



**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**  
**UNIVERSITY OF PÉCS**

Kémia Doktori Iskola

## **Doktori értekezés tézispontjai**

### **Arany-karbén-komplexek előállítása és alkalmazása aszimmetrikus szintézisben**

**Petró-Szabó Zita**

Diplomás Gyógyszervegyész-mérnök

**Témavezetők:**

Dr. Kotschy András, Dr. Paczal Attila



Pécs 2022

## 1. Bevezetés

A nukleofil heterociklusos karbénekkel csupán a múlt évszázad vége óta foglalkoznak és mára egy széleskörű kutatási területté vált, köszönhetően a változatos átmenetifém-karbén-komplexszeiknek. A *Servier Kutatóintézetben* régóta foglalkozunk ezen kutatási terület feltérképezésével, keresve a választ arra, hogy hogyan lehet hatékony és szelektív katalizátorként alkalmazni az átmenetifém-karbén-komplexeket.

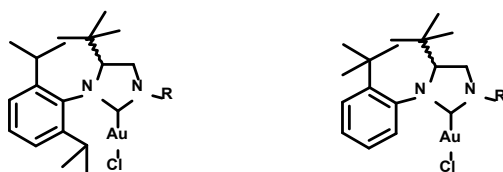
Az *NHC*-komplexekkel 2017-ben ismerkedtem meg először, utolsó éves MSc hallgatóként, melynek során lehetőségem nyílt ezüst-karbén-komplexek katalitikus tulajdonságait vizsgálatára. Az ezüst-*NHC*-komplexekről köztudott, hogy önmagukban is alkalmazzák őket különféle szintetikus átalakításokban. Azonban legtöbbször transzmetallálásra használják őket, más fémcentrum beépítésére. Így ezen kutatási terület további lehetőségeinek felfedezését tűztük ki célul. Olyan átmenetifém-komplexek előállítását terveztük, melyek a már meglévő ezüst-komplexekből egy egyszerű lépésen keresztül könnyedén szintetizálhatók. Napjainkban az aranykatalizált átalakítások egyre nagyobb népszerűségnek örvendenek, ezért olyan arany-karbén-komplexszel katalizálható reakciót kerestünk, melyhez már tartozott irodalmi háttér, azonban még közel sem volt kiforrott. Figyelmünket egy enantioszelektív ciklopropanálási reakció vizsgálatára összpontosítottuk, melyhez sztérikusan zsúfolt arany-karbén-komplexekre volt szükségünk.

A következőkben bemutatásra kerül, hogyan sikerült a karbénprekurzorok szintetikus eljárását kidolgozni, majd azok sztereocentrumainak meghatározása többféle mérési és számolási módszerrel. Az utóbbi eredményeket a *Debreceni Egyetem* kutatócsoportjainak köszönhetjük. A szintézisút tökéletesítése után pedig bemutatjuk, hogyan sikerült a katalitikus eljárás optimalizálásával jó enantioszelektivitással különböző ciklopropil-származékokat előállítani.

A dolgozatban olvashatunk néhány érdekes jelenségről is a fémkomplexeket tekintve, mely nem mindennapi eredményekre NMR-es vizsgálatokkal adunk magyarázatot. Ezen eredmények önmagukban is rendkívül sok hozzáadott értéket tartalmaznak, hiszen egy publikáció is született belőle.

