

Tudományos Diákköri Dolgozat

BENDA ZSUZSANNA

Kémia BSc, III. évfolyam

ELTE TTK Fizikai Kémiai Tanszék

β -Oxoészterek ciklizációs reakciójának vizsgálata

Témavezetők:

Stirling András tudományos tanácsadó

MTA TTK Szerves Kémiai Intézet

Daru János doktorandusz

ELTE TTK Fizikai Kémiai Tanszék

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Természettudományi Kar

Budapest, 2012

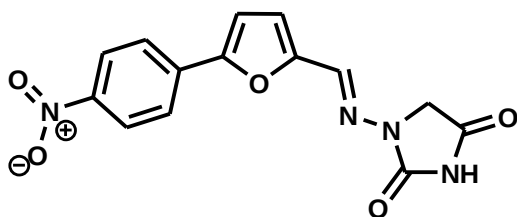
Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
1.1 Furánszármazékok előállítása	3
1.2 Irodalmi áttekintés.....	6
1.2.1 Ag(I), Cu(II) és Ir(III)-vegyületek	6
1.2.2 Co(II) és Mn(III)-vegyületek.....	6
1.2.3 Ce(IV)-vegyületek.....	7
1.2.4 Au(III)-vegyületek	8
1.3 Célkitűzés	10
2. A módszer leírása.....	11
2.1 A sűrűségfüggvény-elmélet.....	11
2.2 Bázis	15
2.3 A szabadentalpia számolása	16
2.4 A módszer tesztelése	20
2.5 Az alkalmazott módszer	21
3. Eredmények.....	22
3.1 Reaktánsok tulajdonságai	22
3.1.1 Komplexek stabilitása	22
3.1.2 Brönsted báziserősség	24
3.1.3 Szilárd fázis keletkezése	25
3.2 Reakcióutak.....	26
3.2.1 A reakciót előkészítő lépések.....	27
3.2.2 Az összekapcsolódási lépés	29
3.2.3 A gyűrűzáródási lépés	32
4. Összefoglalás	37
Irodalomjegyzék	40

1. Bevezetés

1.1 Furánszármazékok előállítása

A furánok mint az egyik legfontosabb öttagú gyűrűs heterociklusos vegyületcsoport¹ számos növényekben^{2,3} és tengeri élőlényekben⁴ előforduló anyag építőeleme. Megtalálhatóak többek közt a pinguison⁵ és furodysin⁶ biológiai jelentőséggel rendelkező természetes anyagokban. A furántartalmú növényi metabolitok közt vannak biológiai aktivitással rendelkező, például citotoxikus, antitumor,⁷ görcsoldó⁸ vagy étvágycsökkentő⁹ hatású vegyületek. Furán részletet tartalmaz a Dantrolene¹⁰ gyógyszer (1. ábra), ezen kívül fontos megemlíteni a polióter antibiotikumokat¹¹ és a leukémia kezelésére használt szereket¹² is. A furán egyes vegyületeit íz- és illatanyagnak, más vegyületeit inszekticidnek használják.



1. ábra A Dantrolene hatóanyagának szerkezete

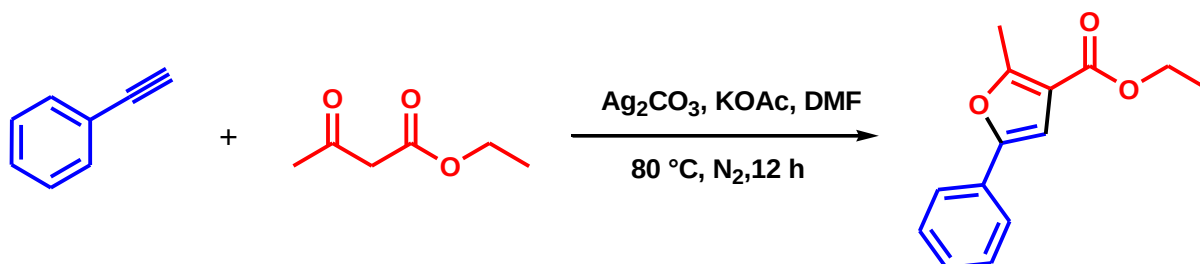
Poliszubsztituált furánok nagy jelentőséggel bírnak a metabolitok totálszintézisének,¹³ heterociklusos és aciklusos vegyületek előállításánál is.¹⁴

A széleskörű felhasználhatóságuk és biológiai aktivitásuk miatt folyamatosan új módszerek születnek szintézisükre. Ezek jellemzően nyílt láncú kiindulási anyagot alkalmaznak. Különösen hatékony módszer a szintézisükre különböző telítetlen vegyületek és oxovegyületek átmenetifém katalizált ciklizációja.

β -oxoészterek fenil-acetilénszármazékokkal gyűrűzáródással járó oxidatív C-H/C-H funkcionálizációs reakcióba léphetnek bizonyos ezüst-vegyületek jelenlétében, triszubsztituált furán terméket adva.¹⁵

β -oxoketonok és többszörös kötést tartalmazó vegyületek oxidatív reakciója ismert az irodalomban (1.2 fejezet). Oxidálószerként különböző fémsók használhatók, azonban kevés esetben játszódik le ciklizációs reakció, így furánszármazékok előállítására az ilyen reakcióknak csak kis hányada alkalmas. Réz(II)-vegyületek használatakor a reakció során homokapcsolt termék keletkezése is megfigyelhető.

Az Aiwen Lei és munkatársai által kidolgozott¹⁵ ezüst-karbonát oxidálószer alkalmazó szintézis során egy lépésben, nagy szelektivitással és kitűnő kitermeléssel keletkezik a termék, és nem kell számolni a homokapcsolt termék keletkezésével. A módszer hatékonyságának megértése és növelése érdekében érdemes tanulmányozni a reakció mechanizmusát. Ennek első lépése a kísérleti tapasztalatok, például a reakciókörülmények, illetve ezek megváltoztatásának hatásának megismerése, valamint hasonló reakciók keresése az irodalomban, és ezek feltételezett mechanizmusainak megértése.



2. ábra Etil-acetoacetát és fenil-acetilén ezüst-karbonát hatására lejátszódó oxidatív ciklizációs reakciója

A munkám során vizsgált reakció tehát a fenil-acetilén és etil-acetoacetát ezüst-karbonát oxidálószer hatására végbemenő ciklizációs reakciója (2. ábra). A következőekben a kísérleti tapasztalatokat¹⁵ ismertetem.

Fenil-acetilén és etil-acetoacetát reakciójában ezüst-vegyületek jelenlétében poliszubsztituált furán keletkezik. A reakcióhoz oldószerként N,N-dimetilformamidot (DMF) használva, a reagenseket, valamint kálium-acetátot és ezüst-karbonátot tartalmazó reakcióelegyet N_2 atmoszférában, 80°C -on, 12 óráig reagáltatták. A kitermelés 1:3 fenil-acetilén:etil-acetoacetát arány, 2 ekvivalens KOAc és 2 ekvivalens Ag_2CO_3 használatakor a legmagasabb, 94%. Poláros oldószerben, például DMSO használatakor végbemegy a reakció, míg apoláros oldószerben nem játszódik le. Oxidálószerként más ezüst-vegyületeket is kipróbáltak. Ag_2O használatakor megjelent a termék, de kisebb kitermeléssel, míg AgI és AgOAc esetén nem keletkezett a kívánt termék. A KOAc helyett Cs_2CO_3 illetve K_2CO_3 is hatékony, ugyanakkor a kitermelések jelentősen lecsökkennek jelenlétükben.

Feltételezve, hogy a reakcióban szerepet játszik az adott körülmények között képződő ezüst-fenil-acetilid, a reakciót elvégezték ezüst-fenil-acetiliddel, más ezüst-vegyületet nem használva. A kitermelés így 14% lett, amit 2 ekvivalens Ag_2CO_3 hozzáadásával 55%-ra lehet növelni. Fenil-acetilén és 2 ekvivalens Ag_2CO_3 esetén a kitermelés 89% volt.

Etil-acetoacetát helyett használhatóak β -ketoészterek és β -diketonok is, az utóbbiak kis mértékben lecsökkentik a kitermelést. Dietil-malonát jelenlétében azonban nem megy végbe a reakció. A fenil-acetilénen elhelyezett elektronküldő vagy elektronvonzó csoportok nem

befolyásolják nagymértékben a reakciót. Elsősorban aril oldallánccal rendelkező terminális alkinek esetén kedvező a reakció, de alkil terminális alkinek is reagálhatnak. Ugyanakkor csak nyomokban keletkezett termék láncközi hármaskötést tartalmazó alkinek alkalmazásakor. A reakció nem megy végbe β -dikarbonil vegyületek és alkének között.

Az aril-, illetve alkil-alkinek szinte minden esetben a szélső szénatomjukon keresztül kapcsolódnak az etil-acetoacetát α -szénatomjához, majd gyűrűzáródással kialakul a furángyűrű.

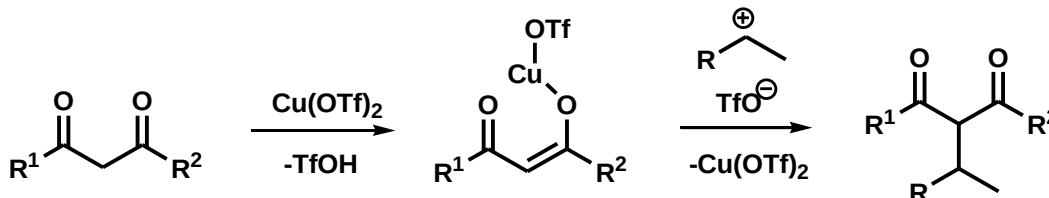
1.2 Irodalmi áttekintés

β -oxoketonok telítetlen vegyületekkel való reakciója átmenetifémek jelenlétében C-H/C-H funkcionálizációt tesz lehetővé, az ilyen típusú reakcióknál igen jó kitermelés érhető el viszonylag enyhe körülmények között, ezért széleskörű alkalmazást nyernek különféle szintézisekben. β -oxoészterek ciklizációs reakcióival lehetőség nyílik furánszármazékok előállítására.

Az alábbiakban a használt átmenetifém-vegyületek szerint tárgyalva ezeket a reakciókat és feltételezett mechanizmusukat mutatom be.

1.2.1 Ag(I), Cu(II) és Ir(III)-vegyületek

Ezüst(I)-triflát,¹⁶ réz-triflát¹⁷ valamint Ir(III)-komplexek¹⁸ által katalizált reakciók ismertek sztirolszármazékok és β -diketonok között. A szerzők által javasolt mechanizmus mindhárom esetben ionos. Az alkén nem a láncvégi szénatomon kapcsolódik a β -diketonhoz, hanem a láncközi szénatomon. Réz(II)-triflát esetében feltételezhetően szerepet játszik a reakcióban az alkénből keletkező karbokation (3. ábra), ennek köszönhető, hogy a magasabb rendű szénatomnál kapcsolódik az alkén a diketonhoz. A karbokation jelenléte miatt az alkén oligomerizációja is megfigyelhető.



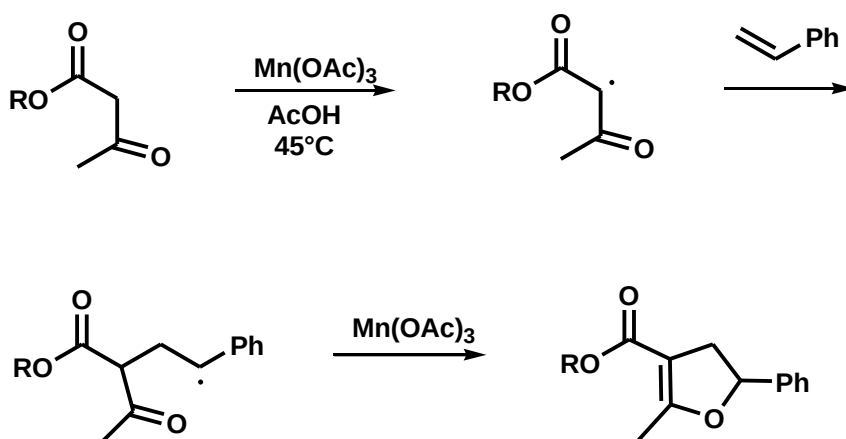
3. ábra A réz-triflát hatására végbemenő reakció

Iridium-vegyületek használatakor állapították meg a láncközi és láncvégi szénatomon kapcsolt termékek arányát, ez nagyobb, mint 99:1.¹⁸ Mivel ilyen nagy különbség van a regioizomerek keletkezésének arányában a vizsgált ezüst-karbonát hatására végbemenő, és az itt bemutatott reakciók közt, valószínűleg nem ezekhez hasonló mechanizmus szerint játszódik le a vizsgált reakció.

