Membránszűréssel visszaforgatható homogén organokatalizátorok előállítása és alkalmazása[†]

KISSZÉKELYI Péter*, NAGY Sándor, FEHÉR Zsuzsanna, HUSZTHY Péter és KUPAI József*

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország*

1. Bevezetés

Tekintve, hogy a kémiai folyamatok több mint 90 százalékában alkalmaznak katalizátorokat, a katalízis megjelenése kétségtelenül nagy hatással volt a vegyiparra, ahol lehetővé tette a gazdaságos és egyben szelektív gyártási folyamatok megvalósítását. A katalízisnek köszönhetően jelentős mennyiségű energiát és erőforrást takarítunk meg, miközben számottevően kevesebb hulladékot termelünk. A katalizátorok területének piaci növekedését a végfelhasználói iparágak növekvő igénye vezérli, és 2025-re a globális katalizátorpiac értéke várhatóan eléri a 35,63 milliárd USA dollárt.¹ Következésképpen, a terület további fejlesztése és a jelenlegi kihívások megoldása kulcsszerepet játszik a gazdaságos és fenntartható folyamatok kialakítása során. Definíció szerint a katalizátor nem vész el a reakcióban, de aktivitásának csökkenésével és degradációjával számolnunk kell. További gyakori probléma a katalizátor elvesztése a reakció feldolgozása során. Ennek értelmében, az alkalmazott katalizátor mennyiségét és annak veszteségét is minimalizálni érdemes.²

Az organokatalizátorok rendszerint kisméretű, fématomot nem tartalmazó szerves molekulák, amelyek képesek megnövelni különböző kémiai átalakulások reakciósebességét. A terület az ezredfordulót követően lett igazán felkapott, amikor *List és munkatársai*, illetve *MacMillan és kutatócsoportja* publikálták eredményeiket.^{3,4} Míg előbbiek megmutatták, hogy a kisméretű szerves molekulák képesek utánozni az enzimeknél megfigyelt katalitikus aktivitást és mechanizmust, addig utóbbiak megalkották az organokatalízis fogalmát és egy általános aktiválási módot is bemutatnak, ami több szerves kémiai átalakítás során is alkalmazható. A preparatív kémikusok korán felismerték az előnyöket, amiket az organokatalízis területe nyújthat a laboratóriumi munka során. Az alacsonyabb költség, könnyű hozzáférhetőség, nehézségek nélküli alkalmazás, ami nem igényel speciális eszközöket vagy körülményeket, és a számos új módosítási lehetőség mind hozzájárult ahhoz, hogy mára több kutatócsoport is foglalkozik a területtel. A könnyen elérhető eredmények után az organokatalizátorok hátrányait is lassan kiismerték, ami új kutatási területek megjelenését eredményezte. Azonban továbbra is gyakran tapasztalt problémák a magas katalizátortöltet és a hosszú

reakcióidő. A hatékonyabb organokatalitikus kémiai átalakítások keresése során kiemelt figyelmet nyert az organokatalizátorok visszaforgatása és újrafelhasználása.^{5,6}

Az alacsony energiaigényű membrán-alapú elválasztások fenntarthatónak bizonyultak, továbbá a méretnövelésük, illetve folytonos és hibrid rendszerekben történő alkalmazásuk aránylag egyszerű.^{7,8} Figyelembe véve a közelmúltban elért fejlődést mind a zöldebb organokatalitikus eljárások, mind pedig a környezetbarátabb membránfolyamatok terén, munkánk során a membránszűréssel visszaforgatható új organokatalizátorok alkalmazását vizsgáltuk. Elképzelésünk szerint a membránszűréssel visszaforgatható organokatalizátorok lehetőségeit tovább bővítve, ez a terület különösen hasznossá válhat a szerves kémikusok kezében, nem csak az akadémiai közegben, de akár az iparban is.

1.1 Az organokatalizátorok visszaforgatása: homogén vs. heterogén

A vegyipart tekintve elmondható, hogy az organokatalizátorok alkalmazása ipari folyamatokban még mindig nem jelentős. Azonban, ha figyelembe vesszük az akadémiai kutatók által elért eredményeket és az organokatalizátorok alkalmazásának potenciális előnyeit, nyilvánvalóvá válik miként járulhat hozzá ez a terület értéknövelt ipari termékek gyártásához. Az alkalmazott katalizátor mennyisége és ára között alapvető ellentét nem hagy számunkra más választást, mint a katalizátorok visszaforgatását, amit a jelenleg uralkodó ipari szemlélet erősen támogat: fenntartható mérnökség és zöld kémia. Mivel az organokatalizátorok elsősorban kisméretű szerves molekulák, így azok első képviselői homogén katalizátorok voltak, de a heterogén változatok is hamar követték őket. Mára mindkét változat visszaforgatására találunk sikeres megoldást, habár a katalizátorok újrahasonosítása még mindig további fejlesztést igényel.⁹

Az organokatalizátorokat klasszikusan homogén katalizátorként alkalmazták és azok kromatográfiás visszaforgatása természetesen gond nélkül megvalósítható. Azonban ez a módszer normál körülmények között egyértelműen csak laboratóriumi méretben alkalmazható, mivel nem felel meg a fenntartható gyártási folyamatok esetén állított elvárásoknak.

[†] Kisszékelyi Péter azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó Tézisfüzet alapján készült.

* Tel.: +36 1 463 1277; fax: +36 1 463 3297; e-mail: jkupa@mail.bme.hu, pkisszekelyi@mail.bme.hu

Napjainkban a legtöbb ipari katalitikus folyamat kétfázisú rendszerben történik, ahol a katalizátor heterogén. Habár az aktivitásuk és szelektivitásuk gyakorta alacsonyabb, mint a megfelelő homogén társaiké, a heterogén katalizátorok jelentős előnyöket nyújtanak, úgy, mint a könnyű elválasztás a reakcióelegytől, ami kiváló újrafelhasználást tesz lehetővé. Jóllehet az aktivitást és a szelektivitást tekintve a homogén katalizátorok gyakorta bizonyulnak hatékonyabbnak, de esetükben a katalizátor ismételt felhasználása és a termék elválasztása állít kihívást az ipar szempontjából alkalmas folyamatok fejlesztése során.¹⁰

A homogén organokatalizátorok reakcióelegyből történő visszanyerésére egy gyakran alkalmazott módszer azok heterogénné alakítása, amit vagy a homogén katalizátor kicsapásával vagy eleve heterogén katalizátor alkalmazásával lehet elérni.¹¹ Az organokatalizátorok rögzítése rendszerint problémamentes, mindazonáltal a rögzítés módjának nagy hatása van a katalizátor aktivitására: mind a katalitikus egységek és az inaktív részek aránya, mind az őket összekötő távtartó fontos szerepet játszik. A szilárd–folyadék fáziszeválasztás mellett, a folyadék–folyadék fázisválasztás is egy gyakran alkalmazott módszer.