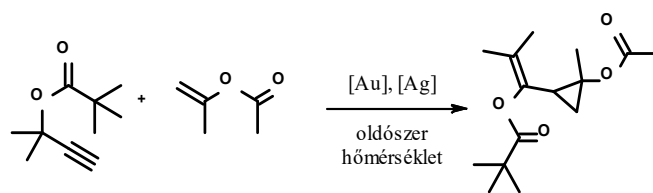
## 2. Célkitűzés

A doktori munkám célja, olyan, az *1. ábrán* bemutatott általános szerkezettel rendelkező, kiralitást hordozó arany-*NHC*-komplexek előállítása volt, melyek zsúfolt térszerkezetüknek köszönhetően, előnyösen viselkednek enantioszelektív reakcióban. Az aranykomplexeket a megfelelő karbén prekursorokból direkt módon vagy ezüstkomplexein keresztül, transzmetallálással állítottam elő. A karbén prekursorok szintézise során fontos szempont volt a termelés és az atomhatékonyság. A korábban általunk kidolgozott eljárások jó alapot biztosítottak, ám több reakciólépésük is optimalásra szorult. Ezen újítások mellett további fontos szempont volt a királis preparatív kromatográfiás elválasztások elkerülése, hiszen a méternövelés szempontjából ez a módszer kedvezőtlen, illetve számos kutatócsoport számára elérhetetlen. Az elsődleges elvárás a szintézisutakkal szemben a ligandumok könnyű variálhatósága volt. Ehhez olyan fejlett intermedier(ek) kidolgozására volt szükség, melyből változatos oldalláncot hordozó karbén prekursorok állíthatók elő. A kereskedelemben kapható enantiomertiszta építőelemek száma csekély, ami korlátozta a variálható oldalláncokhoz való közvetlen hozzáférést, így céloom továbbá az volt, hogy ezt a hiányosságot az általunk kidolgozott szintetikus eljárás áthidalja.



*1. ábra: A célmolekulák általános szerkezete*

Doktori kutatásaim másik területe a *2. ábrán* bemutatott ciklopropanálási reakció vizsgálata volt. A ciklopropil gyűrű egy kedvelt és fontos motívum a gyógyszerkémiaiában, ezért sokakat foglalkoztat annak enantioszelektív szintézise. Feladatomban volt a választott modellreakció optimalizálása, az egyes paraméterek szerepének vizsgálata és az előállított arany-*NHC*-komplexek alkalmazása az optimalizált körülmények között. További céljaim között szerepelt a reakció kiterjeszhetőségének vizsgálata, különböző acetilén, illetve olefin származékok beépítése a molekulába.