1.2.2 Co(II) és Mn(III)-vegyületek

Megfigyelhető, hogy egyes átmenetifémek hatására sztirol és β -diketon reakciójában az alkén a kisebb rendű szénatomon kapcsolódik a diketonhoz, különböző gyűrűs termékeket létrehozva a reakciókörülményektől függően. A mechanizmus ezekben az esetekben feltételezhetően gyökös. Ilyen reakciók mennek végbe többek között Co(II)- és Mn(III) vegyületek jelenlétében.^{19,20} Az első lépés valószínűleg mindegyik esetben a megfelelő

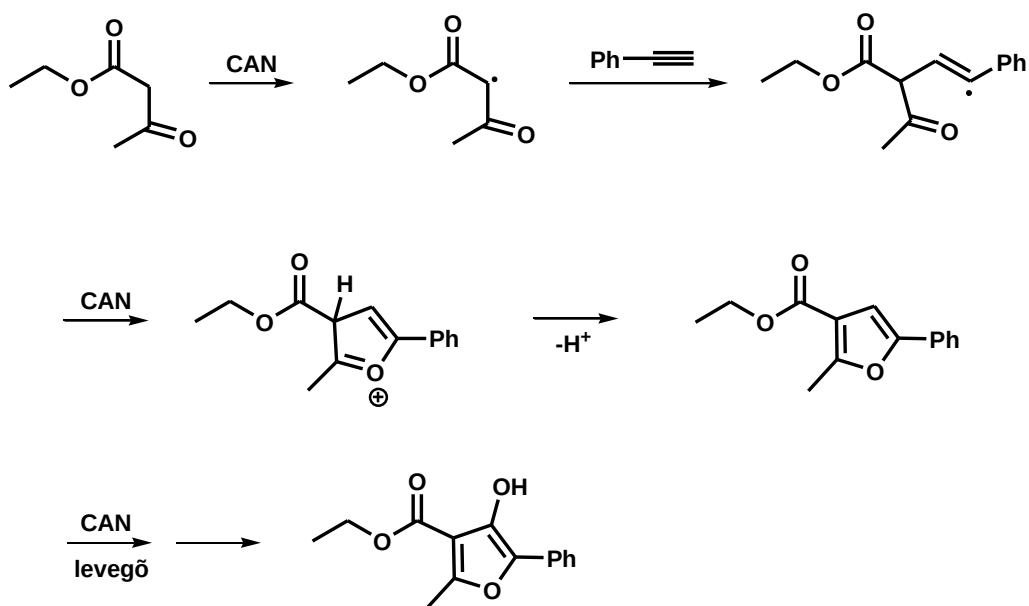
átmenetifém-enolát kialakulása, majd a fém redukálódása során a diketonból gyökmolekula keletkezik. A gyökmolekula addicionálódik az alkén kevésbé akadályozott végére, a láncvégi szénatomra. Az így kapott gyökmolekulából Mn(III) használatakor oxidációval keletkezik a gyűrűs termék (4. ábra), Co(II) esetében a levegő oxigénjével reagálva alakul tovább a gyök. A bemutatott deprotonálódási és oxidációs lépések szerepet játszhatnak a vizsgált reakcióban is, ezért érdemes megvizsgálni ezeknek az intermediereknek a kialakulását.



4. ábra A mangán(III) oxidálószer hatására lejátszódó reakció feltételezett mechanizmusa

1.2.3 Ce(IV)-vegyületek

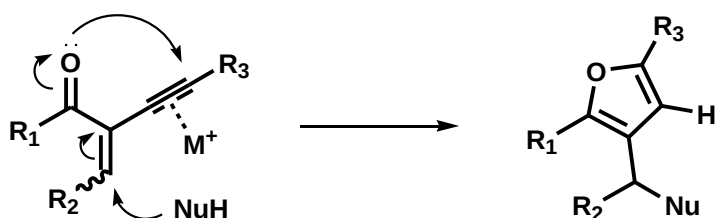
Cérium-ammónium nitrát (CAN) oxidálószer használva, levegő jelenlétében, fenil-acetilén és etil-acetoacetát között végbemegy az 1.2.2 fejezetben bemutatott gyökös mechanizmusú reakció.²¹ Kialakul az a szubsztituált furán, ami a vizsgált ezüst-karbonát katalizálta reakcióban a végtermék, de ez a reakciókörülmények között továbbalakul levegő és Ce(IV) oxidálószer hatására (5. ábra). Az enolát gyök és a fenil-acetilén összekapcsolódásakor egy gyökmolekula, majd a gyűrűzáródási lépésben egy pozitív töltésű intermedier keletkezik. Így ezeket az intermediereket érdemes tanulmányozni.



5. ábra CAN jelenlétében lejátszódó reakció feltételezett mechanizmusa

1.2.4 Au(III)-vegyületek

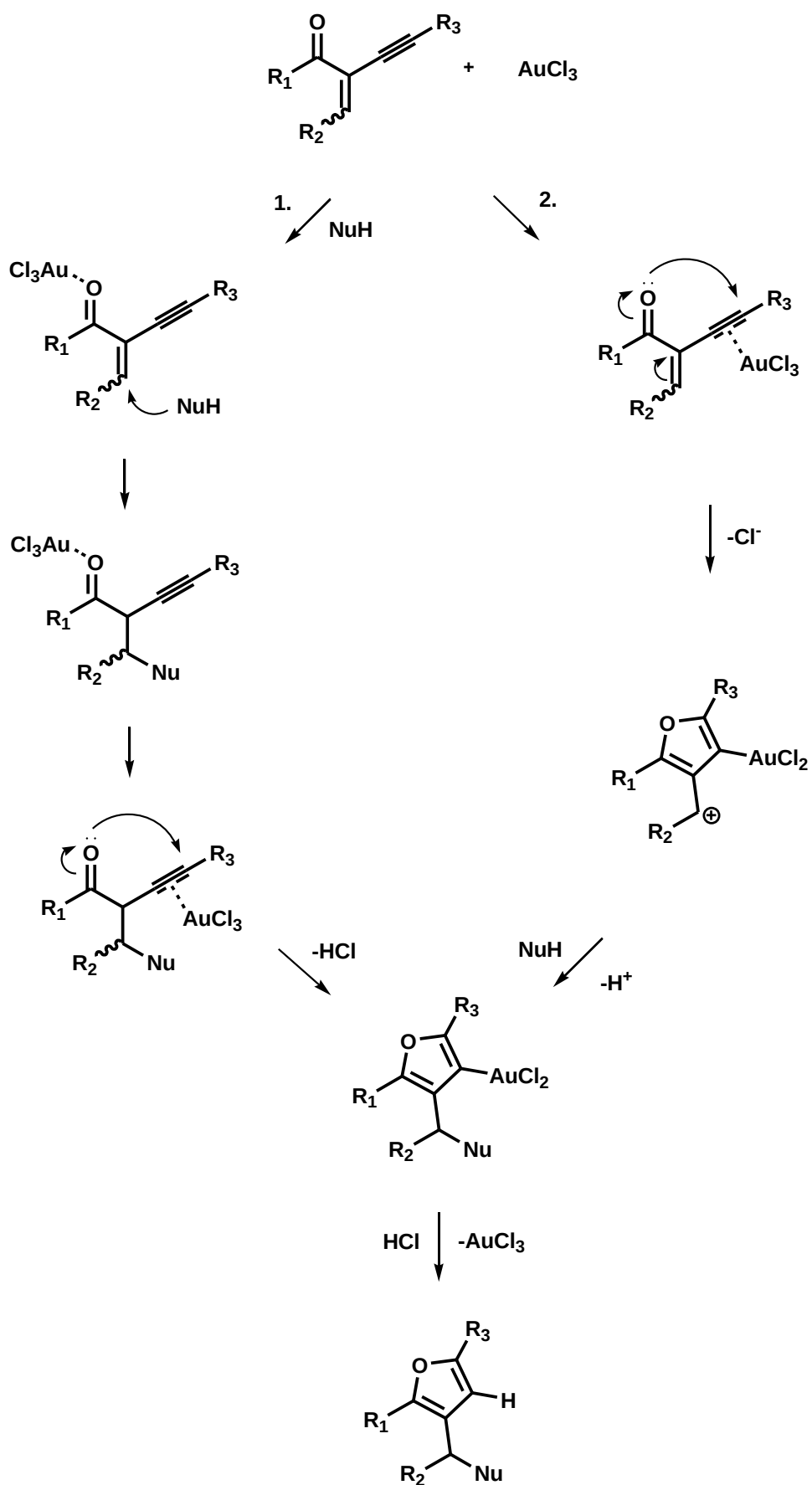
2-(1-alkinil)-2-alkén-1-on átmeneti fém hatására, nukleofil jelenlétében ciklizáció eredményeképpen alakul át poliszubsztituált furánná²² (6. ábra). Különböző átmenetifém-vegyületek, például AgO_2CCF_3 vagy $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ sikeresen használhatóak a reakcióban,²³ de a legrövidebb reakcióidő és legnagyobb kitermelés AuCl_3 segítségével érhető el.



6. ábra 2-(1-alkinil)-2-alkén-1-on ciklizációs reakciója átmeneti fémek hatására

Larock és munkatársai két mechanizmust is javasoltak a reakcióra (7. ábra).²² Az 1. mechanizmus szerint az AuCl_3 komplexet képez a karbonil-csoport oxigénjével, így megkönnyíti a nukleofil 1,4-addícióját a szén-szén kettőskötésre, ezután a hármas kötésre koordinálódik, ahol a ciklizációs lépést segíti. A 2. mechanizmus-javaslat szerint az AuCl_3 hármas kötésre való koordinálódását gyűrűzáródás követi, H^+ és Cl^- leadásával karbokation keletkezik, majd ez reagál a nukleofillal.

Az általam vizsgált reakcióban a β -oxoészter acetilénszármazékkal való C-H/C-H funkcionálizációjával, majd az α -hidrogén leszakadásával levezethető a 6. ábrán látható kiindulási anyagnak megfelelő molekula, ebben az esetben $\text{R}_2=\text{O}^-$. Így elképzelhető, hogy a 7. ábrán bemutatottakhoz hasonló mechanizmus szerint alakul tovább a molekula.



7. ábra Az Au(III)-katalizált ciklizációs reakció feltételezett mechanizmusa

1.3 Célkitűzés

β -oxoészterek ezüst-karbonát jelenlétében lejátszódó ciklizációs reakciójának segítségével egy lépésben, jó kitermeléssel és nagy szelektivitással triszubsztituált furánok állíthatók elő. A kísérleti tapasztalatok és a reakció nagy szelektivitásának megértése érdekében kutatásom célja a reakció mechanizmusának vizsgálata. A mechanizmus ismerete a kísérleti együttműködő partnereinknek lehetőséget nyújtana a reakciókörülmények optimalizálására és végső soron a szintézis hatékonyabbá tételére.

Célom a szakirodalomban megtalálható (1.2 fejezet) szintézisek tapasztalataiból levonható következtetések alapján lehetséges reakcióutak keresése a 2. ábrán bemutatott reakcióhoz. Az így felírt reakcióutakat lépésenként, elméleti kémiai számításokkal követem végig.

A DFT számítások viszonylag kis számítási időigényüknek köszönhetően alkalmasak nagyobb molekulák leírására, így szerves kémiai reakciók mechanizmusának tanulmányozására. A vizsgált reakcióban nagy szerepe van az ezüst-vegyületeknek. Munkámhoz ezért olyan módszert szükséges használni, ami pontos eredményeket ad ilyen rendszerekre is. Számításaimhoz az M06 kicserélődési-korrelációs funkcionált használok. Ez a hibrid meta-GGA funkcionál különösen alkalmasnak bizonyult átmeneti fémeket tartalmazó rendszerek leírására.³² A reakció vizsgálatának megkezdése előtt a kiválasztott funkcionált és bázist teszteltem.

A számítások során először a feltételezett intermedierek szerkezetét és képződési szabadentalpiáját határozom meg. Ezután az adott intermediérből a következő intermedierbe való átalakulást vizsgálom. Ehhez a reakciókoordináta mentén, például a megfelelő kötéshosszak változtatásával térképezem fel a relaxált potenciálisenergia-felületet. Ennek ismeretében az egyes lépésekhez átmeneti állapotot keresek, optimálom a szerkezetét és meghatározom a képződési szabadentalpiáját. Mindig ellenőrzöm, hogy az átmeneti állapotnak a reakciókoordináta irányában történő elmozdításával majd szerkezetoptimalással ugyanazokat az intermediereket kapom-e vissza, amelyekből kiindultam. Ezeket a számításokat az egymást követő lépésekre és különböző reakcióutakra elvégezve meghatározom az egyes reakcióutak szabadentalpia profilját. Az intermedierek stabilitása és a lépésekhez tartozó gátmagasságok segítenek a reakcióutak jellemzésében és a legkedvezőbb út kiválasztásában.

2. A módszer leírása

2.1 A sűrűségfunkcionál-elmélet

A számításokhoz használt módszer a sűrűségfunkcionál-elmélet (Density Functional Theory, DFT). A sűrűségfunkcionál-elmélet alkalmas többelektronos rendszerek alapállapotú elektronszerkezetének meghatározására. Az elektronsűrűség funkcionálját használjuk fel a rendszerre jellemző tulajdonságok megállapítására. Az elektronsűrűség azt adja meg, hogy mekkora valószínűséggel találunk meg egy elektront adott térrészben. A valószínűségi értelmezés alapján a hullámfüggvény abszolútérték-négyzete egyenlő annak a valószínűségével, hogy a rendszer 1. elektronját $\mathbf{r}_1$ pont $d\mathbf{r}_1$ sugarú környezetében, a 2. elektront $\mathbf{r}_2 + d\mathbf{r}_2$, ..., az N -edik elektront $\mathbf{r}_N + d\mathbf{r}_N$ térrészben találjuk. Ha a kifejezést integráljuk az első elektron koordinátáin kívül az összes koordináta szerint, akkor megkapjuk annak a valószínűségét, hogy az 1. elektron $\mathbf{r}_1 + d\mathbf{r}_1$ térrészben tartózkodik. A kvantummechanikában az elektronok megkülönböztethetetlenek, így $\mathbf{r}_1 + d\mathbf{r}_1$ térrészben

$$\rho(\mathbf{r}_1) = N \int d\mathbf{r}_2 \int d\mathbf{r}_3 \dots \int d\mathbf{r}_N \psi^*(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$$

valószínűséggel találhatunk meg egy elektront. Ezt a mennyiséget nevezzük elektronsűrűségnek.

