

– XXXI. ORSZÁGOS TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI KONFERENCIA –
– KÉMIAI ÉS VEGYIPARI SEKCIÓ –
– EGER, 2013. ÁPRILIS 4-6. –

FÖLDES TAMÁS

PROLINOL-ÉTER ALAPÚ
ORGANOKATALIZÁTOR MŰKÖDÉSÉNEK
ELMÉLETI VIZSGÁLATA

Témavezető: DR. PÁPAI IMRE
MTA TTK Szerves Kémiai Intézet
tudományos osztályvezető



– EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM –
– TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR –

EVOLUTION

In the beginning God made Man.
He worked the dirt with his hands.
Then God decided to give Man science,
Man should be useful (like an appliance.)
But soon Man's knowledge grew too great,
To the heading science he couldn't relate
So God said „Lets have different fields,
We'll divide them up, see what it yields.”
Enter physics, chemistry, bio,
They sprang up around the Nile.
But chemistry surpassed the rest,
Far and away it was the best.
Experiment was God's decree
Experiment did chemists with lots of glee
But soon their tests began to bog,
They found themselves deep in a fog.
„Give us some help” they cried to God."
God looked around, then gave the nod.
Enter Einstein, Heisenberg, Bohr,
Reaction paths were clear once more.
With the theorists God send direction
And then he stopped, he'd made perfection.

/Thomas A. Holme, 1981./

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. Organokatalízis.....	6
2.2. Az aszimmetrikus organokatalízis típusai.....	7
2.2.1. Kovalens katalízis.....	7
2.2.2. Nemkovalens katalízis.....	10
2.3. Difenilprolinol-trimetilszilil-éter katalizált Michael-addíció.....	10
3. Célkitűzések	16
4. Alkalmazott elméletek és módszerek	17
4.1. Átmeneti állapot elmélet.....	17
4.2. Szabadentalpia számítása.....	18
4.2.1. Oldószereffektus – az SMD modell.....	19
4.3. Az elektronikus energia számítása.....	20
4.3.1. Sűrűségfunkcionál elmélet.....	20
4.3.2. A kontrahált báziskészletek.....	22
4.4. MCMMLMCS konformációs analízis.....	24
5. Az elméleti szint kiválasztása	25
6. Számítási eredmények és következtetések	28
6.1. Az alkil-alkil kölcsönhatások becslése.....	28
6.2. Az énamin szerkezetének vizsgálata.....	29
6.2.1. Az alifás csoport orientációjának vizsgálata.....	29
6.2.2. A pirrolidin-gyűrű konformációs vizsgálata.....	32
6.2.3. A nagy térigényű oldalcsoport térállásának vizsgálata.....	33
6.3. A reakcióprofilok összehasonlítása.....	35

6.4. Az izobutanal és a β -nitrosztirol reakciója.....	37
6.4.1. A C-C kapcsolat és az oxazin-oxid forma vizsgálata	37
6.4.2. A ciklobután forma vizsgálata.....	39
6.5. Az izobutanal és a β -metil- β -nitrosztirol reakciója.....	42
6.5.1. A C-C kapcsolat és az oxazin-oxid forma vizsgálata	42
6.5.2. A ciklobután forma vizsgálata.....	43
 7. Kísérleti eredmények	 46
7.1. Az izobutanal és a β -nitrosztirol közötti reakció.....	46
7.2. Az izobutanal és a β -metil- β -nitrosztirol közötti reakció.....	48
7.3. Az elméleti és kísérleti tapasztalatok összefoglalása.....	50
 8. Összefoglalás	 51
 9. Köszönetnyilvánítás	 52
 10. Irodalomjegyzék	 53
 Melléklet	 58

1. Bevezetés

Az ipari méretű kémiai szintézisekben a költséghatékony, környezettudatos tervezés és fejlesztés folyamatos elvárás. A hatékonyság növelését olyan eljárásokkal igyekeznek elérni, amelyek központjában egyre szelektívebb és nagyobb hatásfokkal működő reakciók állnak. Épp ezért a modern szintetikus kémiai kutatásokban egyre nagyobb szerep jut az aszimmetrikus katalízisnek, mint hatékony eszköznek a komplex molekulák előállításában. A múlt század végén a célzottan sztereoszelektív szintézisek jelentős hányadában szubsztrátspecifikus enzimek vagy környezet- és egészségvédelmi szempontból is előnytelen, átmeneti fémeket tartalmazó vegyületek játszották a katalizátor szerepét [1].

Az organokatalízis elvének megszületése azonban forradalmasította a szelektív szerves kémiai szintézisek területét. Számos olyan katalizátort adott a kutatók kezébe, amely segítségével elérhető a fémorganikus katalizátorok hatékonysága, miközben megtarthatóak az enzimatis reakciók biológiailag előnyös tulajdonságai is [2]. Az organokatalizátorok hangolásának kérdése tehát komoly, gyakorlati jelentőséggel bír.

Mivel a legtöbb organokatalizátor hatásmechanizmusa jelenleg még nem ismert teljes mértékben, ezért fejlesztésük napjainkban is főként próba-szerencse elv szerint történik. Azonban egyre nagyobb teret nyer a tudatos katalizátor-tervezés, ugyanis kinetikai és mechanisztikus tanulmányok, kvantumkémiai számítások és a velük párhuzamosan végzett laboratóriumi kísérletek tapasztalataiból kiindulva akár ugrásszerűen javíthatunk a katalizátoraink hatékonyságán.

Az elméleti kémiai számítások célja feltérképezni a kísérletekben megfigyelt és a nem azonosítható koncentrációban jelenlévő intermediereket, illetve az azokat összekötő reakciólépéseket. A relatív stabilitási viszonyok, az elemi lépésekhez tartozó gátak és a fellépő intra- és intermolekuláris kölcsönhatások ismeretében további kísérletek és katalizátor-változatok tervezhetőek meg. A kvantumkémiai módszerek és az informatika fejlődése lehetővé tette, hogy ma már a több tucat atomból álló kémiai rendszerek is *in silico* vizsgálhatóak legyenek elfogadható számolási igény és pontosság mellett.

A munkám során az MTA TTK Elméleti kémiai Laboratóriumának, illetve a finn University of Jyväskylä (Department of Chemistry, Nanoscience Center) preparatív kutatócsoportjának együttműködésében vettem részt egy prolinol-éter alapú organokatalizátor mechanizmusának felderítésében számítógépes kémiai módszerekkel.

2. Irodalmi áttekintés

Az irodalmi áttekintés során röviden be szeretném mutatni az organokatalitikus reakciók elvét (2.1), típusait (2.2), illetve a dolgozat témáját adó difenilprolinol-trimetilszilil-éter alapú katalízis (2.3) jellemzőit.

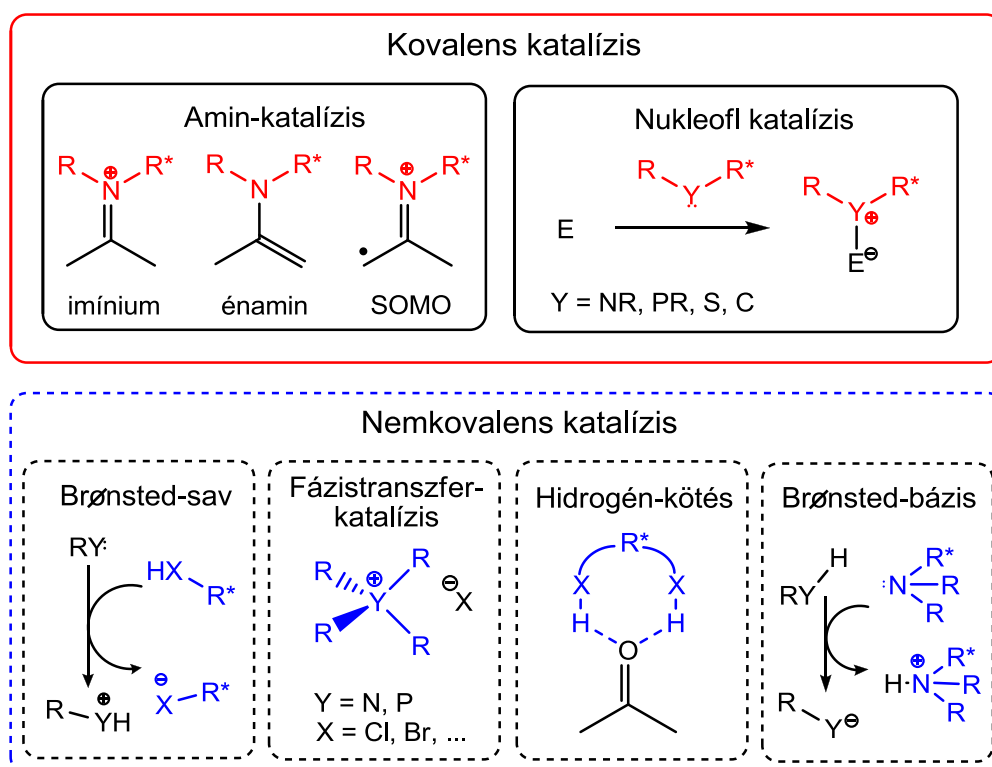
2.1. Organokatalízis

Az organokatalizátorok a reakcióelegyhez szubsztöchiometrikus mennyiségben adott kisméretű, fémet nem tartalmazó szerves molekulák, amelyek a reakcióút módosításával fokozzák a reaktivitást. Egészen sajátos csoportot képeznek a katalizátorok között, mivel méretüket tekintve a fémorganikus katalizátorokhoz állnak közel, azonban kinetikájukban inkább a Michaelis-Menten modellt követik, ami az enzimatis folyamatokra jellemző [1,3,4].

Az organokatalizátorok rövid időn belül igen nagy népszerűsége tetten érhető a laboratóriumi kutatásokban, köszönhetően annak a ténynek, hogy határozott előnyökkel rendelkeznek a korábban használt fémorganikus rendszerekhez képest. Először is a szükséges reagensek nagy hányada (ideértve az aminosavakat, szénhidrátokat és hidroxil-savakat) a természetben is megtalálható, még hozzá gyakran optikailag tiszta formában, ezért a kinyerésük többnyire olcsón és egyszerűen megoldható akár ipari méretekben is. Emellett ezek a kisméretű molekulák (ellentétben az igen veszélyes, például nehézfémeket tartalmazó vegyületekkel) általában nem toxikusak és környezetkímélők, ami lehetőséget teremt a kémiai kutatások kiterjesztésére az ipari és kutatási területeken is, a biológiában, a biokémiában és a farmakológiában [5]. Ezzel együtt viszont csökkenthetők azok a kényszerek, amelyeket az érzékeny fémorganikus vegyületek megkövetelnek - gondolva itt az inert kísérleti atmoszférára, a víz és oxigénmentes körülményekre, a rendkívül drága, nagytisztaságú vegyszerekre - ugyanis az organokatalizátorok jellemzően ellenállóbbak a levegőre és a vízre [2].

2.2. Az aszimmetrikus organokatalízis típusai

Az organokatalitikus rendszereket a katalizátor aktív centrumának kémiai viselkedése szerint Lewis-sav, Lewis-bázis, valamint Brønsted-sav és Brønsted-bázis kategóriákba sorolhatjuk [6,7]. Más megközelítésben a katalizátor-szubsztrát kapcsolat alapján beszélhetünk kovalens illetve nemkovalens katalízisről [8] (1. ábra).



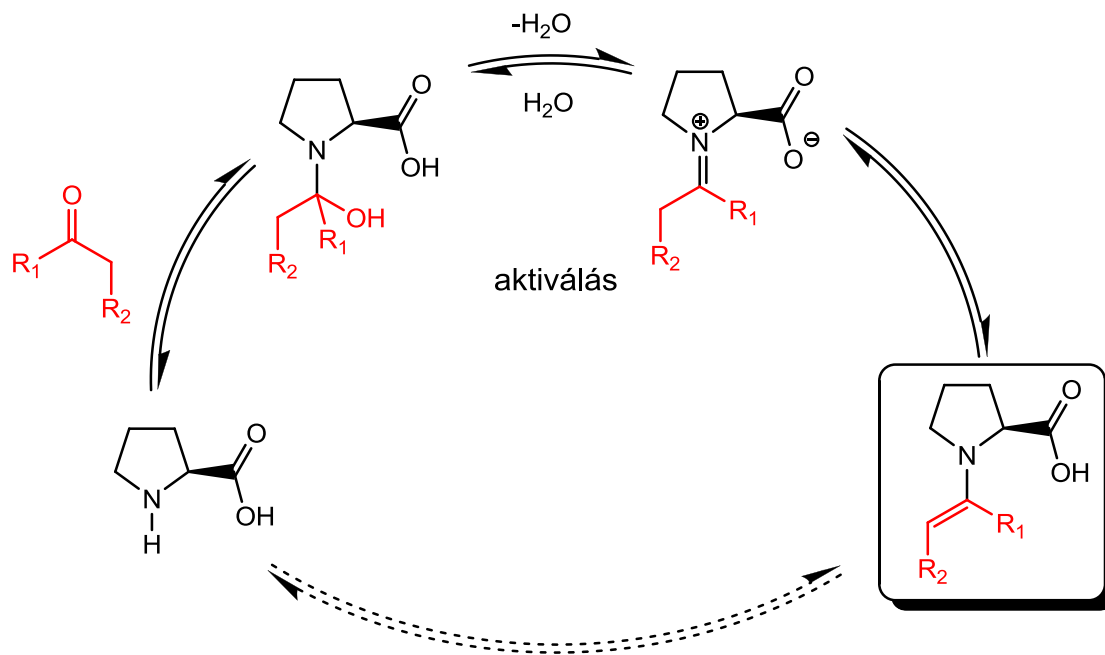
1. ábra A modern organokatalitikus reakciók osztályozása a katalizátor és a szubsztrát kapcsolata alapján [8]

2.2.1. Kovalens katalízis

Az ún. kovalens katalizátorok a szubsztrát molekulával kovalens kötést alakítanak ki, megváltoztatva annak elektronikus tulajdonságait, így a HOMO (*highest occupied molecule orbital* – legmagasabb betöltött molekulapálya) és LUMO (*lowest unoccupied molecule orbital* – legalacsonyabb betöltetlen molekulapálya) pályák energiáit is. A kovalens katalízisben kiemelkedő szerep jut az amin-katalízisnek, amelynek három fő irányvonala az énamin-katalízis, az imínium-katalízis

és a SOMO (*Singly Occupied Molecule Orbital* – egyszeresen betöltött molekulapálya) katalízis.

Énamin-katalízis során a karbonil-vegyület és a katalizátor között kondenzációs reakció játszódik le, és imínium-ion képződik. Az így kialakult intermedierben az α -pozícióban lévő proton savassága jelentősen magasabb, ennek következtében deprotonálódással énaminná alakul. Ekkor a HOMO energiája megnő a kiindulási vegyülethez képest, *HOMO-aktiválásról* beszélhetünk [9] (2. ábra).



