

ORGANOKATALITIKUS REAKCIÓ
MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA
ELMÉLETI KÉMIAI MÓDSZEREKKEL

Berta Dénes Kovács Ádám

ELTE elsőéves kémia BSc hallgatók

Témavezető: Dr. Madarász Ádám

MTA TTK Szerves Kémiai Intézet, tudományos munkatárs

2012. november 7.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. Az organokatalízis	6
2.2. A Soós-katalizátor	9
2.3. Michael-addíció	13
2.4. Elméleti megközelítés	14
2.4.1. Átmeneti állapot elmélet	15
2.4.2. A szabadentalpia számítása	16
2.4.3. Sűrűség funkcionál elmélet	19
2.4.4. Konformációk, konformációs analízis	21
3. Célkitűzések	23
4. Alkalmazott módszerek	23
5. Eredmények, konklúziók	26
5.1. Az E-6-hidroxi-1-fenilhex-2-én-1-on intramolekuláris Michael addíciója	26
5.2. Szabad katalizátor	27
5.3. A szerkezetek oldatfázisú szabadentalpia értékei, enantiomer- felesleg	29
5.4. A kiindulási reaktáns-katalizátor komplex	31
5.5. A tetrahidrofurán gyűrű kialakulása	33
5.6. Az enolátion és a protonált katalizátor komplexe	36
5.7. Az enolátion reprotonálódása	37
5.8. Termék-katalizátor komplex	40
6. Összefoglalás	41

1. Bevezetés

A természetben előforduló szerves vegyületek gyakran optikailag aktívak. A lehetséges konfigurációjú molekulák közül a legtöbb esetben azonban csak az egyik szerepel biológiai rendszerekben, elegendő csak a cukrok által szolgáltatott példákra gondolni. Természetesen ebből kifolyólag, ha be szeretnénk avatkozni biológiai rendszerekbe – pl. gyógyszerek formájában – akkor ehhez igazodva kell ezt megtennünk. Mindezek azt az igényt támasztják a vegyészekkel szemben, hogy vegyületeket enantioszelektíven – tehát minél inkább egy konfigurációra szorítkozva – állítsanak elő.

Ennek a preparatív gyakorlatban az elmúlt században elterjedt megoldása a királis átmeneti fém komplexek használata (palládium, platina, ruténium stb.). Egy másik lehetőség a természet útját követni: ilyen molekulákat az élő szervezetek enzimek segítségével állítanak elő.

Az elmúlt 10-20 évben ezek előnyeit igyekszik ötvözni az organokatalízis névre keresztelt szerves kémiai kutatási terület, mely nem-makromolekuláris, fématomot az aktív centrumban nem tartalmazó katalizátorok fejlesztésével és használatával foglalkozik. Az ilyen katalizátorok eltarthatóbbak, olcsóbbak, és a környezetbarátabbak a királis fémkomplexeknél. Az organokatalitikus reakciók legmeghatározóbb előnye az enzimatisz rendszerekkel szemben, hogy méretük könnyebben manipulálhatóvá és vizsgálhatóvá teszi őket.

Ez a tulajdonság módot ad arra, hogy kihasználva a számítástechnika gyors ütemű fejlődését, az elméleti kémia eszköztárával vizsgálódjunk. Ennek eredményképp információkat nyerhetünk a reakciók mechanizmusáról, és ami gyakran még fontosabb, a reakció során megfigyelhetjük a konformációs változásokat. Ezzel elősegíthetjük a preparatív vegyészek munkáját, ötleteket adva a katalizátorok fejlesztéséhez, vagy más területen való alkalmazhatóságához.

Az MTA Szerves Kémiai Intézetében az Elméleti Kémiai Laboratórium kutatásaiba kapcsolódtunk be, ahol egy bifunkciós organokatalizátor egy reakciójának mechanizmusát vizsgáltuk elméleti módszerekkel.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az organokatalízis

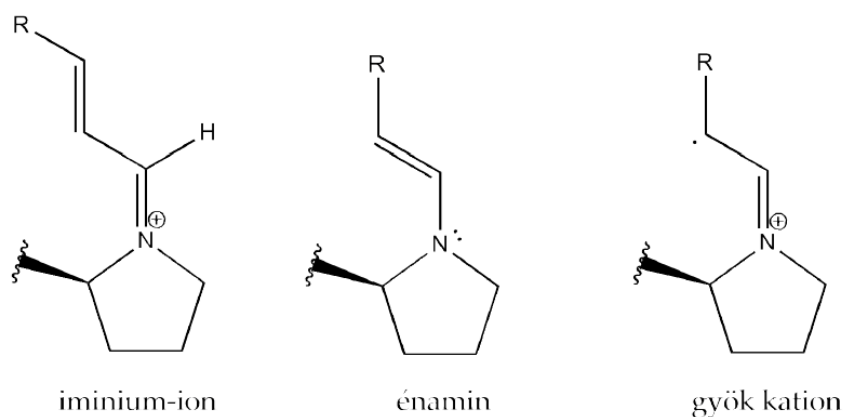
Az első organokatalitikus reakciót 1912-ben publikálta Breiding és Fiske, akik hidrogén-cianidot addicionáltattak benzaldehidre[1]. A reakcióban a kutatók kinin és kinidin alkaloidokat használtak katalizátornak, melyek reakciósebesség-növelő hatását ugyan kimutatták, azonban az általuk kapott reakcióelegy enantiomerfeleslege csak 10% volt. A következő, alkaloid alapú organokatalitikus reakcióra fél évszázad múlva, 1960-ban került sor, amikor Pracejus és munkatársai O-acetil-kinint használva katalizátorként, 74%-os enantiomerfelesleggel valósították meg a fenil-metil-ketén metanoladdícióját[2]. 1971-ben egy kutatócsoport L-prolinnal katalizált intramolekuláris Aldol-reakciót hajtott végre, 93%-os enantiomerfelesleggel[3]. A következő nagy ugrás az organokatalitikus kémia történetében két 2000-ben megjelent cikk volt. Az egyik cikk egy szintén prolinkatalizált aszimmetrikus Aldol-reakciót[4], a másik pedig egy fenilalanin-származékkal katalizált Diels-Alder reakciót[5] volt. E két eredmény után az organokatalitikus kémia folyamatos és látványos fejlődésnek indult.

A tudományág népszerűsége azzal magyarázható, hogy az organokatalizátorok nélkülözik az átmenetifém-iont, így jóval kevésbé mérgezőek, a levegő és az oldószer összetételére pedig sokkal nagyobb toleranciát mutatnak, mint a fémorganikus katalizátorok. Emellett az enzimekhez képest tágabb hőmérséklet és pH tartományban maradnak aktívak. A kisebb molekulaméret miatt, a reakció mechanizmusának vizsgálata egyszerűbb, illetve az organokatalizátorok szintézise olcsóbb és könnyebben megvalósítható, mint az enzimek esetében[6]. Emellett a jelenlegi organokatalitikus reakciók során ezen molekulákat még viszonylag nagy mennyiségben kell alkalmazni, továbbá az ilyen reakciók hatékonysága gyakran a hagyományos katalitikus eljárások alatt marad. Épp ezért, az organokatalitikus kémia egy igen izgalmas, kutatásra érdemes terület lehet számos tudós számára.

A témakörben megjelent nagyszámú publikációk miatt szükségessé vált

az organokatalitikus reakciók rendszerezése, ami nagyban megkönnyítheti a katalizátor megválasztását egy adott reakció optimalizálásához. Az egyik legfontosabb osztályozási szempont az, hogy a katalizátor és a szubsztrát által alkotott intermedier milyen kölcsönhatással jön létre. E kölcsönhatás lehet kovalens, vagy nem kovalens jellegű[6].

A kovalens-kötéssel létrejövő intermedierek három fontos csoportja[6][7] (1. ábra). Az imínium katalízisnek nevezett folyamat során egy elektrofil α, β -



1. ábra. Kovelens kötéssel létrejövő intermedierek

telítetlen aldehidből és a katalizátor szekunder nitrogénjéből egyensúlyi folyamatban α, β -telítetlen imínium-ion képződik[8].

Az énamin mechanizmussal lejáró reakció során a katalizátor szekunder aminjából és a reaktáns karbonilvegyületből először szintén imínium-ion képződik, mely azonban protonleadással átalakul énaminná. A kettes szénatom negatív polározottsága miatt itt a nukleofil reagens aktiválódik[9].

A harmadik, úgynevezett SOMO (egyszeresen betöltött molekulapálya) típusú intermediert úgy kaphatjuk, ha egy énamin köztitermékről, szelektív oxidációval leválasztunk egy elektront. Az így keletkező gyök reakcióra hajlamos még a gyenge nukleofilekkel is[10].

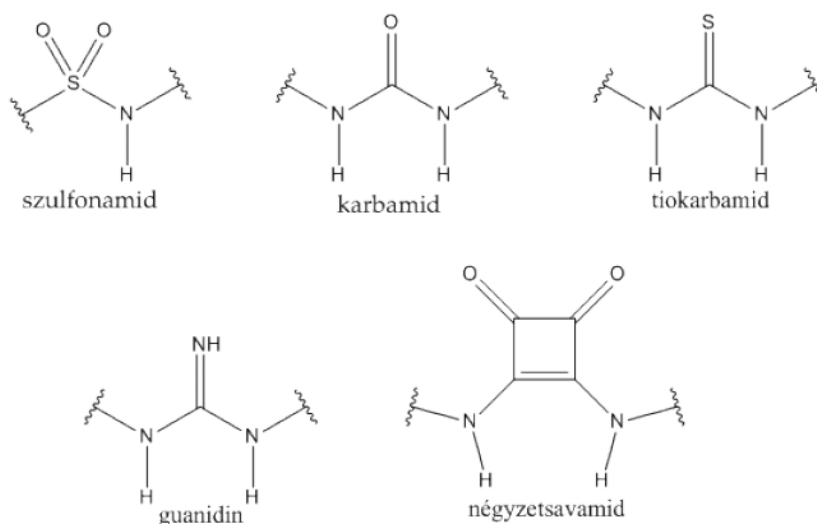
A nem kovalens kötésekkel létrejövő intermedierek legfontosabb fajtái[7] a alábbiak.

Az organokatalitikus reakciók egyik jellemző formája a hidrogén-kötés

katalízis, melynek lényege, hogy a katalizátorban található erősen polározott hidrogének (hidrogénhíd-donorok) az elektrofil reaktánssal kölcsönhatva pozitívan polározzák azt, ezzel elősegítve a nukleofil támadást. A hidrogénkötéssel létrejövő intermedierek fontos tulajdonsága még, hogy e kötések képesek térben orientálni a szubsztrátumot. Ez a tulajdonság az enantioszelektív szintézisek során kap nagy jelentőséget[11]-[14].

Nagy jelentősége van e tudományterületen a bifunkciós organokatalizátoroknak, melyek egyszerre tartalmaznak Lewis-savas, hidrogénhíd donorként szolgáló csoportot, és Brønsted bázis[15] jellegű molekularészletet. A két funkciós csoport között lévő kiralitáscentrum lehetőséget nyújt enantioszelektív szintézisek megvalósítására. Az ilyen típusú katalizátorok képesek egyszerre aktiválni az elektrofil szubsztituenszt a Lewis-savas funkciós csoporttal, illetőleg a nukleofil reaktánst a Brønsted-bázisos rész segítségével. A kialakuló hidrogénkötések által létrehozott térbeli orientáció pedig elősegíti az enantioszelektív reakciót[14].

A leggyakrabban használt hidrogénhíd-donor funkciós csoportok a 2. ábrán láthatók. Az ábrán látható, hogy a szulfonamid kivételével minden cso-



2. ábra. Gyakori hidrogén donorok

port két polározott hidrogént tartalmaz, így a katalizátor erősebben köti a

szubsztrátot térben irányítva is azt. Bázisként leggyakrabban aminocsoportot alkalmaznak, például N,N-dimetil-ciklohexil-amint, vagy kinin alkaloidok tercier nitrogénjét.