A hullámfüggvény N elektron esetén $3N$ térbeli koordinátától függ, míg az elektronsűrűség csak 3 koordinátától, ezért ez egy lényegesen egyszerűbb függvény. Fontos különbség ezen kívül, hogy a hullámfüggvénytől eltérően az elektronsűrűség mérhető, például röntgendiffrakcióval.

A sűrűségfunkcionál-elméletet a Hohenberg-Kohn tételek segítségével építjük fel.

Az első Hohenberg-Kohn tétel kimondja, hogy egy többelektronos rendszer mérhető tulajdonságait egyértelműen meghatározza az alapállapot elektronsűrűsége. Ez egyenértékű azzal a megállapítással, hogy a rendszer bármelyik mérhető tulajdonságát (O) felírhatjuk az elektronsűrűség funkcionáljaként.

$$O[\rho_0] = \langle \psi[\rho_0] | \hat{O} | \psi[\rho_0] \rangle$$

A második Hohenberg-Kohn tétel alapján a rendszer funkcionál formájában felírt energiájának az alapállapot elektronsűrűségénél lesz minimuma.

A $\hat{H}\psi = E\psi$ időfüggetlen Schrödinger-egyenlet alapján az alapállapot elektronsűrűségéhez tartozó energia:

$$E[\rho_0] = \langle \psi[\rho_0] | \hat{H} | \psi[\rho_0] \rangle$$

ahol $\hat{H}$ a rendszer Hamilton-operátora. Mivel az elektronok lényegesen kisebb tömegűek az atommagoknál, az ekvipartíció tétele következtében sokkal gyorsabban mozognak a magoknál. A magmozgás és elektronmozgás szétválasztására a Born-Oppenheimer közelítést alkalmazzuk, ennek értelmében az elektronok szempontjából a magok rögzítettek. A magok hatását az elektronokra ezért külső potenciál formájában vesszük figyelembe. Így az N elektronos rendszer Hamilton-operátora a következő alakban írható fel:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee}$$

ahol $\hat{T}$ a kinetikus energia, $\hat{V}_{ne}$ a mag-elektron, $\hat{V}_{ee}$ pedig az elektron-elektron kölcsönhatás operátora.

$$E[\rho] = \langle \psi[\rho] | \hat{T} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} | \psi[\rho] \rangle = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + \int V_{ne}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$$

$T[\rho]$ és $V_{ee}[\rho]$ független az adott rendszertől, csak az elektronok számától függenek, viszont nem ismerjük az explicit alakjukat. $V_{ee}[\rho]$ tartalmazza a klasszikus Coulomb-kölcsönhatást ($J[\rho]$), a kettő közötti eltérés a nem-klasszikus kölcsönhatások következménye ($E_{nc}[\rho]$).

$$E[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{nc}[\rho] + \int V_{ne}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$$

Az $E[\rho]$ funkcionál minimumát keressük a variációs elv segítségével, állandó részecskeszám mellett.

Kohn és Sham szerint²⁴ egy kölcsönható elektronokat tartalmazó rendszer helyett vehetünk egy olyan, más külső potenciálú (V_s), nem-kölcsönható elektronokat tartalmazó rendszert, aminek az alapállapotú elektronsűrűsége megegyezik az előbbi rendszerével. Ekkor a nem-kölcsönható rendszer Schrödinger-egyenlete felbontható egyelektronos egyenletekre. A hullámfüggvény jóval egyszerűbb formában, determináns alakban írható fel.

A nem-kölcsönható rendszer Schrödinger-egyenlete:

$$\hat{H}\phi = (\hat{T}_s + \hat{V}_s)\phi = \left[\sum_i^N -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \sum_i^N V_s(\mathbf{r}_i) \right] \phi = E\phi$$

Az egyelektron operátor:

$$h_i = \left(-\frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 + V_s(\mathbf{r}_i) \right)$$

A determináns hullámfüggvény:

$$\phi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(\mathbf{r}_1) & \dots & \varphi_N(\mathbf{r}_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(\mathbf{r}_N) & \dots & \varphi_N(\mathbf{r}_N) \end{vmatrix}$$

$$\langle \varphi_i | \varphi_j \rangle = \delta_{ij}$$

A alapállapotú elektronsűrűség nem-kölcsönható rendszer esetén felírható a következő képlettel:

$$\rho_0(\mathbf{r}) = \sum_i^N |\varphi_i(\mathbf{r})|^2$$

A nem-kölcsönható rendszer kinetikus energiája a következő módon számítható:

$$T_s[\rho] = -1/2 \sum_i^N \langle \phi | \nabla_i^2 | \phi \rangle$$

Az energiát a következő módon írhatjuk fel:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int V_{ne}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$$

Ahol $E_{xc}[\rho]$ az úgynevezett kicserélődési-korrelációs funkcionál, amit az alábbi módon definiálunk:

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho])$$

E_{xc} tehát tartalmazza a kinetikus energia leírásából adódó hibát, mivel T_s nem egyezik meg a vizsgált rendszer kinetikus energiájával, ezen felül tartalmazza a nem-klasszikus elektron-elektron kölcsönhatásokat is ($E_{nc}[\rho] = E_{ee}[\rho] - J[\rho]$).

Az energia minimalizálásával kapjuk a Kohn-Sham egyenleteket:

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_s(\mathbf{r}_1) \right] \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad i = 1, 2, \dots, N$$

Itt:

$$V_s(\mathbf{r}_1) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_2 + V_{xc}(\mathbf{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}}$$

ahol Z_A az A atommag töltése, r_{1A} az elektron-atommag távolság, az összegzés pedig az atommagokra vonatkozik.

A egyenletek megoldhatóak a Self-Consistent Field (SCF) iterációs módszerrel. Az így kapott Kohn-Sham pályákból az elektronsűrűség, majd a rendszer energiája számítható.

A Hartree-Fock egyenletekhez formailag hasonlóak a Kohn-Sham egyenletek, de itt egyszerűbb a számolás, mert HF módszernél az effektív potenciál operátora integráloperátor volt, itt pedig szorzóoperátor.

A Kohn-Sham módszer pontossága a választott E_{xc} -től függ, a cél tehát a kicserélődési-korrelációs funkcionál minél jobb közelítése. Erre számos módszer született, ezeket az alábbi kategóriákba lehet besorolni:

A lokális sűrűség közelítés (LDA) során E_{xc} funkcionált két tagra bontjuk fel: egy kicserélődési és egy korrelációs tagra, és homogén eloszlású elektrongázzal közelítjük. A kicserélődési funkcionál a Dirac kifejezés szerint²⁵ megadható homogén elektrongázra, a korrelációs tagot például a Vosko, Wilk és Nusair által kifejlesztett VWN-funkcionálok²⁶ segítségével írhatjuk fel.

A gradienssel korrigált módszerek (GGA) esetén az elektronsűrűség inhomogenitásának leírására a ρ deriváltjait is felhasználjuk a kicserélődési-korrelációs funkcionál felírásakor. Gradienssel korrigált kicserélődési funkcionálra példa a Becke,²⁷ illetve a Perdew és Wang által javasolt kifejezés²⁸, a korrelációs tagra pedig a Lee, Yang és Parr által kidolgozott (LYP) funkcionál²⁹.

A meta-GGA módszerek az elektronsűrűség gradiensen kívül a második deriváltjait, vagy a kinetikus energia sűrűséget is tartalmazza.³⁰

A hibrid módszerek használatakor a Hartree-Fock kicserélődési és a DFT kicserélődési-korrelációs funkcionál kombinációjaként építjük fel E_{xc} funkcionált. Az egzakt kicserélődési funkcionált kiszámolhatjuk a Kohn-Sham pályákból felépített determináns hullámfüggvénnyel jellemezhető nem-kölcsönható rendszerben.

Léteznek olyan módszerek is, amelyek empirikus diszperzió korrekciót alkalmaznak a teljes energia leírásához, ilyenek a Grimme által kidolgozott D2 és D3 módszerek.³¹ Az M0 funkcionálcsalád is parametrizálva van diszperzióra.³²

A számításaimat a Gaussian09 programcsomag segítségével végeztem, a használt kicserélődési-korrelációs funkcionál a Truhlar és Zhao által kifejlesztett M06 hibrid meta-GGA funkcionál.³³ Az M06 funkcionál igen jól írja le az átmenetifémeket tartalmazó rendszereket és a nem-kovalens kölcsönhatásokat.

2.2 Bázis

A számítások során 6-31+G* bázist³⁴ használtam a H, C, N és O atomokra. Ezt az ún. split-valence bázist Pople és munkatársai dolgozták ki. Az atomokra centrált kontrahált bázisfüggvények több Gauss-függvény lineárkombinációjaként állnak elő, ezeket primitív Gauss-függvényeknek nevezzük. A belső héjak single- ζ , a vegyértékhéjak pedig double- ζ minőségűek. A törzselektronok leírására atompályánként 1 bázisfüggvényt használok, ami 6 primitív Gauss-függvény lineárkombinációjaként áll elő, a vegyértékelektronokra pedig atompályánként 2 bázisfüggvényt használok, ezeket 3 illetve 1 primitív Gauss-függvény építi fel. Ezeken a függvényeken kívül a bázis polarizációs³⁵ és diffúz³⁶ függvényeket is tartalmaz. A polarizációs függvények az atom legnagyobb mellékkvantumszámú betöltött pályájánál nagyobb mellékkvantumszámú pályák, például C és O atomok esetén d-pályák. A diffúz függvények pedig kis exponensű függvények, ennek köszönhetően az elektronsűrűség az atommagtól távolabb is leírható velük, ez anionok esetén javítja az elektronszerkezet leírását.

Az ezüstatomra használt bázis LanL2DZ, kiegészítve aug-cc-pVDZ-pp bázis diffúziós és polarizációs függvényeivel.

A LanL2DZ bázis a Na-La elemekre Los Alamos ECP+DZ bázist használ, amely esetén a vegyértékhéj double- ζ minőségű, a törzselektronok hatását pedig effektív potenciál (effective core potential, ECP) formájában veszi figyelembe.³⁷

A Dunning által kifejlesztett korreláció-konzisztens cc-pVDZ bázis már beépítve tartalmaz polarizációs függvényeket. Az aug-előtag függvénytípusonként egy-egy hozzáadott diffúziós függvényt jelent (hidrogénatomra s,p,d, a többi atomra s,p,d,f).

2.3 A szabadentalpia számolása³⁸

A Born-Oppenheimer közelítés következménye a potenciális energia felület, ez a hiperfelület a magok koordinátájának függvényében adja meg a rendszer energiáját. A stabil molekulák és intermedierek a felület minimumpontjai, az átmeneti állapotok pedig az elsőrendű nyeregponatok. Egy reakciólépés azt jelenti, hogy a rendszer egy minimumpontból egy átmeneti állapoton keresztül egy másik minimumba jut. Az átmeneti állapot a reakciókoordináta szerint maximum, minden más koordináta szerint minimum. A kiindulási és az átmeneti állapot energiakülönbsége a reakció gátmagassága.

Az optimált szerkezetek translációs, rezgési és forgási tulajdonságait, valamint az oldószer hatását figyelembe véve a molekulák képződési szabadentalpiája számolható. Ezeket használom fel a reakciók szabadentalpia-változásának, illetve a gátak magasságának a számolásakor. Az átmeneti állapot elmélet (Transition State Theory, TST) értelmében a kapott gátmagasságok határozzák meg a reakciók sebességét. Ugyanis az elmélet alapján minél magasabb a gát, annál kisebb a reakció sebessége. Így különböző átmeneti állapotokon keresztül haladó reakció utak közül az a legvalószínűbb, ahol legkisebb a gát.

A rendszer szabadentalpiáját a potenciális energia felületen számolt energia, a molekula translációs, rezgési és forgási mozgása és az oldószer hatása határozza meg.

A rezgési frekvenciákat és főtételatlenségi nyomatókokat a harmonikus oszcillátor illetve a merev rotátor közelítés alkalmazásával számolom. Az elvégzett számítások gázfázisú rendszerre vonatkoznak. Mivel a reakció oldatfázisban játszódik le, szükség van az oldószer hatásának figyelembevételére.

A szabadentalpia felírható a következő alakban:

$$G = H - TS$$

ahol H az entalpia, T a hőmérséklet, S pedig az entrópia.

Az ideális gáz modell keretein belül az entrópia és entalpia statisztikus termodinamikából ismert kifejezése:

$$S = R + R \ln(q(V, T)) + RT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V$$

$$H = RT + U = RT + RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V$$

ahol R az egyetemes gázállandó, U a belső energia, q a molekuláris partíciós függvény.

q meghatározható az alábbi képlettel:

$$q = \sum_i g_i e^{-\varepsilon_i/k_B T}$$

ahol ε_i a molekula i -edik energiaszintje, g_i ehhez az energiaszinthez tartozó degenerációs tényező, k_B a Boltzmann-állandó, T a hőmérséklet. Az összegzés az összes szintre vonatkozik.