1.2 Homogén organokatalizátorok visszaforgatása membránszűréssel

Mivel az elválasztási folyamatok a töke és a fenntartási költségek 40–70%-át teszik ki, továbbá az energiaigényük megegyezik a globálisan előállított energia 15%-ával, egyértelmű, hogy kiemelt szerepet töltenek be a vegyiparban. A tradicionális elválasztási technikákhoz képest (desztilláció, extrakció, bepárlás, adszorpció, kromatográfia stb.) a membrántechnológiák előnyösebbek lehetnek, tekintve azok alacsony karbonlábnyomát, könnyű méretnövelhetőségét és kis térigényét. A termikus folyamatokhoz viszonyítva kevésbé energiaigényesek, mert a legtöbb esetben nincs szükség fázisátalakításra és viszonylag enyhe körü-

mények között üzemelnek. A számtalan vonzó tulajdonságának köszönhetően a membránszeválasztás területe jól fejlett és széleskörűen alkalmazott az iparban.¹² A szerves oldószeres nanoszűrés (angolul organic solvent nanofiltration, OSN) képes nyomásgradiens alkalmazásával elválasztani 50–2000 Da közötti molekulákat. Az OSN folyamatok hatékonysága figyelemre méltó fejlődésen ment keresztül, mert kis elválasztási mérethatárt és nagy permeációt biztosít, ezáltal is elősegítve az OSN ipari rendszerekben történő széleskörű elterjedését. Az OSN fenntarthatósága alapos vizsgálaton esett át, és a környezetbarátabb membránkészítéstől a hatékonyabb folyamattervezésen keresztül a méretnövelésig, a környezetkímélő oldószerálló elválasztási folyamatok terén jelentős fejlődést értek el. Következésképp, az OSN egy fenntartható visszaforgatási technika a homogén katalizátorok számára. Jóllehet, a katalizátor permeátumba történő szivárgása és az ebből fakadó konverzió-, illetve szelektivitás-csökkenés komoly nehézségeket okozhatnak.^{7,8,13}

A homogén organokatalizátorok membrán-alapú elválasztását elsőként *Kragl és munkatársai* valósították meg, amit a terület gyors fejlődése követett.^{14,15} Mivel az elválasztás hatékonysága nagyban függ (i) a katalizátor és egyéb komponensek molekulatömege közötti különbségtől, és (ii) a katalizátor abszolút retenciójától a membránon, rendszerint szükséges a kisméretű katalizátorok molekulaméret-növelése (MWE). Hogy az előbb említett elvárásoknak megfeleljenek, a katalizátorok molekulaméret-növelése megvalósítható oldható polimerekbe történő ágyazással, dendrimerekkel való összekapcsolással, többfunkciós magok polialkilezésével történő rögzítéssel, vagy benzoil alegységhez történő kötéssel (*1.a ábra*). Ezeket a szintetikus módszereket különböző konfigurációjú rendszerekben valósították meg (*1.b ábra*). Az *1.c ábrán* egy optimális OSN katalizátor visszaforgatása látható, ahol a katalizátor molekulatömege többszöröse a termékének. A szűrési folyamat során a katalizátor a retentátumban halmozódik fel.

1. ábra. Homogén organokatalizátorok membránszűrése: (a) organokatalizátor molekulaméret-növelési módszerek, (b) a hibrid folyamatok során alkalmazott reaktortípusok és (c) optimális szerves oldószeres nanoszűrés (OSN) visszaforgatás nagyobb méretű katalizátorral. UF: ultraszűrés, NF: nanoszűrés

1.3. Cinkona-alapú organokatalizátorok alkalmazási lehetőségei

Habár a katalizátorok szintetikus módosítása, beleértve a kovalens és nem-kovalens módszereket is, lehetővé teszi az organokatalizátor hatékony visszanyerését, a katalizátor szerkezetében végzett módosítások hátrányosan befolyásolhatják azok aktivitását. Ennek értelmében a szerkezetmódosítást követően a katalitikus aktivitás igazolása elengedhetetlen. Munkánk során elsősorban hidrogénkötés donor organokatalizátorokkal foglalkoztunk. Ezen vegyületek számos C–C és C–heteroatom kötés kialakítására képes reakcióban alkalmazhatók. Sokszor alkalmazzák őket bifunkcionális organokatalízis (kettős aktiválás) során és a cinkona váz egy gyakran társított organokatalizátor-szerkezet. Csavart szerkezetüknek, több sztereocentrumuknak, a számtalan módosítási lehetőségnek, az erősen bázikus nitrogénatomnak és a H-kötés donor csoportnak köszönhetően, a cinkona-alapú organokatalizátorok egy kivételes családot alkotnak, amely esetén a pszeudoenantiomer képviselők (a katalitikus aktivitás szempontjából érdekes kiralitáscentrumban ellentétes konfigurációval rendelkező diasztereomerek) is könnyen hozzáférhetőek. Tehát az alap cinkona váz már önmagában is bifunkcionális, mivel a 9-es helyzetben lévő hidroxilcsoport, vagy más H-kötés donor csoport (tiokarbamid, négyzetamid stb.) ebben a pozícióban, képes az elektrofilek aktiválására, míg a kinuklidin nitrogénatom H-kötés akceptorként a nukleofilek aktiválásáért felelős.¹⁶

A C–C kötés kialakítására képes reakciók közül a *Michael*-addíciós reakció katalizálására gyakran alkalmaznak bifunkcionális H-kötés organokatalizátorokat. Egy klaszikus példaként említhetjük a cinkona-négyzetamid által katalizált pentán-2,4-dion és *transz*- β -nitrosztírol (2. ábra) reakcióját.¹⁷ Elmondható, hogy a *Michael*-addíció egy kivételes reakció a módosított szerkezetű katalizátorok aktivitásának igazolására, mivel a *Michael*-adduktok rendszerint gyorsan, kimagasló termeléssel és jó szelektivitással képződnek. Továbbá nincs szükség speciális reakciókörülményekre, sokféle oldószer alkalmazható és a *Michael*-donorok számos képviselője megvásárolható. A H-kötés donor egységek fontosságát a *Michael*-reakció mellett az indol származékok cinkona-katalizálta hidroxialkilezési reakciójában is megmutatták.¹⁸

2. ábra. Cinkona-négyzetamid H-kötés donor típusú organokatalizátor által katalizált pentán-2,4-dion és *transz*- β -nitrosztírol *Michael*-addíciós reakciója.