Meg kell még említenünk három fontos, bár e dolgozat szempontjából kevésbé lényeges organokatalizátor típust; a Brønsted-sav[16] és a fázis-transzfer katalizátort[17][18] illetve az ellenion katalízist[19]. A Brønsted-sav katalízis egyik jelentős alkalmazása egy királis foszforsavszármazék által katalizált Mannich-reakció, mely során a foszforsav protonálással támadhatóvá teszi az elektrofil reaktánst, illetve hidrogénkötések segítségével koordinálta a reagáló molekulákat. A fázis-transzfer katalizátorok csoportjának akkor van nagy jelentősége, ha a reaktánsok egy része vízben (gyakran ionos formában), másik része pedig valamilyen szerves oldószerben oldódik. Ekkor a katalizátor a hidrofil reaktánssal királis, lipofil ionpárt képez így juttatva azt a szerves fázisba. Az ellenion katalízis során a katalizátor erősen polározott hidrogénhíd-donorai felszakítják a halogénezett reaktáns halogén-szén kötését, így kialakul egy halogenid-reaktáns ionpár, ami könnyen támadható nukleofillal.

Munkánk szempontjából kiemelkedő jelentőséggel bírnak a tiokarbamid funkciós csoportot tartalmazó organokatalizátorok[20]. A hidrogénhíd-katalízis első pár évében ilyen jellegű molekulák álltak a kutatások középpontjában. Sikeresen alkalmaztak ilyen szerkezetű katalizátorokat többek között Strecker-, Mannich- és Diels-Alder-reakciókban is[21]-[23]. Az első bifunkciós organokatalizátor Lewis-savas része szintén tiokarbamid volt, ezt a molekulát Takemoto és munkatársai szintetizálták először, és sikeresen alkalmazták malonátok és nitroolefinek Michael-reakciójának katalíziséhez[24].

2.2. A Soós-katalizátor

A 3. ábrán látható Soós-katalizátor az említett bifunkciós katalizátorok családjába tartozik, azon belül a tiokarbamid (angolul thiourea) központú katalizátorok közé. Nevét az előállításában fontos szerepet játszó magyar kutatócsoport vezetőjéről, *Soós Tiborról* kapta [25]. Ugyanezen elnevezés alá

The chemical structure shows a quinoline ring system. At position 2, there is a substituent R_1 . At position 3, there is a substituent R_2 (indicated with a dashed bond) and a hydrogen atom (indicated with a wedged bond). At position 4, there is a bicyclic amine group (8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl) attached via a wedged bond. At position 8, there is a thioamide group $-NH-C(=S)-NH-$ attached via a dashed bond, which is further connected to a 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group.

$R_1 =$

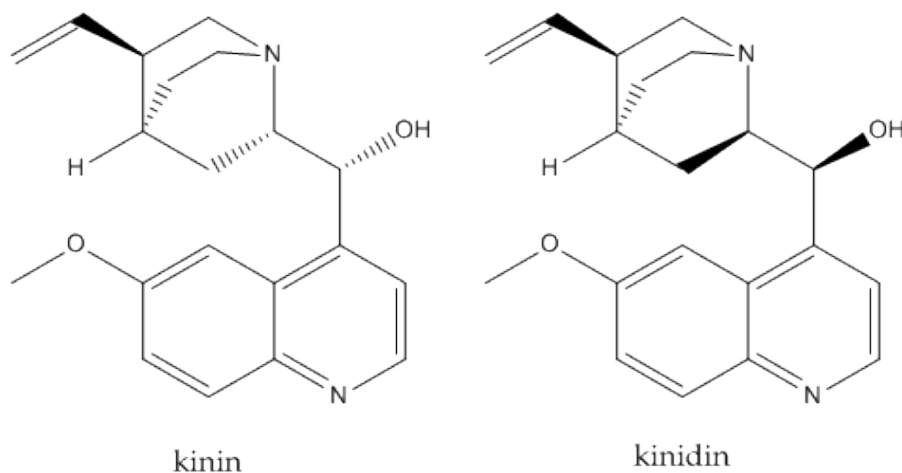
- ---O---
- ---H

$R_2 =$

- ---CH=CH_2
- $\text{---CH}_2\text{CH}_3$
- $\text{---C}\equiv\text{CH}$

A szerkezet bifunkciós sajtoltságait a tiokabamid hidrogénjei, valamint a tercier nitrogén szolgáltatják. Előbbi – többek közt a hozzá kapcsolódó 3,5-di(trifluorometil)-fenil csoport elektronszívó hatásának is köszönhetően – Lewis savas jelleget mutat [11], azaz jó elektrópár akceptor, így képes reagensek aktiválására. A molekulában található bázikus biciklus (IUPAC nevén 1-azabicyclo[2,2,2]octane, triviális nevén quinuclidine) tercier nitrogénje nemkötő elektrópárja lévén jó Brønsted bázis [26], tehát nukleofil reagensek aktiválásához ideális. Mindezek mellett megfigyelhető, hogy a molekula tartalmaz 4 kiralitáscentrumot is, melyek a természetben megtalálható kinin

alkaloidákból származnak(4. ábra). Az aktív molekularészletek másodlagos



4. ábra. Kinin alkaloidák

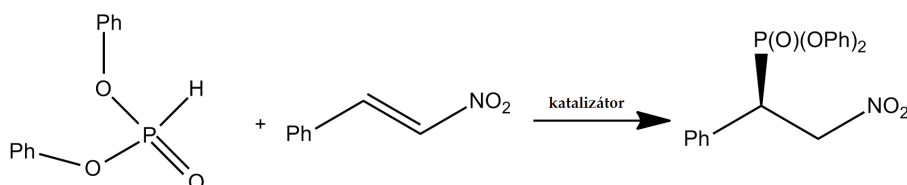
kötések révén képesek három pontban koordinálni magukhoz a reaktánsokat, így egyértelműsítve azok térbeli orientációját. A katalizátor egyik enantiomerjét használva ezzel kedvezményezetté téve a termék(ek) valamely konfigurációját – természetesen ha olyan termékről van szó ahol ez értelmezett.

A katalizátor szerkezetének vizsgálata során [27] megfigyelték a bifunkciós tulajdonságokat, valamint kimutatták a katalizátor-molekulák egymás közötti kölcsönhatása által eredményezett dimereket (tetramereket) [28]. Ennek okai között a hidrogén-kötések mellett fontos megemlíteni a $\pi \cdots \pi$ kölcsönhatásokat is. Ezen kívül egyes szerkezeteknél megfigyelhető belső H-híd is.

A katalizátor család széles körű használhatóságról tett tanúbizonyságot. Használhatónak bizonyult számos Michael-addíció katalizálásánál. Ezek között szerepelt például Mannich-reakció [29], melyre 88 és 97% közötti enantiomerfelesleget sikerült 3 napi reakcióidő alatt elérni a katalizátor mindösszesen 10 n/n%-os koncentrációja mellett. Adott esetben nagyon enyhe körülmények mellett is (0 °C), és még kisebb koncentrációban (5 n/n%) is hatásosnak bizonyult transz- β -nitroalkánok vinilóg addíciójának katalízisében (98% enantiomerfelesleg) [30] Kihasználva a Michael-addícióban tapasztalt hatékonyságot használhatónak bizonyult Michael típusú Friedel-Crafts re-

akciók katalízisában [31], hasonlóan kedvező körülmények és 90% feletti enantiomerfelesleg mellett.

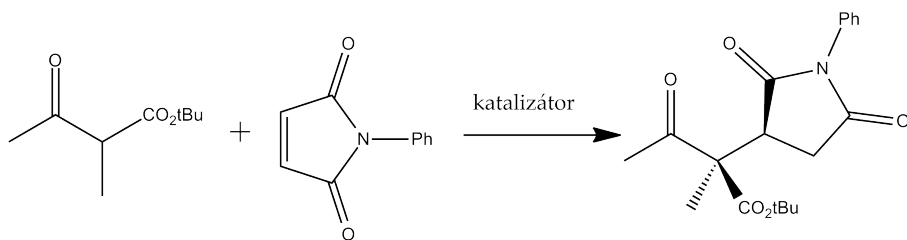
A sokrétűsége és a funkcióscsoport-toleranciára is jó példa az a tavaly megjelent cikk, mely foszfor-nukleofilek Micheal-addíciós reakcióit taglalja [32]. (5. ábra) A reakció különlegessége, hogy számos szubsztituens esetén



5. ábra. Michael addíció foszfor nukleofilekkel

is kiválóan lezajlik, pár óra alatt 80% körüli enantiomerfelesleg érhető el, a katalizátort ugyancsak 10 n/n%-os koncentrációval használva.

A preparatív gyakorlat rengeteg példát tud felmutatni a vegyületcsalád használatára. Ezzel párhuzamosan kvantummechanikai számítások is hozzájárulnak az alkalmazhatóság kiterjesztéséhez. Más organokatalitikus módszerekkel egyetemben a Soós-katalizátorcsalád reakcióit is vizsgálták elméleti kémiai megközelítés alapján [33], kiváltképp igaz ez a vinilóg-addíciókra. Sikkerrel modellezték β -keto karbonsav-észterek addícióját N-fenil-szukcinimidre elméleti kémiai számításokkal. [34] (6. ábra)



6. ábra. Elméleti módszerekkel vizsgált vinilóg addíció

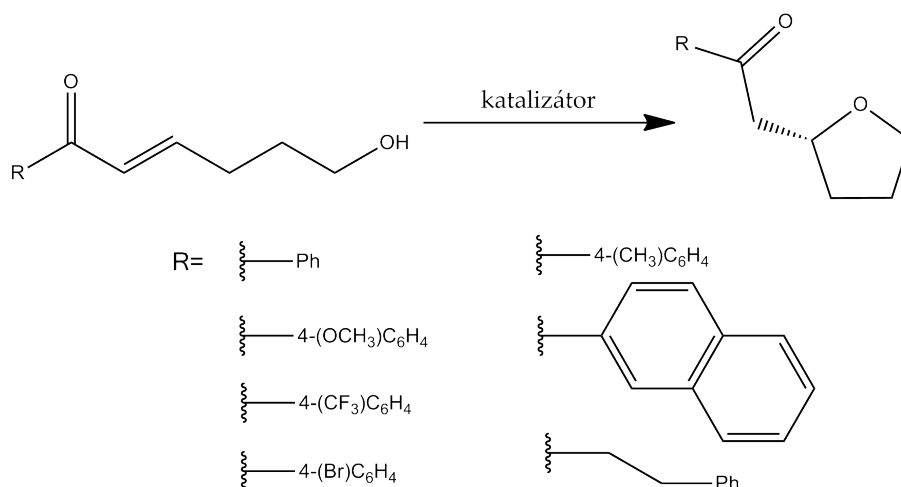
A reakció a katalizátor 20 n/n%-oskoncentrációja mellett szobahőmérsékleten 80% feletti enantiomerfelesleget eredményez.

2.3. Michael-addíció

A Michael-addíció, más néven vinilóg-addíció vagy Michael-reakció[35][36] egy szerves kémiai szintézisek során gyakran használt reakció, melyet karbonil vegyületek β -szénének funkcionálására alkalmaznak. A reakció során egy α, β -telítetlen karbonilvegyületre addicionáltatunk valamilyen nukleofilt, bázis katalizátor jelenlétében, ami a nukleofilt – pl.: deprotonálással – aktiválva, megkönnyíti annak az elektronszívott kettős-kötésre történő addícióját. Megfelelő katalizátor – és kellően elektronszívott szénatom – használatával akár szén-nukleofilt is létrehozhatunk, így e reakcióval lehetőségünk nyílik királis C-C kötés kialakítására is, ezért érdemes lehet valamilyen, a reakciót sztereokémiai szempontból is befolyásoló katalizátor – pl.: valamilyen organokatalizátor – használata. Fenti tulajdonságai miatt a különböző Michael-addíciós reakciók népszerű témái az organokatalízissel, és a reakció-mechanizmus-kutatással foglalkozó publikációknak[37]-[40].