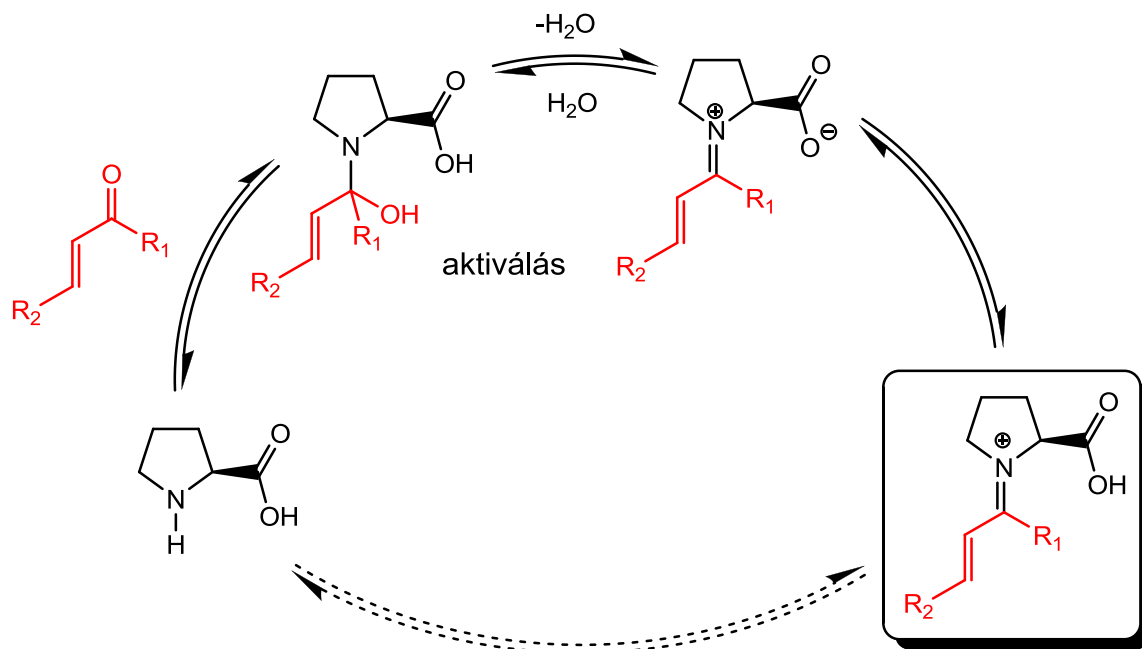
2. ábra Az énamin-típusú katalízis általános sémája a prolin példáján bemutatva

Barbas, Lerner és List acetone és 4-nitrobenzaldehyd reakcióját vizsgálták prolin katalizátor mellett, illetve tapasztalataikból kiindulva további karbonil-vegyületek α -helyzetű funkcionizálását végezték el [10].

A katalizátorok enantioszelektív viselkedésében a közeli oldalcsoport játszik kulcsfontosságú szerepet, amit a 2. ábrán látható prolin karboxilcsoportja képvisel. Ha az oldalcsoport nagy kiterjedéssel bír, akkor szterikusan befolyásolhatja az egyes támadási irányok valószínűségét [11], de emellett irányítás is megjelenhet, gyakran hidrogénkötéseken [12] keresztül. Az énamin-katalízis leggyakoribb alkalmazási területei az aldol keresztkapcsolás, az intramolekuláris α -alkiláció, Mannich-reakció, Michael-addíció, α -amináció [2].

Az *imínium-katalízis* során az α,β -telítetlen aldehidek a királis katalizátorral egyensúlyi reakcióban imínium-iont képeznek. Ennek során csökken a LUMO energiája, így a molekula hatékonyabban támadható nukleofil reagensekkel, *LUMO-*

aktiválásról beszélhetünk. Ebben az esetben is a nagy térigényű csoport sztérikus hatásához köthető az enantioszelektivitás. Az imínium-katalízis leggyakoribb alkalmazási területei a Diels-Alder addíciók, a Mukiyama-Michael reakciók és a Friedel-Crafts alkilezések [2] (3. ábra).



3. ábra Az imínium-típusú katalízis általános sémája a prolin példáján bemutatva

Az első imínium-katalízist egy királis imidazolidinon-származékkal végezték Diels-Alder reakcióban (MacMillan, 2000) [13].

2007-ben számoltak be a *SOMO-katalízisnek* keresztelt aktiválási módról (MacMillan [14]). A katalizátorként alkalmazott szekunder-amin a jelenlévő karbonil-vegyülettel az énamin-katalízis reakciósémájának megfelelően imínium-ion intermediert képzett, ami protonleadás során énaminná alakult. Ekkor enyhe oxidálószer segítségével eltávolították az énamin egyik HOMO-elektronját, így egy három π elektronnal rendelkező, reaktív gyök kationt kaptak, ami elősegítette számos különböző, gyengén nukleofil reagens α -helyzetű támadását. A SOMO-aktiválás kiválóan alkalmas többek között α -helyzetű alkilezés, arilezés, vinilezés, elősegítésére.

A kovalens organokatalitikus eljárások között sajátos halmazt képeznek a heterociklusos nukleofil karbének, foszfánok és tercier aminok, a Lewis-bázisos katalizátorok. Egyaránt alkalmasak telített és telítetlen aldehidek célzott aktiválására.

2.2.2. Nemkovalens katalízis

Az aszimmetrikus nemkovalens organokatalízisben elsősorban a hidrogénkötések, illetve a poláris atomcsoportotok elektrosztatikus irányítása befolyásolja a kémiai átalakítások enantioszelektivitását.

A *hidrogénkötések* azon tulajdonságát, hogy a katalizátor aktív centrumában képesek adott orientációba rendezni a szubsztrát molekulát már az 1980-as években felfedezték. Katalitikus irányelvvé azonban csak Jacobsen [15] 1998-as, illetve Corey [16] 1999-es, egymástól független publikációi után nőtt ki. Mindketten Strecker-reakcióban alkalmaztak Schiff-bázist tartalmazó hidrogénhíd-donor katalizátort iminek aktiválására [2]. A kialakuló hidrogénhidak irányító szerepük mellett pozitívan polarizálják a kapcsolódó elektrofil molekulát, így az hatékonyabban támadható nukleofil reagenssel [4].

Az aszimmetrikus *fázistranszfer-katalízis* központjában egy olyan királis ion áll, amely adduktot képezve a hidrofil fázisban oldott anionokkal, közvetítő szerepet tölt be a lipofil fázisban oldott szerves reagensek felé [17]. Királis fázistranszfer-katalízis segítségével sikeresen valósították meg aminosavak enantioszelektív szintézisét [18].

A savas hidrogént tartalmazó *Brønsted-sav katalizátorok* a szubsztrát molekula bázikus csoportjának protonálásával növelik annak elektrofil tulajdonságát. Elsősorban királis foszforsav-származékok képezik a vegyületek alapját, amelyek hidrogénkötések révén fejtik ki irányító hatásukat. Akiyama és munkatársai használtak organokatalízises átalakításban először királis foszforsav-származékot [19]. Meg kell jegyezni azonban, hogy a *Brønsted-sav*, illetve a hozzá igen hasonló *Brønsted-bázis katalízis* általában nem önállóan, hanem más típusú reakciókkal együtt jelentkezik.

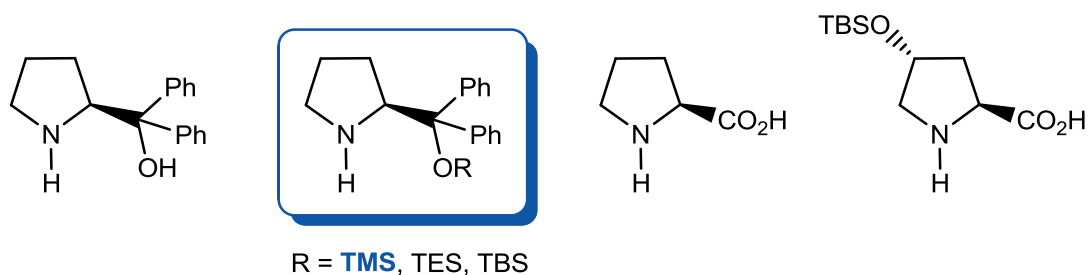
2.3. Difenilprolinol-trimetilszilil-éter katalizált Michael-addíció

Mivel a munkánk során prolinol-éter alapú organokatalízissel foglalkoztunk, ezért a következőkben részletesebben bemutatom ezt a katalizátorcsaládot, illetve az általuk elősegített Michael-addíciót.

A prolin alkalmas ligandum az átmenetifém-katalízisben, királis irányító heterogén hidrogénezésben, emellett az organokatalízis irodalmában is kitüntetett szerepet kap [20,21]. Ennek oka, hogy egyrészt olcsó és nagymennyiségben előállítható

mindkét optikai izomerjének tiszta formája, a funkciós-csoportjai alkalmassá teszik többféle típusú katalitikus folyamatban való részvételre.

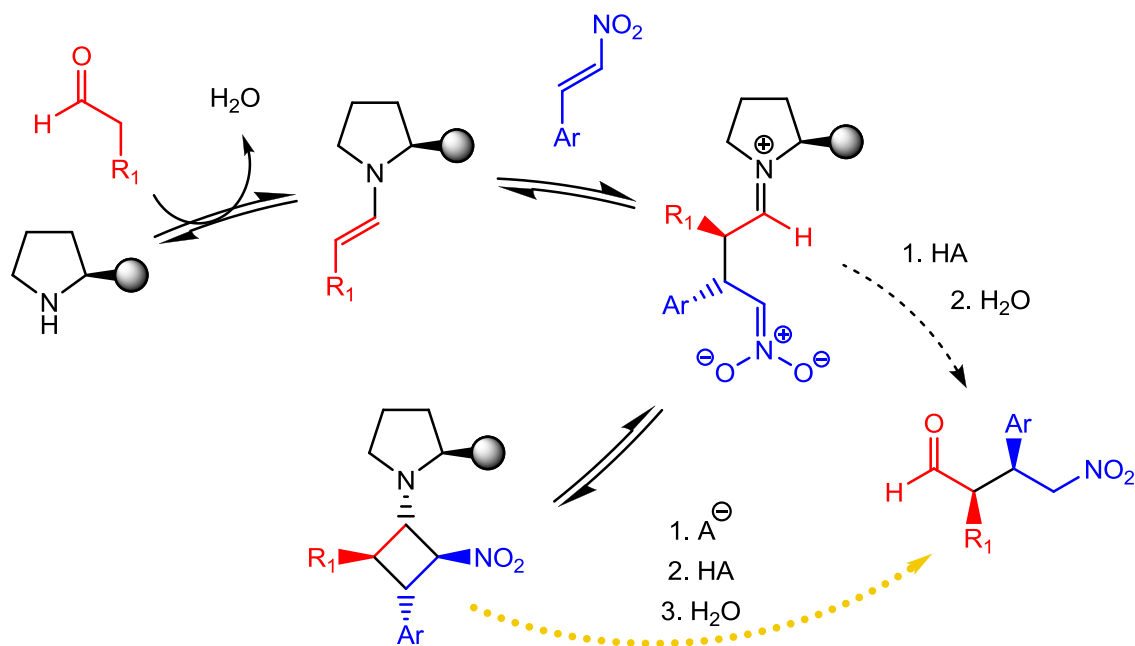
Miután világossá vált, hogy a prolin karboxil-csoportja az organokatalízisben igen hatékonyan képes hidrogénkötések kialakítására, a kutatók figyelme arra irányult, hogy milyen módon lehet a sztérikus irányítását tovább fokozni. 2005-ben Hayashi [22] és Jørgensen [23] egymástól függetlenül kimutatták, hogy nagyméretű, árnyékoló atomcsoportok beépítésével, például difenilprolinolként valóban megnövekedett enantioszelektivitás érhető el, miközben a reakcióidő is csökken (4. ábra).



4. ábra Hayashi és kutatócsoportja által vizsgált prolin- és prolinol származékok, kékkel jelölve a központi szerephez jutott formát [22]

A reakciósebesség növekedése a difenilprolinol lipofil oldószerekben való jobb oldhatóságának is tulajdonítható. A hidroxil-csoport szililezése emellett fokozza a katalizátor hatékonyságát mind a szelektivitás, mind a reakciósebesség terén. A szilil-csoport térigényének növelése a reaktivitás csökkenésével jár, így a n-propanal és nitrosztirol közötti, hexánban történő Michael-addícióban leghatékonyabbnak a trimetilszilil-csoport bizonyult (10 mol% kat., 0 °C, 5h, 85 %, 99 % ee). Hayashi és munkatársai arról is beszámoltak [22], hogy nitrosztirol mellett számos más alkil- és aril-szubsztituált nitroalkén, illetve n-propanal mellett más lineáris aldehidek is reakcióba vihetők egymással. Izobutanal esetén viszont szokatlanul hosszú reakcióidőt és alacsony szelektivitást tapasztaltak (20 mol% kat., 23 °C, 96h, 85 %, 68 % ee).

Az elmúlt években intenzív vizsgálat folyt az énamin-katalizált Michael-addíció mechanizmusának felderítésére. Ennek során kísérletek, mechanisztikus tanulmányok egész sora állt össze. A témában Seebach kutatócsoportja 2011-ben jelentetett meg egy összefoglaló jellegű cikket [24]. Elképzelésük szerint a királis katalizátor az aldehiddel savkatalizált kondenzációs egyensúlyi reakcióban énamint képez (5. ábra). A következő lépésben az énamin a nitrosztirollal C-C kapcsoláson keresztül ikerionos intermediert alkot.



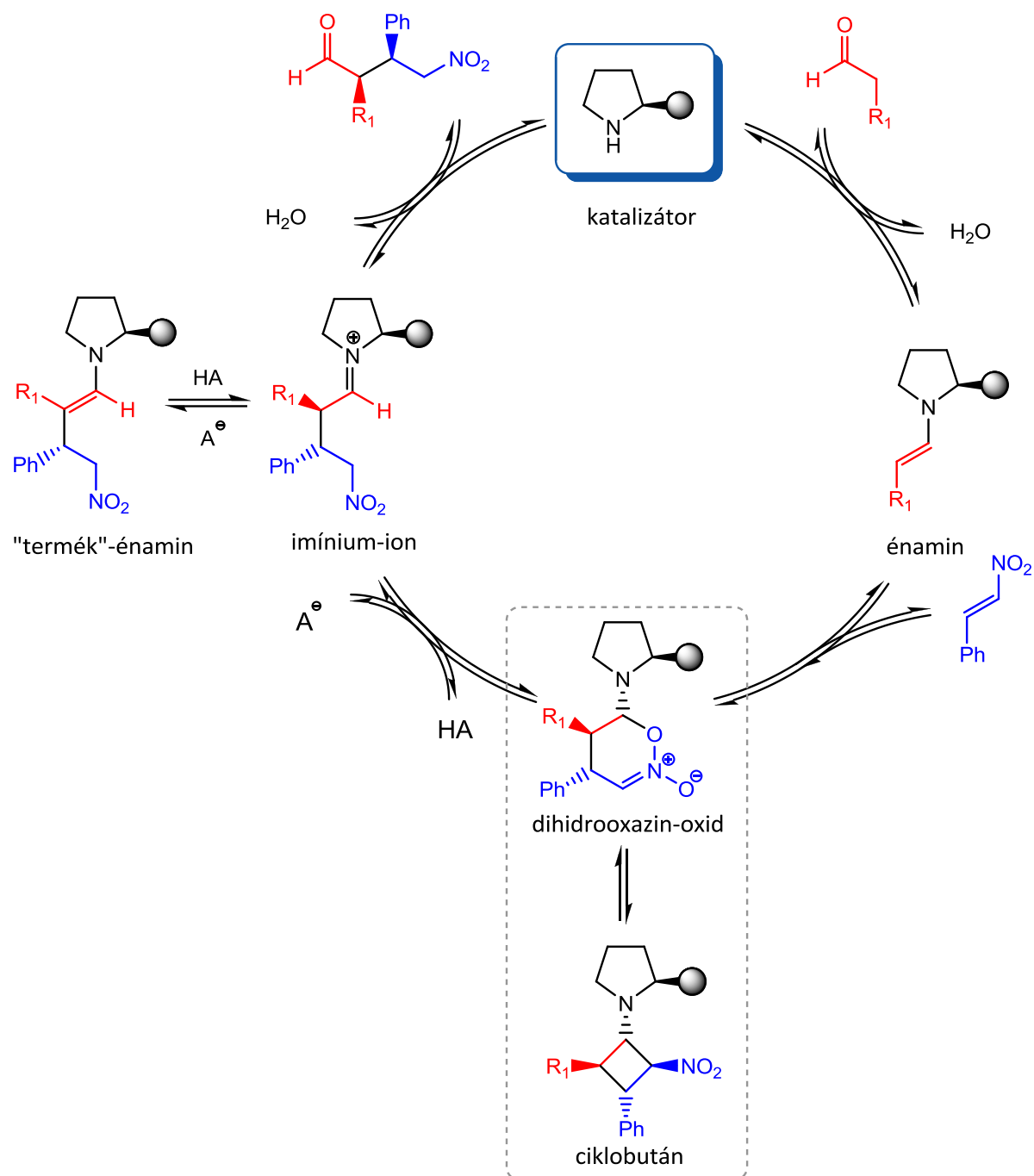
5. ábra Seebach és munkatársai által javasolt katalitikus mechanizmus részlete [24], kiegészítve a Blackmond és munkatársai által javasolt úttal (sárga szaggatott nyíl) [25]

A katalitikus ciklus további részében az ikerionban található nitronáts csoport melletti szénatomot az oldatba adagolt (az 5. ábrán HA-val jelölt) sav protonálja, végül hidrolízis után kapjuk meg a terméket és a katalizátort. A sav szerepével kapcsolatban arra a következtetésre jutottak, hogy a protonátadás valószínűsége a sav erősségének növelésével együtt nő, viszont ezzel együtt a katalizátor amin-csoportja is képes protonfelvételre, ami megakadályozza az énamin-képződést. Kísérleteikben kokatalizátorként a 4-nitrofenol bizonyult a legideálisabbnak. Molekulaszita jelenlétében, a sav elhagyásával sikerült azonosítani egy, az énaminnal és nitrosztirollal termikus egyensúlyban lévő köztterméket, amelyet négytagú gyűrűs részlete alapján ciklobután (CB) formaként nevez az irodalom. A CB forma különböző aldehidek és nitrosztirol származékok reakciójában is kimutatható volt.