1.4. Elektrokémiai oxidáció TEMPO katalizátorral

Mivel a (szerves) kémia, egyszerűen fogalmazva, alapvetően az elektronok hozzáadására és elvételére épül, az anyag egyszerűen elektromos áramon keresztül történő manipulálása különösen vonzó lehetőség. Habár az elektrokémia alapvető felderítése az 1830-as években kezdődött, az átlagos szerves kémikusok évtizedeken keresztül félreseperték ezt a területet, mondván, hogy az alkalmatlan, illetve nem eredményes. Köszönhetően a rohamos ütemben fejlődő elektrokémiai készülékeknek és az elektródok bővülő hozzáférhetőségének, napjainkban a szerves elektrokémiai szintézis reneszánszát éli. Ahogy a felhasználóbarát elektrolizáló berendezések az átlagos kémikusok számára is elérhetővé válnak, úgy az elektrokémia alkalmazása a szerves kémia minden területén gyorsan terjed.^{19,20}

Az elektrokémiai rendszerek képesek környezetbarát alternatívát nyújtani az érzékeny vegyületek oxidációjára. A nagyszámú változtatható reakcióparaméternek köszönhetően, mint pl. az elektród, illetve az elektrolit minősége, áramerősség, feszültség stb., és a választható reakcióvezetési módnak (állandó áramerősség vagy feszültség), az elektrokémiai reakciók szelektivitása finoman hangolható. Továbbá, amennyiben megújuló energiaforrást és újrahasznosítható katalizátor/elektrolit rendszert használunk, úgy fenntartható szerves elektrokémiai módszereket valósíthatunk meg.

Napjainkban kiemelt figyelmet fordítunk a nem megfelelően felhasznált és limitált mennyiségű fosszilis erőforrásokra, a gyorsan növekvő szén-dioxid kibocsátásra és a folyamatosan növekedő energiaigényre. A biomassza-alapú kémiai platformok alkalmazása, különösképp a mezőgazdasági hulladék felhasználása, biztató előrehaladást mutat. A lignocellulóz-alapú biomassza értéknövelt kémiai alapanyagokká történő katalitikus átalakításával egy megújuló, karbonsemleges nyersanyagforrást hozhatunk létre, amely a főként nyersolajra és földgázra épülő vegyipar számára egy fenntartható alternatíva lehet.²¹

A furán származékok közül, az 5-hidroximetilfurfurol (HMF) egy ígéretes szénhidrát-alapú C6 építőelem, ami kiemelt figyelmet nyert az utóbbi időkben (3. ábra).²² A HMF egy természetben is előforduló vegyület, ami hexózok sav-katalizálta dehidratációjával nyerhető, és 2024-re a folyamatosan bővülő piacának értéke várhatóan eléri a 61 milliárd USD-t.²³ Vegyipari alapanyagként a HMF átalakítható számos értékes vegyületté. A dialdehid származék, a 2,5-diformilfuran (DFF), egy különösen hasznos származéka a HMF-nek, mely számos ígéretes felhasználási területtel rendelkezik. A DFF-t leggyakrabban a HMF primer hidroxilcsoportjának oxidációjával állítják elő, és a CHO csoport reaktivitását figyelembe véve a szelektivitás kulcsfontosságú szerepet tölt be a szintézis során. A szakirodalomban igen kevés példa található a dialdehid HMF-ből történő elektrokémiai oxidációjára.

A közvetlen elektrolízis mellett, a nitroxid gyökök gyakran alkalmazott katalizátorai a primer és szekunder alkoholok közvetett oxidációjának.²⁴ Különösképp, a 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (TEMPO) és azok származékai sokat használt oxidálószeres ipari és laboratóriumi környezetben is.

3. ábra. Biomassza-alapú HMF újrahasznosítható TEMPO katalizálta elektrokémiai oxidációja; katalizátor visszanyerése (a) mikroszűréssel, (b) nanoszűréssel és (c) mágneses elválasztással.

Az aktív komponens képződése a stabilis nitroxid gyökből egyéb kémiai oxidálószer alkalmazása nélkül elektrokémiai körülmények között történik.²⁵ A korábbiak értelmében, a fenntartható kémiai átalakítások fejlesztése során a környezeti és gazdasági előírások teljesítésében a katalizátor visszaforgatása kiemelt jelentőséggel bír. Habár az elektrokémiai oxidációk nem tekinthetők klasszikus értelemben organokatalitikus folyamatnak, a TEMPO, mint oxidatív mediátor a szubsztrát és az elektród között, önmagában nézve teljes mértékben megfelel az organokatalizátorok feltételeinek.

Ennek megfelelően, a TEMPO visszanyerésére és újrafelhasználására, ahogy korábban azt már általánosan az organokatalizátoroknál is láttuk, különböző szilárd hordozókat (szilikagél, mágneses nanorészecske, szén nanocső, polimer stb.) és homogén szerves hordozókat (ionos folyadékok, fluor-tartalmú oldallánc, polimer stb.) alkalmaztak.²⁶ Azonban, legjobb tudomásunk szerint, a nanomembránszűrés elősegítésére molekulaméret-növelt TEMPO katalizátort ez idáig még nem használtak.

2. Eredmények

2.1. Piridin- és piperidin-alapú koronaéterek, kámforszulfonamidok

Munkám kezdetén piridin-, illetve piperidin-egységet tartalmazó koronaéterek, valamint kámforszulfonamidok katalitikus aktivitását és OSN-alapú visszaforgathatóságát vizsgáltuk (4. ábra).^{27,28} Habár ezek a vegyületek nem, vagy csak csekély aktivitást és szelektivitást mutattak, a nanomembránszűrésük elemzését részletesen elvégeztük.