A Michael-reakciók egyik speciális esete, ha a reakció intramolekuláris, vagyis az elektronszívott kettős-kötés, és megfelelően erős – protonált – nukleofil egy molekulán belül található meg. Ekkor az addíció termékeként gyűrűs vegyületet kapunk[41][42]. Ha az elektrofil nem szén – hanem például oxigén, kén vagy nitrogén atom – heteroatomot tartalmazó gyűrűt kapunk, melyben a 2-es helyzetű szénatom általában királis[43][44]. Az ilyen típusú vegyületek szintézise nagy jelentőséggel bír, hiszen számos, 2-es helyzetben királisan szubsztituált heterociklus található az élő szervezetekben és a gyógyszerek hatóanyagai között egyaránt.

Az általunk vizsgált reakciót organokatalízissel foglalkozó kutatók – Keisuke Asano és Seijiro Matsubara – hajtották végre, eredményeiket 2011-ben publikálták[45]. Az intramolekuláris Michael-addícióval (7. ábra) 24 óra alatt 99%-os kitermelést és 95%-os enantiomerfelesleget sikerült elérniük 3 n/n% katalizátor jelenléte mellett. A kiemelt reakcióban szereplő E-6-hidroxi-1-fenilhex-2-én-1-on mellett más szubsztituenseket is használtak ugyanebben a reakcióban, hasonló eredményekkel. Oldószerként éter-típusú anyagokat használtak, többnyire ciklopentil-metil-étert.



7. ábra. Általunk vizsgált Michael-addíció

2.4. Elméleti megközelítés

Egy reakció mechanizmusának megértése során megpróbálunk egy mikroszkopikus rendszert alkotni a reakcióról, amin keresztül kvantummechanikai számítások segítségével igyekszünk megismerni a lejátszódó folyamatokat. E fejezet az elvégzett számítások elméleti hátterének alapjait foglalja össze.

Mivel a számításokra fordítható idő és számítástechnikai erőforrás véges, kénytelenek vagyunk bizonyos elhanyagolásokkal élni, mind a modell megalkotása, mind vizsgálata során. Az első, és talán legfontosabb ilyen elhanyagolás az, hogy a teljes reakcióelegy helyett, csupán pár, a reakció szempontjából mérvadó molekulából alkotjuk meg a rendszerünket. Sőt, kénytelenek vagyunk pár konformációra szorítkozni, hiszen már egyetlen molekulának is végtelen sok egymástól különböző térszerkezete lehetséges, így az összes konformer vizsgálata ugyancsak lehetetlen. Az ilyen módon leszűkített rendszerünk vizsgálata során további elhanyagolásokat teszünk. Ilyen például a Born-Oppenheimer közelítés, ami abból indul ki, hogy az atommagok tömege jóval nagyobb az elektronok tömegénél. Így az elektronok sebessége jóval nagyobb az atommagok sebességénél, ezért az elektronok szempontjából a magok mozdulatlanak tekinthetők a számítások során.

A BO közelítés segítségével megalkotható egy úgynevezett potenciális energia felület (Potential Energy Surface, PES). E függvénynek változója az összes molekulát alkotó atommag összes lehetséges térkoordinátája, értéke pedig a teljes rendszer potenciális energiája. Számításaink során az atommagokat az így kapott hiperfelületen „mozgatva” kapjuk meg a reakció jellemző állapotainak geometriáit.

2.4.1. Átmeneti állapot elmélet

Egy reakció legalább egy, általában azonban több elemi lépésből tevődik össze. Egy elemi lépés során a rendszer kötésrendje megváltozik, miközben egyik stabil állapotából a másikba kerül át. Ez a PES-en az egyik lokális minimumból a másikba jutást jelenti. Matematikailag könnyen belátható, hogy egy ilyen változás során a rendszernek át kell esnie egy legmagasabb energiájú állapotra, ami a PES-en egy nyeregpontnak feleltethető meg. Egy ilyen ponthoz tartozó állapotot átmeneti állapotnak nevezünk. Az átmeneti állapotok energiái közül a legmagasabbnak és a reaktáns rendszer energiájának különbségét a reakció aktiválási szabadentalpiájának nevezzük. E mikroszkopikus mennyiség és a reakciósebesség közt tudunk kapcsolatot teremteni az átmeneti állapot elmélet[47] segítségével. Ez a kapcsolat azért jelentős, mert a reakciósebesség egy makroszkopikus, mérhető tulajdonság, így – elméletileg – lehetőségünk nyílik modellünk helyességének megállapítására. Az elmélet szemléletes levezetéséhez tekintsük az alábbi reakciót[39][48]:



Itt A a reaktánst, B a terméket jelöli. Legyen k a reakció sebességi együtthatója. Írjuk fel a makroszkópikus reakciósebességet:

$$\frac{d[B]}{dt} = k[A] \quad (2)$$

Tudjuk, hogy reaktánsok az átmeneti állapotba egy egyensúlyi reakción keresztül jutnak el. Tegyük fel, hogy az átmeneti állapot átalakulása termékké azonban nem megfordítható:



A' jelölje az átmeneti állapotot, az egyensúlyi együtthatója legyen $K = \frac{[A']}{[A]}$, B képződésének reakciósebességi együtthatója pedig k' . Ekkor:

$$\frac{d[B]}{dt} = k' \quad [A'] = k'K[A] \quad (4)$$

Tehát:

$$k = k'K \quad (5)$$

Itt k a makroszkopikus, k' és K pedig a mikroszkopikus rendszert jellemzi. Természetesen egy makroállapot végtelen sok mikroállapotot tartalmazhat, így a fenti egyenletben az egyes mikroállapotokhoz tartozó k' -k és K -k kiátlagolt értékeivel kell számolnunk. A Boltzmann-eloszlás szerint egy mikroállapot valószínűsége $e^{\frac{-\Delta E}{k_B T}}$ -vel arányos, így – további termodinamikai megfontolásokkal élve – a makroszkopikus reakciósebességre az alábbi képlet áll elő:

$$k = \frac{k_B T}{hc_0} e^{\frac{-\Delta G'}{T k_B}} \quad (6)$$

Ahol k_B a Boltzmann-állandó, h a Planck-állandó, c_0 az egységnyi koncentráció, $\Delta G'$ pedig az aktiválási szabadentalpia változást jelöli.

$$\Delta G' = G_{A'} - G_A$$

Így felső becslést kaphatunk a makroszkopikus reakciósebességre az aktiválási szabadentalpia segítségével. Tehát a fenti összefüggés birtokában nincs más dolgunk mint kiszámítani a reakció aktiválási szabadentalpiáját.

2.4.2. A szabadentalpia számítása

A számítások megkönnyítése érdekében rendszerünket az ideális gáz-merev rotor-harmonikus oszcillátor közelítésben vizsgáljuk tovább[49]. Ez a gyakorlatban annyit jelent, hogy a rendszer kölcsönhatásait a környezettel elhanyagoljuk, forgását merev testként számítjuk, rezgéseit pedig harmonikus függvényekkel közelítjük.

A szabadentalpia-számítás alapját a következő egyenlet szolgáltatja:

$$G = U + pV - ST \quad (7)$$

ahol G a szabadentalpia, U a belső energia, p a nyomás, V a térfogat, T a hőmérséklet és S az entrópia. Az egyszerűség kedvéért tekintsünk egységnyi anyagmennyiséget. Így ideális gázok állapotegyenletének ($pV = nRT$) felhasználásával kapjuk, hogy:

$$G \approx U + RT - ST \quad (8)$$

ahol R az egyetemes gázállandó. Ez természetesen csak közelítés, hiszen például egy szolvatált átmeneti állapot koránt sem tekinthető ideális gáznak. U és S termodinamikai definíciója a következő:

$$U = RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \quad (9)$$

$$S = R + R \ln \left(\frac{q}{N} \right) + RT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \quad (10)$$

(8), (9) és (10) alapján:

$$G = -RT \ln \left(\frac{q}{N} \right) \quad (11)$$

ahol q a moláris partíciós függvényt jelöli, melyet a következő módon számíthatunk:

$$q = \sum_i g_i e^{\frac{-\varepsilon_i}{k_B T}} \quad (12)$$

ahol ε_i az i -edik energiaszint, g_i pedig az i -edik energiaszint degenerációfoka. Amennyiben feltesszük, hogy a vizsgált rendszer forgási, rezgési, translációs és elektronikus állapotai egymástól függetlenek, ε -t szeparálhatjuk a következőképp:

$$\varepsilon = \varepsilon_E + \varepsilon_T + \varepsilon_F + \varepsilon_R \quad (13)$$

Ahol E , T , F , és R rendre az elektronikus, a translációs, a forgási és a rezgési szavak rövidítései. (12) és (13) alapján:

$$q = q_E q_T q_F q_R \quad (14)$$

Így (8),(9),(10) és (14) alapján:

$$G = G_E + G_T + G_F + G_R \quad (15)$$

Vagyis látható, hogy a szabadentalpia négy, egymástól független komponensre bontható közelítéseink szerint.

Transzlációs járulék. Az alkalmazott közelítésekben az háromdimenziós mozgási energia az háromdimeziós potenciáldobozba zárt pontszerű részecske modelljével számítható. Így a háromdimenziós transzlációs partíciós függvény:

$$q_T = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} \frac{k_B T}{p} \quad (16)$$

Forgási járulék. Egy sokatomos, és nem lineáris molekula forgási partíciós függvénye:

$$q_F = \frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \left(\frac{2\pi^2 k_B T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} \sqrt{I_1 I_2 I_3} \quad (17)$$

ahol σ a molekula szimmetriafaktora, I_1, I_2 és I_3 pedig a molekula fő tehetlenségi nyomatékai.

A rezgési járulék. A harmónikus oszcillátor modell és (12) alapján

$$q_R = \prod_{i=1}^{3N-6} \frac{e^{\frac{-hf_i}{2k_B T}}}{1 - e^{\frac{-hf_i}{k_B T}}} \quad (18)$$

ahol N a molekulát alkotó atomok száma, f_i pedig az i -edik felharmonikus frekvenciája.

Elektronikus energiajárulék. A molekulák elektronikus gerjesztési energiája szobahőmérséklet körüli értéken általában jóval nagyobb, mint $k_B T$ szorzat értéke, vagyis a elektronikus partíciós függvény számításakor a gerjesztett állapotokat elhanyagolhatjuk. Továbbá a zárt héjú molekulákban az energiaszintek degenerációfoka 1. Ezen feltételezéssel élve (12) alapján:

$$q_E = e^{\frac{-\varepsilon_0}{k_B T}} \quad (19)$$

Az eddigi járulékok közül ez a tag a legnagyobb, így legfontosabb feladatunk ε_0 pontos becslése.