Ha feltételezzük, hogy a molekula energiája az elektronikus, a transzlációs, a rezgési valamint a forgási energiatagok összege, akkor a molekuláris partíciós függvény az egyes tagokra vonatkozó partíciós függvények szorzataként írható fel:

$$q = q_e \cdot q_t \cdot q_r \cdot q_f$$

Az entrópiára és entalpiára vonatkozó kifejezésekben szereplő $\ln q$ -t tartalmazó tagok a logaritmus azonosságai miatt felbonthatóak különböző járulékokra:

$$S = R + S_e + S_t + S_r + S_f$$

$$H = R \cdot T + U_e + U_t + U_r + U_f$$

ahol

$$S_i = R \ln q_i + RT \left(\frac{\partial \ln q_i}{\partial T} \right)_V$$

$$U_i = RT^2 \left(\frac{\partial \ln q_i}{\partial T} \right)_V$$

2.3.1 Az elektronikus hozzájárulás

Feltételezzük, hogy az alapállapot és a gerjesztett állapotok közötti energiakülönbség nagy, így csak az alapállapotot vesszük figyelembe az elektronikus partíciós függvény számításakor.

$$q_e = g_0 e^{-\varepsilon_0/k_B T}$$

$$S_e = R \ln g_0$$

$$U_e = N_A \varepsilon_0$$

2.3.2 A translációs hozzájárulás

A dobozba zárt részecske modellt alkalmazzuk a translációs járulékok meghatározására. A molekulát egy dobozba helyezzük el, amin belül a potenciál 0, a doboz falain kívül pedig végtelen nagyságú. A translációs partíciós függvény:

$$q_t = \left(\frac{2\pi M k_B T}{h^2} \right)^{3/2} V$$

M a molekula moláris tömege, V a gáz 1 móljának térfogata, h a Planck-állandó.

Az ideális gázra vonatkozó $pV = nRT$ egyenletet felhasználva:

$$q_t = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \frac{k_B T}{P}$$

$$S_t = R \left(\ln q_t + \frac{3}{2} \right)$$

$$U_t = \frac{3}{2} RT$$

2.3.3 A rezgési hozzájárulás

A harmonikus oszcillátor közelítés felhasználásával az energia a következő módon írható fel:

$$\varepsilon_r = \left(n + \frac{1}{2} \right) h\nu$$

ahol n a rezgési kvantumszám, ν a rezgési frekvencia, ami a redukált tömegtől és az erőállandótól függ.

$$q_r = \prod_i^K \frac{e^{-h\nu_i/2 \cdot k_B T}}{1 - e^{-h\nu_i/k_B T}}$$

ahol K a rezgési szabadsági fokok száma, nem-lineáris molekulákra $K = 3N - 6$, lineáris molekulákra $K = 3N - 5$.

$$S_r = R \sum_i^K \left(\frac{h\nu_i}{k_B T \left(e^{\frac{h\nu_i}{k_B T}} - 1 \right)} - \ln \left(1 - e^{-\frac{h\nu_i}{k_B T}} \right) \right)$$

$$U_r = R \sum_i^K \frac{h\nu_i}{k_B} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{e^{\frac{h\nu_i}{k_B T}} - 1} \right)$$

2.3.4 A forgási hozzájárulás

A merev rotátor közelítést alkalmazva többatomos molekulákra a forgási partíciós függvény a következő módon írható fel:

$$q_f = \frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \sqrt{I_1 I_2 I_3}$$

ahol a molekula forgási szimmetriafaktora, I_1 , I_2 és I_3 a fő tehetetlenségi nyomatékok.

$$S_f = R \left(\ln q_f + \frac{3}{2} \right)$$

$$U_f = \frac{3}{2} RT$$

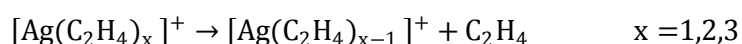
2.3.5 Oldószerhatás

Számolásaink során az oldószer hatásának figyelembevétele az SMD módszer³⁹ szerint történt, amelyben SM a solvation model, D pedig a density rövidítése. A módszer az oldott molekula töltéssűrűségét használja fel a kontinuum módon leírt oldószerrel való kölcsönhatás jellemzésére, a parciális atomi töltések meghatározása nélkül. A kontinuum leírás arra utal, hogy az oldószer nem explicit módon vesszük figyelembe, hanem úgy mint egy dielektromos közeget az oldott anyag-oldószer határon fellépő felületi feszültséggel. A modell a molekulának a gázfázisból az oldatba vitele során bekövetkező szabadentalpia-változást két részre bontja, az első rész az inhomogén Poisson-egyenlet megoldását tartalmazza az oldott anyag oldószerre kifejtett polarizációs hatásának és az így polarizált oldószer visszahatásának megállapítására. A második tag az oldott anyag és az első solvatációs réteg közti rövid hatótávolságú kölcsönhatásokból eredő hozzájárulás. Ez arányos az oldott molekula oldószer által hozzáférhető felületének méretével.

2.4 A módszer tesztelése

A számításaim során használt módszer és bázis ellenőrzésére az irodalomban megtalálható, ezüstöt tartalmazó molekulákon elvégzett számolások eredményét összevetettem a saját bázison számolt mennyiségekkel.

Ehhez ezüst ion etilénmolekulával képzett, különböző összetételű komplexeinek képződését vizsgálom. A Gordon és munkatársai által meghatározott CBS-CCSD(T),⁴⁰ és az általam számolt szabadentalpia-változásokat az alábbi reakcióra az 1. táblázat tartalmazza.



1. táblázat A komplexképzési reakció különböző módszerekkel számolt szabadentalpia-változásának összehasonlítása

	$\Delta_r G / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ x = 1	$\Delta_r G / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ x = 2	$\Delta_r G / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ x = 3
CBS-CCSD(T)	35,00	33,32	17,66
saját	35,09	31,90	17,93
eltérés	-0,09	1,42	-0,27

A táblázat adatai alapján megállapítható, hogy igen kis eltérés van a különböző módszerekkel számolt eredmények között, a kiválasztott módszer és bázis valóban alkalmas az ezüst-komplexek leírására.

2.5 Az alkalmazott módszer

A számításokat a Gaussian09 program segítségével DFT elmélet szerint, M06 funkcionál használatával végeztem. Ag atomra aug-cc-pVDZ-pp bázis diffúziós és polarizációs függvényeivel kiegészített LanL2DZ bázist, a többi atomra 6-31+G* bázist használtam. A feltételezett intermedierek szerkezetét a potenciálisenergia-hiperfelület minimumpontjainak, az átmeneti állapotok szerkezetét az elsőrendű nyeregponatok megkeresésével határoztam meg.

Az intermedierek és átmeneti állapotok képződési szabadentalpiáját a különböző szabadentalpia-hozzájárulások figyelembevételével számítottam. Az SMD modell szerint vettem figyelembe az oldószerhatást, az alkalmazott oldószer N,N-dimetilformamid. A számításokat 80°C hőmérsékleten, és a vizsgált molekula 1 mol/dm³ koncentrációjú oldatának megfelelő nyomáson végeztem el. Az így kapott eredmények felhasználásával készítettem el az egyes reakcióutak szabadentalpia profilját.

3. Eredmények

3.1 Reaktánsok tulajdonságai

3.1.1 Komplexek stabilitása

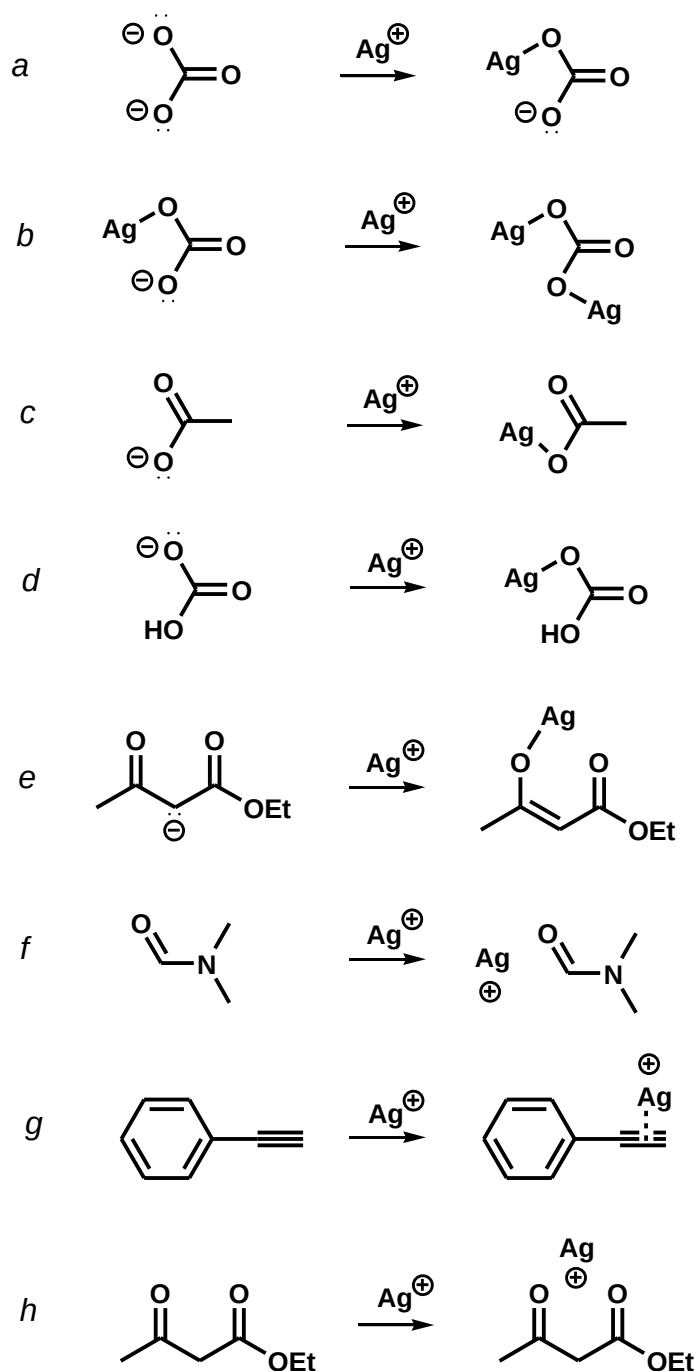
Az oldatba a reakció végbemeneteléhez szükséges ezüst ion a szilárd ezüst-karbonát oldódásával kerül. Ez egyensúlyi folyamat, az oldatba kerülő ezüst és karbonát ionok koncentrációját az Ag_2CO_3 dimetilformamidban (DMF) való oldhatósága szabja meg. Az ezüst-karbonát oldhatóságát növeli, ha komplexképzők vannak az oldatban, illetve ha a karbonát ionok protonálódnak. A reakció végbemenetele érdekében fontos, hogy elegendő ezüst ion legyen az oldatban, ezt a kísérleti tapasztalatok is alátámasztják. KOAc helyett K_2CO_3 vagy Cs_2CO_3 bázist alkalmazva a kitermelés jelentősen lecsökkent, ez magyarázható azzal, hogy a rendszerhez adott karbonát ionok visszaszorítják a csapadék oldódását.

Az ezüst-karbonát DMF-ben való oldhatósági szorzatának és a jelenlévő molekulákkal képzett komplexek stabilitási állandói nem ismertek. Ezért nehéz meghatározni a nullszintet, ahonnan a reakciót indítjuk, és amihez viszonyítjuk az átmeneti állapotok, intermedierek energiáját. Az egyes elemi lépések gátmagassága azonban nem függ a kezdőszint megválasztásától, a feltételezett reakció utak tehát egymással összehasonlíthatóak.

Az ezüst ion a kiindulási anyagokkal, illetve az ezekből keletkező ionokkal komplexet képezhet. Annak megállapítására, hogy milyen vegyülete formájában van jelen az Ag(I) , összehasonlítom a lehetséges komplexek stabilitását. Ennek érdekében a különböző reakciókhoz (8. ábra) tartozó szabadentalpia-változásokat számolom ki. Az eredményeket a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat Komplexek
keletkezésének vizsgálata

	$\Delta_r G / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$
<i>a</i>	-33,1
<i>b</i>	-20,9
<i>c</i>	-17,7
<i>d</i>	-11,6
<i>e</i>	-5,8
<i>f</i>	-0,6
<i>g</i>	6,0
<i>h</i>	11,1



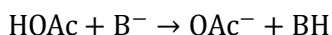
8. ábra Az ezüst ion lehetséges komplexeinek képződése

Látható, hogy a karbonát ionnal képzett komplex **(a)** kialakulása a legkedvezőbb, az így kialakuló ion képes egy újabb ezüst ion felvételére **(b)**. Ha nincs jelen a rendszerben karbonát ion, akkor az acetát ionok reagálnak az ezüst ionnal **(c)**. Bár **e** reakció energetikailag kedvező, de a reagens képződése a sav-bázis viszonyoktól függ. A karbonát specieszek közül a hidrogénkarbonát ionnal szintén végbemehet a reakció **(d)**, de ennél **a** és **b** előnyösebb. Az ezüst ion mellé oldószer molekulát helyezve **(f)** elhanyagolható a szabadentalpia-változás. A **g** és **h** reakciók kedvezőtlenek.

Az ezüst-karbonát csapadék oldódásakor 2:1 arányban kerülnek az oldatba Ag^+ és CO_3^{2-} ionok. A komplexek stabilitásának megfelelően ezekből legnagyobb mennyiségben szolvatált Ag_2CO_3 molekula keletkezik. A szabadon maradó ezüst ionok és karbonát ionok száma elhanyagolható az egyéb formában jelenlévő specieszekhez képest.