Blackmond és munkatársai [25] kalorimetria, illetve *in situ* NMR vizsgálatokat végeztek. Az általuk megállapított, a nitrosztirolra és az aldehidre nézve nulladrendű kinetika megerősítette, hogy a katalitikus ciklus sebesség-meghatározó lépése mindkét szubsztrátmolekula addíciója után található, vagyis az intermedierek felhalmozódása, ún. *steady-state* katalízis jellemzi a folyamatot. Mivel víz hozzáadására nem változik jelentősen a reakcióidő, arra a következtetésre jutottak, hogy a katalitikus kört záró hidrolízis lépés szintén nem sebesség-meghatározó. Emellett felvetették egy alternatív útvonal lehetőségét [26], amelyben a korábbi feltételezésekkel ellentétben a ciklobután forma nem csupán „parazita” szerepet tölt be, hanem többlépéses savkatalizált

átrendeződés és hidrolízis után belőle keletkezne a termék. Ezen keresztül próbálták megmagyarázni az α -helyzetben szubsztituált aldehid csökkent reaktivitását.

Pápai és Pihko közös munkájukban kvantumkémiai számításokat és kinetikai vizsgálatokat végeztek [27]. Az elméleti kémiai modellek nem támasztották alá az ikerionos forma, mint stabil intermedier megjelenésének lehetőségét a potenciálisenergia-felületen. Ehelyett viszont igen stabilnak bizonyult a nitrosztírol [4+2] konjugált addíciójából származó ún. dihidrooxazin-oxid (OO) forma (6. ábra).

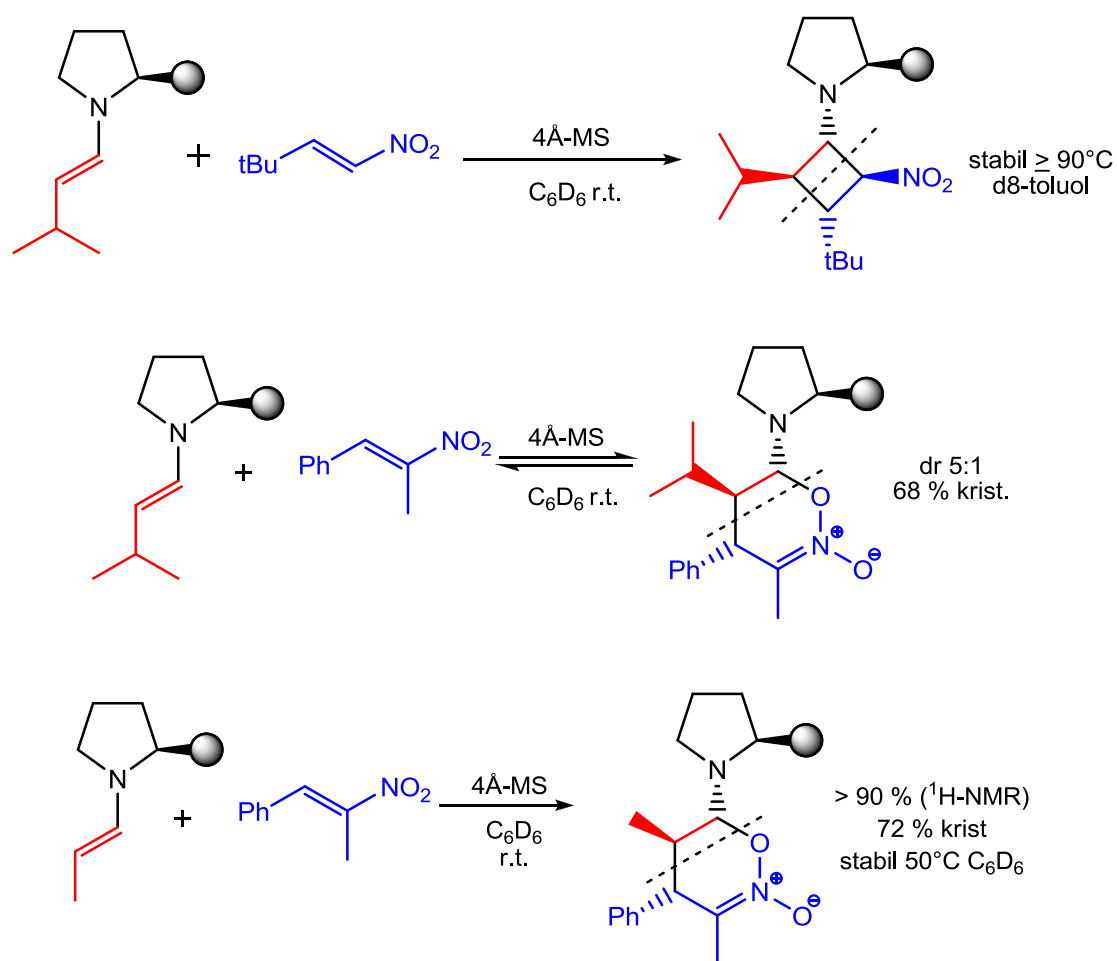


6. ábra A Seebach [24] által feltételezett mechanizmus, kiegészítve a Pápai és Pihko [27] által bemutatott egyensúlyi reakcióval az addícióval képződő OO és a CB forma között

A heterociklusos gyűrű a C-O kötés kialakulásakor először kád-, majd az ebben a konfigurációban termodinamikailag kedvezőbb félszék konformációt vesz fel. Kvantumkémiai számításokkal rávilágítottak, hogy az OO molekula egy lépésben képes a hattagú gyűrű átrendeződésével ciklobutánná alakulni. Továbbá számításaik szerint a termék képződésének sebességét nagymértékben befolyásolja az OO kialakulásának sebessége és a CB formához viszonyított stabilitása. Ennek oka, hogy a katalitikus folyamat következő lépésében a két intermedier közül az OO protonálása következik be.

Az OO specieszt sikeresen azonosították 2D-NMR (COSY, NOESY, HMQC) vizsgálatokkal [27]. Ennek során kimutatták, hogy a CB és OO forma stabilitását és relatív előfordulásukat erőteljesen befolyásolják a kapcsolódó ligandumok.

Seebach és kutatócsoportja 2012 nyarán számoltak be arról, hogy több esetben sikerült izolálni és Röntgen-diffrakciós vizsgálattal azonosítani a ciklikus intermedierek (OO vagy CB) valamelyikét [28]. A 3-metilbutanal nem reagált a 3,3-dimetil-1-nitrobut-1-énnel katalitikus körülmények között. Molekulaszita jelenlétében azonban sikerült a CB formát izolálni (7. ábra fent).



7. ábra Seebach [28] és kutatócsoportja által vizsgált reakciók és az izolált specieszek

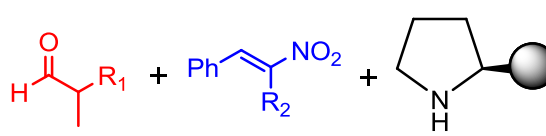
Az (E)-2-nitro-1-fenilprop-1-én igen lassan reagált 3-metilbutanallal. A katalizátorral képzett énamin és a nitroolefin reakciójában kimutatták és izolálták az 1,2-oxazin-N-oxid vegyületet (7. ábra középen). A (E)-2-nitro-1-fenilprop-1-én és propanal közötti Michael-addícióban a víz elvonása mellett nagy konverzióval sikerült az OO forma előállítása (7. ábra lent). Fontos megjegyezni, hogy az NMR spektrumok alaposabb vizsgálatát követően Blackmond és csoportja is megerősítették az OO köztitermék jelenlétét a propanal és a nitrosztírol közötti reakcióban [29].

A difenilprolinol-trimetilszilil-éter katalizált Michael-addíció vizsgálata kapcsán az organokatalitikus reakciók területén is szokatlanul nagyszámú és alapos kísérleti megfigyelések, kinetikai vizsgálatok és kvantumkémiai számítások egész sora gyűlt össze az utóbbi években [30,31]. Bár a hat- és négytagú gyűrűs intermedierek jelenlétét független elméleti és kísérleti tanulmányok is megerősítik, ezek feltételezett szerepe még nem bizonyított. A munkánk célja ezért ezen intermediereknek a katalitikus ciklusban betöltött szerepének elméleti vizsgálata.

3. Célkitűzések

A Pápai és kutatócsoportja által végzett kvantumkémiai számítások nemcsak megjósolták egy olyan molekula jelenlétét, amelyet a korábbi spektroszkópiai módszerek segítségével nem azonosítottak, de *in silico* vizsgálataik arra is rámutattak, hogy feltételezhetően milyen szerepet tölt be a katalitikus ciklusban [27]. Ebből kiindulva egy sor olyan laboratóriumi kísérletet sikerült megtervezni és végrehajtani, amelyek a mechanizmus teljes körű megértéséhez nagymértékben hozzájárultak.

A jelen munka célja, hogy korábban propanalra és nitrosztírolra felállított modellt kiterjesztve alaposabban megfigyeljük a protonálási folyamatot megelőző, a Michael-addíció következtében kialakult állapotot. Elsődleges feladatnak az intermedierek relatív stabilitásának és az egymásba való átalakulásukhoz szükséges aktiválási energiák meghatározását tűztük ki magunk elé, hogy meg tudjuk *magyarázni az aldehid α -helyzetű szubsztitúciójának hatását*. Ennek érdekében két egyszerű reakciót tanulmányoztunk, amelyek a propanal α -helyzetű metilezéséből kapott izobutanal és a nitrosztírol, illetve annak β -helyzetben metil-szubsztituált származéka között játszódnak le (8. ábra). Mindkét reakciónál toluol és kloroform oldatban is vizsgáltuk a folyamat szabadentalpia-profilját.



	R_1	R_2	oldószer
1.*	H	H	kloroform
2.	Me	H	kloroform
3.	Me	Me	kloroform
4.	Me	H	toluol
5.	Me	Me	toluol

8. ábra A célkitűzésben szereplő reakciók

* Pápai, Pihko [27]

A modellünkből származó eredményeket összevetettük a vizsgált vegyületekkel végrehajtott laboratóriumi kísérletek tapasztalataival.

A katalízist jellemző sztereoselektivitás vizsgálata folyamatban van. Jelen dolgozatban a legkedvezőbb, 6. ábrán jelölt konfigurációjú termék felé vezető utat mutatjuk be.

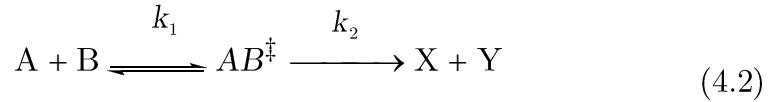
4. Alkalmazott elméletek és módszerek

4.1. Átmeneti állapot elmélet

Tekintsünk egy hipotetikus k reakciósebességi állandóval jellemezhető elemi reakciót, amelyben A és B kiindulási anyagokból X és Y termékek keletkeznek:



Az átmeneti állapot elmélet szerint az A és B egységek reakciója először egy, a reaktánsok és a termék közötti állapotot, aktivált komplexet eredményez. Átmeneti állapotról ($AB^\ddagger$) a folyamat két végpontját összekötő reakciókoordináta menti potenciális energia görbe maximumának elérésekor beszélünk. Mivel a feltételezésünk szerint $AB^\ddagger$ egyensúlyban van reakcióba lépő A-val és B-vel, az X koncentrációjával kifejezett sebesség felírható:



$$\frac{d[X]}{dt} = k_2 \cdot [AB^\ddagger] = k_1 k_2 \cdot [A][B] = k \cdot [A][B] \quad (4.3)$$

Ahol az $AB^\ddagger$ átmeneti állapot felől a kiindulási anyagok felé k_1 , a termékek felé k_2 a reakciósebességi állandó. Molekuláris szinten az átalakulás sebességét meghatározza az egyes komponensek kvantumállapota. Makroszkopikus szinten a reakciósebesség megadható az állapotokhoz tartozó mikroszkopikus sebességek Boltzmann-faktorral súlyozott összegével. Ezekből a feltevésekből kiindulva, statisztikus mechanikai módszerekkel levezethető, hogy a reakciósebességi együttható:

$$k = \frac{k_B T}{hc_0} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{k_B T}} \quad (4.4)$$

Ahol h a Planck-állandó, c_0 az egyensúlyi koncentráció, T a termodinamikai hőmérséklet, k_B a Boltzmann-állandó, $\Delta G^\ddagger$ pedig az átmeneti állapot eléréséhez szükséges szabadentalpia nagysága:

$$\Delta G^\ddagger = G(AB^\ddagger) - (G(A) + G(B)) \quad (4.5)$$

Eszerint tehát az elemi reakciók sebessége megbecsülhető a reaktánsok ($G(A)$, $G(B)$) és az átmeneti komplex szabadentalpiájának ($G(AB^\ddagger)$) különbségével, emellett eldönthető, hogy a párhuzamos reakcióutak közül melyik jut domináns szerephez [32].

4.2. Szabadentalpia számítása

A szabadentalpia hatékony kiszámításához több közelítést kell alkalmaznunk. A modell az ideális gáz – harmonikus oszcillátor – merev rotátor közelítésen alapszik, amelyben a molekulák nem hatnak kölcsön egymással, így gáz halmazállapotú rendszerek leírására megfelelő. Az oldatfázisú reakciók leírásához azonban szükségünk van egy korrekciós tagra, amellyel figyelembe vesszük a szolvatáció hatását [33,34].