2.4.3. Sűrűség funkcionál elmélet

Az elektronikus energiát a rendszert alkotó atommagok és elektronok kinetikus és kölcsönhatási energiáiból számíthatjuk ki a Hamilton-operátor és a hullámfüggvény segítségével. Egy molekula Hamilton-operátora felbontható a következő tagokra:

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad (20)$$

ahol $\hat{T}_n$ az atommagok, $\hat{T}_e$ az elektronok kinetikus energiája, $\hat{V}_{ne}$ az elektron-mag, $\hat{V}_{ee}$ az elektron-elektron, $\hat{V}_{nn}$ pedig a mag-mag kölcsönhatás potenciálja. A BO-közelítés miatt azonban a magok és az elektronok kinetikus energiái különválaszthatóak:

$$\hat{H}(R_n, R_e) = \hat{T}_n(R_n) + \hat{H}_e(R_n, R_e) \quad (21)$$

ahol $\hat{H}_e$ az elektronok Hamilton-operátora, R_n a magok, R_e pedig az elektronok helyvektorai. Így az elektronok (időfüggetlen és nem relativisztikus) Schrödinger-egyenlete:

$$\hat{H}(R_n, R_e)\Psi(R_n, R_e) = E(R_n)\Psi(R_n, R_e) \quad (22)$$

Itt $E(R_n)$ az elektronikus energiát, $\Psi(R_n, R_e)$ pedig az elektronok hullámfüggvényét jelöli. Ez utóbbi egy N elektronos rendszer esetén egy $4N$ (3 hely és egy spin koordináta) változós függvény, fizikai jelentés nélkül, azonban képezhetünk belőle elektronsűrűséget, a következő módon:

$$\rho(\mathbf{r}_1) = N_e \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} |\Psi(\mathbf{r}_1 s_1, \mathbf{r}_2 s_2, \dots, \mathbf{r}_{N_e} s_{N_e})|^2 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_{N_e} ds_1 ds_2 \dots ds_{N_e} \quad (23)$$

ahol $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots$ tér-, $s_1, s_2, \dots$ spinkoordinátákat jelöl. Ezzel gyakorlatilag megkaptunk r_1 pontban egy elektron megtalálásának valószínűségét, vagyis a hullámfüggvényből képeztünk egy valószínűségi sűrűségfüggvényt.

A $4N$ változós hullámfüggvényt lecserélhetjük a fenti 3 változós elektronsűrűség-függvényre, a sűrűségfunkcionál-elmélet (density functional theory, DFT) segítségével, melynek alapjait a Hohenberg-Kohn (HK)[50] tételek

szolgáltatják. Az első tétel kimondja, hogy egy rendszer elektronsűrűsége egyértelműen meghatározza a potenciális energiát a tér minden pontjában, mert

- A sűrűségfüggvény teljes térre történő integrálásával megkaphatjuk az elektronok számát (ez már Ψ normáltságából is következik)
- maximumhelyei az atommagok helyeit,
- maximumbeli deriváltjai pedig a magok töltéseit adják meg.

Ezekből az információkból pedig már felírható a rendszer Hamilton-operátora. Így előállítottuk a rendszer energiáját az elektronsűrűség funkcionáljaként. A második tétel értelmében ez az energia funkcionál variációs, azaz:

$$E[\rho_p] \geq E[\rho_0] \quad (24)$$

ahol ρ_p a próba, ρ_0 pedig a pontos elektronsűrűség. Fel tudjuk még bontani továbbá $E[\rho]$ -t a következő alakra:

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (25)$$

ahol $T[\rho]$ a kinetikus, $E_{ne}[\rho]$ a mag-elektron kölcsönhatási, $E_{ee}[\rho]$ pedig az elektron-elektron kölcsönhatási energia. Ez utóbbi felbontható egy $J[\rho]$ tagra, ami a klasszikus értelemben vett Coulomb-kölcsönhatást hivatott leírni, illetve egy $J'[\rho]$ tagra, mely segítségével a egyéb energiájárulékokat – kicserélődési, és korrelációs energiák – vesszük figyelembe. $T[\rho]$ -t egy nem kölcsönható elektronrendszer modelljének segítségével becsüljük a Kohn-Sham elmélet alapján[51]. Az elmélet az első HK-tételt veszi alapul, mely szerint egy valószínűségi, kölcsönható elektronrendszer és egy fiktív, nem kölcsönható elektronrendszer kinetikus energiája megegyezik, ha elektronsűrűségük megegyezik.

Ennek a közelítésnek a hibáját összevonva a fentebb tárgyalt $J'[\rho]$ -vel, megkapjuk az úgynevezett kicserélődési-korrelációs funkcionált ($E_{xc}[\rho]$). Tehát a teljes energiafunkcionál:

$$E[\rho] = T_e[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (26)$$

Itt, ugyan $E_{xc}[\rho]$ a legkisebb tag, de pontos becslése mégis elengedhetetlen a kémiai pontossághoz. A kvantumkémiai számítások során használt funkcionálok elsősorban paraméterkészletükben, illetve az $E_{xc}[\rho]$ számítására használt módszerekben különböznek egymástól[46].

A számítások során a funkcionálok mellett úgynevezett bázisokat alkalmazunk, melyek a molekulapályák lineárkombinációs előállításához szükséges függvényeket, paramétereket tartalmazzák.

Oldószerhatás. Eddigi számításaink során rendszerünket végig gáz-halmazállapotúnak tekintettük, holott a kémiai reakciók zöme valamilyen oldószeres közegben, a reagáló rendszer és az oldószermolekulák kölcsönhatása közben játszódik le. Tehát nagyon fontos korrekció még — a fentiekén túl — az, hogy kiszámoljuk a rendszer szolvatációs energiáját. Ezt a számítást a gyakorlatban, a sok különálló oldószermolekula kvantummechanikai modellezése, és vizsgálata helyett, egy jóval egyszerűbb módszerrel, az SMD (solvation model és density szavakból) kontinuum modell segítségével végezzük[52]. Ebben a közelítésben az oldott rendszert a kvantummechanikai töltéssűrűsége jellemzi, míg az oldószer egy polarizálható dielektromos kontinuumként kezelendő. Ekkor iteratív módon meghatározható a szolvatációval járó energiatranszferencia (G_S).

Összegezve. A translációs, rezgési és forgási hozzájárulások elsősorban termodinamikai jellemzők, külső állapotjelzőktől függenek, így vonjuk őket össze egyetlen taggá, melyet hívunk termikus szabadentalpia korrekciónak G_T . Ekkor a rendszer szabadentalpiájára a következő képletet kapjuk:

$$G = N_A \varepsilon_0 + G_T + G_S \quad (27)$$

2.4.4. Konformációk, konformációs analízis

A molekulák méretével exponenciálisan nő a lehetséges konformerek száma. A legstabilabb konformerek kiszűrésére egyszerűbb modellek is elegendőek, és utána azok szerkezetei és energiái pontosabb módszerrel tovább finomíthatók.

Ideális megoldás lehet erre a célra az úgynevezett erőtermodell (force field) használata. Ebben a rendszerben az atomok közti kötést harmonikus oszcillátorok rugóinak tekintjük a megfelelő erőállandókkal. Az energiát a következő egyenlet alapján számolhatjuk[53]:

$$E = E_{\text{kötési}} + E_{\text{szög}} + E_{\text{diéderes szög}} + E_{\text{elektrosztatikus}} + E_{\text{van der Waals}} \quad (28)$$

$$E_{\text{kötési}} = \frac{1}{2}k(r - r_0)^2$$

ahol r a két atom távolságát, r_0 az ideális távolságot jelöli, k egy állandó.

$$E_{\text{szög}} = \frac{1}{2}k(\Theta - \Theta_0)^2$$

az jelölésrendszer hasonló a fenti egyenletéhez. Továbbá:

$$E_{\text{diéderes szög}} = \sum_{n=1}^N C_n \cos(\omega)^n$$

ahol C egy állandó, n pedig a vizsgált kötés forgása során található minimumok száma,

$$E_{\text{elektrosztatikus}} = \frac{q_i q_j}{r_{ij}^2}$$

ahol q töltést, r távolságot jelöl. Végezetül:

$$E_{\text{van der Waals}} = \varepsilon \left[\left(\frac{r_m}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_m}{r} \right)^6 \right]$$

ahol ε állandót, r_m ideális, r pedig valós távolságot jelöl. A fenti egyenletekből tehát látható, hogy az erőtermodell csak klasszikus módszerekkel dolgozik. A konformációs analízis során a Schrödinger programcsalád Macromodel[54] nevű programját használtuk. A számítások alapjául az OPLS2005 nevű erőter szolgáltat, melynek paraméterkészletét kifejezetten szolvatált rendszerek optimalizálásához fejlesztették ki[18][56].

3. Célkitűzések

A Soós-katalizátort – ahogy erre számos példa található – mint a bifunkciós organokatalizátorok képviselőjét, sikerrel használják szerves szintetikus lépések katalizálására.

Munkánk célja egy, a Soós-katalizátor által katalizált reakció mechanizmusának feltérképezése és megértése volt. Elméleti kémiai számításokkal reprodukálni szeretnénk volna a megfigyelt enantioszelektivitást, mindeközben az átalakulások során azonosítjuk az átmeneti állapotok és a lehetséges köztermékek szerkezeteit. Továbbá, a szerkezetek alapos tanulmányozásával kézzel fogható magyarázattal szolgálhatunk a katalizátor által produkált eredményeket illetően, ezzel is a lehetőséget adva más területeken való alkalmazására.

4. Alkalmazott módszerek

A tényleges számításokat a Gaussian 09 [55] nevű programmal végeztük. Az inputfájlokban alapvetően meg kell adnunk valamilyen kiindulási geometriát, és a számítások jellemzőit:

- geometriai optimalás B97D/6-31G*[61][62] elektronikus energia szerint akár a legközelebbi lokális energiaminimumba vagy átmeneti állapotba, az így kapott energia: $E_{B97D/6-31G^*}$.
- az optimalt szerkezeten oldószerhatás-számítás B97D/6-31G* szinten PCM modellel, SMD paraméterezéssel tetrahidrofuránt választva oldószerként. Az így számított energia: $G_{B97D/6-31G^*}^{oldószerhatás}$.
- rezgési analízis és termikus energiakorrekció számítása B97D/6-31G* szinten, az így kapott energia: $G_{B97D/6-31G^*}$.
- az optimalt szerkezetre egy pontosabb elektronikus energiaszámítás M06-2X/6-311++G**[63][64] szinten:
 $E_{M06-2X/6-311++G^{**}}$

A következőkben röviden összefoglaljuk, milyen eszközökkel deríthető fel egy rendszer potenciális energiefelszíne.

A potenciális energiefelszín (PES), scan. A scan-elés során megadott lépésszámban és értékkel változik egy kiválasztott koordináta (atomtávolság, kötésszög, diéderes szög), majd minden egyes változtatás után optimálja a szerkezet energiáját miközben a koordináta értéke változatlan marad. A scan-elés paramétereinek helyes beállításával vázlatosan megkaphatjuk a kiindulási állapotból az átmeneti állapotba majd a termékbe vezető utat. Az egyes szerkezetek energiáiból összeállított diagramon jól megfigyelhető tendencia az energia növekedése – a szerkezet egyre közelebb kerül az átmeneti állapothoz, majd csökkenése után elhagyta azt.

Az átmeneti állapot keresés kiindulási geometriájaként a scan-elés energia-maximumához tartozó szerkezetet érdemes megadni.

Rezgési analízis. Fontos számítás az úgynevezett frekvencia-számítás, melyben a program kiszámolja a rendszer normál rezgései szerinti frekvenciákat. Ha egy rezgés mentén való elmozdulás pozitív energiaváltozással jár, a program a frekvenciát pozitív, ellenkező esetben negatív számként adja meg. Az átmeneti állapotnak definíció szerint csak egyetlen, a reakciókoordináta szerinti rezgés frekvenciája lehet negatív.

Belső reakciókoordináta számítás. Az IRC (intristic reaction coordinate) számítás során a program megadott lépésszámú scan-elést hajt végre, a negatív frekvenciák szerinti reakciókoordináták alapján az átmeneti állapotból kiindulva a kiindulási és a végállapot felé. Ezzel egyrészt vizsgálhatjuk a reakciót kísérő konformáció-változás folyamatát, másrészt, az IRC-számítás kezdeti és utolsó geometriájából indított optimálásból azonosítható az aktuális átmeneti állapothoz tartozó reaktáns és termék szerkezete.

