 pp. 1956-1962. , 7 p. (2021)
DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1913504> **IF: 2,007** (2021)

Alekszi-Kaszás, Anna; Nemes, Péter; Tóth, Gábor; Halász, Judit; Scheiber, Pál
Mannich condensations of activated cyclic enamines
SYNTHETIC COMMUNICATIONS 48: 16 pp. 2099-2111. , 13 p. (2018)
DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1484488>; **IF=1,439** (2018)

4. Kongresszusi kiadványokban megjelent közlemények (nyomtatott formában v. elektronikus adathordozón – kizárólag az ISBN, ISSN vagy más, hitelesített kiadványaira vonatkozóan)

4.3. Megtartott előadás vagy bemutatott poszter alapján készített egy oldalas idegen vagy magyar nyelvű összefoglaló, szerkesztett tudományos folyóiratban, vagy annak különszámában

Nagy, Dániel; Alekszi-Kaszás, Anna; Kiss, László; Pilipecz, Mihály; Varga, Tamás
1,2,4-triazol-3-onok szintézise β -nitro-enaminból
In: Sótonyi, P.; Gálfi, P.; Vörös, K.; Magyar, T. (szerk.) Akadémiai beszámolók
(2019) Paper: &Konferenciaközlemény

Alekszi-Kaszás, Anna ; Beke, Klára ; Nemes, Péter
Benzokinolizinek enantioszelektív szintézise
In: Sótonyi, P.; Gálfi, P.; Vörös, K.; Magyar, T. (szerk.) Akadémiai beszámolók
Budapest, Magyarország : Állatorvostudományi Egyetem (2019) p. 10 , 1 p.
ISBN: 978-963-7149-29-0