Első lépésben tehát a Born-Oppenheimer közelítéssel értelmezett potenciálisenergia-felületen megkeressük a kitüntetett stacionárius pontokhoz és átmeneti állapotokhoz tartozó szerkezetek geometriáját, és meghatározzuk az elektronikus energiájukat (E). A normálkoordináták, rezgési frekvenciák és fő tehetetlenségi nyomatékok kiszámításával megbecsülhetjük a szabadentalpia hozzájárulást (G_{ENT}) és zéruspont energiakorrekciót (E_{ZP}), amelyet végül a kiválasztott oldószermodell segítségével korrigálhatunk (G_{SOLV}):

$$G = E + E_{\text{ZP}} + G_{\text{ENT}} + \Delta G_{\text{SOLV}} \quad (4.6)$$

A G_{ENT} tag az alábbi egyenlet segítségével írható fel:

$$G = H - TS \quad (4.7)$$

Ahol H és S a rendszer moláris entalpiáját és entrópiáját, T pedig a hőmérsékletét jelöli. A moláris entalpia és entrópia a statisztikus mechanikai definíciójuk értelmében az alábbi módon számíthatóak ki:

$$H = RT + RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \quad (4.8)$$

$$S = R + R \ln(q(V, T)) + RT \ln \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \quad (4.9)$$

Ahol R az egyetemes gázállandó, V a kitöltött térfogat, q pedig a molekuláris partíciós függvény. Ha feltételezzük, hogy a különböző (elektronikus, rezgési, forgási, transzlációs) módusokra jutó energiaértékek összegezhetőek, akkor a partíciós függvény felbontható e tagok külön-külön vett partíciós függvényeinek szorzatára:

$$q = q_{\text{el}} \cdot q_{\text{vib}} \cdot q_{\text{rot}} \cdot q_{\text{tr}} \quad (4.10)$$

Következmenyekenként H , S és G is felbontható összegalakban:

$$H = RT + H_{\text{el}} + H_{\text{vib}} + H_{\text{rot}} + H_{\text{tr}} \quad (4.11)$$

$$S = R + S_{\text{el}} + S_{\text{vib}} + S_{\text{rot}} + S_{\text{tr}} \quad (4.12)$$

$$G = G_{\text{el}} + G_{\text{vib}} + G_{\text{rot}} + G_{\text{tr}} \quad (4.13)$$

Ahol az egyes partíciós függvények az alábbi formulából származtathatóak:

$$q_i = \sum_{j=1}^{\infty} g_{ij} \cdot e^{-\frac{\epsilon_{ij}}{k_B T}} \quad (4.14)$$

Ahol g_{ij} jelöli az i -edik módushoz tartozó j -edik állapot degeneráltsági fokát, ϵ_{ij} pedig a hozzárendelt energiát. A G_{ENT} korrekciós tag meghatározásához tehát a módusok partíciós függvényeinek előállítása szükséges, amelyek részletesebb leírása a mellékletben olvasható.

4.2.1. Oldószereffektus – az SMD modell

A solvatáció hatását a Truhlar és Cramer nevéhez fűződő, 2009-ben bemutatott SMD (*Solvation Model Density*) kontinuum modellel [35] vettük figyelembe. A közelítés azon alapul, hogy az oldott részecske kölcsönhatásba lép az őt körülvevő, dielektromos tömbként közelített oldószer-molekulákkal (polarizálható kontinuum modell – PCM). Ennek során a részecske polarizálja a környezetét, amely visszahatva perturbálja a részecske elektronszerkezetét. Ennek megfelelően iteratív eljárason keresztül kapjuk meg a ΔG_{SOLV} korrekciós tag nagyságát. Az oldószermodellekben általában a pozíciótól független a polarizálhatóság mértéke, ami az erős, specifikus kölcsönhatások esetén számottevő hibát okoz. Truhlar és Cramer az SMD keretén belül három tagra bontja fel az oldószer hatását:

$$\Delta G_{\text{SOLV}} = \Delta G_{\text{ENP}} + \Delta G_{\text{CDS}} + \Delta G_{\text{C}} \quad (4.15)$$

Az ENP a szabadentalpia elektromos, nukleáris és polarizációs komponenseire utaló rövidítés. A nukleáris tag az oldószerrel körülvett molekula geometriájának torzulásából származik, ami gázfázisban végzett optimálás *single point* számítással végzett korrekciójakor kiesik. Az oldószer ebben az értelmezésben csupán relatív permittivitásával jelenik meg, ami egy skalárfüggvénnyel írható fel inhomogén, izotróp közegben. A közeg töltései nem, csupán az egységnyi térfogatra jutó töltéssűrűség (szabad töltéssűrűség – ρ_f) jelenik meg explicit módon.

A ΔG_{CDS} tag írja le a részecske és az első solvatációs szféra közötti rövidtávú kölcsönhatásokat. Nagysága arányos a részecske oldószer molekulák által elérhető felszínével (*solvent-accessible surface area* – SASA), az arányossági tényezőt az oldószer fizikai tulajdonságai határozzák meg.

A ΔG_{C} tag tartalmazza a gázfázisú és az oldatfázisú standard állapotok közötti koncentrációkülönbségből adódó szabadentalpia korrekciót.

4.3. Az elektronikus energia számítása

A relatív elektronikus-energia viszonyok hatékony megbecslése alapvető a reakciók mechanizmusainak vizsgálatában, ugyanis ez a tag adja a legnagyobb energia járulékot. Az alapállapotú rendszer leírására kvantumkémiai számításokat végeztünk. Az alkalmazott modellek jól megválasztott közelítések (relativisztikus effektusok elhagyása, elektronkorreláció közelítése, nem teljes bázison értelmezett hullámfüggvény) segítségével a reakciók szabadentalpia viszonyainak kvalitatívan helyes leírását teszik lehetővé.

Egy kvantummechanikai rendszer egyértelműen jellemezhető a hozzátartozó hullámfüggvénnyel, amely az őt alkotó részecskék három-három térbeli és egy-egy spin koordináta függvénye. A hullámfüggvényt a Born-Oppenheimer közelítés keretében időfüggetlen elektronikus Schrödinger-egyenlet megoldásaként kapjuk. A megoldások közül az alapállapotot, tehát a legalacsonyabb energiájú állapotot keressük. A sokelektronos hullámfüggvényt egyelektronos függvények szorzat alakjában paraméterezzük és variációs elven határozzuk meg (Hartree-Fock közelítés - HF). Az elektronok HF-on túli kölcsönhatását (ún. elektronkorreláció) variációs vagy perturbációs elven közelítjük.

Az elektronkorreláció variációs számításakor az alapállapotú hullámfüggvényt Slater-determinánsokon fejtjük sorba, ahol a sorfejtési együtthatókat variációs elven számítjuk. Emellett alkalmazhatunk perturbációs elven alapuló módszereket (pl.: MP-eljárások), ahol a korrelálatlan rendszeren végzett számításokból kiindulva annak hatását korrekciós tagok hozzáadásával vezethetjük be.

Emellett különálló halmazt képeznek a sűrűségfunkcionál elméleten (*Density Functional Theory* – DFT) alapuló eljárások.

4.3.1. Sűrűségfunkcionál elmélet

A megfelelő elméleti szint kiválasztásához mérlegelnünk kell, hogy a rendszerünk vizsgálatakor milyen típusú és mértékű hibát engedhetünk meg magunknak. A pontosság fokozása ugyanis számottevően növeli a számítások számítógépes infrastruktúra- és időigényét. Olyan eljárást kell tehát keresnünk, amellyel elég gyorsan jutunk a kísérletekkel jól egyező eredményekre. A legtöbb szerves kémiai és biológiai rendszer Hartree-Fock módszeren alapuló korreláció konzisztens leírása nem lehetséges. Erre kíván megoldást nyújtani a sűrűségfunkcionál elmélet használata.

A Hohenberg és Kohn által felállított elmélet két tételre épül. Az első tétel kimondja, hogy egy elektromos töltésekből (például elektronokból és atommagokból)

felépülő rendszer alapállapotához rendelhető energiáját egyértelműen meghatározza annak elektronsűrűsége. Ez könnyen belátható, ha figyelembe vesszük, hogy a Hamilton-operátoron alapuló egzakt leíráshoz elegendő a rendszert alkotó elektronokat és magokat jellemző három információ:

- az elektronok száma – megkapható az elektronsűrűség teljes téren vett integráljával
- az atommagok térbeli elhelyezkedése – megfelel az elektronsűrűség függvény maximumainak pozíciójával
- az atommagok töltése – kifejezhető ezen függvény magoknál vett deriváltjai segítségével.

Ennek ismeretében megalkotható az elektronsűrűség keresett fizikai tulajdonsághoz rendelt egyértelmű funkcionálja. A második tétel értelmében az elektronsűrűség variációs elv segítségével közelíthető. Eszerint az általunk megalkotott ρ_p próbasűrűségen értelmezett energia funkcionál alsó korlátja a ρ_0 egzakt, alapállapothoz rendelt sűrűséghez tartozó energia:

$$E[\rho_p] \geq E[\rho_0] \quad (4.16)$$

Az alapállapot Ψ hullámfüggvényéből a sűrűségfüggvény közvetlenül meghatározható annak kvantummechanikai definíciója alapján:

$$\rho(\mathbf{r}_1) = N \cdot \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} |\Psi(\mathbf{r}_1 \sigma_1, \mathbf{r}_2 \sigma_2, \mathbf{r}_3 \sigma_3, \dots, \mathbf{r}_N \sigma_N)|^2 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N d\sigma_1 \dots d\sigma_N \quad (4.17)$$

Ahol az első elektron $\rho(\mathbf{r}_1)$ hozzájárulását leíró képletben N az elektronok számát, $\mathbf{r}_i$ az i -edik elektron térkoordinátáját, σ_i pedig a spinkoordinátáját jelöli. A Kohn-Sham elmélet szerint azonban a leíráshoz kiindulhatunk egy hipotetikus, nem kölcsönható rendszerből is, amelyet később korrekciós tagokkal egészítünk ki. Ez alapján a DFT energia a következő tagokkal fejezhető ki:

$$E_{\text{DFT}}[\rho] = T_s[\rho] + E_{\text{ne}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{XC}}[\rho] \quad (4.18)$$

Ahol $T_s[\rho]$ a Slater-determinánssal meghatározott kinetikus energiát, E_{ne} a magok és elektronok közötti Coulomb-kölcsönhatást, J az elektronok közötti Coulomb-kölcsönhatási energiát jelöli, E_{XC} pedig az elektronok közötti kicserélődési és korrelációs energiát. Utóbbi becslésére a DFT módszerek megjelenése óta többféle eljárást is kifejlesztettek:

- A lokális sűrűség közelítést tartalmazó funkcionálok (*Local Density Approximation* – *LDA*) homogén elektrongázként írják le a lokális elektronsűrűséget. Mivel meglehetősen rosszul közelítik az abszolút energiák

különbségét, és nem megbízhatóak kötések, kölcsönhatások erősségének becslésére sem, nincs gyakorlati jelentőségük.

- A sűrűség gradiensének bevezetésével kapott GGA (*Generalized Gradient Approximation*) funkcionálok, illetve a kinetikus energia sűrűséget is magukba foglaló ún. *meta-GGA* funkcionálok megbízhatóbbak a kötési energiák becslésében, köszönhetően a hosszú távú kölcsönhatások hatékonyabb kezelésének.
- A *Hibrid-funkcionálok* (*hibrid-GGA*) egzakt Hartree-Fock kicserélődést használnak az E_{XC} tag meghatározására. Jellemző példája a kis szerves molekulák szerkezetvizsgálatára széles körűen alkalmazott B3LYP funkcionál.
- Érdemes megemlíteni az általánosított random-fázis (*Generalized Random Phase Approximation* – GRPA) módszerek csoportját, amelyek perturbációs módszerekkel veszik figyelembe a korreláció hatását, emiatt azonban nagy számolási igénnyel rendelkeznek, így ma még kevésbé elterjedt a rutinszerű alkalmazásuk.

4.3.2. A kontrahált báziskészletek

A kémiai rendszerek viselkedését a rá jellemző molekulapályákon keresztül igyekszünk megérteni, amelyek a Schrödinger-egyenlet megoldásaként előállíthatóak. Az analitikus megoldás keresése helyett azonban kézenfekvőbb lineáris algebrai módszerekkel, például sorfejtéssel keresztül jutni a megoldáshoz. Teljes bázist alkotó függvényrendszeren sorba fejtve egzakt megoldáshoz juthatunk, de ez végtelen számú paraméter optimálásával járna. A cél tehát a meghatározandó paraméterek számának redukálása a számunkra szükséges pontosság megtartásával. Erre kínálnak megoldást a különböző kvantumkémiai báziskészletek.

A bázisfüggvények két általánosan használt típusa a kvantumkémiaiában a Slater-típusú pályák (*Slater Type Orbitals* – STO) és a Gauss-típusú pályák (*Gaussian Type Orbitals* – GTO). A két leírás közül, azonos méretű bázisok esetén az atommagok pozíciójához illesztett Gauss-típusú pályák alkalmazása pontosság szempontjából kevésbé jobb eredményeket ad. Amiatt viszont, hogy a numerikus integrálások GTO esetén sokkal gyorsabban elvégezhetőek és így jóval nagyobb méretű bázisok is használhatóak, kompenzálja a függvényalakból eredő hibákat.

Egy rendszer adott bázison értelmezett energiáját döntő részben az atomtörzset leíró függvények befolyásolják, viszont a kémiai viselkedésüket főként a vegyértékelektronok határozzák meg. Mivel a belső pályák és így a bázisfüggvények koefficiensei a kémiai változások hatására is alig módosulnak, ezért érdemes megfontolni ezek összevonását, így egyszerűsítve a számításokat. A primitív Gauss-

típusú függvények (PGTO) összevonásával kaphatóak a kontrahált Gauss-típusú függvények (CGTO).

A sűrűségfunkcionál-elven alapuló eljárások gyakran Pople-típusú báziskészleteket használnak, amelyekben a PGTO koefficiensei a Slater-függvényekre illesztve vannak egymáshoz képest rögzítve. Egy általános, „**k-nlmG**” jelölésű báziskészletben az egyes atomok hozzájárulása:

- **k** darab PGTO-val leírt belső atompálya
- a kötőjel után írt két szám (**nl**) esetén két, a három szám (**nlm**) esetén három CGTO készlettel felírt vegyérték pálya
- az egyes CGTO elemekben **n**, **l** és **m** darab PGTO

A Gauss-függvények túlságosan gyors lecsengése még jobban kompenzálható lassú lecsengésű, diffúz függvények hozzáadásával. Ezek igen hatékonyan képesek javítani a hosszútávú, például diszperziós kölcsönhatások leírását. A bázis kiterjesztése:

- + jelöléssel egy s- és egy p-típusú diffúz függvénnyel a nehéz atomokon
- ++ jelöléssel emellett egy s-típusú diffúz függvénnyel a hidrogén-atomokon is

Ugyancsak előnyös a különböző polarizációs függvények alkalmazása, amelyek magasabb mellék-kvantumszámú pályák figyelembe vételét jelenti. Nehézatomok esetén ez d- vagy f-típusú, hidrogének esetén p- vagy d-típusú pályákat jelent.

A 6-311G(d,p) bázis jelentése tehát:

- 6 primitív függvény a törzselektronokra
- 3 készlet, egyenként 3, 1 és 1 darab Gauss-függvényből összeállított vegyérték CTGO
- 1 d-típusú polarizációs függvény a nehéz atomokra, 1 p-típusú polarizációs függvény a hidrogénekre

A 6-311++G(3df,3pd) bázis ezen felül tartalmaz:

- nehézatomokra vett s- és p-típusú, illetve hidrogénekre vett s-típusú diffúz függvényeket
- nehézatomokra vett 3 készlet d- és 1 f-típusú, illetve hidrogénekre vett 3 készlet p- és 1 d-típusú polarizációs függvényt

4.4. MCMM/LMCS konformációs analízis

Kémiai reakciók termodinamikai leírását megnehezíti, hogy a potenciálisenergia-felületen - különösen sokatomos rendszerek esetén – több, eltérő stabilitással jellemezhető lokális minimum is megjelenik. Ez rendkívül bonyolulttá teszi a hiperfelület feltérképezését, amelyhez tehát szükség van egy adekvát, globális keresési eljárásra. Konformációs analíziskor egy általános algoritmusnak megfelelően járunk el a hiperfelület lokális minimumainak feltérképezése érdekében. A rendszer kiindulási geometriáját megváltoztatjuk a definiált koordináták szerint. Ezután geometria-optimalizálással minimalizáljuk az energiáját. Megvizsgáljuk, hogy a strukturális és energetikai megkötéseknek ellentmond-e az aktuális állapot, illetve hogy korábban megtaláltuk-e már. Ha nem, akkor eltávolítjuk.