A fenti eszközök alkalmazásával felderíthetjük egy elemi lépés, illetve (az összes elemi lépés vizsgálatával) a teljes reakció során bekövetkező szerkezeti és energetikai változásokat. Egy reakció során általában több kiindulási geo-

metria, illetve lehetséges reakcióút is elképzelhető. Ilyen esetekben mindet külön-külön kell megvizsgálni.

A módszerek hibái. Ezek a számítások a választott funkcionáltól és bázistól függően, kisebb-nagyobb hibával terheltek. Egy energiaszámítás hibája 0-tól akár 3 kcal/mol-ig, vagy tovább is terjedhet[59]. A módszerek azonban mégis megfelelnek céljainknak, hiszen például egy enantioszelektív reakció elemzése során vizsgálandó szerkezetekben gyakran hasonló kölcsönhatások figyelhetők meg. Ekkor feltételezhetjük, hogy a módszer hasonló kölcsönhatások figyelembe vétele során hasonló hibákat eredményez, így ha a kapott energiaérték nem is felel meg a kémiai pontosságnak, a kapott szerkezetekből levont konklúziók valószínűleg jól összeegyeztethetőek a valósággal.

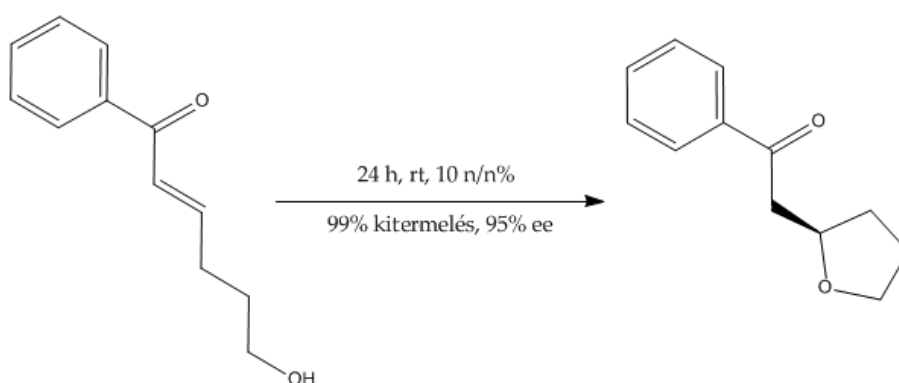
Ahhoz, hogy minden állapotot össze tudjunk egymással hasonlítani, további finomításra van szükség. Mivel a külön szolvatált molekulák nagyobb molszámot jelentenek a komplexált állapotokhoz képest, ezáltal nagyobb a makroállapotok száma így az entrópia, ami energiacsökkenéssel jár. Ennek korrekciója ebben az esetben $-1,4$ kcal/mol.

A kiválasztott funkcionálok mellett több érv is szólt. Ezek közül az egyik legfontosabb, hogy korábban már sikeresen vizsgáltak reakciómechanizmusokat az általunk is használt funkcionálok és bázisok fent leírt alkalmazásával [60], másrészt az M06-2X egy viszonylag pontos funkcionálnak tekinthető. Egészen pontosan képes például a hidrogén-kötést tartalmazó rendszereket vizsgálni. A B97D – bár ezt használtuk a kisbázisú, pontatlanabb számítások során – használata mégis kevesebb hibát okoz, mint a hasonló számításokhoz alkalmazott B-3LYP funkcionál[59].

5. Eredmények, konklúziók

5.1. Az E-6-hidroxi-1-fenilhex-2-én-1-on intramolekuláris Michael addíciója

Számításaink során a 8. ábrán szereplő rendszert vizsgáltuk, oldószerként tetrahidrofuran (THF) használtunk, mert a kísérletekben szereplő oldószerek közül erre vonatkozó paraméterkészlettel rendelkezik a Gaussian 09. Az ezzel

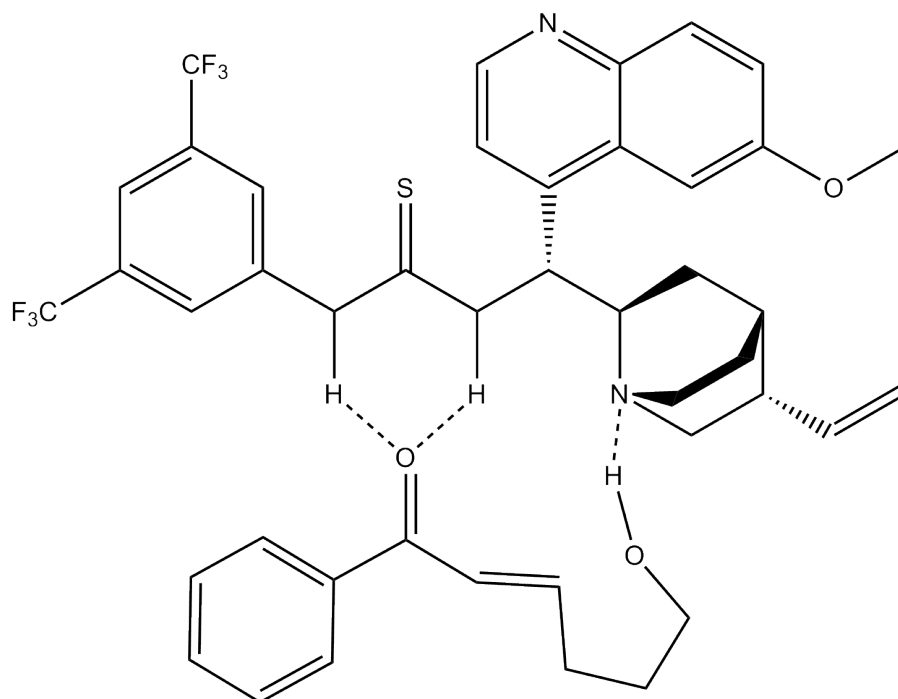


8. ábra. A számítások során használt konkrét reakció

kapott eredmények lényegileg annyiban különböznek a ciklopentil-metil-éterben lezajlott reakciókéitől, hogy kisebb az elért termelés, ami feltehetőleg a termék THF-ben való nagyobb oldhatóságának köszönhető. Az enantiomerfeleslegre ez nincs befolyással.

Vizsgálataink során a lehetséges reakcióutak aktiválási szabadentalpiáit számítottuk ki, ebből következtetve, hogy melyik milyen valószínűséggel fordul elő. A reakciót gyakorlati úton vizsgáló kutatók javaslatának megfelelően a katalizátor tulajdonságaiból kiindulva egy kezdeti koordinációt feltételezve vizsgáltuk a rendszert (9. ábra).

A Michael-addíciónak megfelelően, a nukleofil hidroxilcsoport támadását megtéve a reakció első lépésének, kezdtük meg a számításokat. A számításaink alapján megfigyelhető, hogy a bázis jelenlétének köszönhetően nő az oxigén nukleofilitása. Így létrejön a szén-oxigén kötés (és a kiralitáscentrum) a molekulában, a bázis protonálódik. Elképzeléseink szerint az így létrejövő enolát-



9. ábra. A katalizátor és az E-6-hidroxi-1-fenilhex-2-én-1-on komplexe

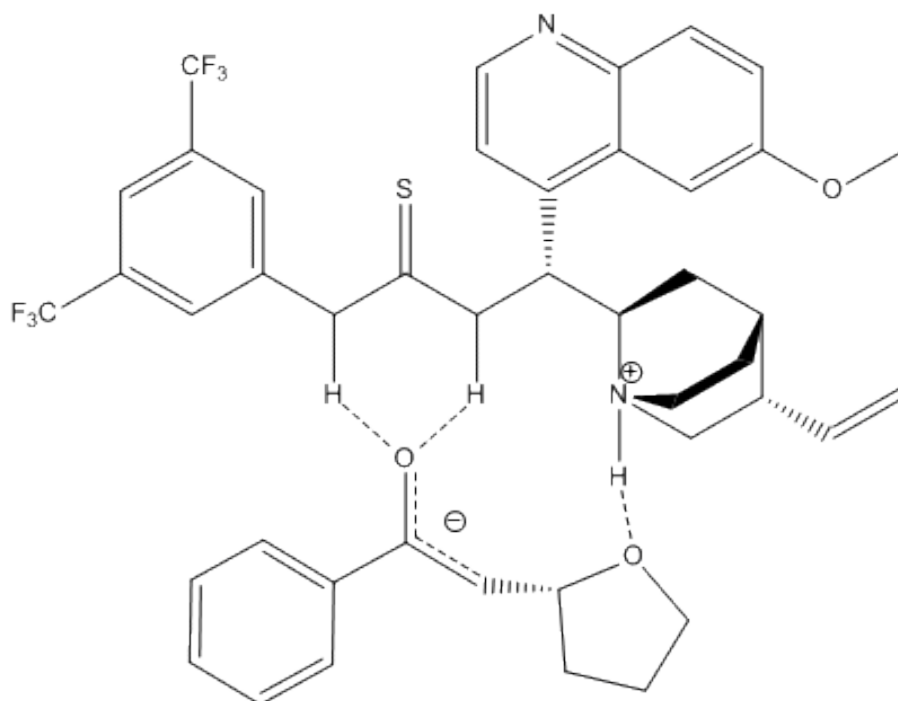
ion (10. ábra) szűnik meg egy külön lépésben. A negatív töltés – a 10 ábrán látható módon – a karbonil oxigén és az α -szén között oszlik meg. Ebből kiindulva felvázolhatunk két lehetséges reprotonálódási lépést:

- a pozitív töltést hordozó proton közvetlenül az α -szénre kerül, ezzel rögtön a végső szerkezetet eredményezve
- a proton a karbonil oxigénre kerül, ezzel a termék tautomerjét eredményezve, mely utána alakul vissza.

Ennek megfelelően a rendszert ezekbe a reakcióutakba kényszerítettük, és vizsgáltuk az oldatfázisú szabadentalpiát.

5.2. Szabad katalizátor

2.2. szakaszban leírtaknak megfelelően a katalizátor szerkezetének bonyolultsága megkívánja a külön tárgyalást[27][28].



10. ábra. A mechanizmus szerint kialakult enolácion és a katalizátor

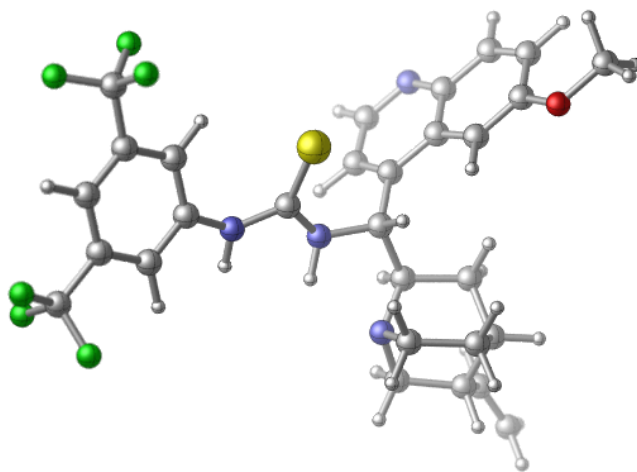
A elemi reakciólépések aktiválási szabadentalpiaváltozásainak meghatározásához meg kell határoznunk a reakcióban részt vevő molekulák legstabilabb konformációit, és az ezekhez tartozó energiákat. Ehhez mindenekelőtt konformációs analízist kell végeznünk, és a szerkezeteket külön-külön optimalva a legalacsonyabb energiájú szerkezeteket megkeresnünk. A reaktáns molekulára valamint a katalizátorra kapott energiaértékeket összeadva kapunk egy, a rendszer kiindulási állapotára jellemző értéket. Ezt megválasztva 0-nak, egy relatív skálát kaphatunk, melyen könnyebb eligazodni, és szemléletesebben mutatja az adott állapotok stabilitását.