A piridin-, illetve piperidin-alapú koronaéterek szintézisét követően diaszűrőssel történő visszaforgatásukat vizsgáltuk. Az (S,S)-1 és (S,S)-2 koronaéterek visszatartása 97–100% volt az alkalmazott polibenzimidazol (PBI) membránon, toluol oldószerben és 20 bar nyomáson. A szintetikus prekursorok retenciója 16–33% között volt, kivéve a diizobutil csoportot tartalmazó diammin származék, amely visszatartása 80%-nak adódott.

Az (S)-5 és (S,S)-6 kámforszulfonamidok kísérleti visszatartási értékeit is meghatároztuk THF, IPA, és toluol oldószerekben, PBI membránokat alkalmazva. A vártan megfelelően, a szűkebb membrán mutatott nagyobb kámforszulfonamid retenciót, de kisebb fluxus értékekkel. Az (S,S)-6 kámforszulfonamidot, mivel nagyobb a molekulatömege, az (S)-5 származékhoz képest jobban visszatartották a membránok (48–99%-os retenció).

Összességében elmondható, hogy a katalizátor hatékony visszaforgatásához gyakorlatilag 100%-os retencióra van szükség. Azonban az általában használt organokatalizátorok mérete nem tér el jelentősen az egyéb komponensekétől, így azok elválasztása problémás. További nehézségek, mint az alacsony termelés és a nagy oldószerez igény is megoldást kíván. Munkánk során ezen problémákra elsősorban a katalizátor oldaláról kívántunk megoldást találni. Mivel a szükséges és az egyéb komponensek közötti molekulatömegkülönbség erősen befolyásolja az elválasztás hatékonyságát, az alkalmazott katalizátorok molekulaméret-növelését választottuk megoldásként.

4. ábra. A vizsgált piridin-, illetve piperidin-egységet tartalmazó koronaéterek, valamint kámforszulfonamidok.

2.1.1. Ciklodextrinhez rögzített cinkona organokatalizátor

A következőkben egy ciklodextrinnel (CD) kapcsolt cinkona-alapú organokatalizátor rendszert valósítottunk meg, amit áramlásos aszimmetrikus szintézisben sikerrel alkalmaztunk.²⁹ A méretnövelt CD-cinkona katalizátort natív β -ciklodextrinből kiindulva, egy permetilezett CD amin származékon keresztül és a kereskedelmi forgalomban kapható hidrokininből kiindulva állítottuk elő. A CD monofunkcionalizálását követően, ahhoz cinkona-tiokarbamid és -négyzetamid egységeket kapcsoltunk, így nyerve a részletesen karakterizált H-kötés donor típusú organokatalizátorokat (5. ábra).

A lombikreakcióban történő optimalizálást követően a méretnövelt cinkona organokatalizátorok által katalizált 1,3-diketonok (**8** és **9**) és *transz*- β -nitrosztírol (**10**) Michael-addíciós reakciója jó termeléssel ($\leq 95\%$) és kiváló ($\leq 99\%$, 1. táblázat) enantioselektivitással szolgáltatva az adduktokat. Ezen felül, az enantioselektivitás és a H-kötés donor erősséget leíró Kamlet–Taft-oldószer paraméter (α) kapcsolatát is megfigyeltük: kicsi α paraméter értékű oldószerek esetén az enantioselektivitás nagyobbak adódtak.

A folytonos szintézis–szeparáció rendszer fejlesztéséhez a biomassza alapú 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) oldószert, a **9**-es diketont és a négyzetamid-egységet tartalmazó **CD-2** katalizátort választottuk. Utána, a reaktánsok arányának, a katalizátor mennyiségének és a reakcióidőnek a konverzióra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Az így nyert eredmények később az áramlásos kísérletek tervezésének kiinduló pontjaként szolgáltak. Az organokatalitikus áramlásos reakciók vizsgálatát követően, a **CD-2** katalizátor reakcióelegyből történő kinyerésére több, a kereskedelemben kapható membránt is kipróbáltunk. A legnyitottabb DM900 membrán a katalizátorra nézve 100%-os visszatartást és az egyéb komponensekre 5% alatti retenciót mutatott. Mivel a

többi vizsgált membrán rosszabb eredményeket szolgáltatott, így azok alkalmazását elvetettük.

5. ábra. Ciklodextrinhez rögzített cinkona organokatalizátor, egy új módszer az organokatalizátorok molekulaméret-növelésére: (a) egyszerűsített ábra a katalizátor CD-hez történő rögzítéséről egy H-kötés donor egységen keresztül; (b) a β -ciklodextrin szerkezete; (c) CD-rögzített cinkona-tiokarbamid (**CD-1**) és cinkona-négyzetamid (**CD-2**).

Végezetül, az áramlásos reaktor és a membránszűrő cella összekötését valósítottuk meg. Az integrált szintézis–szeparáció során az áramlásos reaktorból kilépő nyerstermék tartalmazó reakcióelegyet egy keresztáramú membrán-cellaiba vezettük (6. ábra). A membrán egységet 50 °C-on tartottuk, hogy elkerüljük a termékkiválást. A retentátumot, amely a **CD-2** katalizátor 100%-át és a 2-MeTHF oldószert 50%-át tartalmazta, egy keverőkamrában egyesítettük a frissen betáplált kiindulási anyagokkal. A permeátum a **12** terméket tartalmazta magas koncentrációban (41 g/l) és 92%-os tisztasággal. A gyűjtőedényt szobahőmérsékleten tartottuk, ahol a termék kikristályosodott, így elérve a végleges tisztaságát (98%). Az enantiomerfelesleg a vártak megfelelően 99% volt.

Sorszám	Oldószer	8 szubsztrát		9 szubsztrát	
		CD-1 termelés/ee (%)	CD-2 termelés/ee (%)	CD-1 termelés/ee (%)	CD-2 termelés/ee (%)
1	THF	31/91	95/89	73/88	45/91
2	dimetil-karbonát	50/94	95/96	71/95	95/95
3	toluol	88/81	95/88	75/77	67/78
4	anizol	33/83	91/77	95/84	86/80
5	2-MeTHF	67/97	73/98	95/97	79/99

1. táblázat. A Michael-addíciós lombikreakcióban elért termelések a legjobb enantioselektivitást adó oldószerek esetén.