3.1.2 Brönsted báziserősség

Mivel a reakció két proton leadásával jár, szükséges a hidrogénion felvételre alkalmas anyagok báziserősségének összehasonlítása. Ennek céljából a lehetséges bázisokra illetve a belőlük protonálódással keletkező molekulákra végeztem számításokat, majd összehasonlítottam az ezek közti szabadentalpia-különbségeket. A legnagyobb mennyiségben (2 ekvivalens) jelenlévő bázis az acetát ion, ezért ehhez viszonyítva vizsgálom a báziserősséget. A következő reakció szabadentalpia-változását számítom ki:



ahol B a bázist jelöli, így ha B erősebb bázis az acetát ionnál, $\Delta_r G$ negatív előjelű lesz (3. táblázat).

3. táblázat A báziserősségek összehasonlítása

B^-	$\Delta_r G$ /kcal·mol ⁻¹
CO_3^{2-}	-33,7
OAc^-	0
HCO_3^-	9,6

A táblázat alapján megállapítható, hogy a legerősebb bázis a CO_3^{2-} ion, de abban az esetben, amikor a reakciót ezüst-karbonát hozzáadása nélkül, ezüst-fenil-acetiliddel végzik el, az acetát ion veszi fel a protonokat.

Ezek a bázisok a 3.1.1 fejezetben bemutatott vegyületeket képezhetik ezüst ionnal, ezért protonfelvételnél először meg kell bontani ezeket a komplexeket. A reakció után pedig lehetséges, hogy a bázis protonált formája reagál az előbb felszabadult ezüst ionnal, de elképzelhető olyan eset is, amikor ezt az ezüst iont más molekula köti meg. A hidrogénkarbonát-ion gyakorlatilag nincs jelen az oldatban a kiinduláskor, viszont mennyisége nő, ahogy a karbonát ionok protonálódnak. Az acetát ionok nagy koncentrációban vannak az oldatban, de egészen addig nem jutnak szerephez, amíg az ezüst-karbonát molekulákból el nem kezd fogyni a karbonát. Ekkor a felszabaduló ezüst ionokat komplexálják az acetát ionok. A legerősebb bázis a felsoroltak közül, a karbonát ion, ami Ag_2CO_3 formában van jelen az oldatban, ez két ezüst ionra és egy karbonát ionra disszociál. Az első ezüst ion levételéhez 33,1 kcal/mol-ra, a második levételéhez 20,9 kcal/mol-ra van szükség. Ezután a karbonát ion felveszi a protont, ami 33,7 kcal/mol nyereséget jelent, a két ezüst ion pedig két acetát ionnal reagál, 2 AgOAc keletkezik, ez további $2 \cdot 17,7$ kcal/mol energiacsökkenést eredményez. Ez összesen -15,1 kcal/mol szabadentalpia-változást jelent.

Az oxidációs lépéseknél, amikor ezüst ionokra van szükség, azok az előbb bemutatott módon kialakult ezüst-acetátból fognak származni, mivel ennek megbontásához kevesebb energiára van szükség, mint az ezüst-karbonát megbontásához.

3.1.3 Szilárd fázis keletkezése

A reakcióban két oxidációs lépés történik, ennek során az Ag(I) veszi fel az elektront, így oxidációs száma 0 lesz, és szilárd ezüst formájában kiválik a DMF-ből. A szilárd fázis keletkezése nagy energia felszabadulásával jár, azonban a használt módszer nem teszi lehetővé a számításokat szilárd fázisra, ezért a folyamat szabadentalpia-változását más módon kell meghatározni.

Az atomizációs entalpia és entrópia felhasználásával⁴¹ az $\text{Ag(s)} \rightarrow \text{Ag(g)}$ reakcióra vonatkozó atomizációs szabadentalpia-változás, $\Delta_a G$ meghatározható 80°C hőmérsékleten, a gázfázisú ezüst atom képződési szabadentalpiája pedig Kohn-Sham módszerrel számolható. Tehát egyedül a szilárd ezüst képződési szabadentalpiája marad ismeretlen, így azt kiszámíthatjuk az ismert mennyiségek segítségével.

$$\Delta_a H = 284,9 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta_a S = 172,997 \text{ J/mol}\cdot\text{K}$$

$$\Delta_a G = \Delta_a H - T\Delta_a S$$

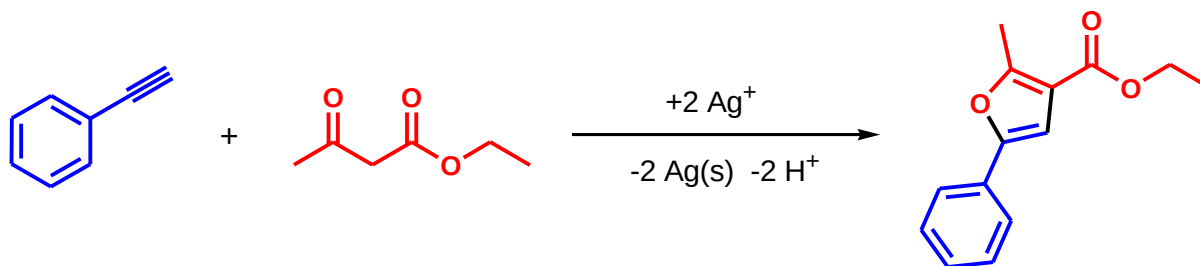
$$\Delta_k G_{\text{Ag(g)}} = -145,7629 \text{ Eh}$$

$$\Delta_k G_{\text{Ag(s)}} = \Delta_k G_{\text{Ag(g)}} - \Delta_a G = -145,8481 \text{ Eh}$$

Az így kapott szilárd ezüstre vonatkozó képződési szabadentalpiát felhasználva DMF oldószerből szilárd ezüst kiválása a $\Delta_k G_{\text{Ag(s)}} - \Delta_k G_{\text{Ag(DMF)}}$ képlettel becsülhető meg. Ez -42,0 kcal/mol-nak adódik.

3.2 Reakcióutak

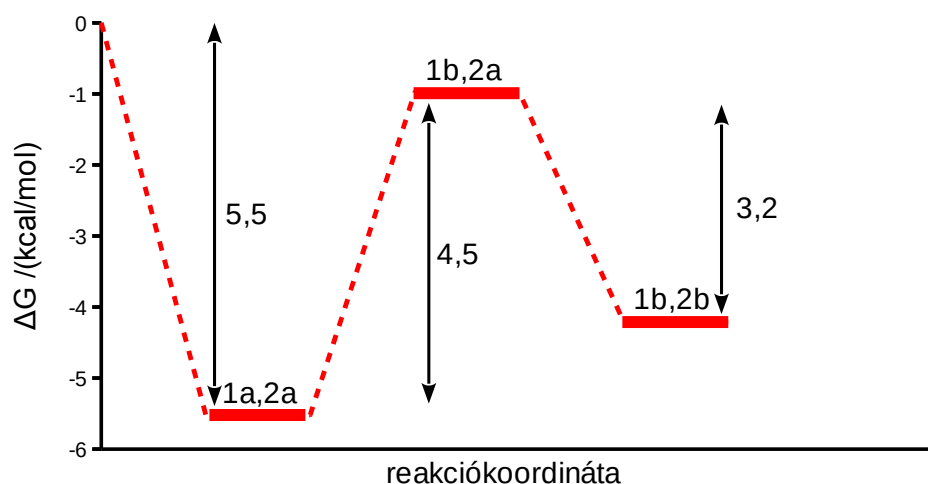
A vizsgált reakció során egy szén-szén kötés alakul ki a fenil-acetilén láncvégi szénatomja és az etil-acetoacetát α -szénatomja között, illetve egy szén-oxigén kötés a láncközi szénatom és a ketocsoport oxigénje között (9. ábra). Kétszeres deprotonálódás is történik, a hidrogénionok formálisan az α -szénatomról szakadnak le. Ezen kívül kétszer történik oxidáció a reakció során, így a +1 oxidációs számú ezüstből 0 oxidációs számú ezüst keletkezik, ami szilárd fázisként kiválik az oldatból. A mechanizmus vizsgálata során több lehetséges reakcióutat is végigkövetek. A termék képződéséhez két fontosabb lépés vezet: az etil-acetoacetát és fenil-acetilén összekapcsolódása, valamint a gyűrűzáródási lépés.



9. ábra A vizsgált reakció során végbemenő változások

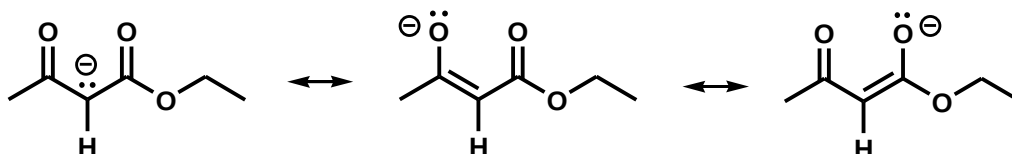
3.2.1 A reakciót előkészítő lépések

A kiindulási anyagokat tartalmazó reakcióelegyben lejátszódnak olyan komplexképződési, sav-bázis és redox folyamatok, amelyek megelőzik az összekapcsolódási lépést, ezeket nevezem az előkészítő lépéseknek. A 10. ábra mutatja be ezeket a folyamatokat, a kezdőszint megválasztásának problémája miatt a nullszint az etil-acetoacetátot, a fenil-acetilént, szolvatált ezüst-karbonát molekulát és acetát iont tartalmazó oldat.



10. ábra A reakciót előkészítő lépések szabadentalpia-változása

β -ketoészterek α -hidrogénje savas tulajdonságú, ezért bázis segítségével leszakítható. Az így kialakuló enolát ionban (**1a**) a negatív töltés delokalizálódik, ezzel magyarázható stabilitása (11. ábra).

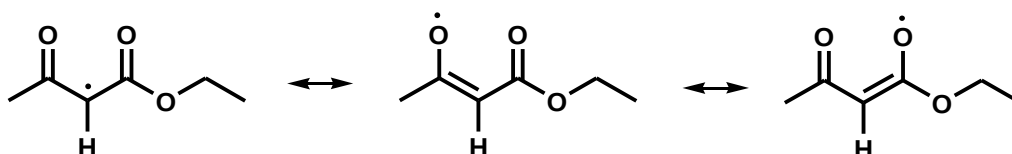


11. ábra Az enolát ion határszerkezetei

Az etil-acetoacetát deprotonálódása során: $\Delta_r G = -5,5$ kcal/mol (10. ábra).

Az enolát ion oxidációjával gyökmolekulát (**1b**) kaphatunk, miközben szilárd ezüst válik ki. A folyamat energetikailag nem kedvező, viszont ez a gyökmolekula a további reakciókban részt vehet. Szilárd fázis keletkezése miatt csak becsülni tudjuk a szabadentalpia-változást: $\Delta_r G \sim -4,5$ kcal/mol (10. ábra)

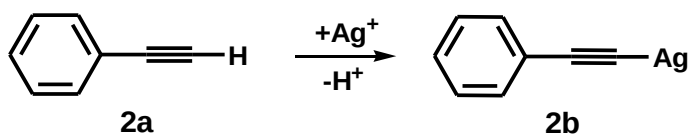
Az enolát gyök határszerkezetei között a párosítatlan elektron az α -szénatomon is megjelenik (12. ábra), ez lehetővé teszi, hogy ez az atom legyen a kapcsolódási pont.



12. ábra Az enolát gyök határszerkezetei

A reakcióban oxidálószerként különböző ezüst-sók használhatóak. A legjobb kitermelés Ag_2CO_3 segítségével érhető el, de a reakció végbemegy kiindulási anyagként fenil-acetilén (**2a**) helyett ezüst-fenil-acetilidet (**2b**) használva, más ezüst-vegyületek hozzáadása nélkül is.¹⁵ Ennek alapján feltételezhető, hogy a reakcióban szerepe van az ezüst-fenil-acetilidnek is. Az így elvégzett kísérlet kitermelése kevésbé jó, mint ezüst-karbonát használatakor, de ez részben annak köszönhető, hogy ebben az esetben a fenil-acetilén mennyiségével ekvivalens az ezüst mennyisége, míg az utóbbi esetben 2 ekvivalens ezüst-karbonát volt felhasználva.

Az ezüst-sók jól ismert reakciója, hogy acetilén származékokkal ezüst-acetilidekké alakulnak. Ez a folyamat jelen körülmények között is lejátszódik, az energianyereség 3,2 kcal/mol (10. ábra). A reakció az acetilén-csoporthoz tartozó hidrogén proton formájában való leadásával, és ezüst ion felvételével történik (13. ábra).



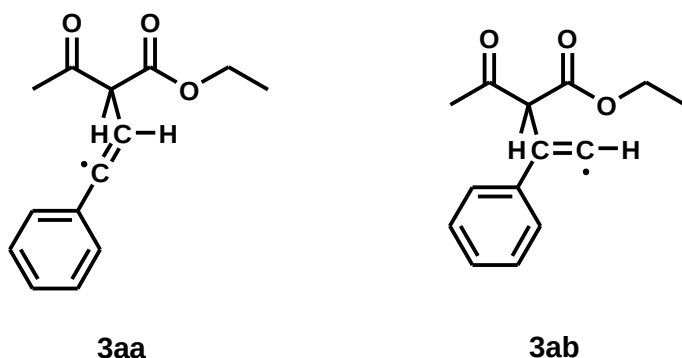
13. ábra Ezüst-fenil-acetilid keletkezése

A továbbiakban a szabadentalpia-diagramokon az itt bemutatott, a reakciót előkészítő lépéseket szürke színnel jelölöm.