A reakcióutak összehasonlításához meghatároztuk „a közös pontokat” melyekhez ezt a viszonyítási rendszert rögzítjük. Ehhez a következő szerkezetek oldatfázisú szabadentalpia értékeit határoztuk meg:

- a katalizátor
- a reaktáns

- a termék — mindkét konfiguráció megvizsgálható, enantiomerként ugyanaz az energiaérték használatos.

A katalizátor konformációs analízise esetén – monomerek esetén – két fontos szerkezet különíthető el. Az alacsonyabb energiájú szerkezet (11. ábra), az aktív, ahhoz hasonló, amilyen konformációval a reakció során szerepel a katalizátor. A másik említésre méltó szerkezet (12. ábra) energiája 0.40 kcal/mollal

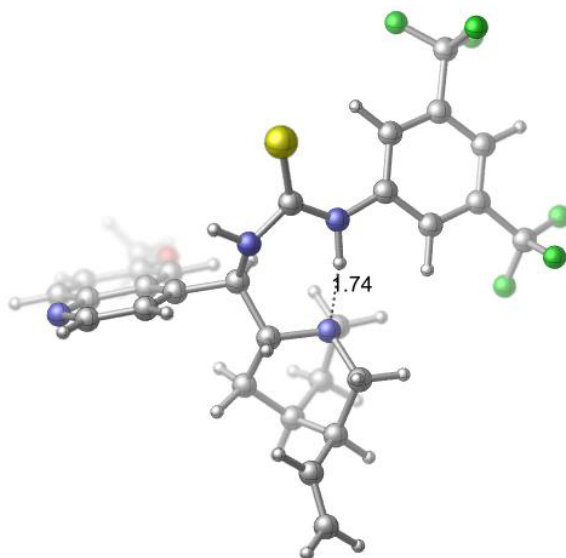


11. ábra. Szabad katalizátor

magasabb az előzőénél. Ennek érdekessége, hogy megfigyelhető egy intramolekuláris hidrogén-kötés, mely önmagában nem elegendő a szerkezet stabilizálásához.

5.3. A szerkezetek oldatfázisú szabadentalpia értékei, enantiomerfelesleg

A felvázolt reakciómechanizmust vizsgálva, a választott kvantummechanikai módszerekkel reprodukálni tudtuk a kísérleti enantioszelektivitást. Ehhez minden állapotban a legalacsonyabb energiájú szerkezetet tekintettük mérvadónak, hiszen ezeknek legmagasabb a populációja. Ezeket a relatív értékeket foglalja össze az 1. táblázat. Az szabadentalpiák a 3.4. szakaszban definiált viszonyítási rendszerhez képest szerepelnek. A szemléletesség kedvéért a kapott



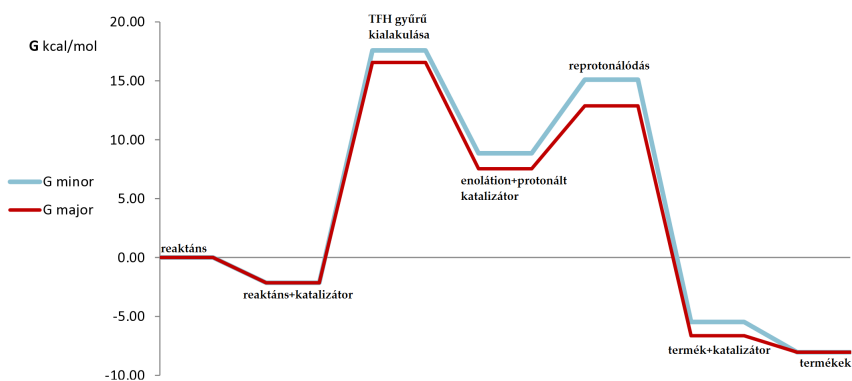
12. ábra. Szabad katalizátor belső hidrogén-híddal

szerkezetek	ΔG kcal/mol	
	major	minor
katalizátor + reaktáns	0,0	0,0
kiindulási biner komplex	2,1	−2,2
első átmeneti állapot	16,6	17,6
köztes állapot	7,5	8,8
második átmeneti állapot	12,9	15,1
termék biner komplexe	−6,6	−5,5
katalizátor + termék	−8,0	−8,0

1. táblázat. Relatív oldatfázisú szabadentalpia értékek

értékeket szemléltetjük grafikonon, melynek függőleges tengelyén a relatív oldatfázisú szabadentalpia, vízszintes tengelyén az egyes állapotok szerepelnek. Vörössel a major, kézzel a minor termékhez vezető reakcióút energiái láthatóak. (13. ábra) Az eredményekből levonható legfontosabb konklúziók:

- a köztes állapot mindkét esetben „elég mély gödörben van” ahhoz, hogy konformációs változások történjenek;



13. ábra. A reakció energiaprofilja

- a kiindulási biner komplex kialakulása kedvező folyamat, hiszen mélyebb energiába vezet;
- a termék komplexének felbomlása kedvezményezett, ami elősegítheti a katalizátor regenerálódását a reakció folyamán.
- A major és a minor termék esetében is a két átmeneti állapot közül az első a magasabb energiájú, tehát ez a sebesség-meghatározó lépés.

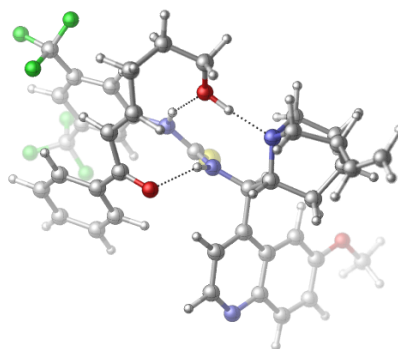
Az eredmények alapján a kísérletben tapasztalt enantioszelektivitás a szén-oxigén kötés kialakulásához tartozó átmeneti állapothoz köthető. A sebességmeghatározó lépések közt az energiakülönbség 1,0 kcal/mol, a kísérletileg megfigyelt enantiomerfelesleg alapján 1,7 kcal/mol-ra következtethetünk.

Megjegyzendő, hogy a 3.1-ben tárgyaltaknak megfelelően a számítások hibával terheltek, ezért az értékek nem féltétlenül pontosak. Azonban az eltérés a kísérleti tapasztalatoktól még elfogadható, a módszer hibahatárait figyelembe véve.

5.4. A kiindulási reaktáns-katalizátor komplex

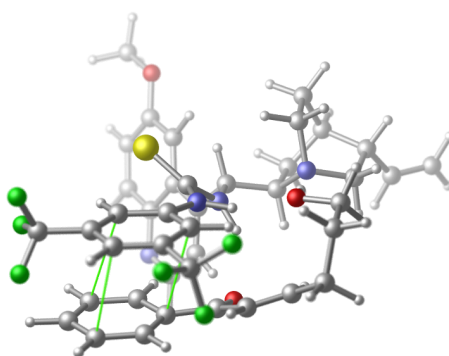
Az energiadiagramon megfigyelhető módon a reakció kezdetén mélyül a rendszer energiája. Ennek oka nem más mint a katalizátor reaktáns mole-

kulával alkotott biner komplexe. A 14. ábrán látható a legstabilisabb szerke-



14. ábra. Kiindulási biner komplex

zetű biner komplex. A szaggatott vonallal jelölt három hidrogén kötés tehető felelőssé a koordináció kialakításáért. Ezek stabilizálják a rendszert, csökkentve annak energiáját. Egy másik szögből megvizsgálva a szerkezetet (15. ábra), felfedezhetünk egy aromás $\pi \cdots \pi$ kölcsönhatást (angolul $\pi \cdots \pi$ stacking), mely egymással párhuzamosan elhelyezkedő gyűrűk esetén lép fel.

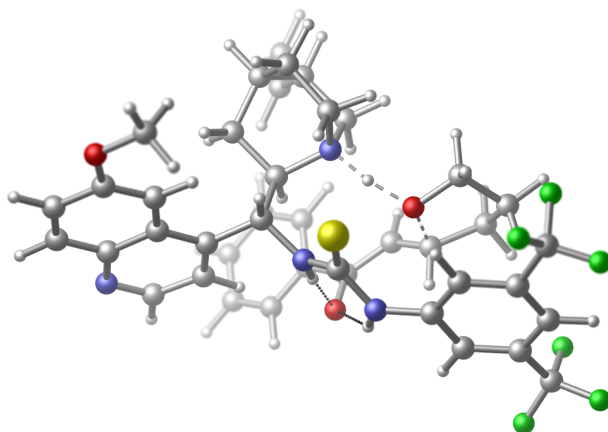


15. ábra. $\pi \cdots \pi$ kölcsönhatás a komplexben

5.5. A tetrahidrofurán gyűrű kialakulása

A reakció energiaviszonyait vizsgálva ezen átmeneti állapotok bírnak a legnagyobb jelentőséggel, hiszen ez a lépés határozza meg a reakció sebességét. A két termékhez tartozó metastabil állapotok energiája közti különbség felelős az enantiomerszelektivitásért, így különösen fontos, hogy megértsük, miben különbözik egymástól a két szerkezet. Ezen átalakulás során jön létre a tetrahidrofurán gyűrű, és alakul ki az aszimmetriacentrum.

A kiindulási biner komplex konformációs analízisének eredményei közül 5 szerkezetről véltük úgy, hogy érdemes velük elkülönítve foglalkozni. Ezek közül 4 szolgáltat megfelelő átmeneti állapottal a major termékhez vezető reakcióúton, de az ezek közötti hasonlóság miatt csak egyet érdemes kiemelni. Az ehhez tartozó oldatfázisú szabadentalpia 16,6 kcal/mol. Tüzetesebben szemlélve a geometriát (16. ábra) a háttérben megfigyelhetjük a koordinációért felelős hidrogén-hidakat. További érdekes megfigyelés, hogy a C-O kötés kialakulása és a nitrogén bázis protonálódása koncertikus folyamat.



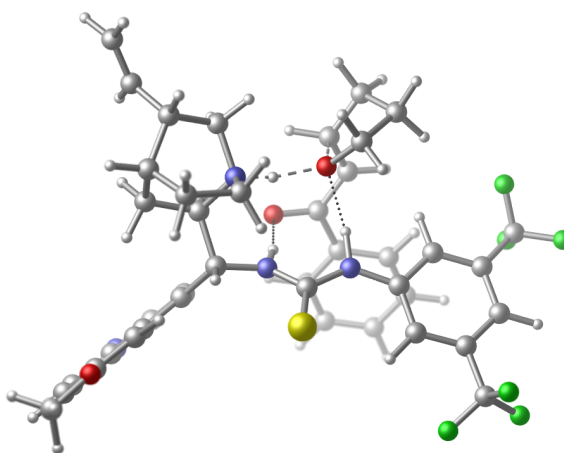
16. ábra. A major termék első átmeneti állapota

A minor termékhez vezető reakcióút gyakorlatilag az első átmeneti állapot esetén válik el a major termékétől. A vizsgálandó konformációk megkereséséhez alapul vettük a major termék legalacsonyabb energiájú első átmeneti

állapotát (17. ábra). Az átmeneti állapot tulajdonságainak megőrzését szem előtt tartva elvégzett konformációs analízis eredményeképp kapott geometriák közül hét szerkezetet találtunk különbözőnek. Az ezekből talált átmeneti állapotok közül a legstabilisabbak szerepelnek a 2. táblázatban.