Ebben igen hatékonyak bizonyultak a sztochasztikus keresési eljárások alapuló eljárások, amelyeket *Monte Carlo Multiple Minimum* (MCMM) eljárásoknak [36,37] hívnak. A geometriai változtatások véletlenszerűen történnek a felírt torziós szögek mentén, amelyek száma nem korlátozott, de nagyfokú skálázódás miatt 10-15 szabadsági fok felett a számolási igény ugrásszerűen megnő. Előnye, hogy alkalmazásával különösen jó eredmény érhető el a hiperfelületen közel és távol elhelyezkedő minimumok megkeresésében is.

Nagy kiterjedésű, vagy akár eltérő szerkezetű rendszerek automatizált analízise során a paraméterek manuális kiválasztása nem előnyös. Ebben segít az ún. *Low-Mode Conformational Search* (LMCS) módszer [38]. A Kolossváry és Guida által leírt módszer a kezdeti, optimált geometrián végez rezgési analízist, amelyben az alacsony frekvenciájú rezgésekhez tartozó sajátvektorok egyikét eltávolítjuk, majd e mentén meghatározott lépésközzel módosítjuk a szerkezetet. Ha eközben megközelítőleg kvadratikusan leírható potenciális energia gátat találunk, akkor a túloldalán elhelyezkedő geometriát vizsgáljuk tovább. Hátránya viszont, hogy erősen lokális.

A két módszer kombinálása (MCMM/LMCS) egyesíti a kettő előnyeit. Ennek segítségével automatizálhatóan végezhető konformációs analízis többféle atomcsoponton, mindenféle előzetes torziós szög vagy gyűrű kijelölése nélkül [39].

5. Az elméleti szint kiválasztása

A vizsgált szerves kémiai rendszerek leírásához olyan módszert igyekeztünk kijelölni, mely megbízható termokémiai adatokat szolgáltat és emellett hatékonyan képes kezelni a másodrendű kötőerők hatását. A választásunk a Chai és Head-Gordon által kifejlesztett ω B97X-D funkcionálra [40,41] esett.

A szemi-lokális gradiens-korrigált sűrűségfunkcionálok a molekuláris rendszerek aszimptotikus jellegű tartományain és a disszociációs folyamatokban jelentős hibával járulnak az eredményekhez. Jó példa erre a fent említett B3LYP funkcionál is. Az utóbbi azonban kvalitatív módon kiküszöbölhető a részben Hartree-Fock kicserélődésen alapuló hosszú távú elektron-elektron kölcsönhatások bevezetésével (*Longrange Corrected* – LC). Az ω B97X funkcionál esetén a 4.30 egyenlet E_{XC} tagja az alábbi módon írható fel:

$$E_{XC}^{\omega B97X} = E_X^{LR-HF} + c_X E_X^{SR-HF} + E_X^{SR-B97} + E_C^{B97} \quad (5.1)$$

Ahol E_X^{LR-HF} a hosszútávon (aszimptotikusan lecsengő sűrűségű tartományon) értelmezett HF kicserélődést, E_C^{B97} a B97 módszer szerinti korrelációt, E_X^{SR-HF} és E_X^{SR-B97} a rövidtávon HF és B97 módszerek szerint értelmezett kicserélődést magukba foglaló funkcionálok. Utóbbi kettő összegénél a c_X optimált súlyfaktorként értelmezhető. A hosszú- (LR) és rövidtávú (SR) tartományok kiterjedését az 5.1 képlet első három tagjában megjelenő, optimált ω paraméter írja le. A funkcionál továbbfejleszthető egy olyan E_{disp} empirikus taggal, amely ezen felül javítja a diszperziós kölcsönhatások leírását:

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (5.2)$$

$$E_{disp} = - \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{c_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \quad (5.3)$$

Ahol c_6^{ij} a kísérleti eredményekre optimált diszperziós koefficiens az i és a j atom között, R_{ij} a két atom távolsága. A tag lecsengését az f_{damp} csillapító függvény kezeli.

Az ω B97X-D olyan DFT-D (sűrűségfunkcionál elmélet empirikus diszperzió korrekcióval) módszer, amellyel a nemkovalens rendszerek leírásában jobb eredmények érhetőek el, miközben a kovalens modellek esetén minden esetben megbízhatóbbnak bizonyult. A funkcionál ezért kiválóan alkalmas termokémiai számítások végzésére, illetve nemkovalens kölcsönhatások természetének jellemzésére. A módszer kifejlesztői a funkcionál szemiempirikus paramétereit a 6-311++G(3df,3pd) bázisra határozták meg, ezért a továbbiakban az elektronikus

energia kiszámítását ezen a szinten igyekeztünk elvégezni. A számítások elvégzése ezen a szinten meglehetősen időigényes, ezért a geometriai optimálást, a vibrációs és szolvatációs korrekciót kisebb bázison (6-311G(d,p)) végeztük.

Egy 2011-ben bemutatott összehasonlító tanulmányban (Goerigk, Grimme [42]) a funkcionál meglehetősen pontosnak és megbízhatónak bizonyult más módszerekkel szemben, különösen az elemzésünkhöz lényeges fizikai és kémiai jellemzők meghatározásában. Az elektronikus energia meghatározásának hibája kb. 2,5 kcal/mol, azonban a harmonikus oszcillátorokon alapuló rezgési analízis, illetve a PCM oldószermodell elhanyagolásai miatt 3-5 kcal/mol pontossággal becsülhetjük a szabadentalpia értékeket. Fontos megjegyezni, hogy szisztematikus hibákról beszélhetünk, amelyek a relatív szabadentalpia-viszonyok meghatározásakor kompenzálják egymást. A következtetéseinket a teljes munkánk során ennek figyelembe vételével vontuk le.

A számunkra szükséges szerkezetek és szabadentalpiák meghatározásához a vizsgált elemi reakciók kiindulási anyagain és termékein egy több lépésből álló protokollt alkalmaztunk, amelyhez a *Maestro* programcsomag 9.1-es verziójába épített *MacroModel* szoftvert [43] és a *Gaussian09* programcsomagot [44] használtuk:

1. MCMM/LMCS konformáció-analízis, OPLS_2005 erőterrel [45] gázfázisban, a legalacsonyabb állapotú struktúrák közül a néhány legstabilabbat vizsgáltuk. Átmeneti állapotok szerkezet-felderítésekor az analízis előtt a kiválasztott reakciókoordináta mentén rögzítettük a geometriákat.
2. szerkezetoptimálás, ω B97X-D/6-311G(d,p) szint, gázfázis $\rightarrow E_0$
3. rezgési analízis ω B97X-D/6-311G(d,p) szinten, gázfázisban, termokémiai adatok számítása $\rightarrow G_0$
4. single point számítás, ω B97X-D/6-311G(d,p) szint, SMD oldószermodell $\rightarrow G_{sol}$
5. single point számítás ω B97X-D/6-311++G(3df,3pd) szint, gázfázis $\rightarrow E'_0$

Az ω B97X-D/6-311G(d,p) szintű szabadentalpia és elektronikus energia különbségével megbecsülhető a szabadentalpia-korrekció nagysága:

$$\Delta G_{corr} = G_0 - E_0 \quad (5.4)$$

Az ω B97X-D/6-311G(d,p) szintű, oldatfázisú és gázfázisú elektronikus energia különbségével becsülhető a szolvatációs korrekció nagysága:

$$\Delta G_{sol} = G_{sol} - E_0 \quad (5.5)$$

Az így kapott eredmények felhasználásával közelíthető az ω B97X-D/6-311++G(3df,3pd) szintű oldószerkorrigált szabadentalpia nagysága:

$$G' = E' + (G_0 - E_0) + (G_{sol} - E_0) \quad (5.6)$$

Minden egyes számolásban *ultrafine grid* (a numerikus integrálásokban 99 radiális héj és héjanként 590 anguláris pont) használatával biztosítottuk a numerikus integrálások pontosságát. A *Gaussian09* programmal végzett gázfázisú kvantummechanikai számításokban 1 atm nyomású rendszereket vizsgálunk. Az oldatokban azonban 1 mol/L-es a vizsgált anyag koncentrációja, amely 24,465 atm nyomásnak megfelelő részecskesűrűségnek felel meg, vagyis a fent leírt eljárás eredményét az ebből eredő hatásokkal korrigálni kell. A statisztikus termodinamika összefüggéseit felhasználva kiszámítható, hogy a korrekció:

$$\Delta G_{conc} = RT \ln(24,465) \quad (5.7)$$

Ennek nagysága hozzávetőleg 1,89 kcal/mol, amely minden jelenlévő komponens szabadentalpiáját ugyanakkora mértékben módosítja, vagyis olyan elemi lépésekben érezteti hatását, amelyben a reaktánsok és a termékek száma különböző. Az egyes komponensek szabadentalpia értékei tehát megkaphatóak az (5.8) formula segítségével.

$$G = E' + (G_0 - E_0) + (G_{sol} - E_0) + \Delta G_{conc} \quad (5.8)$$

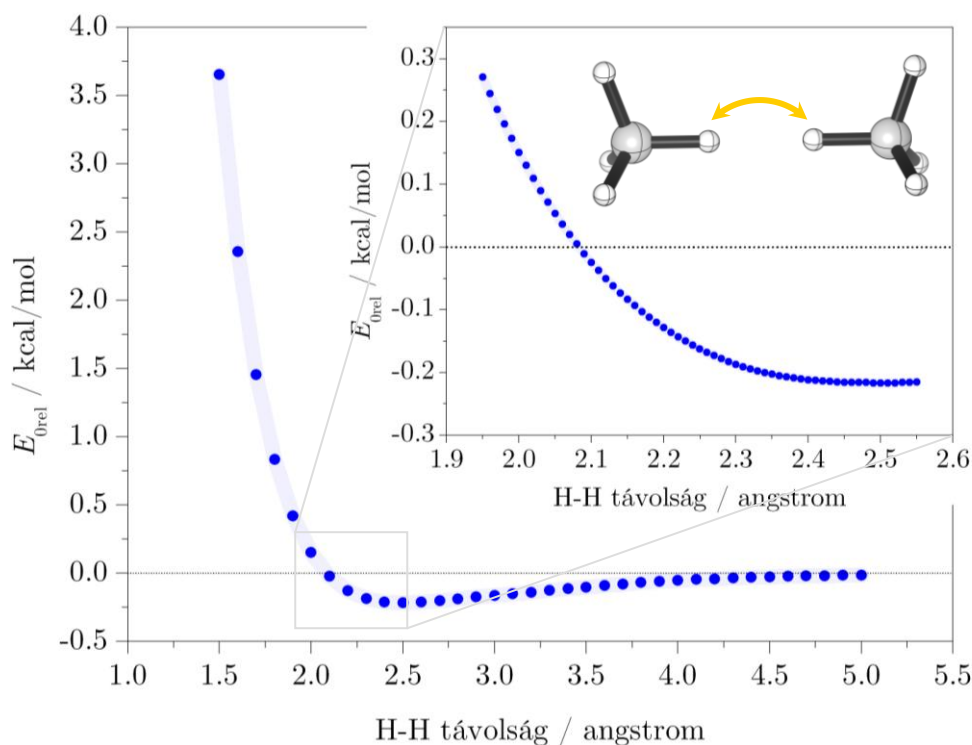
Ahol az SMD ΔG_C tagját helyettesítjük az általunk számolt ΔG_{CONC} korrekcióval. A több komponenst, például az aldehidet, a nitrosztírolt és a katalizátort tartalmazó oldatra vonatkozó szabadentalpia értéket a szeparált rendszerek szabadentalpiájának összegeként számítottuk ki.

6. Számítási eredmények és következtetések

6.1. Az alkil-alkil kölcsönhatások becslése

A 3. fejezetben is említettem, hogy az aldehid α -helyzetű metilezésének hatását akartuk megérteni, amiben különösen nagy hangsúlyt kapnak az alkil-alkil kölcsönhatások. Ezért mielőtt bármilyen szerkezeti elemzést végeztünk volna, igyekeztünk megbecsülni, hogy két metil-csoport kölcsönhatása milyen tartományban tekinthető taszítónak, vagy kedvező, diszperziós jellegűnek. Ezért első lépésben két metánmolekulát közelítettünk egymáshoz, úgy, hogy a 9. ábrán látható hidrogének távolsága 5,00 Å-ról 0,1 Å lépésekkel csökkent.

A közöttük fellépő kölcsönhatás becsléséhez minden lépésben single point elektronikus energiát számoltunk ω B97X-D funkcionállal 6-311G(d,p) bázison (csakúgy, mint a szerkezetoptimalálásnál), amelyeket a végtelen távolságban lévő molekulák ugyanezen a szinten kapott elektronikus energiájához viszonyítottunk. Az így kapott energia-távolság összefüggést a 9. ábrán látható grafikon szemlélteti:



9. ábra Két metán közelítésekor végzett single point számítások eredménye a használt ω B97X-D funkcionállal az optimalás 6-311G(d,p) szintjén

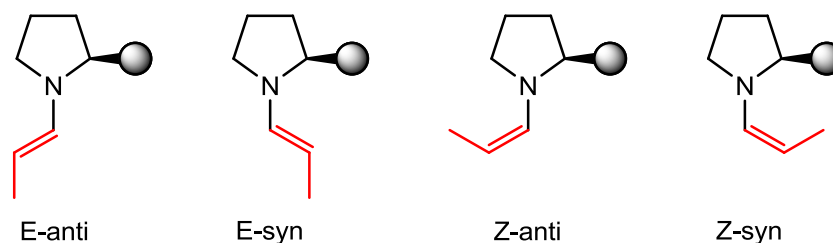
Látható, hogy 2,5 Å távolságban a legkedvezőbb a molekulák elhelyezkedése. Tovább közelítve a távolság csökkenésével együtt közel exponenciálisan növekszik a relatív elektronikus energia értéke. A vizsgálatot 6-311++G(3df,3pd) bázison is elvégeztük, mivel az ezen értelmezett elektronikus energia határozza meg leginkább a modellünkben a stabilitást. Azonban a legkedvezőbb távolság ebben az esetben is 2,5 Å, és a relatív elektronikus energia eltérése megközelítőleg 0,1 kcal/mol nagyságrendű. Az ezt bemutató grafikon a melléklet M1. ábráján látható.

6.2. Az énamin szerkezetének vizsgálata

Az OPLS_2005 erőterén alapuló előzetes vizsgálat eredményeit kellő körültekintéssel kell kezelni, mert bár a potenciálisenergia-felület minimumainak megkeresésben megbízható, a termokémiai adatok, és így a különböző felépítések stabilitási sorrendjének meghatározásában is jelentős hibával terhelt. Ezért szükség van egy olyan szempontsor felállítására, amely segítségével a számunkra nem megfelelő struktúrák könnyebben kizárhatóak. A következőkben az énamin pirrolidin-gyűrűjének, nagy térigényű csoportjának és az aldehidből származó oldalláncának ideális orientációjáról akartunk képet kapni. Utóbbinál a propanal-énamin szerkezetének vizsgálatából indultunk ki.