6. ábra. A folytonos szintézis–szeparáció sematikus ábrája. Az áramlásos csőreaktor 20 °C-on, míg a membráncellát 50 °C-on tartottuk. A reaktor betáplási sebességét 4 ml/min-nek, a visszatartási arányt pedig 50%-nak állítottuk be, és 2-MeTHF oldószert alkalmaztunk. A reaktor hosszúsága 21 m, térfogata pedig 9,6 ml volt.

A CD egységnek összességében két fő feladata volt. Egyrészt, pozitív hatással volt a katalizátor és a reagensek konformációjára, és ennek következtében javította a katalitikus aktivitást. Ezt a megfigyelést *ab initio* módszerek támasztották alá, amelyek a katalizátor és a reaktánsok közötti megnövekedett intermolekuláris kölcsönhatási energiákat, a reagensek közötti kisebb távolságokat és a diéderes szögeket mutatták meg. Másrészt, köszönhetően a háromszoros méretnövekedésnek, a CD egység lehetővé tette a katalizátor teljes visszaforgatását, amit egy folytonos szintézis–szeparáció rendszerben demonstráltunk.

2.2. A C_3 -szimmetrikus Hub^x-cinkona organo-katalizátorok

A ciklodextrinhez történő rögzítést követően az organokatalizátorok molekulaméret-növelésére a „hub-módszert” vizsgáltuk, ahol több katalitikus egységet köthetünk egy multifunkciós maghoz. Különböző magok

és távtartók felhasználásával négy, szerkezetileg eltérő C_3 -szimmetrikus cinkona származékot (Hub¹⁻⁴-cinkona) állítottunk elő (7. ábra). Az új cinkona származékokat az indol (13) és etil-trifluorpiruvát (14) reakciójában alkalmaztuk (2. táblázat). Elsőként a molekulaméret-növelt organokatalizátorok katalitikus alapegységét, a hidrokinint alkalmazva katalizátorként a legjobb oldószert (ciklopentil-metil-éter, CPME) és a szükséges reakcióidőt választottuk ki.

Az új Hub^x-cinkona organokatalizátorok jelentősen kisebb enantioszelektivitást mutattak (2–29% ee), mint a hidrokinin (73% ee). A szelektivitás csökkenésére magyarázatot adhat a molekulaméret-növelt katalizátorok szerkezete: mivel a katalitikus egységek egymáshoz képest térben közel helyezkednek el, képesek lehetnek egymással nem-kovalens kölcsönhatásokat kialakítani ahelyett, hogy a szubsztrátokat koordinálnák. Ezt a feltételezést alátámasztja, hogy azok a katalizátorok, amelyek hosszabb távtartót és merevebb magot tartalmaztak, magasabb enantioszelektivitást mutattak. Mindezek ellenére, a hub-módszer alkalmasnak bizonyult az organokatalizátorok molekulaméret-növelésével azok nanoszűrésének elősegítésére. A membránválasztást PolarClean (metil-5-(dimetilamino)-2-metil-5-oxopentanoát) oldószerben, 10 bar nyomáson végeztük egy keresztáramú membráncellában különböző membránok (DM900, DM500 és 20PBI.X) segítségével. Amíg a molekulaméret-növelt katalizátorok teljes mértékben fennakadtak a membránokon (8. ábra), addig az egyéb komponensek retenciója 5% és 70% közöttinek adódott. Mivel a DM900 típusú membrán teljes mértékben visszatartotta a katalizátorokat, továbbá a kiinduló anyag (13) és a termék (15) retenciója 30% alatt volt, valamint ez a membrán adta a legjobb fluxus értéket (6,7±0,24 l/m²h¹, 8b. ábra), elmondható, hogy a vizsgált membránok közül ez a membrán a legalkalmasabb a Hub^x-cinkona katalizátorok visszaforgatására.

7. ábra. Molekulaméret-növelés a hub-módszer alkalmazásával: az előállított C_3 -szimmetrikus cinkona származékok szerkezete.

Sorszám	Katalizátor	Konverzió (%)	ee (%)
1	hidrokinin	82	73
2	Hub¹-cinkona	69	18
3	Hub²-cinkona	72	29
4	Hub³-cinkona	78	26
5	Hub⁴-cinkona	77	2

2. táblázat. Indol hidrokinin, illetve a molekulaméret-növelt **Hub^x-cinkonák** katalizálta hidroxialkilezési reakciója.

Továbbá az eredmények arra is rámutattak, hogy a nem molekulaméret-növelt hidrokinin OSN visszaforgatása problémás, mivel a termék (**15**) és a hidrokinin retenciója közötti különbség túlságosan kicsi azok hatékony szétválasztásához. Tehát a katalizátorok molekulaméret-növelése a hub-módszer segítségével szükséges volt azok sikeres visszaforgatásához.

8. ábra. Visszatartás (a) és fluxus (b) értékek a három különböző membrán esetén: PolarClean oldószerben, 10 bar nyomáson, keresztáramú elrendezésben.

Ezt követően a **Hub¹-cinkona** organokatalizátort az 1,3-difenilpropán-1,3-dion (**9**) és *transz*-β-nitrosztirol (**10**) Michael-addíciós reakciójában vizsgáltuk, amiben ≤93% enantiomerfelesleget értünk el. Ezt az eredményt összehasonlítva az irodalomban található értékekkel, amit cinkonidin vagy kinin organokatalizátorokkal végeztek (2 és 21% ee), jelentős javulást tapasztaltunk a szelektivitásban. Következésképpen elmondható, hogy a C₃-szimmetrikus cinkona organokatalizátorok az alap katalitikus egységhez viszonyítva képesek lehetnek jobb szelektivitást nyújtani azáltal, hogy szterikusan zsúfoltabb teret hoznak létre, ami csökkentheti a szerkezet flexibilitását és rotációját, így a lehetséges diasztereomer viszonyban álló

átmeneti állapotok száma is csökkenhet. Mindazonáltal, ez a tulajdonság erős szubsztrát specificitást mutat, és további átfogó vizsgálatot igényel több szubsztrát bevonásával.