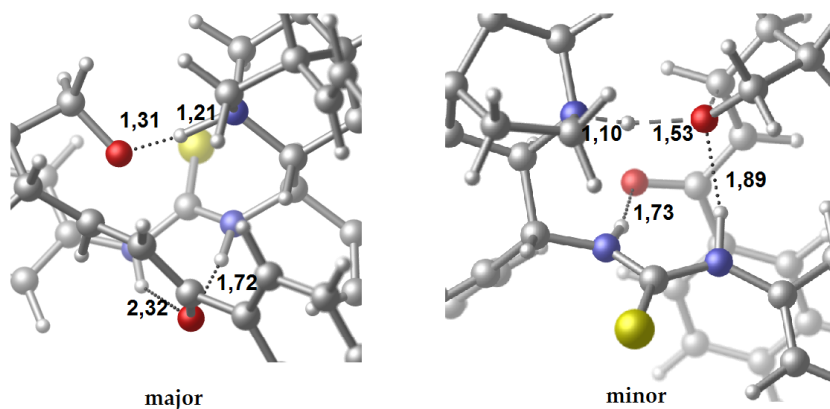
szerkezetek	ΔG kcal/mol
minor_conf_1	17,6
minor_conf_2	18,3
minor_conf_3	19,6

2. táblázat. A minor termékhez tartozó átmeneti állapotok

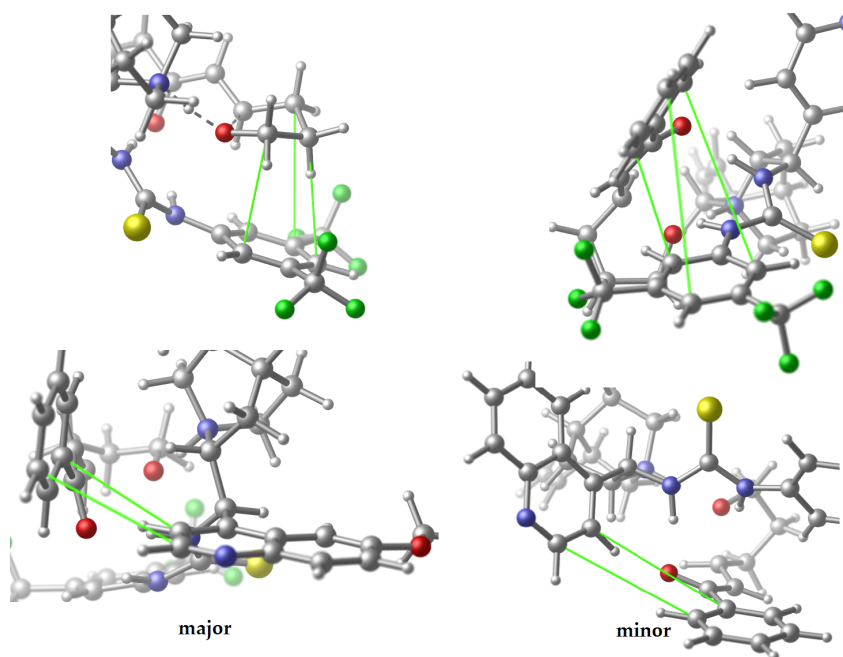


17. ábra. A minor termék első átmeneti állapota

Megfigyelve a legalacsonyabb energiájú állapotot (18. ábra) feltűnhet, hogy a tiokarbamid hidrogénjei közül csak az egyik van hidrogén-híd távolságban a karbonil oxigéntől. Ez a savas proton az alkoholos oxigén felé koordinálódik. (18. ábra) Továbbá a major termék átmeneti állapotában megfigyelhető aromás rendszerek közötti kölcsönhatások[57], melyek szintén stabilizálhatják a komplexet. Ugyanakkor ez a minor reakcióút esetében nem jelentkezik. (19. ábra) A bal oldalon látható major szerkezet részletekben felfedezhető, hogy a tetrahidroifurán gyűrű párhuzamos az aromás gyűrűvel. A metilén-csoport és aromás rendszer kölcsönhatásai nem jelenik meg a másik szerke-



18. ábra. Hidrogén-kötések az első átmeneti állapotban



19. ábra. Diszperziós kölcsönhatások

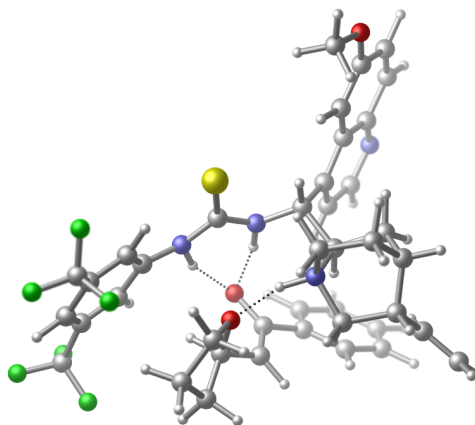
zetben, ahogy a fenilcsoportok elhelyezkedése sem kedvező. Az alsó két molekularészlet a kinolinnak és a szubsztrátum fenil csoportjának a helyzetét mutatja. Míg a major termékhez tartozó geometria a már említett T-profilú[58]

$\pi \cdots \pi$ kölcsönhatáshoz valamivel ideálisabb szerkezetet eredményezhet, a minor termék esetében ugyancsak nem lép fel ilyesmi.

Észrevételeink arra engednek következtetni, hogy a katalízis során a bifunkciós katalizátoroknál megszokott hidrogén-híd katalízis mellett fontos szerepet tölthetnek be a diszperziós kölcsönhatások.

5.6. Az enolátion és a protonált katalizátor komplexe

A 20. ábrán látható a major reakcióútnak megfelelő, legalacsonyabb energiájú köztes állapot. A szerkezeten kiemelve megfigyelhetjük a hidrogénkötéseket, melyek koordinálják a szubsztrátumot a katalizátorhoz.

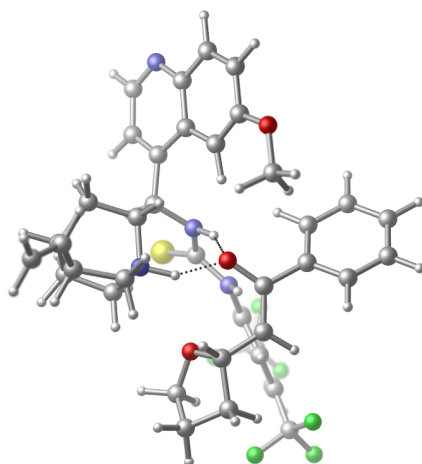


20. ábra. Major enolátion és protonált katalizátor komplex

Összehasonlítva a minor geometriával (21. ábra) észrevehetjük, hogy abban az esetben a komplex instabilabb, hiszen kevesebb kötés rögzíti a szerkezetet.

Fontos megjegyezni ezekkel az szerkezetekkel kapcsolatban, hogy az energiaprofilról jól leolvasható módon olyan energiaszinten helyezkednek el, mely a két átmeneti állapot között lehetővé tesz kisebb konformációs változásokat.

Ugyanakkor kimutatni ezeket a komplexeket nem lehet, mert egyrészt 9-10 kcal/mollal magasabb a szabadentalpiájuk, mint a reaktáns katalizátor



21. ábra. A minor enolátion és a katalizátor komplexe

komplexé, másrészt a sebességmeghatározó átmeneti állapot után ezek már gyorsan továbbalakulnak.

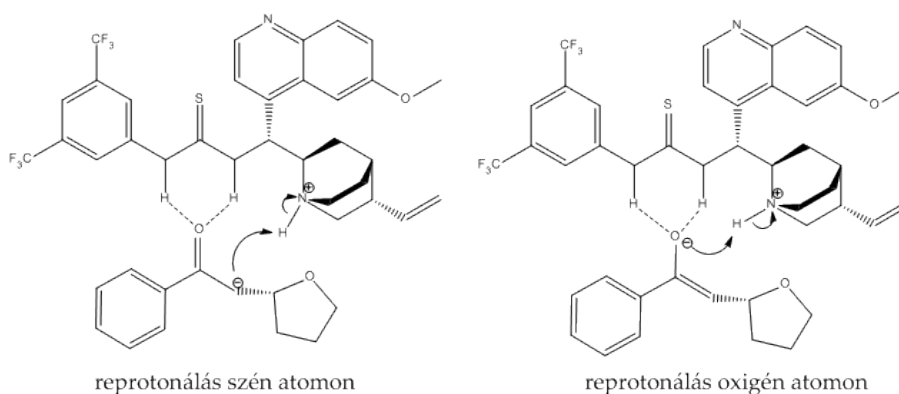
5.7. Az enolátion reprotonálódása

A második átmeneti állapotok (reprotonálódás) megkereséséhez a kiindulási szerkezeteket a köztes állapotra megkapott geometriák nyújtották. A használt reakciókoordináta megválasztása azonban a szerkezetek sajátosságaitól függ. 3.3.-ban megjelöltekhez híven két reakcióutat tartottunk érdemesnek a vizsgálatra (22. ábra).

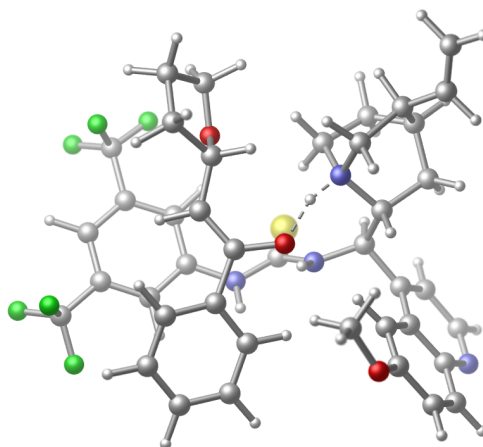
A szénre történő reprotonálódás folyamán a scan-neléshez és átmeneti állapot kereséshez használt reakciókoordináta a szén-hidrogén távolság, míg a másik reakcióút esetében az oxigén-hidrogén távolság volt.

Elképzeléseink szerint a közvetlen reakcióútnak vagy nagyobb létjogosultsága, így azt minden konformáció esetén vizsgáltuk. A közvetett reprotonálódással pedig csak abban az esetben foglalkoztunk, ha a karbonil oxigén előnyösebb pozícióban volt a α -szénhez képest.

Az eredmények igazolták ezen elképzeléseket, és több szerkezet esetén is találtunk átmeneti állapotot az enolát oxigénnel való protonálódásához. (23. ábra)



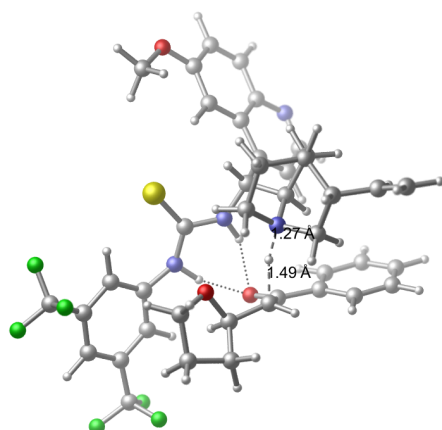
22. ábra. A vizsgált reprotonálódási mechanizmusok



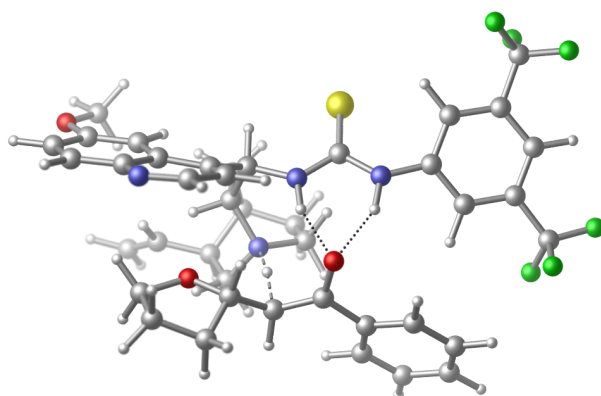
23. ábra. Az oxigén protonálódása – átmeneti állapot

Ellenben mind a major, mind a minor termék esetében akadtak olyan szerkezetek, melyek lehetővé tették a közvetlen reprotonálódást (24. és 25. ábrák). Ezek oldatfázisú szabadentalpia értékei minimum 0,5-1 kcal/molalacsonyabbak voltak, mint a oxigénen való protonálódás.