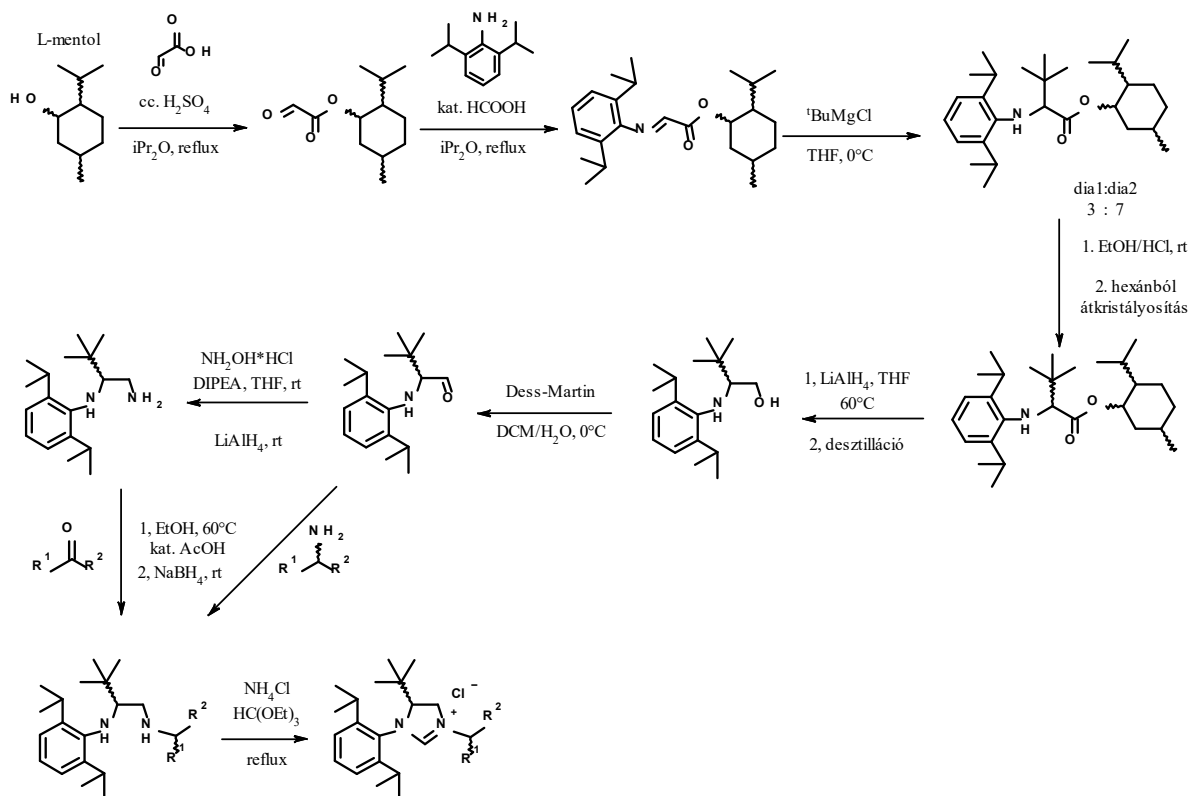


*2. ábra: A vizsgált reakció*

### 3. Tézispontok és új tudományos eredmények

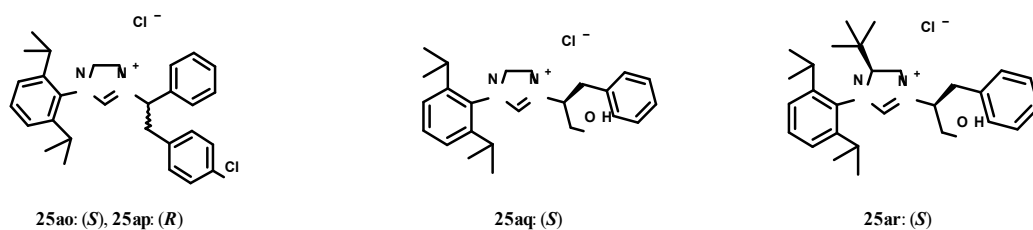
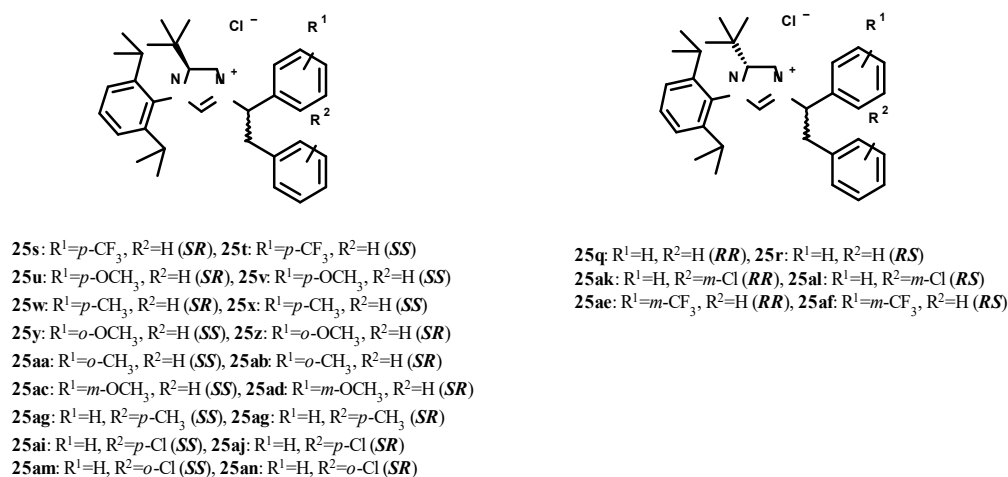
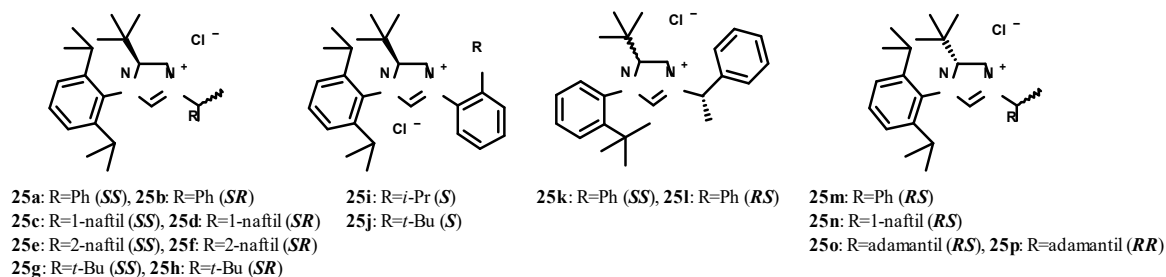
#### 3.1 Karbénprekurzorok előállítása