2.3. A C₃-szimmetrikus Hub-TEMPO katalizátor

Kihasználva a kompakt ElectraSyn reaktort, környezetbarát szerves elektrokémiai oxidációt alkalmazva, galvanosztatiskus folyamatban a biomassza-alapú HMF-ből 78% izolált termékkel és 100% szelektivitással nyertük a DFF terméket.³⁰ Annak érdekében, hogy a folyamat költséghatékony legyen, grafit (anód) és rozsdamentes acél (katód) elektrodákat alkalmaztunk, szemben a korábbi irodalmi példákkal, ahol platinát használtak. A TEMPO katalizátor és a 2,6-lutidin bázis szerepét mind a gyakorlatban (9a. ábra), mind DFT számítások segítségével is (9b. ábra) igazoltuk, és közöttük szinergens hatást állapítottunk meg.

9. ábra. A TEMPO katalizátor és a 2,6-lutidin bázis szinergens hatása a HMF elektrooxidációja során: (a) kísérleti és (b) számításos módszerek. R: reaktáns, TS: átmeneti állapot, P: termék.

Ezt követően vizsgáltuk az áramerősség, az oldószer, a keverési sebesség, a hőmérséklet, a katalizátor mennyisége és az elektródfelület hatását. Az oldószerek közül az alacsony dielektromos állandóval rendelkezők bizonyultak előnyösnek. A további kísérletekhez acetonnitrilt, 10 mol% TEMPO katalizátort, szobahőmérsékletet, 1 mA áramerősséget és 600 rpm keverési sebességet választottunk grafit anód és rozsdamentes acél katód alkalmazása mellett. A reakcióparaméter-optimalizálást követően, két heterogén TEMPO származékot (SiliaCAT®, TurboBeads™) alkalmaztunk.

Végezetül, egy homogén molekulaméret-növelt (**Hub¹-TEMPO**) katalizátort is kipróbáltunk, melyet a hub-módszer alapján terveztünk meg (10. ábra).

10. ábra. A HMF elektrokatalitikus oxidációjában alkalmazott heterogén (a) és homogén (b) TEMPO származékok.

A molekulaméret-növelt katalizátor tervezését és szerkezetoptimalizálását számítási modellezés segítette, ahol a különböző magok és távtartók szerepét vizsgáltuk. A **Hub¹-TEMPO** kiválasztása során figyelembe vettük a vegyület várható aktivitását, méretét, stabilitását, előállítási költségét és nehézségét is. Az elektrokatalitikus folyamat reakcióútját is vizsgáltuk és az alap, illetve a tervezett TEMPO katalizátorok relatív energiaprofilját is összehasonlítottuk. A heterogén katalizátorok esetén valamivel kisebb reakciósebességeket figyeltünk meg, mint a homogén származékok esetén (11. ábra). A TurboBeads 16 óra elteltével teljes, míg a SilicaCAT csak 20 óra után adott jó konverziót (93%). A TEMPO-hoz képest ekvivalens mennyiségben alkalmazott homogén **Hub¹-TEMPO** esetén, tehát amikor háromszor több TEMPO egység volt jelen a reakcióelegyben szemben

a natív TEMPO által katalizált reakcióhoz képest, a reakció előrehaladásában vagy a termelésben nem mutatkozott szignifikáns különbség (11. ábra). Még akkor is, amikor a molekulaméret-növelt katalizátor olyan mennyiségben került a reakcióelegybe, hogy azonos mennyiségű TEMPO egység volt jelen (tehát egyharmad molarányban, mint a natív TEMPO), a katalitikus teljesítményben továbbra sem tapasztaltunk változást. Ebből kifolyólag megállapíthatjuk, hogy a katalizátor rögzítése nem volt negatív hatással annak katalitikus aktivitására.

11. ábra. A homogén és szilárd hordozóhoz rögzített TEMPO származékok összehasonlítása a HMF oxidációja során. ^a 10 mol% katalizátor (3 ekv. aktív egység). ^b 3,3 mol% katalizátor (1 ekv. aktív egység).

Végezetül a homogén molekulaméret-növelt C₃-szimmetrikus trisz-TEMPO származékot sikeresen visszaforgattuk OSN segítségével. A diafiltráció során GMT-oNF-1, NF030306 és DM300 membrántípusokat vizsgáltunk (12. ábra). A molekulatömegek miatt, a visszatarthatóság különbség a natív TEMPO és a többi komponens között, illetve a TEMPO abszolút retenciója (kb. 30–70%) nem volt kellően nagy ahhoz, hogy hatékony diafiltrációt lehessen megvalósítani. Ezzel szemben, a molekulaméret-növelt **Hub¹-TEMPO** visszatarthatása 90% és 100% közöttinek adódott mindegyik membránon. A DM300 teljes mértékben visszatarthatta a **Hub¹-TEMPO**-t, miközben az egyéb komponensek könnyedén kimosódtak, tekintve, hogy retenciós értékük 10–20% volt. A koncentráció profilok alapján, az oldott komponensek 10–12 diatérfogattal távoztak a rendszerből, miközben a katalizátor tisztasága elérte a 100%-ot. A kiemelt terület a katalizátortisztaság matematikai modelljét mutatja, amikor az egyéb komponensek retenciója 10–30% között változik, és így 10–12 diatérfogattal szükséges a 100%-os tisztaság eléréséhez. Összességében tehát megállapítható, hogy homogén TEMPO katalizálta rendszer esetén a katalizátor molekulaméret növelése szükséges, és egyben hatékony módja annak nanomembránszűrési visszaforgatására.

12. ábra. (a) A mért retenciós értékek a különböző membránokon acetonnitril oldószerben 30 bar nyomáson. A dobozokban az egyes membránok felett a mért fluxus értékek láthatóak (l/m²h). (b) Az oldott anyag koncentrációprofilok és a tisztaság változása a diafiltráció során. A görbéket matematikai módszerrel illesztettük, míg a szimbólumok a kísérleti eredményeket mutatják. A kiemelt terület a katalizátortisztaság matematikai modelljét mutatja, amikor az egyéb komponensek retenciója 10–30% között változik. Az ábrán a Hub¹ rövidítés a Hub¹-TEMPO vegyületre utal.