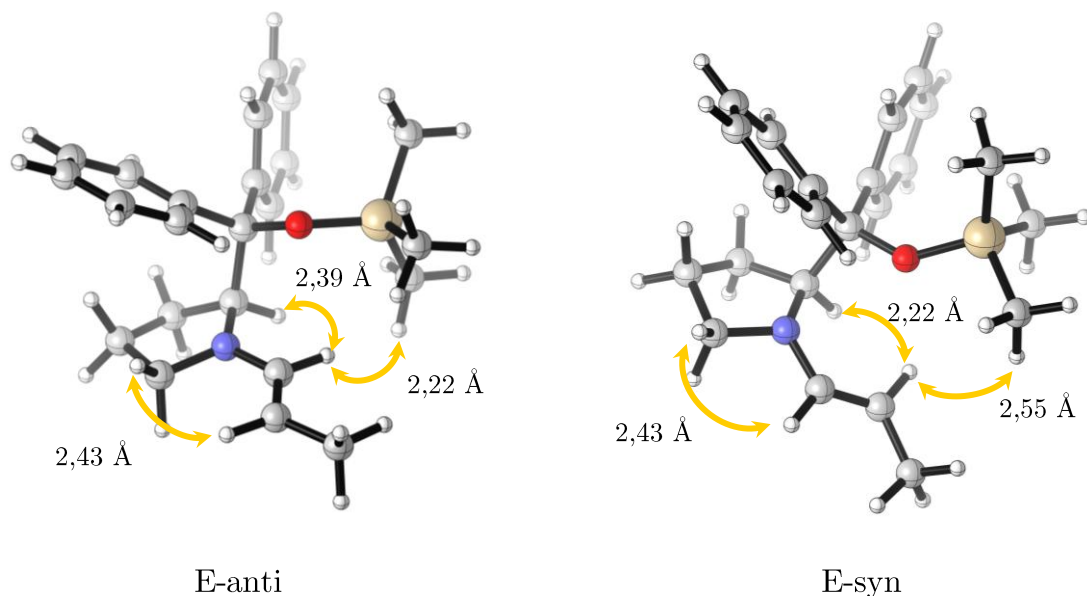
6.2.1. Az alifás csoport orientációjának vizsgálata

Ahhoz, hogy megértsük az aldehid α -helyzetű metilezésének hatását, érdemes a propanal és a katalizátor egyensúlyi kondenzációs reakciójában keletkező „klasszikus” énamint megfigyelni. A C=C kettős kötés (E vagy Z izomer) és a C-N kötés körüli orientációja szempontjából („syn” vagy „anti” pozíció) négy különböző változata különböztethető meg (10. ábra) [46].

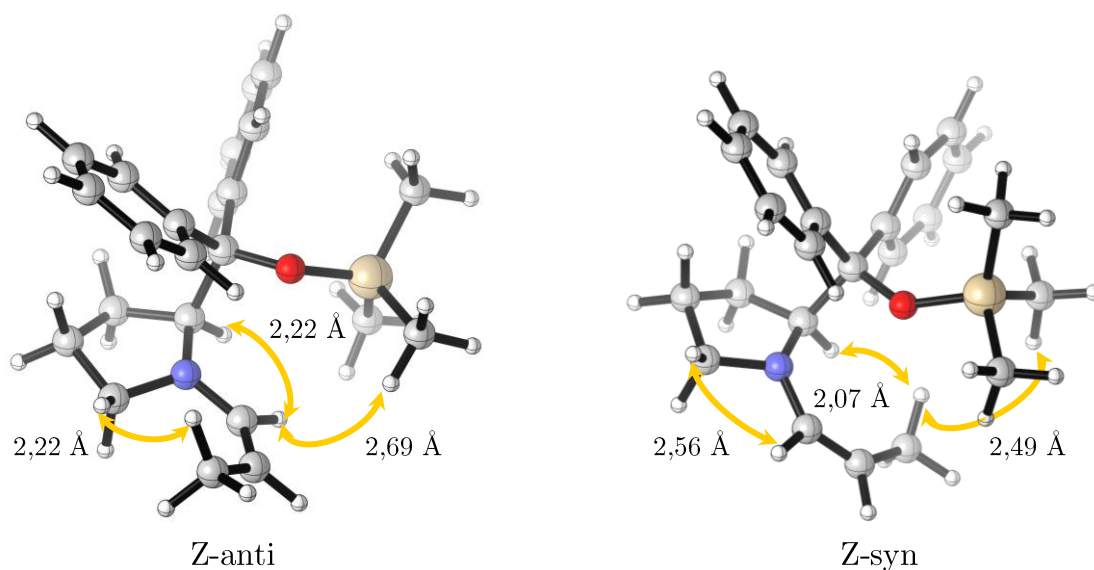


10. ábra A propanalból származó énamin négyféle konformációja [46]

Az egyes molekulák relatív stabilitása megbecsülhető a hozzájuk tartozó, toluolban és kloroformban kapott relatív szabadentalpiák összehasonlításával (11. és 12. ábra).



11. ábra A propanalból származó énamin E-anti és E-syn geometriája optimálás után



12. ábra A propanalból származó énamin Z-anti és Z-syn geometriája optimálás után

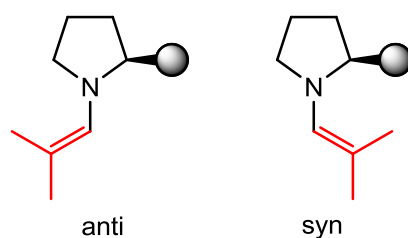
Az egyes szerkezetekhez tartozó, E-anti orientációhoz viszonyított, (5.8 egyenlet alapján számított) szabadentalpia értékek kcal/mol egységben az 1. táblázatban találhatóak.

Geom.	$G(\text{toluol})$ / kcal/mol	$G(\text{kloroform})$ / kcal/mol
E-anti	0,00	0,00
E-syn	1,99	2,04
Z-anti	2,71	2,78
Z-syn	6,35	6,42

1. táblázat Az egyes énamin szerkezetekhez tartozó, E-anti orientációhoz viszonyított (5.8 egyenlet alapján számított) szabadentalpia értékek kcal/mol egységben

A számítások alapján toluolban és kloroformban is az E-anti geometria bizonyult a legstabilabbnak, összhangban a Sunoj és Shinisha által végzett megfigyelésekkel [46]. A 11. és 12. ábrán jelölt, angström egységben mért távolságokat figyelembe véve megállapítható, hogy az énamin pirrolidin-gyűrűjéhez és a nitrogénhez kötődő alifás láncokhoz tartozó hidrogének között destabilizáló hatású sztérikus kölcsönhatások lépnek fel (*vide supra* 5.2 fejezet). Az E-anti geometria esetén mérhető 2,39 Å és 2,43 Å $\text{H}\cdots\text{H}$ távolságok E-syn konformációban 2,22 Å és 2,43 Å értéket vesznek fel. Z-anti pozícióban mindkét távolság lecsökken 2,22 Å-re. Z-syn helyzetet felvéve a taszító ág exponenciális jellegű felfutása miatt a 2,56 Å távolságból adódó energiacsökkenés nem tudja kompenzálni az igen rövid, egymástól 2,07 Å-re elhelyezkedő hidrogének taszítását.

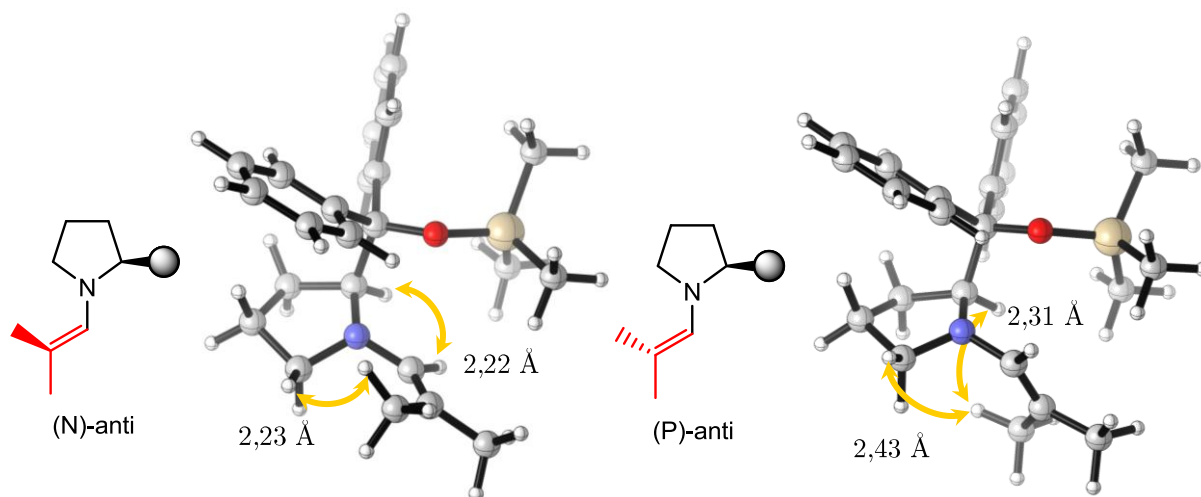
Az izobutanalból származtatott, énamin esetén az α -szénatomhoz két metil-csoport kapcsolódik, vagyis a kettős kötés körüli rotáció alapján megkülönböztetett E és Z térállások ekvivalensek lesznek, így két geometria írható fel (13. ábra).



13. ábra Az izobutanalból képzett énamin anti és syn térállásai

A fent leírt kölcsönhatásokat figyelembe véve a syn szerkezet energetikailag kedvezőtlen, ezért a továbbiakban az anti pozícióból kiindulva folytattuk a vizsgálatainkat. Az bebizonyosodott, hogy a propanalból származó énamin Z-anti konformációjában az α -helyzetű metil-csoport és a pirrolidin-gyűrű nitrogén melletti metilén hidrogénjei igen feszített térállásba kényszerülnek. Ekkor feltételezhető, hogy

az alifás lánc N-C kötése körüli torziójával kialakulhat olyan szerkezet, amelyben ez a feszültség valamennyire enyhül. A szerkezetoptimalás előtt az N-C kötés körül pozitív (P) illetve negatív (N) irányba forgattuk el manuálisan az alifás láncot, majd ezekből a pozíciókból indítottunk szerkezetoptimalást. Az optimalt szerkezetek a 14. ábrán láthatóak.

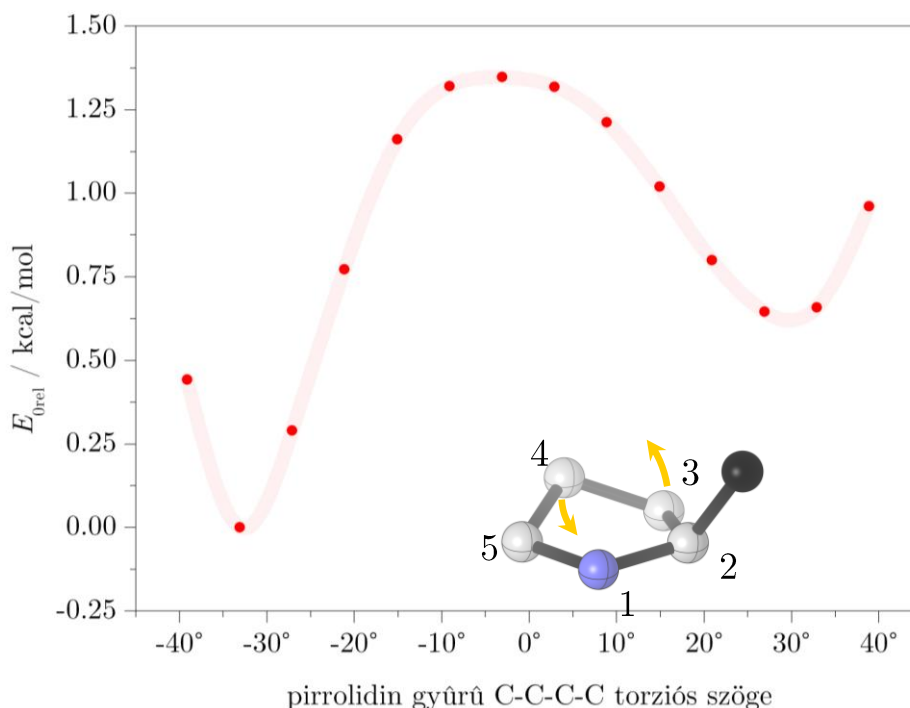


14. ábra Az izobutanol anti térállásához tartozó pozitív (P) és negatív (N) irányba torzított orientáció optimalt geometriái - a szerkezeti képleteken vastag, illetve szaggatott vonallal jelölve a pirrolidin gyűrűvel kölcsönható metil-csoport térállását

A (P)-anti, vagyis az N-C kovalens kötés körül pozitív torziós szöggel elforgatott helyzetben a molekula ω B97X-D/6-311G(d,p) szinten kapott elektronikus energiája mintegy 3,1 kcal/mol-lal magasabb, köszönhetően a kettőskötés kedvezőtlen térállásának. Az egyensúlyi állások közötti átalakulás gátja közelítőleg 3,7 kcal/mol. Eszerint, bár a reakció során az (N)-anti struktúra dominál, a sztereoselektivitás jövőbeni leírásakor nem szabad megfedkezni a mellette jelenlévő (P)-anti specieszről sem.

6.2.2. A pirrolidin-gyűrű konformációs vizsgálata

A katalitikus centrumot is tartalmazó pirrolidin-gyűrű a szerkezetoptimalás során boríték konformációt vesz fel. Az 1,2,3 és 5 atomokhoz képest a 4-es szénatom a nagy térigényű csoport felé torzul. Ekkor érvényesül ugyanis a pirrolidin gyűrű 4-es szénatomjának hidrogénje és a közeli benzolgyűrű közötti kedvező CH- π kölcsönhatás (11. és 12. ábra szerkezeteiben).

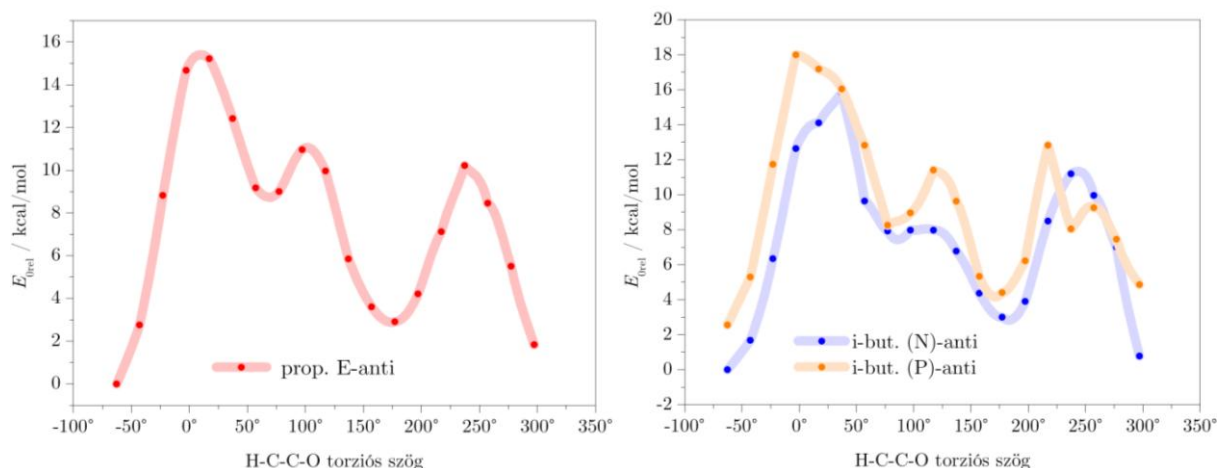


15. ábra A pirrolidin-gyűrű ω B97X-D/6-311G(d,p) szinten történt konformációs vizsgálatát bemutató grafikon

A 2-3-4-5 szénatomok pozíciójával definiált torziós szöget változtattuk -40° -ról 6° -onként, miközben figyeltük az elektronikus energia (ω B97X-D/6-311G(d,p)) változását. Ennek eredménye látható a 15. ábrán. Megállapítható, hogy az oldal-csoporttal való kölcsönhatás ellenére a gyűrű átfordulása viszonylag könnyen megtörténhet. Mivel a két minimum ekvivalensnek tekinthető, a továbbiakban a 15. ábrán bemutatott, az irodalomban „down” konformációnak nevezett [47] szerkezetet használtuk.