Ebben a fejezetben bemutatásra kerül az általunk kidolgozott szintézisút, mellyel enantiomertiszta karbénprekurzorok állíthatók elő. A dihidroimidazol vázban található tiszta kiralitáscentrum kialakításához nem volt szükség királis kromatográfias módszerre, hiszen a természetben előforduló mentol e tekintetben előnyös hatását kihasználva sikerült a kívánt minőség elérése. A szintézisút során hozzájutottunk két fontos kulcsintermedierekhez, melyek nagyobb mennyiségben könnyedén előállíthatók és ezen intermedierekből kiindulva változatos sztérikus és elektronikus tulajdonságokkal rendelkező karbénprekurzorokhoz juthatunk. A karbénprekurzoraink másik kiralitáscentruma az oldalláncban található, melyhez különböző primer aminokat vagy oxovegyületeket alkalmaztunk. Az így keletkezett diasztereomer pár diamin származékokat, ha kellett normál fázisú kromatográfiával elválasztottuk. Ezután egy egyszerű ciklizálást követően, egy lépésben jutottunk a karbénprekurzorokhoz.



3. ábra: A szintézisút bemutatása

Az általunk kidolgozott eljárással sikeresen előállítottunk számos karbénprekursor származékot, melyeket összefoglalva a 4. ábrán mutatunk be.



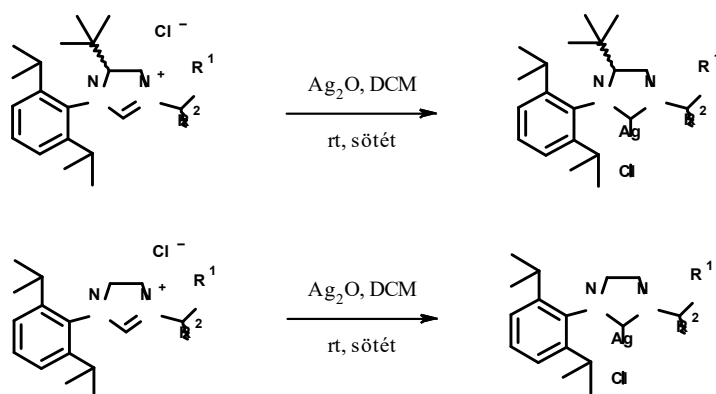
4. ábra: Az általunk kidolgozott szintézissel előállított NHC prekursorok

### 3.2. Karbénprekurzorok abszolút konfigurációjának meghatározása cirkuláris dikroizmussal

Előállításra került számos olyan diasztereomer viszonyban álló karbénprekurzor, melyek esetében az oldalláncban kialakuló kiralitás számunkra ismeretlen volt. Ehhez kisebb számú vegyület esetén megbízható vizsgálati módszer a röntgenkristallográfia. Ám esetünkben a nagyszámú ismeretlen származék miatt, más módszerre volt szükség. Ennek érdekében született egy együttműködés a *Debreceni Egyetem* Kurtán Tibor vezette kutatócsoportjával, akik VCD és ECD mérésekkel, illetve számolásokkal határozták meg a molekuláink abszolút konfigurációját. Az így kapott eredményeket nemcsak az optikai forgatási eredmények, hanem néhány esetben egy röntgen mérés is alátámasztotta.