3. Kísérleti rész

A preparatív munka során a klasszikus szerves kémia módszereit alkalmaztuk. Az elektrokémiai reakciókhoz az IKA ElectraSyn 2.0 készüléket használtuk. A reakció előrehaladását VRK, NMR, HPLC, vagy HPLC-MS segítségével vizsgáltuk. Az előállított vegyületek tisztítását oszlopkromatográfiás, illetve vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel vagy átkristályosítással végeztük. A vegyületek jellemzését jól megalapozott módszerekkel végeztük: VRK, olvadáspont, forgatóképesség, HPLC, HPLC-MS, HRMS, elemanalízis, UV-VIS, IR, EPR, vagy NMR segítségével. Az organokatalitikus reakciókban elért enantioselektivitást királis HPLC méréssel határoztuk meg.

Munkánk során szoros együttműködésben dolgoztunk több hazai és külföldi kutatóval is, különböző területekről. A membránszűrőket Dr. György Szekely és kutatócsoportja végezte (*University of Manchester* vagy *King Abdullah University of Science and Technology, KAUST*). A kvantumkémiai számításokat Dr. Hölzl Tibor és Barabás Júlia (*BME-SzAKT*), illetve Hakkim Vovusha és Udo Schwingenschlogl (*KAUST*) végezte.

4. Összefoglalás

Munkánk során több különböző molekulaméret-növelési módszert is vizsgáltunk, annak érdekében, hogy segítsük a homogén organokatalizátorok membránszűrőses visszaforgatását. Mind a ciklodextrin hordozón történő rögzítés, mind a többfunkciós maghoz való kötés alkalmas módszereknek bizonyult, melyek többszörös molekulaméret-növelést tesznek lehetővé.

A ciklodextrinhez rögzített cinkona katalizátorok jó termeléssel és kimagasló szelektivitással szolgáltatták a Michael-adduktokat, és alkalmazásuk a folyamatos szintézis-szeparációs rendszerben a katalizátor teljes mennyiségének visszaforgatásával és az oldószer 50%-ának újrafelhasználásával egy különösen érdekes lehetőséget nyújthat a gyógyszeripar és rokon területek számára. Ezen felül a ciklodextringyűrűnek egy további szerepét is megfigyeltük, mégpedig, hogy előnyös módon befolyásolta a katalizátor és a reaktánsok közötti nem-kovalens kölcsönhatásokat. Ezen megfigyelés alapján, a ciklodextringyűrű szterikus hatása más katalitikus rendszerek elősegítésére is alkalmas lehet.

A cinkona és TEMPO katalizátorok C₃-szimmetrikus többfunkciós magon történő rögzítése megmutatta ennek az organokatalizátor visszaforgatási módszernek az általános alkalmazhatóságát, akár különböző kémiai területeken is, mint pl. a biomasza alapú HMF elektrokatalitikus oxidációja dialdehiddé (DFF), amely egy értékes, számos különböző felhasználási területtel (gyógyszeripar, funkcionális polimer, makrociklus ligand, szerves vezető, poli(vinil-alkohol) keresztkötő elemekben) rendelkező vegyület. A homogén molekulaméret-növelt TEMPO származék membránszűrőssel segített visszaforgatása, a szilárd hordozóhoz rögzített TEMPO katalizátorok alkalmazása és visszanyerése mikroszűrőssel vagy mágnessel, az alkalmazott alternatív oldószerek, és a kedvezőbb árú elektródok felhasználása mind fontos aspektusai a bemutatott munkának, amik várhatóan további sikeres kutatási témák kiindulópontjává szolgálhatnak.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K128473), a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj (KJ), a Richter Gedeon Talentum Alapítvány doktoráns ösztöndíj (KP) és az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 program anyagi támogatását. Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-4-BME-415 (KJ), ÚNKP-20-5-BME-322 (KJ), ÚNKP-20-4-I-BME-320 (KP) kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Hivatkozások

- Catalyst Market by Material, Type, Application, Regions, Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, and Forecast 2018 to 2025
<https://www.fiormarkets.com> (2020. március 18.)
- Kamer, P.; Vogt, D.; Thybaut, J. W. Contemporary Catalysis: Science, Technology, and Applications, The Royal Society of Chemistry, Croydon, UK, 2017. ISBN:978-1-84973-990-0
- List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
<https://doi.org/10.1021/ja994280y>
- Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
<https://doi.org/10.1021/ja000092s>
- MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
<https://doi.org/10.1038/nature07367>
- Oliveira, V.; Cardoso, M.; Forezi, L. *Catalysts* **2018**, *8*, 605.
<https://doi.org/10.3390/catal8120605>
- Szekely, G.; Jimenez-Solomon, M. F.; Marchetti, P.; Kim, J. F.; Livingston, A. G. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4440–4473.
<https://doi.org/10.1039/C4GC00701H>
- Cseri, L.; Fodi, T.; Kupai, J.; Balogh, G. T.; Garforth, A.; Szekely, G. *Adv. Mater. Lett.* **2017**, *8*, 1094–1124.
<https://doi.org/10.5185/amlett.2017.1541>
- Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
<https://doi.org/10.1039/b903816g>
- Benaglia, M. Recoverable Organic Catalysts. In Recoverable and Recyclable Catalysts; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2009; pp 301–340. ISBN: 978-0-470-68195-4
<https://doi.org/10.1002/9780470682005.ch11>
- Joshi, S. S.; Ranade, V. V. Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals. Elsevier, Amsterdam, Neatherlands, 2016. ISBN: 978-0-12-801457-8
- Galizia, M.; Bye, K. P. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 511.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00511>
- Marchetti, P.; Jimenez Solomon, M. F.; Szekely, G.; Livingston, A. G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10735–10806.
<https://doi.org/10.1021/cr500006j>
- Kragl, U.; Dreisbach, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 642–644.
<https://doi.org/10.1002/anie.199606421>
- Kisszekelyi, P.; Nagy, S.; Fehér, Z.; Huszthy, P.; Kupai, J. *Chemistry* **2020**, *2*, 742–758.
<https://doi.org/10.3390/chemistry2030048>
- Nagy, S.; Fehér, Z.; Dargó, G.; Barabás, J.; Garádi, Z.; Mátravölgyi, B.; Kisszekelyi, P.; Dargó, Gy.; Huszthy, P.; Höltzl, T.; Balogh, G. T.; Kupai, J. *Materials* **2019**, *12*, 3034.
<https://doi.org/10.3390/ma12183034>
- Didaskalou, C.; Kupai, J.; Cseri, L.; Barabás, J.; Vass, E.; Holtzl, T.; Szekely, G. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7430–7438.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01706>
- Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086–3089.
<https://doi.org/10.1002/anie.200462877>
- Minteer, S. D.; Baran, P. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 545–546.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00049>
- Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00397>
- Mika, L. T.; Cséfalvay, E.; Németh, Á. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 505–613.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00395>
- van Putten, R.-J.; van der Waal, J. C.; de Jong, E.; Rasrendra, C. B.; Heeres, H. J.; de Vries, J. G. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1499–1597.
<https://doi.org/10.1021/cr300182k>
- <https://www.lmarketresearch.com>; Global 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) (CAS 67-47-0) Market 2019 by Manufacturers, Regions, Type and Application, Forecast to 2024; Date of publication: 08.11.2019
- Francke, R.; Little, R. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492–2521.
<https://doi.org/10.1039/c3cs60464k>
- Delorme, A. E.; Sans, V.; Licence, P.; Walsh, D. A. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 11691–11699.
<https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b01823>
- Beejapur, H. A.; Zhang, Q.; Hu, K.; Zhu, L.; Wang, J.; Ye, Z. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2777–2830.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b05001>
- Kupai, J.; Kisszekelyi, P.; Rojik, E.; Dargó, G.; Hegedűs, L.; Bezzegh, D.; Maszler, P.; Szabó, L.; Németh, T.; Balogh, G. T.; Huszthy, P. *Arkivoc* **2016**, *2016*, 130–151.
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.592>
- Kisszekelyi, P.; Nagy, S.; Tóth, B.; Zeller, B.; Hegedűs, L.; Mátravölgyi, B.; Grün, A.; Németh, T.; Huszthy, P.; Kupai, J. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2018**, *62*, 489–496.
<https://doi.org/10.3311/PPch.12719>
- Kisszekelyi, P.; Alammari, A.; Kupai, J.; Huszthy, P.; Barabás, J.; Höltzl, T.; Sente, L.; Bawn, C.; Adams, R.; Szekely, G. *J. Catal.* **2019**, *371*, 255–261.
- Kisszekelyi, P.; Hardian, R.; Vovusha, H.; Chen, B.; Zeng, X.; Schwingenschlogl, U.; Kupai, J.; Szekely, G. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 3127–3136.