6.2.3. A nagy térigényű oldalcsoport térállásának vizsgálata

Nagy térigényű oldalcsoportnak a katalizátor pirrolidin-gyűrűjéhez kapcsolódó, kiterjedt régióját nevezik (difenil(trimetilsziloxi)metil-csoport). A következőkben ennek orientációját vizsgáltuk. Először arra voltunk kíváncsiak, hogy a metil-csoport jelenléte hogyan módosítja a stabil szerkezet helyzetét, és az oldal-csoport rotációjának gátmagasságait. A propanalból és az izobutanalból származtatott énamin, illetve az utóbbi esetén az (N) és (P) módosulat konformációs vizsgálatát elvégeztük. Az optimált szerkezetekből kiindulva a torziós szög megkötésével 20° -os lépésközzel hajtottunk végre részleges szerkezetoptimalást ω B97X-D/6-311G(d,p) szinten (16. ábra).

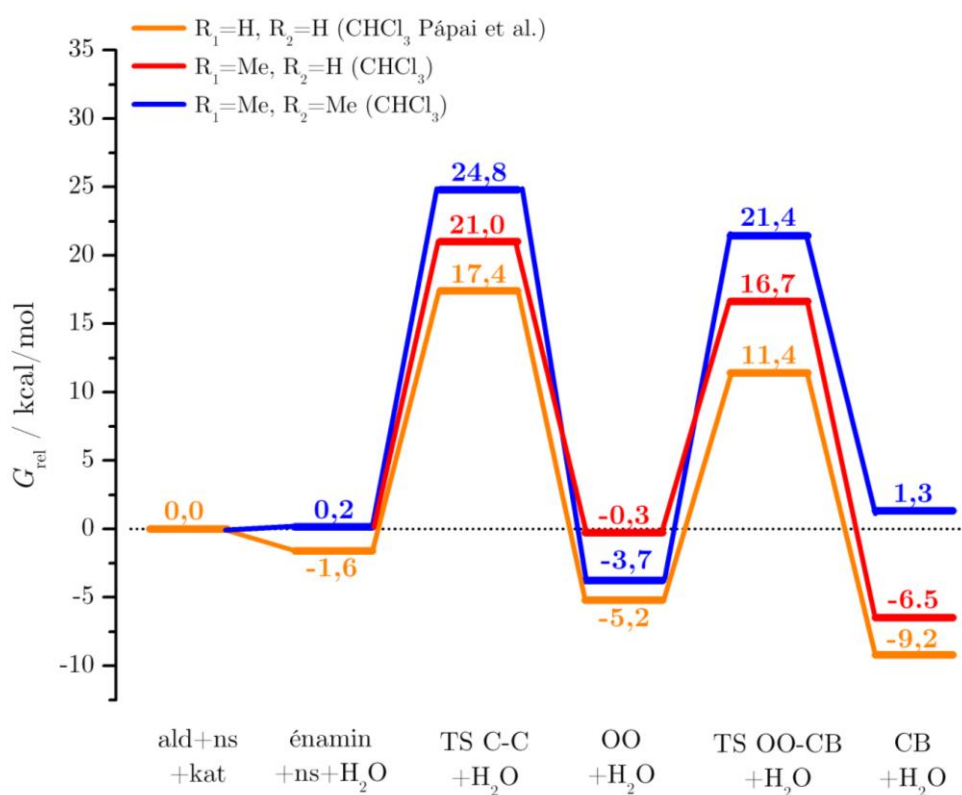


16. ábra A nagykiterjedésű oldalcsoport 20°-os lépésközzel végrehajtott körbefordításához tartozó energiaprofil (bal oldal) a propanal esetén (jobb) az izobutanal N és P térállása esetén ω B97X-D/6-311G(d,p) szinten

A propanalból származó énamin négy, korábban vizsgált változatában csoport *sc-exo* térállása figyelhető meg. A 16. ábra két grafikonján jól látható, hogy valóban ez az orientáció a legkedvezőbb. Az igen nagy (12-18 kcal/mol) magasságú gátak arra engednek következtetni, hogy a képződő énamin konformációja nem módosul jelentősen. Érdekes arra a tényre is figyelmet fordítani, hogy a jobboldali grafikonon összehasonlított (N) és (P) szerkezetek között a stabil konformációs pozíciókban 2-3 kcal/mol energiakülönbség tapasztalható az (N) konformer javára. Párhuzamban az 5.2.1 fejezet megállapításaival tehát, valóban az (N)-anti geometria a meghatározó szerepű.

6.3. A reakcióprofilok összehasonlítása

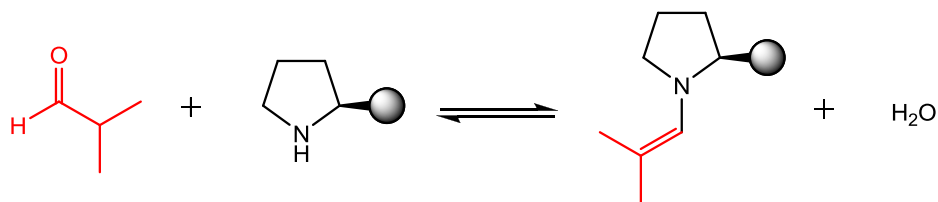
A korábban meghatározott (Pápai [27]) és a jelen munkánk során kloroform-SMD modellben vizsgált reakciók szabadentalpia értékeit egyetlen grafikonon egyesítve kaptuk a 17. ábrát. A grafikon függőleges tengelyén a kiindulási anyagokhoz (aldehid, nitroolefin és a katalizátor az oldatban egymástól végtelen távolságban) viszonyított relatív szabadentalpia-skála látható kcal/mol egységben. Vízszintesen a reakciókoordináta-hoz tartozó stacionárius pontok és átmeneti állapotok láthatóak.



17. ábra Kloroform-SMD modellel vizsgált reakciószakasz szabadentalpia profilja
 ald=aldehid, ns=nitrosztirol (sárga Pápai et al. [27], kék $R_2=H$, piros $R_2=Me$),
 kat=katalizátor, TS C-C=szén-szén kapcsolás átmeneti állapota, TS OO-CB=oxazin-oxid-
 ciklobután átrendeződés átmeneti állapota

Mindhárom reakció első lépése az aldehid aktiválása és az énaminképzés (18. ábra). A propanal-énamin kialakulása exergonikus ($\Delta G_{CHCl_3} = -1,6$ kcal/mol) folyamat. Az aldehid α -helyzetű metil-csoportja azonban destabilizálja a szerkezetet, minek következtében az izobutanal-énamin kialakulása ($\Delta G_{CHCl_3} = 0,2$ kcal/mol) kedvezőtlenebb. Mivel az énamin az oldatban már a reakcióidő elején nagy mennyiségben megjelenik, ezért nem tulajdonítanak neki sebesség-meghatározó szerepet. Ha viszont

a kialakuló egyensúly a termodinamikailag kedvezőbb reaktáns oldal felé tolódik el, az csökkenti a konjugált addícióra potenciálisan képes forma arányát és elnyújtja a reakcióidőt.

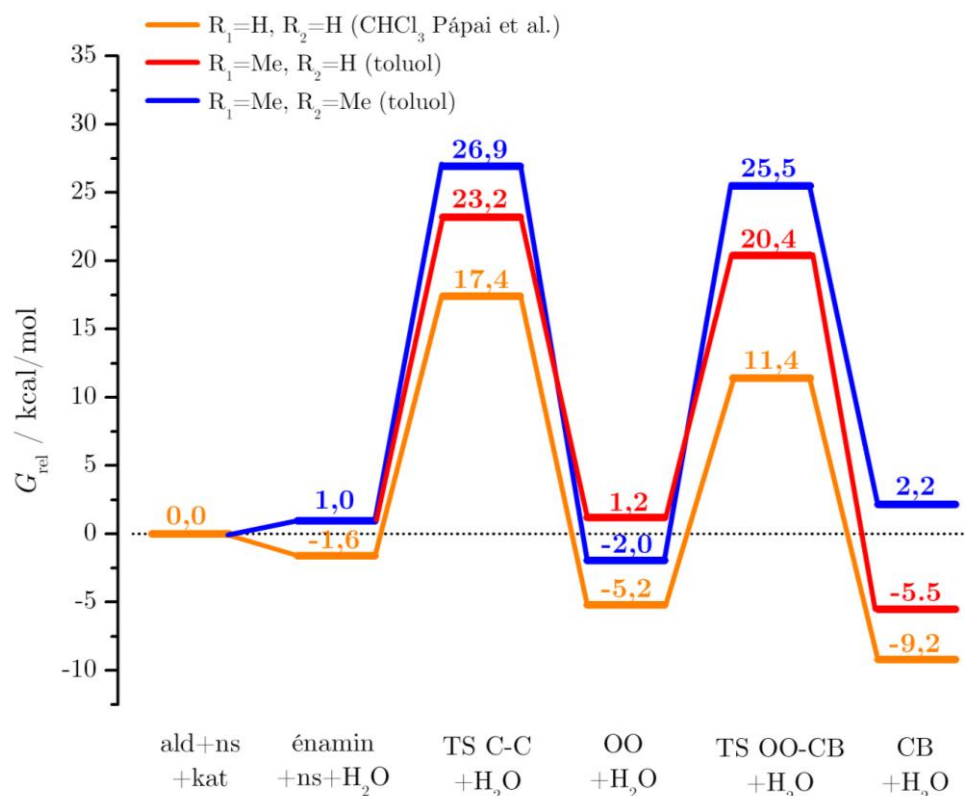


18. ábra Az énaminképződést leíró egyszerűsített reakcióegyenlet

A C-C kapcsolás mindkét általam vizsgált reakcióban magasabb reakciógáttal jellemezhető, mint a korábbi rendszernél ($\Delta G_{\text{TS-C-C}}=19,0$ kcal/mol). Az izobutanal és nitrosztirol reakciójánál becsült 20,8 kcal/mol magasságú gát nem akadályozza meg a reakció lejátszódását szobahőmérsékleten, de némileg lassítja azt. A metil-nitrosztirollal végzett reakció 24,6 kcal/mol magasságú gátja viszont már jóval hosszabb reakcióidőt követel meg.

A stabil intermedierek közötti átalakulások gátjaiban ugyancsak nagy az eltérés. A korábbi 16,6 kcal/mol-os gát az aldehid metilezésével gyakorlatilag alig nő meg, csupán 17,0 kcal/mol-ra. Metil-nitrosztirol addíciójában viszont 25,1 kcal/mol a szükséges szabadentalpia nagysága. A köztitermékek relatív stabilitása is eltérő a folyamatokban. A CB 4,0 kcal/mol-lal mélyebben helyezkedik el a skálán, mint az OO forma. Ez a különbség az $R_1=\text{Me}$ szubsztitúció következtében 6,2 kcal/mol-ra növekszik. Ha a nitroolefin R_2 hidrogénjét is metil-csoportra cseréljük, akkor stabilitási trend megfordul és az OO mintegy 5,0 kcal/mol-lal mélyebbre kerül a CB-nál. Mivel a katalitikus ciklusban az előbbi forma protonálása következik be, a nagyobb stabilitása, és így nagyobb aránya az elegyben előnyösnek tűnik. Azonban ezzel együtt az átalakuláshoz szükséges aktiválási szabadentalpia is nagyobb lesz, ami kinetikailag gátolja a sebességmeghatározó lépést, vagyis csökkenti a reaktivitást.

A kloroform-SMD modell segítségével kapott reakcióprofil jellege rendkívül hasonló a toluol esetén tapasztalttal (19. ábra). Rögtön szembetűnik azonban, hogy a stabil intermedierek mindegyikének kialakulása termodinamikailag kedvezőtlenebb, amire az 1-2 kcal/mol-lal magasabb relatív szabadentalpia értékek utalnak. Emellett az átalakulásokhoz tartozó gátak is magasabbak, vagyis a bemutatott lépések kinetikailag is kedvezőtlenebbek. Eszerint a polárisabb kloroform használata mind kinetikailag, mind termodinamikailag előnyösebb, növeli a reaktivitást. Összességében azonban az eltérés nem jelentős, a reakciót nem jellemzi oldószerfüggés.



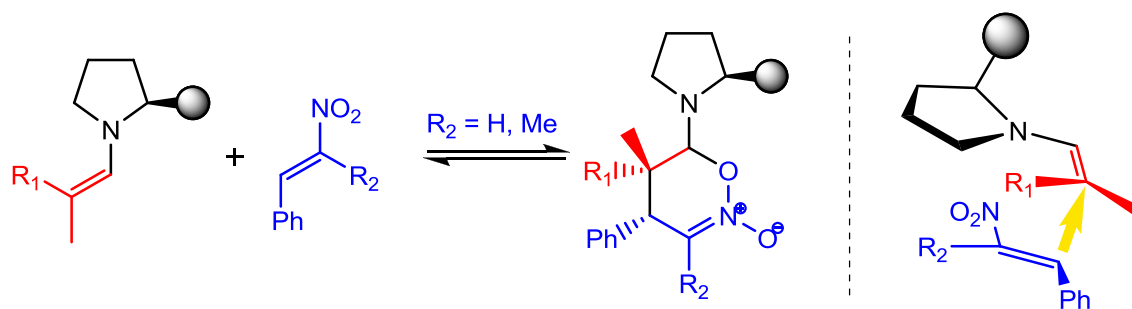
19. ábra Toluol-SMD modellel vizsgált reakciószakasz szabadentalpia profilja
 ald=aldehid, ns=nitrosztirol (sárga: kloroform, Pápai et al. [27], kék: R₂=H, piros: R₂=Me),
 kat=katalizátor, TS C-C=szén-szén kapcsolás átmeneti állapota, TS OO-CB=oxazin-oxid-
 ciklobután átrendeződés átmeneti állapota

6.4. Az izobutanal és a β -nitrosztirol reakciója

Ebben a fejezetben azt mutatjuk be, hogy az 5.4 pontban leírt szabadentalpia trendeket milyen intramolekuláris kölcsönhatások befolyásolják az izobutanal és a nitrosztirol Michael-addíciójában, elsősorban az izobutanal α -helyzetű metilcsoportjára koncentrálva.