### 3.3. Ezüst-NHC-komplexek szintézise és szerkezeti érdekességei

Az ezüst-NHC-komplexeket a megfelelő karbénprekurzorokból ezüstoxid jelenlétében alakítottuk ki. Erre az intermedierre azért volt szükség, mert sok esetben az egyéb átmeneti fémeket transzmetallálás útján építik be a molekulába, melyhez leggyakrabban az ezüstöt használják.

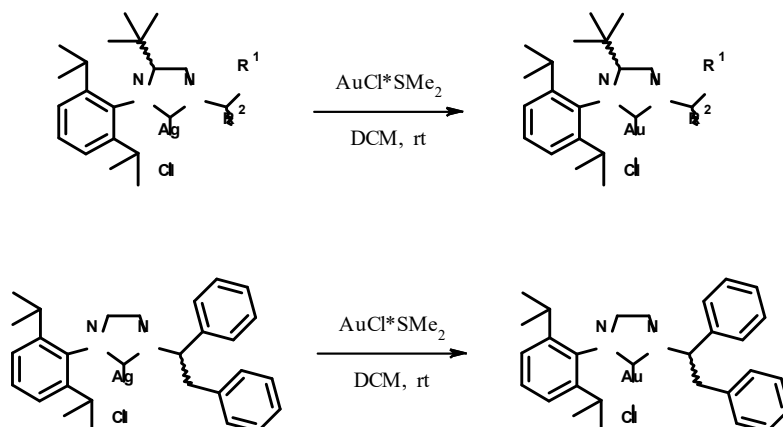


5. ábra: Ezüst-karbén-komplexek előállítása ezüst-oxid jelenlétében

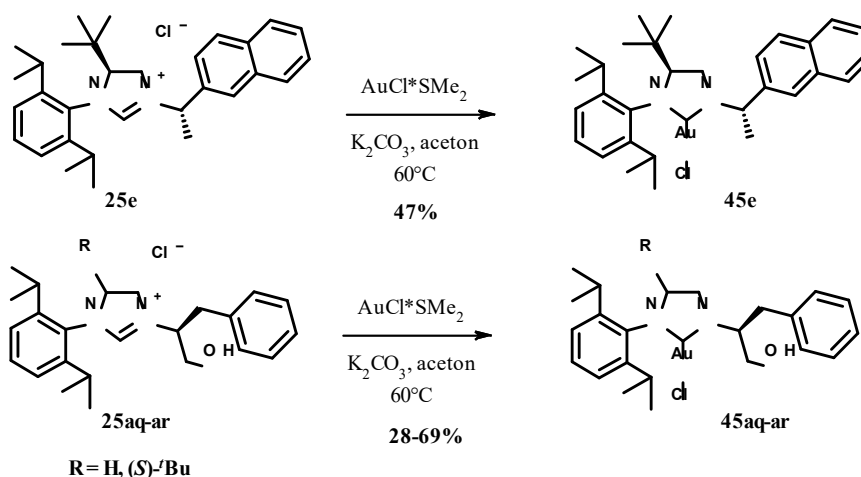
A sikeresek előállított ezüst-karbén-komplexek esetében érdekes jelenségeket figyeltünk meg, azok  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumaiban. Az első észrevétel, hogy a fémcentrum beépítése az  $\text{N}3$  atomhoz kapcsolódó diizopropilfenil gyűrű esetében korlátozza a konformációs szabadságot. Egy másik érdekes jelenség is megfigyelhető az ezüst-NHC-komplexek  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumában, ahol megjelenik az ezüst-szén csatolás és a karbén-szén jele 2-2 dublettként jelenik meg.

### 3.4. Arany-NHC-komplexek szintézise

Az arany komplexeket kétféle módon állítottuk elő, ezüst komplexen keresztül transzmetallálással, illetve direkt fémézéssel a megfelelő karbénprekuzorból. Utóbbira azért volt szükség, mert néhány vegyület ezüst-karbén formában instabilitást mutatott az átkristályosítás során. Mindkét esetben aranyklorid-dimetilszulfid reagens alkalmaztunk rövid, 30 perces reakcióidők mellett.