Synthesis, application, and membrane-assisted recovery of homogeneous organocatalysts

Doubtless, catalysis has significantly affected the chemical industry as more than 90% of the chemical processes utilize some catalysts. Due to catalysis, a substantial amount of energy and resources is saved, while considerably less waste is generated. Organocatalysts are generally small, metal-free, organic molecules, which are capable of accelerating chemical transformation. Despite the advantages organocatalysis has, high catalyst loadings and long reaction times are generally experienced as drawbacks. In the pursuit of improved organocatalytic methodologies, increased attention is paid to the recovery and reuse of organocatalysts.^{2,5,6}

Membrane-based separations are proved to be sustainable with low energy needs. Considering the recent progress made toward greener organocatalytic methods and more eco-friendly membrane processes, the application and membrane-assisted recovery of new organocatalysts have been studied in this work. As the efficiency of separation depends mostly on (i) the molecular weight gap, and (ii) the absolute catalyst retention, molecular weight enlargement (MWE) of small catalysts is usually required.^{7,8,12,13}

In the light of recent progress made in the direction of sustainable chemical applications, we have focused on the drawbacks of organocatalysis during our research, and we have attempted to contribute to the development of more eco-friendly, sustainable, and efficient organocatalytic systems.

First, the catalytic activity and membrane recovery of pyridine- and piperidine-based crown ethers and camphorsulfonamides were studied, revealing the need for catalyst molecular weight enlargement (MWE).^{25,26} Next, a cyclodextrin-enhanced synthetic platform using a cinchona-based organocatalyst for asymmetric synthesis was established.²⁷ Size-enlarged CD-cinchona catalysts were prepared, starting from native β -cyclodextrin and hydroquinine. *Michael* reaction catalyzed by the size-enlarged organocatalysts resulted in the formation of adducts with good yields (up to 95%) and excellent enantiomeric excesses (up to 99%), while the DM900 membrane demonstrated 100% rejection of the catalyst and less than 5% rejection of the other species. Finally, the coupling of the flow reactor with the nanofiltration cell was carried out. The retentate stream *in situ* recycled 100% of the cata-

lyst and 50% of the 2-MeTHF solvent, while the permeate stream contained the product (41 g L⁻¹). The final purity reached 98%, with 99% ee.

Following the application of cyclodextrins, the hub approach, where multiple catalytic units are anchored to a multifunctional core, was explored for the size-enlargement of organocatalysts. We prepared multiple C3-symmetrical cinchona derivatives utilizing different types of cores and linkers, all of which were found to be easily recovered using nanofiltration. We applied these organocatalysts in the hydroxyalkylation reaction of indole and in *Michael* addition reactions obtaining low to good selectivities with the conclusion that further fine-tuning of the catalyst structure is needed.

Finally, the hub approach was extended to the homogeneous TEMPO electrocatalyst besides the utilization of two heterogeneous derivatives (SiliaCAT[®], TurboBeads[™]).²⁸ The size-enlarged catalyst design and structure optimization were aided by computer modeling. Exploiting the ElectraSyn reactor in an environmentally friendly organic electrosynthesis, biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural was successfully converted into 2,5-diformylfuran in a galvanostatic setup with 78% isolated yield and near to 100% selectivity. We studied the reaction pathways of the electrocatalytic conversion, and we compared the relative energy profiles of the commercial and designed catalysts. We observed the synergetic effects of TEMPO and lutidine, ensuring high yield and selectivity simultaneously. The homogeneous size-enlarged C3-symmetrical tris-TEMPO derivative was successfully recovered using organic solvent nanofiltration.

As a summary, our results showed that the size-enlargement of small homogeneous organocatalysts is an effective method to facilitate their recovery by membrane filtration. Additionally, the structural modification of the catalyst can affect the reactivity. With proper catalyst design, this can be utilized to further improve the selectivity of the organocatalytic reaction. The combination of the membrane-assisted catalyst recovery with other techniques (*e.g.*, continuous synthesis–separation platform) is a promising new direction toward more industrially feasible organocatalytic processes.