3.2.2 Az összekapcsolódási lépés

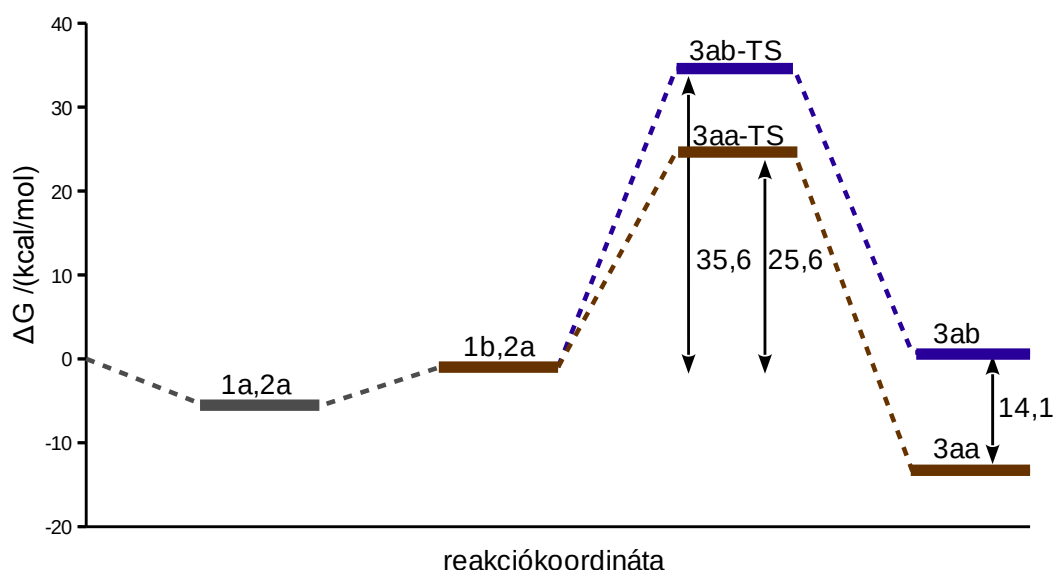
Az összekapcsolódás történhet a fenil-acetilén láncvégi szénatomja és az etil-acetoacetát α -szénatomja között, vagy a fenil-acetilén láncközi szénatomja és az etil-acetoacetát ketocsoportjának oxigénje között. A fenil-acetilén láncvégi szénatomjához, illetve az etil-acetoacetát α -szénatomjához kapcsolódó hidrogének is savas tulajdonságúak, ezért mindkét molekula képezhet aniont. Az összekapcsolódás azonban nem történhet a két nukleofil között, ezért más módot kell találni az összekapcsolódásra. Az ezüst ion polarizálhatja vagy oxidálhatja a molekulákat. Megfigyelhető a szakirodalomban megtalálható hasonló reakcióknál, hogy a fenil-acetilén (vagy a sztirolszármazék) aktiválásakor a láncközi szénatomján történik az összekapcsolódás (1.2.1 fejezet). Ezekben a reakciókban feltételezhetően részt vesz a telítetlen vegyületből keletkező karbokation intermedier. Ha a β -oxoésztert aktiváljuk, akkor a fenil-acetilén a láncvégi szénatomján kapcsolódik (1.2.2 és 1.2.3 fejezet). Ezért a fenil-acetilén láncvégi szénatomja és az etil-acetoacetát α -szénatomja közti kötés létrehozásához várhatóan az etil-acetoacetátot kell aktiválni.

Ha az etil-acetoacetátból keletkező gyök (**1b**) támad a fenil-acetilénre (**2a**), akkor a 15. ábrán látható szerkezetek alakulhatnak ki, attól függően, hogy a fenil-acetilén a láncvégi (**3aa**) vagy a láncközi (**3ab**) szénatomján kapcsolódik.



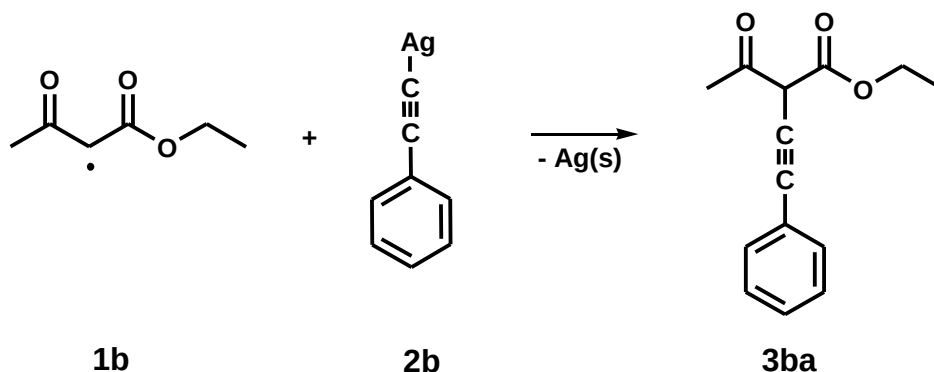
14. ábra Az enolát gyök és a fenil-acetilén összekapcsolódásával kapható intermedierek

A párosítatlan elektron a **3aa** molekulában delokalizálódhat a benzolgyűrűn is, ezért alacsonyabb energiájú, mint a **3ab**. A két molekula képződését a 15. ábra mutatja be, a gát magassága a **3aa-TS** esetén 25,6 kcal/mol, míg a **3ab-TS** esetén 35,6 kcal/mol. Mivel az utóbbihoz tartozó gát magassága 10,0 kcal/mol-lal nagyobb, valamint a **3ab** termék is 14,0 kcal/mol-lal nagyobb energiájú a **3aa**-nál, a két molekula közül csak a **3aa** fog keletkezni. Ez megfelel a kísérleti tapasztalatoknak, ugyanis a reakcióban szelektíven a láncvégi szénatomon kapcsolt termék keletkezett.



15. ábra A 3aa és 3ab intermedierek keletkezéséhez vezető utak szabadentalpia profilja

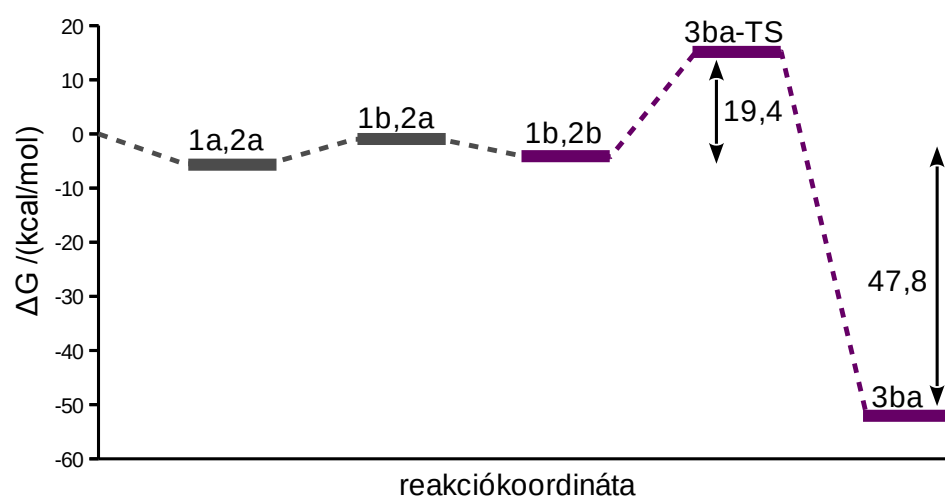
Ha az ezüst-fenil-acetilid (**2b**) a reakciópartner, akkor az összekapcsolódás az oxidációval egy időben játszódik le, ugyanis a párosítatlan elektron az ezüstre kerül, ami később kiválik az elegyből, mellette pedig egy semleges molekula keletkezik. Az előzőekhez hasonlóan itt is a láncvégi szénatomon kapcsolódó intermedier (**3ba**) alakul ki (16. ábra).



16. ábra Az enolát gyök és az ezüst-fenil-acetilid összekapcsolódásával kapható intermedier

A **3ba**-ba vezető utat a 17. ábra részletezi. A **2b**-ből kiinduló út 19,4 kcal/mol gátmagasságával a **2a**-ból kiinduló utakhoz képest kedvezőbb. Az ezüst kiválása is segíti a reakció lejátsszódását, ez ~42,0 kcal/mol-lal csökkenti a **3ba**-hoz tartozó energiaszintet, így a reakció szabadentalpia-változása -47,8 kcal/mol. Ez alapján megállapíthatjuk, hogy az eddig bemutatott három lehetséges út közül az ezüst-fenil-acetiliden keresztül lejátsszódó a

legvalószínűbb, ami magyarázza azt a kísérleti tapasztalatot, hogy kiindulási anyagként ezüst-fenil-acetilidet használva is keletkezik a várt termék.

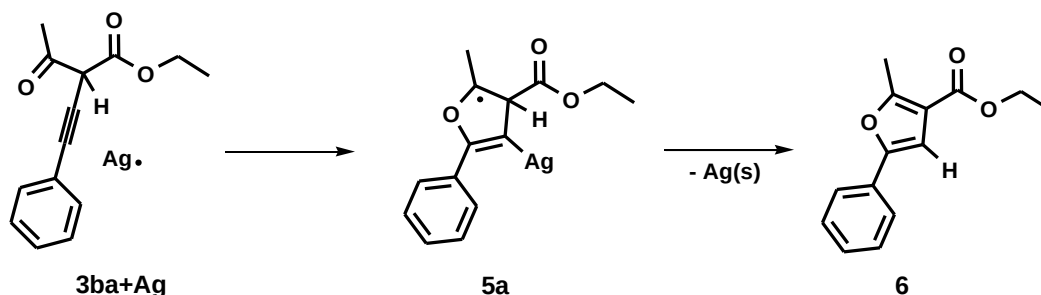


17. ábra A 3ba intermedier keletkezéséhez vezető reakcióút

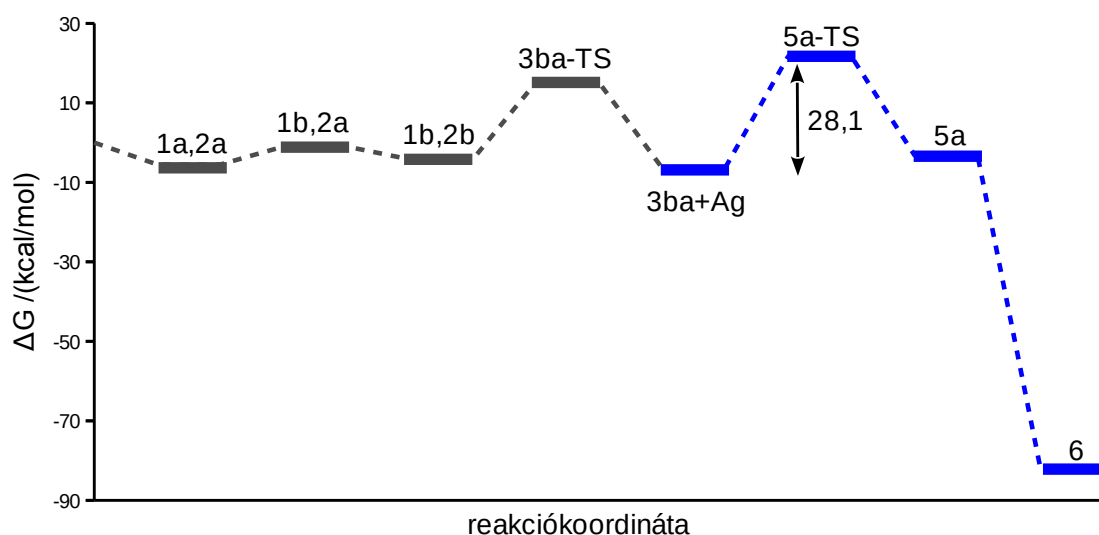
3.2.3 A gyűrűzáródási lépés

A heterociklusos gyűrű kialakítása során a ketocsoport oxigénje és a fenilcsoporthoz kapcsolódó szénatom között alakul ki kötés. A következőekben négy, a gyűrűzáródás mechanizmusában eltérő reakcióutat elemzünk.