Ennek megfelelően mindkét reakcióúton az α -szén protonálódásával egyenlítődtek ki a töltések. Ez az energiadiagramon látható módon 2-3 kcal/molal kisebb aktiválási energiával történik, mint amekkora a C-O kötés kialakulásakor fellépett, így a lépés gyakorlatilag nem lesz hatással az enantio-merszelektivitásra vagy a reakciósebességre.



24. ábra. Az α -szén protonálódása – major átmeneti állapot, $\Delta G=12.9$ kcal/mol

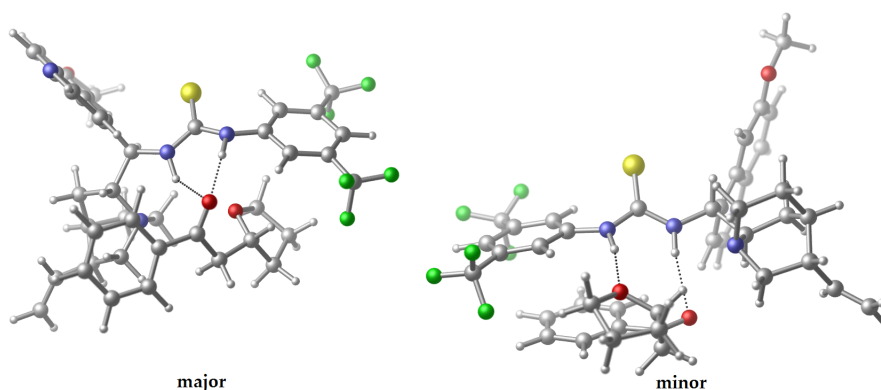


25. ábra. Az α -szén protonálódása – minor átmeneti állapot, $\Delta G=15.1$ kcal/mol

A átmeneti állapotokból indított belső reakciókoordináta számítások eredményei ezen átmeneti állapot esetében további szerkezeteket eredményezhetnek a köztes állapotra, valamint geometriákat nyerünk a termékek katalizátorral alkotott biner komplexéről.

5.8. Termék-katalizátor komplex

A két végtermék katalizátorral alkotott komplexét leginkább annak fényében érdemes vizsgálni, milyen energia és szerkezet jellemezte a kiindulási anyag hasonló komplexét. Az energiaprofilról szembetűnő, hogy ez az állapot nem nyereséges a szabadon szolvatált terméket és katalizátort tartalmazó rendszerhez képest.



26. ábra. A katalizátor komplexe a major (bal oldalt) és a minor (jobb oldalt) termékkel

Tekintve, hogy a hidrogén-kötésre képes protonok száma a reakció során eggyel csökkent (26. ábra), a termék gyengébben kötődik a katalizátorhoz, mint a reaktáns. Ennek a katalizátor működésére jótékony hatása van, hisz így az magától felszabadul. A képződő termék mennyisége nincs befolyással az aktív katalizátorok koncentrációjára, nem blokkolja azt.

6. Összefoglalás

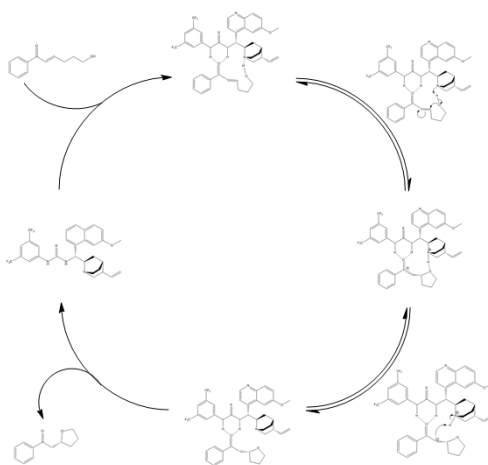
Munkánk során az E-6-hidroxi-1-fenilhex-2-on-3-én intramolekuláris Soós-katalizátor által irányított enantioszelektív Michael-addícióját vizsgáltuk elméleti kémiai módszerek segítségével. Megmutattuk, hogy a reakció mindkét enantiomer képződése során egy C-O kötés kialakulásával a katalizátor tercier nitrogénjének protonálódásával járó lépésből és egy reprotonálódásból áll. Kvantummechanikai számítások segítségével

sikerült modelleznünk a reakció kezdeti, reaktáns-katalizátor biner komplexeit, illetve szabadentalpiájuk kiszámítása során megtaláltuk a legstabilabb, tehát a legnagyobb valószínűséggel előforduló szerkezeteket.

Ebből kiindulva modelleztük az első reakciólépés átmeneti állapotát mind a major, mind a minor terméket eredményező reakcióút esetén. A két enantiomerhez tartozó szerkezetek oldatfázisú szabadentalpia értékei közti különbséget a hidrogén-kötések elhelyezkedésével, valamint diszperziós kölcsönhatásokkal magyaráztuk.

Azonosítottuk az első átmeneti állapotot követő közti termék ionpárt. A minor közti terméket kettő, a major pedig három hidrogénkötés stabilizálja. Ezzel összhangban utóbbinak volt alacsonyabb energiája. Számításaink szerint a major és a minor reakció esetében az a kedvezőbb eset, ha a proton közvetlenül az α -szénre kerül át.

Az energiaviszonyok alapos vizsgálata után úgy találtuk, hogy mindkét enantiomer képződése során az első lépés lesz a sebességmeghatározó. Ezen lépések aktiválási szabadentalpiáinak segítségével kiszámolt enantioszelektivitás egyezést mutatott a kísérleti úton megfigyelttel – a módszer hibahatárain belül.



Hivatkozások

- [1] Breeding, G.; Fiske, P. S.; *Biochem. Z.*, **1912**, 46, 7
- [2] Pracejus, H.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 634
- [3] Z. G. Hajós, D. R. Parrish.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615-1621
- [4] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395-2396
- [5] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. Macmillan; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243-4244
- [6] D. W. C. Macmillan, *Nature*, **2008**, 455:304-308
- [7] Paul Ha-Yeon Cheong, Claude Y. Legault, Joann M. Um, Nihan Çelebi-Ölçüm, K. N. Houk *Chem. Rev.*, **2011**, 111 (8), pp 5042-5137
- [8] King, H. D. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3437-3440
- [9] Hajos, Z. G., Parrish, D. R. *German patent*, **1971**, DE 2102623
- [10] Jang, H., Hong, J., MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007** 129, 7004-7005
- [11] Sigman, M., Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901-4902
- [12] Corey, E. J., Grogan, M. J. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 157-160
- [13] Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1629-1630
- [14] P. M. Pihko. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, **2009**.
- [15] Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Rosa López *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653
- [16] Taylor, M. S. Jacobsen, *E.N. ACIE* **2006** 45, 1520

- [17] U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106:446-447.
- [18] A. Berkessel and H. Gröger. *Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis*. Wiley-VCH, **2005**.
- [19] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.* **2008** 130:7198-7199,
- [20] Zhiguo Zhang, Peter R. Schreiner *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187-1198
- [21] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.* **1998** 120:4901-4902,
- [22] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124:12964-12965,
- [23] P. R. Schreiner, A. Wittkopp. *Org. Lett.*, **2002** 4:217-220,
- [24] T. Okino, Y. Hoashi, and Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2003** 125:12672-12673,
- [25] Benedek Vakulya, Szilárd Varga, Antal Csámpai, Tibor Soós, *Org. Lett.*, **2005**, 7 (10), pp 1967-1969
- [26] M. C. Etter, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Pantunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415-8426
- [27] G. Tárkányi, P. Király, Sz. Varga, B. Vakulya, T. Soós, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, pp 6078-6086
- [28] P. Király, T. Soós, Sz. Varga, B. Vakulya, G. Tárkányi, *Magn. Reson. Chem.* **2010**, 48, pp 13-19
- [29] Tillman, A.L. Ye, J.X. Dixon, D.J., *Chem. Commun.*, **2006** 1191-1193
- [30] Hynes, P.S., Stranges, D., Stupples, P.A., Guarna, A. Dixon, D.J. *Org. Lett.*, **2007** 9, 2107-2110

- [31] Liu , T. - Y. , Cui , H. - L. , Chai , Q. , Long , J., Li , B. - J. , Wu , Y. , Ding , L. - S. Chen, Y. - C. *Chem. Commun.*, **2007** 2228-2230
- [32] Santhi Abbaraju, Mayur Bhanushali, Cong-Gui Zhao, *Tetrahedron*, **2011**, 67(39): 7479-7484
- [33] Paul Ha-Yeon Cheong, Claude Y. Legault, Joann M. Um, Nihan C-elebi-Olc-um, K. N. Houk, *Chem. Rev*, **2011**, 111, 5042-5137
- [34] Cucinotta, C. S.; Kosa, M.; Melchiorre, P.; Cavalli, A.; Gervasio, F. L. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 7913
- [35] Michael, A. *Journal für Praktische Chemie* **1887**, 35
- [36] Michael, A. *Journal für Praktische Chemie* **1894**, 49 (1): 20-29
- [37] Dong, Z.; Wang, L.; Chen, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *European Journal of Organic Chemistry*, **2009**
- [38] Kristensen, T. E.; Vestli, K.; Hansen, F. K.; Hansen, T. *European Journal of Organic Chemistry*, **2009**
- [39] Kótai Bianka *Négyzetsavamid alapú bifunkciós organokatalizátor működésének elméleti vizsgálata* Szakdolgozat ELTE **2012**
- [40] A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, and I. Pápai. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128:13151-13160,
- [41] Yoshiro. Hirai, Takashi. Terada, Takao. Yamazaki *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (3), pp 958-960
- [42] Yi Li, Xue-Qiang Wang, Chao Zheng, Shu-Li You *Chem. Commun.* **2009**
- [43] Santos Fustero, Diego Jiménez, Javier Moscardó, Silvia Catalán, Carlos del Pozo *Org. Lett.*, **2007**, 9 (25), pp 5283-5286
- [44] Takaaki Okamura, Keisuke Asano, Seijiro Matsubara *Chem. Commun.* **2012**, 48,5076-5078

- [45] Keisuke Asano, Seijiro Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133 (42), 16711–16713
- [46] F. Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons.
- [47] M. J. Pilling, P. W. Seakins, *Reakciókinetika*, Nemzeti Tankönyvkiadó, **1997**.
- [48] Daru János *A von Pechmann reakció mechanizmusának vizsgálata elméleti kémiai módszerekkel* TDK, ELTE **2010**
- [49] D. A. McQuarrie, J. D. Simon. *Molecular Thermodynamics*. University Science Books.
- [50] Hohenberg, Pierre; Walter Kohn *Physical Review* **1964**, 136 (3B): B864-B871
- [51] W. Kohn, L. Sham, *Phys. Rev. A*. **1965**, 1133.
- [52] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D.G. Truhlar. *J. Phys. Chem.* **2009**, B, 113:6378-6396,
- [53] *Schrödinger User Manual*
- [54] *Macromodel embedded in Maestro suite* (Version 9.1); Schrödinger, Inc.: Portland, OR, **2010**.
- [55] Gaussian 09, Revision A,02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**
- [56] Jorgensen WL, Maxwell DS, Tirado-Rives J *J. Am. Chem. Soc.* **1996** 118 (45): 11225–11236
- [57] A. Berkessel, M. Guixa, F. Schmidt, J. M. Neudörfl, J. Lex, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 4483-4498
- [58] E. Arunan, H. Gutowsky, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 4294-4296

- [59] L. Goerigk, H. Kruse, S. Grimme *ChemPhysChem* **2011**, 12, 3421-3433
- [60] T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai. *Org. Lett.*, **2007**, 9:4279–4282
- [61] Grimme, S. J. *Comput. Chem.*, **2006**, 27, 1787
- [62] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. J. *Chem. Phys.*, **1971**
- [63] Zhao and D. G. Truhlar. *Theor. Chem. Account*, **2008**, 120:215–241,
- [64] Krishnan, R.; Binkley, J. S. Seeger, R. Pople, J. A. J. *Chem. Phys.*, **1980**