6. ábra: Aranykomplexek szintézise transzmetallálással

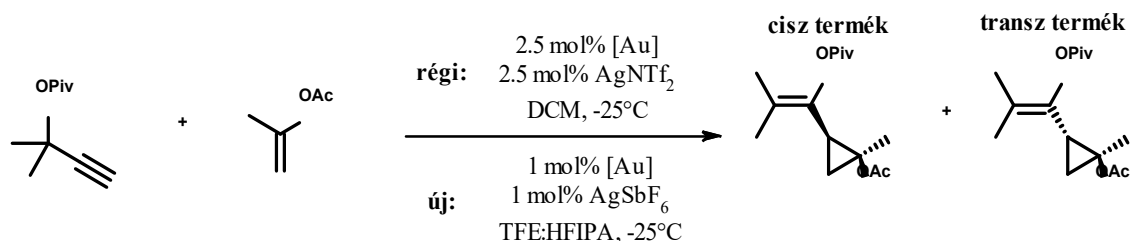


7. ábra: Aranykomplexek közvetlen szintézise karbénprekuzorokból

### 3.5. Arany-NHC-komplexek alkalmazása aszimmetrikus ciklopropanálási reakcióban

Az aranykatalizált sztereoselektív reakciók irodalma az utóbbi évtizedben ugyan növekvő tendenciát mutat, azonban még mindig csak néhány reakció típusra korlátozódik. Kutatómunkám ezen fejezetében az általunk előállított arany-NHC-komplexek katalizátorként való alkalmazását mutatom be ciklopropanálási reakcióban. Az irodalomban is vizsgált

reakcióban az összes katalizátorunkat kipróbáltuk, majd a legjobbnak ítélt arany komplexekkel annak minden paraméterét sikeresen optimalizáltuk. Ennek köszönhetően sikerült az irodalmi 28%-os enantimerfelesleges helyett 92%-ot elérni. Amellett, hogy megváltoztattunk az oldószer minőségét, kissé emeltünk a reakció hőmérsékletén, illetve ötödére csökkentettük a szükséges katalizátor mennyiségét is.



8. ábra: Optimalizált reakciókörülmények összehasonlítása az eredeti paraméterekkel

A reakciókörülmények optimalizálása után a reaktánsok variálhatóságát vizsgáltuk a ciklopropanálási reakcióban. A kiválasztott szubsztituált acetilént különböző olefinekkel reagáltattuk a legjobbnak választott reakcióparaméterek mellett, TFE:HFIPA 1:1 arányú oldószer elegyben, -25°C-on 1 mol% **45al** arany-NHC-komplex és AgSbF<sub>6</sub> kokatalizátor jelenlétében. A kísérletsorozatban változatos termelési értékekkel és enantimerfelesleggel kaptuk a különböző szubsztitúciós mintázatú ciklopropil gyűrűket, melyeket a disszertációban foglaltunk össze.

#### 4. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények jegyzéke

- Szabo, Z.; Timari, M.; Kassai, R.; Szokol, B.; Benyei, A. C.; Gáti, T.; Paczal, A.; Kotschy, A. Modular Synthesis of Chiral NHC Precursors and Their Silver and Gold Complexes. *Organometallics* **2020**, *39*, 3572.
- Szabo, Z.; Paczal, A.; Kovács, T.; Mándi, A.; Kotschy, A.; Kurtán, T. Synthesis and Vibrational Circular Dichroism Analysis of N-Heterocyclic Carbene Precursors Containing Remote Chirality Centers. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 3471.



- Szabo, Z.; Ben Ahmed, S.; Nagy, Z.; Paczal, A.; Kotschy, A. Enantioselective cyclopropanation catalyzed by gold(I)-carbene complexes. *Molecules* **2022**, *27*, 5805.