3.2.3.1 Az **a** reakcióút



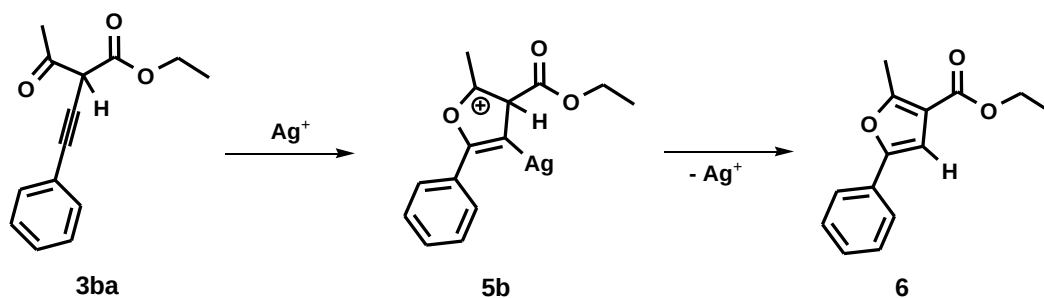
18. ábra Az **a** reakcióút mechanizmusa



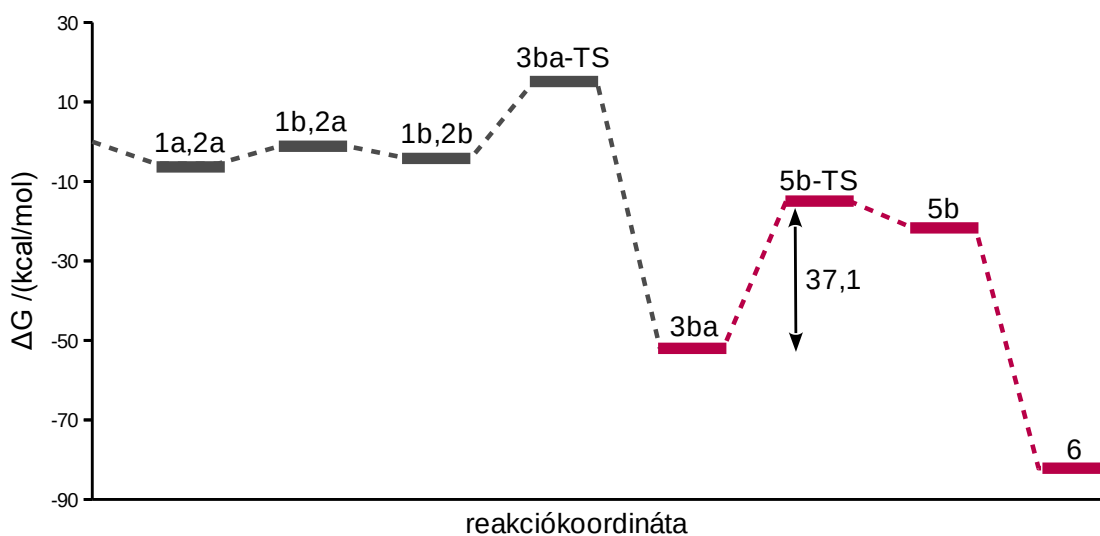
19. ábra Az **a** reakcióút szabadentalpia profilja

Az **a** út egyes lépései a 19. ábrán láthatóak. A már tárgyalt előkészítő és összekapcsolódási lépések lejátsszódnak, de még nem vált ki szilárd ezüst a **3ba**-hoz vezető lépésben. Ezt az állapotot jelölöm **3ba+Ag**-val. Ebből az állapotból indul ki a gyűrűzáródási lépés, itt tehát a **3ba** molekula mellett található szolvatált ezüst atom. Szén-ezüst és szén-oxigén kötések egyidejű kialakulása közben a párosítatlan elektron az ezüst atomról a karbonil szénatomra kerül. A gát magassága 28,1 kcal/mol és $\Delta_r G = 3,2$ kcal/mol. Az **5a** molekulából szilárd ezüst kiválása közben, valamint a 3-as helyzetű hidrogén leadásával és a 2-es szénatomra való felvételével kialakul a furán termék (**6**). Ez a folyamat igen jelentős energia-felszabadulással jár (19. ábra).

3.2.3.2 A **b** reakcióút



20. ábra A **b** reakcióút mechanizmusa

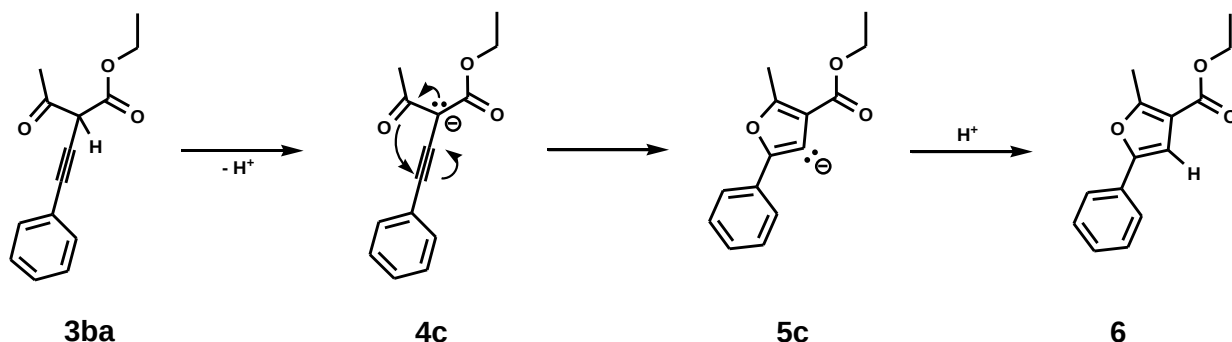


21. ábra A **b** út szabadentalpia profilja

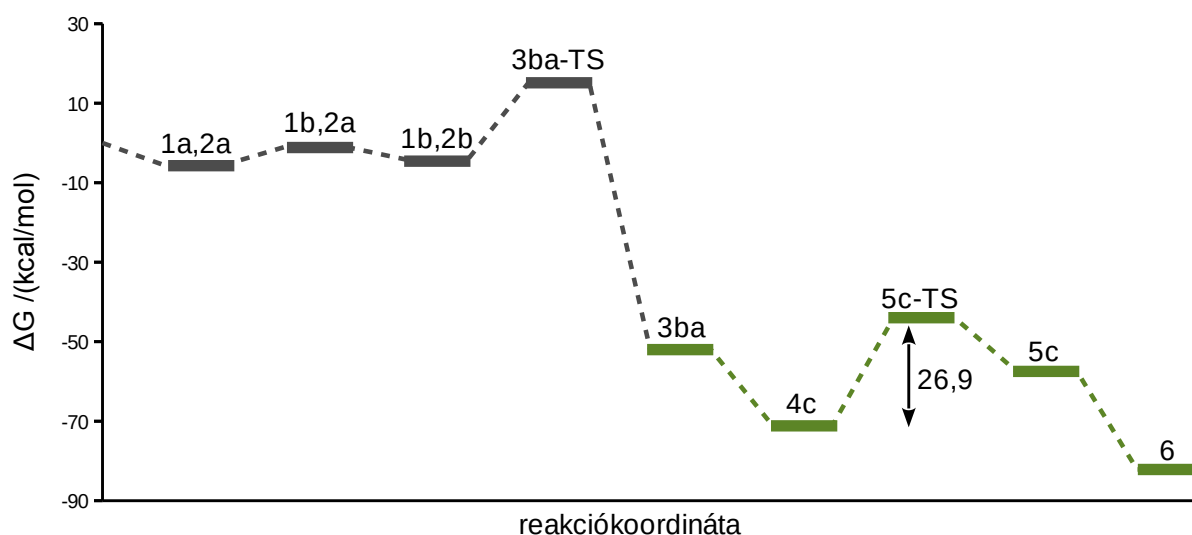
Az **a** úttól eltérően a gyűrű kialakulását itt nem ezüst atom, hanem ezüst ion segíti elő. Így sokkal alacsonyabb energiaszintről (**3ba**) indul a gyűrűzáródási lépés, mint az **a** útnál. Az ezüst ion a hármast kötést polarizálva az (sp) szénatomokat elektrofil centrummá alakítja, így könnyíti a karbonil csoport oxigénjének támadását. Az **5b** intermedierekben a karbonil szénatomon jelenik meg a pozitív töltés. Látható, hogy ez a lépés endergonikus, de az **5b** intermedierek így is alacsonyabb energiájú mint az **a** út esetén az **5a**. A furán gyűrű a 3-as helyzetben lévő hidrogén proton formájában történő leszakadásával alakul ki, a 2-es szénatomhoz kapcsolódó ezüst pedig lecserélődik hidrogénre, így kapjuk a **6** terméket (20. ábra).

A **b** reakcióút a magas gát (37,1 kcal/mol) és nagy szabadentalpia-növekedés ($\Delta_r G = 30,4$ kcal/mol) miatt nem túlságosan kedvező (21. ábra).

3.2.3.3 A **c** reakcióút



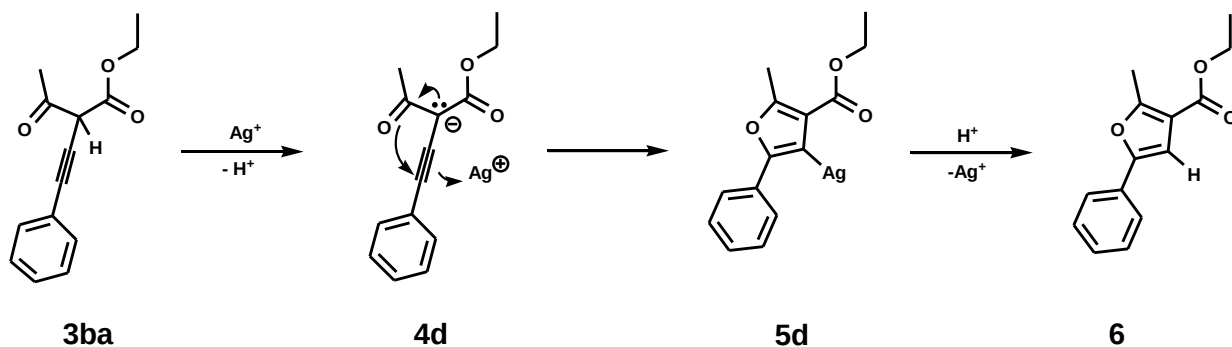
22. ábra A **c** út mechanizmusa



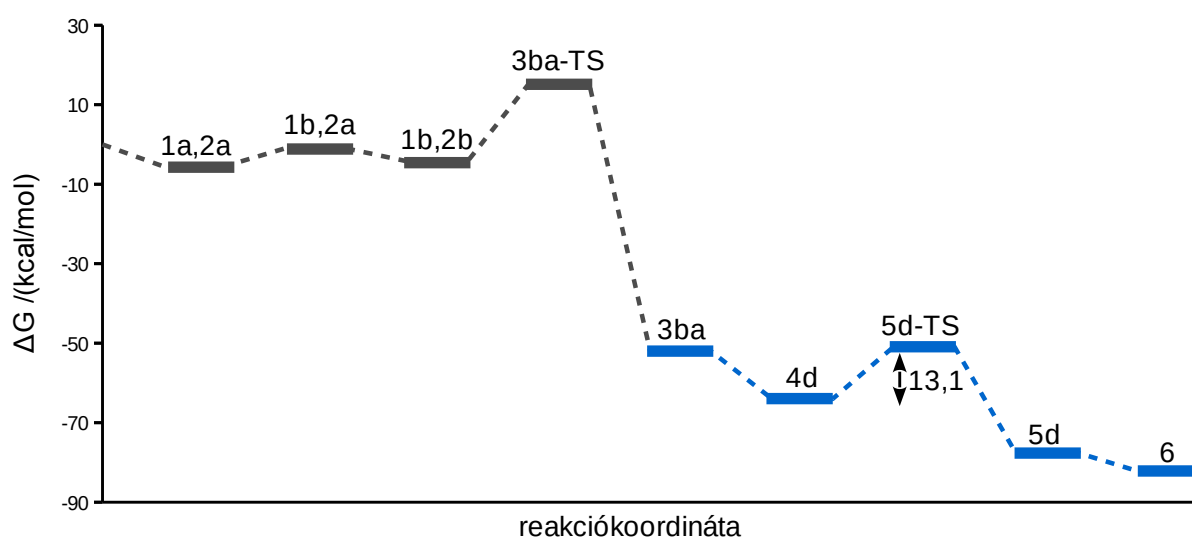
23. ábra A **c** reakcióút szabadentalpia profilja

Mivel az etil-acetoacetát deprotonálódása lejátsszódik a reakciót előkészítő lépések során, **3ba** is képes lehet hidrogénion leadására az α -szénatomról. Az így keletkező **4c** enolát ionból a gyűrű záródásával **5c** intermedier alakul ki, ami hidrogéniont felvéve alakul át a furán terméké (22. ábra). A deprotonálódás energetikailag kedvező folyamat (23. ábra), így a gyűrűzáródási lépés alacsonyabb energiájú intermedierből indul ki, mint az előző két út esetén. Az **5c** intermedier és az átmeneti állapot is kedvezőbb, mint a **b** útnál, és a gát magassága is jóval kisebb: 26,9 kcal/mol. A lépés során a szabadentalpia-változás 13,7 kcal/mol. Összességében megállapítható, hogy a **c** út kedvezőbb mind az **a**, mind a **b** útnál.

3.2.3.4 A **d** reakcióút



24. ábra A **d** reakcióút mechanizmusa



25. ábra A **d** reakcióút szabadentalpia profilja

A **3ba** deprotonálódásával keletkező anion ezüst ionnal a **4d** intermediert képi (24. ábra). Az ezüst ion a hármas kötést polarizálja, így az oxigénnek a hármas kötésre való támadását megkönnyíti. A gyűrűzáródás eredményeként pedig közvetlenül kialakul a furán gyűrű (**5d**). Ezután az ezüst ion leadásával és protonálódással keletkezik **6** termék. Lényeges különbség az előző reakcióutakhoz képest, hogy a **d** út esetén a gyűrűzáródási lépésben alakul ki az aromás gyűrű, ezért **5d** alacsonyabb energiájú mint a többi **5**-ös számú intermedier.

Az **5d** keletkezéséhez tartozó gát 13,1 kcal/mol magasságú (25. ábra), ez kevesebb, mint a fele az **a**, **b**, vagy **c** reakcióutak esetén kapott gátmagasságoknak. A reakció szabadentalpia-változása -13,5 kcal/mol, ez szintén azt mutatja, hogy **d** út igen kedvező.

A négy vizsgált út közül a ciklizációs lépés alacsony gátja és exergonikus volta miatt kitűnik a **d** út. A mechanizmus egy gyökös és egy ionos részre bontható. Az etil-acetoacetátból az α -hidrogén leadásával, majd oxidációval keletkező enolát gyök segítségével játszódik le az oxidációval egybekötött összekapcsolódás az ezüst-fenil-acetiliddel, ennek eredményeképpen képződik a **3ba** intermedier és szilárd ezüst válik ki. A másik α -hidrogén leadása után, ezüst ion részvételével történik a ciklizációs lépés, melynek során kialakul a heteroaromás gyűrű. Végül az ezüst ion hidrogénionra való cseréje után kapjuk a kívánt furán terméket.

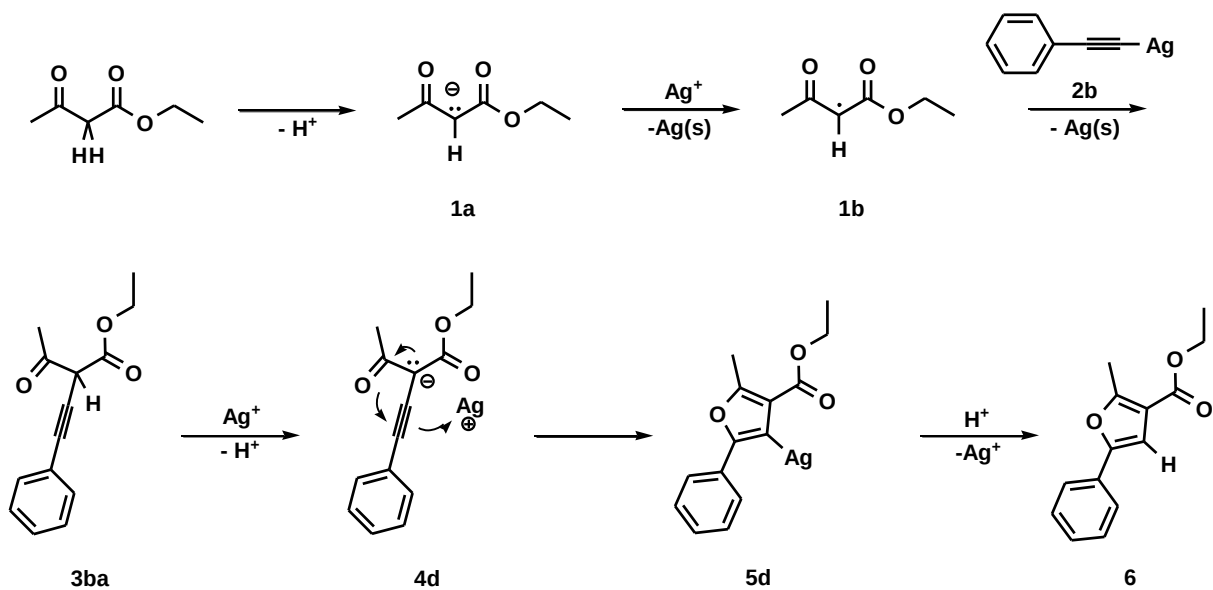
4. Összefoglalás

Munkám során etil-acetoacetát és fenil-acetilén ezüst-karbonát hatására lejátszódó ciklizációs reakcióját vizsgáltam (2. ábra). Összegyűjtöttem a β -oxoészterek és telítetlen vegyületek közt lejátszódó C-H/C-H funkcionális reakciókat, különös tekintettel a furánszármazékok szintézisére használt ciklizációs reakciókra.

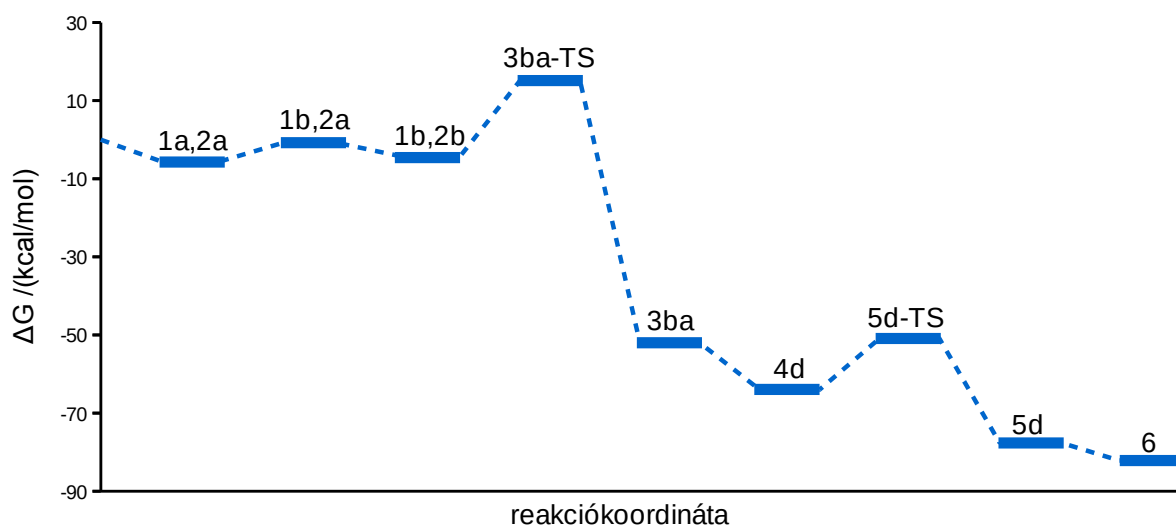
A vizsgált reakcióra az analóg reakciók szakirodalomban található mechanizmusainak alapján lehetséges reakcióutakat vázoltam fel. Az összekapcsolódási lépésre 3 különböző utat, a gyűrűzáródási lépésre 4 reakcióutat írtam fel.

A Gaussian09 programcsomag segítségével M06 módszerrel elméleti kémiai számításokkal meghatároztam a feltételezett intermedierek és átmeneti állapotok szerkezetét és energiáját. Kiszámítottam a reakció egyes lépései során a szabadentalpia változását, meghatároztam a gátmagasságokat. A vizsgált reakcióutak szabadentalpia profilja alapján kiválasztottam a legkedvezőbb utat, a **d** utat (28. ábra).

A **d** út mechanizmusát a 27. ábra mutatja be. Az etil-acetoacetátból proton leadásával enolát anion (**1a**) keletkezik, amit ezüst ion enolát gyökké (**1b**) oxidál miközben szilárd ezüst válik ki. A fenil-acetilénből keletkezett ezüst-fenil-acetilid (**2b**) láncevégi szénatomja és az enolát gyök α -szénatomja között C-C kötés jön létre, az összekapcsolódási lépés során oxidáció is történik, a keletkező ezüst kiválik az oldatból. **3ba** intermedierből az α -hidrogén proton formájában történő leadásával és ezüst ion felvételével **4d** intermedier keletkezik. Az oxigén-szén kötés létrejöttével kialakul az aromás gyűrű (**5d**), amiből ezüst ion leadásával és hidrogénion felvételével kapjuk a triszubsztituált furán terméket (**6**).



26. ábra A **d** reakcióútnak megfelelő mechanizmus



27. ábra A választott reakcióút szabadentalpia profilja

További terveim közé tartozik olyan reakcióutak vizsgálata, melyekben az összekapcsolódási lépés során nem C-C, hanem C-O kötés alakul ki, ezen kívül célom az ezüst-karbonát oldódását jellemezni, és ennek segítségével új nullpontot megállapítani.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Stirling Andrásnak, aki lehetővé tette, hogy bekapcsolódjak a kutatási projektbe, hasznos tanácsokkal látott el a munkám során és a dolgozat írása alatt.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Daru Jánosnak, aki megtanított a számolások kivitelezésére, rengeteg idejét áldozta a kérdéseim megválaszolására és számos ötlettel segítette kutatásomat.

Köszönöm családomnak és barátaimnak a türelmüket és támogatásukat.

Irodalomjegyzék

-
- ¹ Dean, F. A. *Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds*; Butterworth: London, UK, **1963**
- ² Junning Lee, Jiahe Li, Shunichi Oya, and John K. Snyder, *The Journal of Organic Chemistry* **1992** 57 (20), 5301-5312
- ³ F. E. King and T. J. King, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 4158-4168
- ⁴ Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Wells, R. J.; Daly, J. J.; Schoenholzer, P., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4951-4954
- ⁵ Attilio Corbella , Pierluigi Gariboldi , Giancarlo Jommi , Fulvia Orsini , Antonio DeMarco and Attilio Immirzi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1875-1878
- ⁶ Olivier Richou, Valerie Vaillancourt, D. John Faulkner, and Kim F. Albizati, *The Journal of Organic Chemistry* **1989** 54 (20), 4729-4730
- ⁷ P. Bosshard, C.H. Eugster, *Adv. Heterocycl. Chem.* 7, 377 (**1966**)
- ⁸ S.M. Kupchan, M.A. Eakin and A.M. Thomas, *J. Med. Chem.* 101, 1147 (**1971**)
- ⁹ Bandurraga, W. Fenical, S.F. Donovan and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 6463 (**1982**)
- ¹⁰ Harry R. Snyder, Charles S. Davis, Robert K. Bickerton, and Robert P. Halliday, *Journal of Medicinal Chemistry* **1967** 10 (5), 807-810
- ¹¹ David E. Cane, Walter D. Celmer, and John W. Westley, *Journal of the American Chemical Society* **1983** 105 (11), 3594-3600
- ¹² Jeanne L. Kuhler, Robey T. Brooks, Whitney K. Helms, Krystal D. Holley, Pratik P. Patel, Candace Phillips, Tiffany R. Shorter, *Der Pharma Chemica*, **2010**, 2(1), 378-384
- ¹³ Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; J. Wiley: New York, **1989**
- ¹⁴ Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Eds.; Pergamon: Oxford, UK, **1996**
- ¹⁵ Chuan He, Sheng Guo, Jie Ke, Jing Hao, Huan Xu, Hongyi Chen, and Aiwen Lei, *Journal of the American Chemical Society* **2012** 134 (13), 5766-5769
- ¹⁶ Xiaoquan Yao, Chao-Jun Li, *The Journal of Organic Chemistry* **2005** 70 (14), 5752-5755
- ¹⁷ Fabrice Dénès, Alejandro Pérez-Luna, and Fabrice Chemla, *Chemical Reviews* **2010** 110 (4), 2366-2447
- ¹⁸ Gen Onodera, Minoru Kato, Ryo Kawano, Yuri Kometani, and Ryo Takeuchi, *Organic Letters* **2009** 11 (21), 5038-5041
- ¹⁹ Javed Iqbal, Beena Bhatia, and Naresh K. Nayyar, *Chemical Reviews* **1994** 94 (2), 519-564
- ²⁰ Barry B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339-363
- ²¹ A. Sivan, A. Deepthi, V. Nandialath, *Synthesis* **2011**, 2466-2470

-
- ²² Tuanli Yao, Xiaoxia Zhang, and Richard C. Larock, *Journal of the American Chemical Society* **2004** 126 (36), 11164-11165
- ²³ Tuanli Yao, Xiaoxia Zhang, and Richard C. Larock, *The Journal of Organic Chemistry* **2005** 70 (19), 7679-7685
- ²⁴ W. Kohn, and L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965** 140, A1133- A1138
- ²⁵ Dirac, P. A. M., *Proc. Cambridge Phil. Roy. Soc.* (**1930**) 26 (3): 376–385
- ²⁶ S. H. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980** 58 (8): 1200
- ²⁷ A. D. Becke, *Phys. Rev. A.* 38 (**1988**) 3098
- ²⁸ J. P. Perdew and Y. Wang, *Phys. Rev. B* 45 (**1992**) 13244-13249
- ²⁹ Chengteh Lee, Weitao Yang and Robert G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (**1988**) (2): 785–789
- ³⁰ J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, and G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* **91**, 146401 (**2003**)
- ³¹ S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, 25(12), 1463-1473, (**2004**)
- ³² Y. Zhao, N. E. Schultz, and D. G. Truhlar *J. Chem. Theory and Comput.*, 2 (**2006**) 364-82
- ³³ Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008** 120, 215-41
- ³⁴ M. J. Frisch, J. A. Pople, and J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 80 (**1984**) 3265-69
- ³⁵ M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, D. J. DeFrees, J. A. Pople, and M. S. Gordon, *J. Chem. Phys.*, 77 (**1982**) 3654-65
- ³⁶ T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, and P. v. R. Schleyer, *J. Comp. Chem.*, 4 (**1983**) 294-301
- ³⁷ P. J. Hay and W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, 82 (**1985**) 299-310
- ³⁸ Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley: New York, **1999**
- ³⁹ Aleksandr V. Marenich, Christopher J. Cramer, and Donald G. Truhlar, *The Journal of Physical Chemistry B* **2009** 113 (18), 6378-6396
- ⁴⁰ Nina J. Barnett, Lyudmila V. Slipchenko, and Mark S. Gordon, *The Journal of Physical Chemistry A* **2009** 113 (26), 7474-7481
- ⁴¹ Cox, J.D.; Wagman, D.D.; Medvedev, V.A., *CODATA Key Values for Thermodynamics*, Hemisphere Publishing Corp., New York, **1984**.