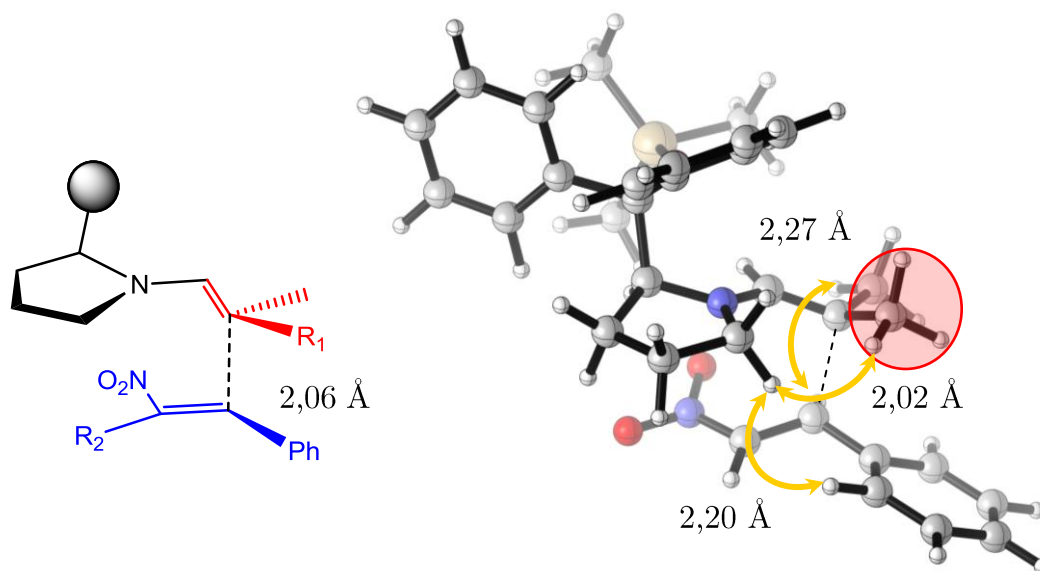
6.4.1. A C-C kapcsolás és az oxazin-oxid forma vizsgálata

A Michael-addíció során a HOMO-aktivált aldehid szénatomjára elektrofil támad a nitrosztirol pozitívan polarizált szénatomja. A konjugált addíció a komponensek között többféle irányból megtörténhet, azonban ahogy azt a célkitűzésekben olvasható, ebben a dolgozatban csupán a legkedvezőbb térálláshoz tartozó ún. *Si/Si* támadási iránnyal [46] foglalkoztunk (20. ábra).



20. ábra Az énamin és a nitrosztírol közötti *Si/Si* irányú Michael-addíció [46]

A rendszer ehhez tartozó átmeneti állapotának szerkezete a 21. ábrán látható. Ezen az ábrán, és innentől kezdve mindegyiken pirossal jelöltem meg az aldehid α -metil-csoportját.

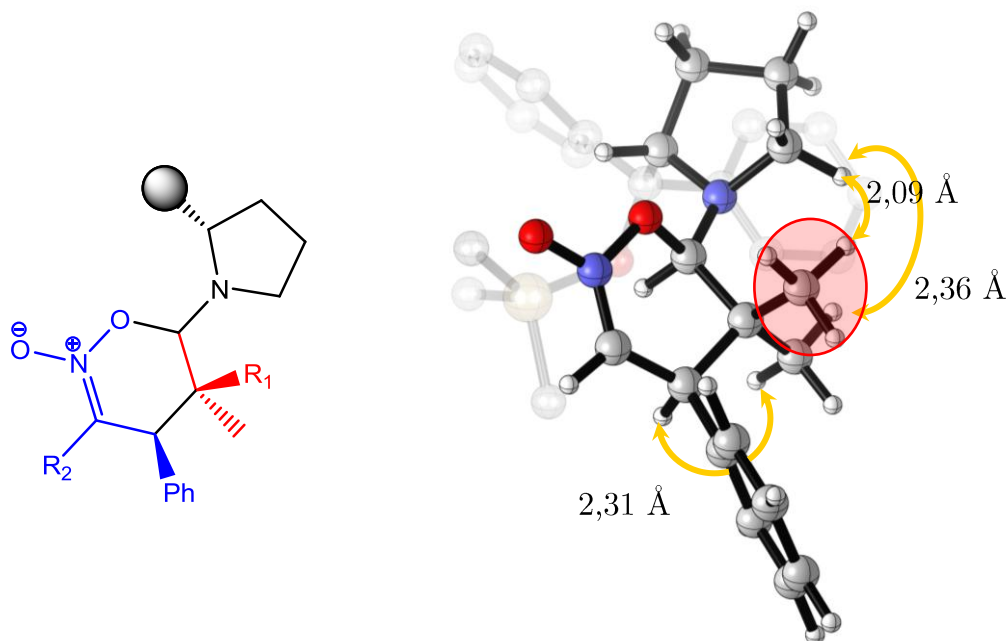


21. ábra $R_1=Me$, $R_2=H$ reakcióban a C-C kapcsolás átmeneti állapotához tartozó szerkezet, jelölve az aldehid α -metil-csoportját és a beépülése következtében megjelenő kedvezőtlen sztérikus kölcsönhatásokat

A szénatomok távolsága 2,06 Å, ami megegyezik a korábbi kvantumkémiai számítások [27] során kapott értékkel. A szerkezetben azonban igen előnytelen taszító jellegű kölcsönhatások lépnek fel (21. ábra). A benzolgyűrű 2,20 Å távolságra, a metil-csoport pedig 2,02 Å távolságra kerül a pirrolidin-gyűrű metilén hidrogénjeitől. Ez a taszító hatás az énamin másik metil-csoportját is 2,27 Å-ös távolságú, kedvezőtlen helyzetbe kényszeríti az olefin α -hidrogénjétől.

A C-C kötés kialakulása után a gyűrűzáródás az oxazin-oxid kialakulásához vezet. Pápai és munkatársai az addíció átmeneti állapotához tartozó geometriából indított IRC (*intrinsic reaction coordinate*) számítások végzésével megmutatták, hogy

a hatos gyűrű kád-konformációban záródik, azonban a félszék-forma kedvezőbb. A továbbiakban emiatt a félszék-konformációjú szerkezetet vizsgáltuk. (22. ábra):

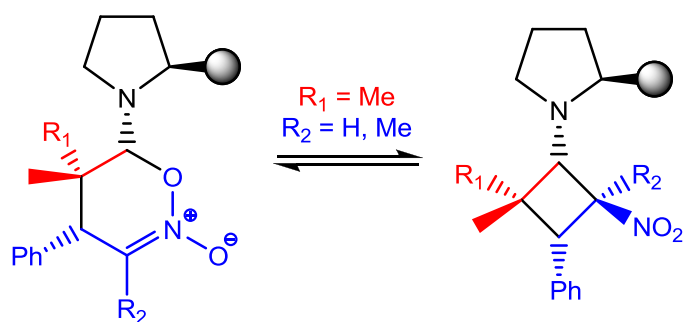


22. ábra $R_1=\text{Me}$, $R_2=\text{H}$ reakcióban keletkező oxazin-oxid származék szerkezete jelölve a metil-csoport beépülése következtében megjelenő szterikus kölcsönhatásokat

Az átmeneti állapot szerkezetéhez képest a központi gyűrűhöz kapcsolódó metil-csoport némileg kedvezőbb távolságra kerül a környező atomcsoportoktól. A fellépő, taszító kölcsönhatásokat a 22. ábrán mutatjuk be. Az aldehid metil-csoportjai 2,09 Å és 2,36 Å távolságra kerülnek a pirrolidin-gyűrű metilén-hidrogénjeitől. Ekkor bár az aromás-gyűrű távolabb kerül, azonban a mellette lévő hidrogén 2,31 Å-re helyezkedik el a metil-csoporttól. A NO_2 -csoport negatívan polározott oxigénjeinek és az OSiMe_3 csoport pozitívan polározott metil-csoportjainak elektrosztatikus kölcsönhatása szintén kedvező, azonban itt 2,70 Å-re tudja csak megközelíteni. Az $R_1=\text{Me}$ szubsztitúció hatására tapasztalt (kiindulási anyagokhoz viszonyított) 4,9 kcal/mol-os relatív stabilitás-csökkenés tehát e hatások figyelembe vételével megmagyarázható.

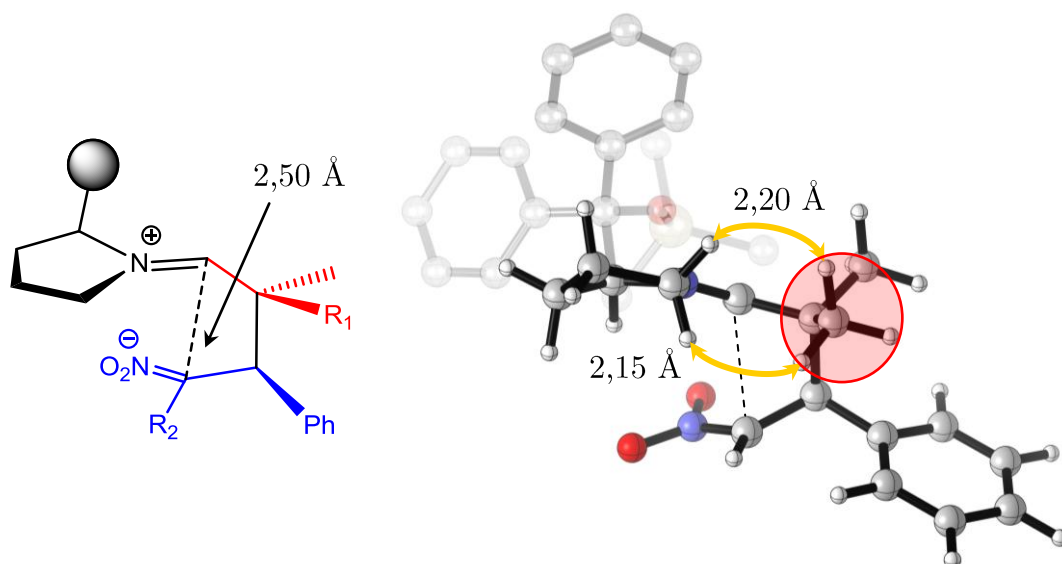
6.4.2. A ciklobután forma vizsgálata

A Michael-addíció után kialakult oxazin-oxid egylépésben képes átrendeződéssel ciklobutánná alakulni (23. ábra).



23. ábra A vizsgált, oxazin-oxid és a ciklobután közötti átrendeződéses reakció

A folyamat során a C-O kötés felnyílik, és a két atom távolodni kezd egymástól. Ezzel párhuzamosan a NO₂-csoport elfordul és a korábbi orientációjához képest jelentősen elfordulva stabilizálódik az OSiMe₃ metil-csoportjaival kölcsönhatásban, amitől 2,37 Å távolságra kerül. A kovalens kötést kialakító szénatomok közötti távolság az átmeneti állapot geometriájában 2,50 Å, az aktiváláshoz szükséges energia 17,0 kcal/mol.

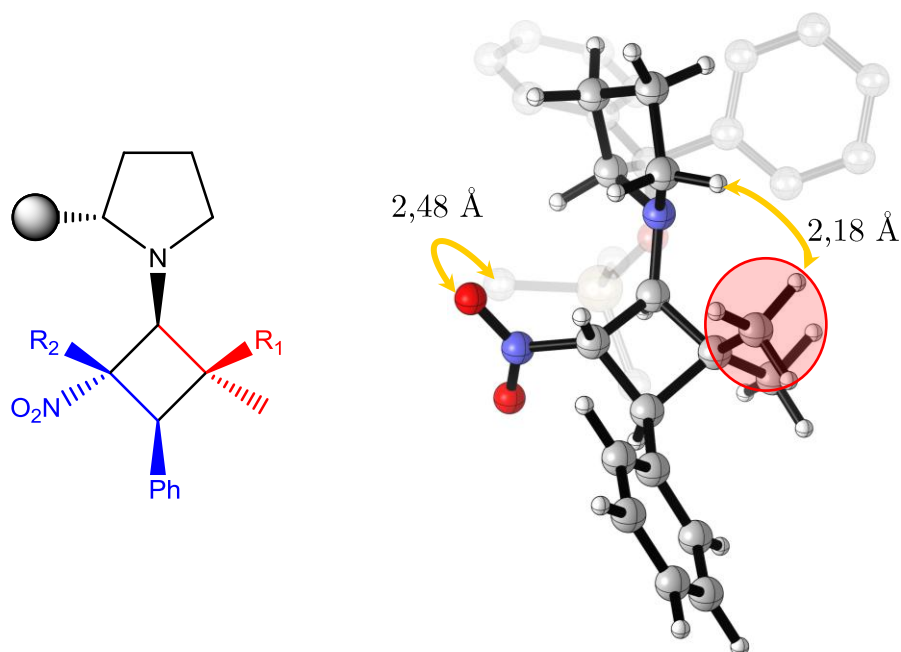


24. ábra Az oxazin-oxid és a ciklobután közötti átalakulás során kialakuló kedvezőtlen kölcsönhatások (R₁=Me, R₂=H)

A metil-csoport az átmeneti állapotban is túlságosan közel kerül a pirrolidin metilén-hidrogénjeihez (24. ábra). A 2,15 Å-ös és 2,20 Å-ös távolság következtében fellépő destabilizáció az OO-ra nézve alig változtatja meg a reakció gátját, azonban a reaktánsokhoz viszonyítva mintegy 5,3 kcal/mol a gátmagasságok különbsége.

A CB köztitermékben (25. ábra) az OO-hoz hasonlóan itt is stabilitáscsökkenés tapasztalható, amelynek mértéke a számítások alapján 2,7 kcal/mol. Ezért ismét a pirrolidin-gyűrűvel való kedvezőtlen kölcsönhatás okolható, ami a 2,18 Å távolság

miatt lép fel. A stabilitást némileg növeli a NO_2 -csoport és az OSiMe_3 -csoport közötti kedvező 2,48 Å távolság.



25. ábra A metil-csoporttal fellépő intramolekuláris kölcsönhatások a ciklobután formában ($\text{R}_1=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{H}$)

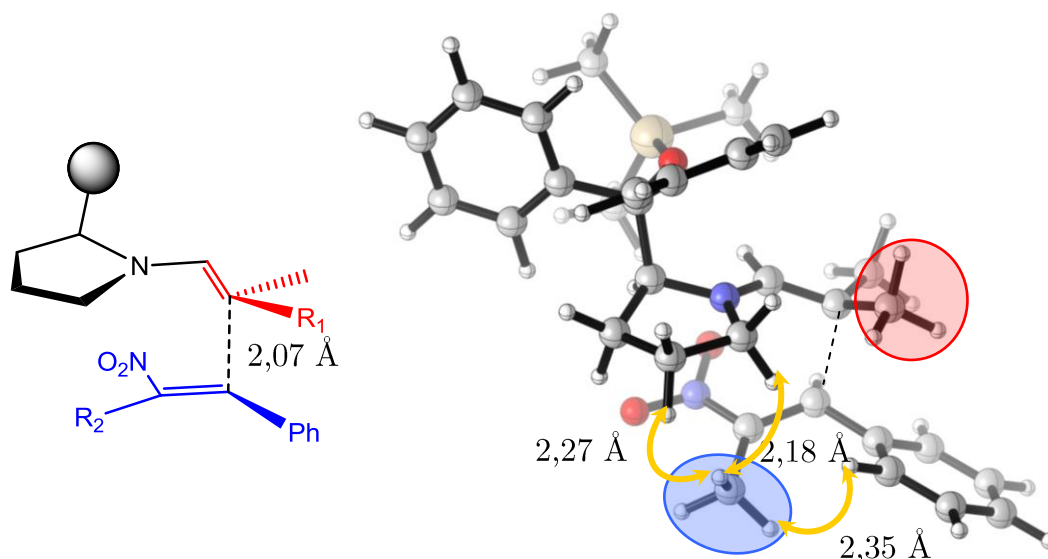
A két intermedier közötti átalakulás ennek megfelelően továbbra is exergonikus folyamat, sőt, termodinamikailag még kedvezőbb. A visszaalakuláshoz mintegy 23,3 kcal/mol szabadentalpia szükséges, vagyis jó eséllyel izolálható a CB intermedier. A metil-szubsztitúció hatására fellépő taszító kölcsönhatásokat a 25. ábra mutatja be.

6.5. Az izobutanal és a β -metil- β -nitrosztírol reakciója

Ebben a fejezetben azt mutatjuk be, hogy az 5.4 pontban leírt szabadentalpia trendeket milyen intramolekuláris kölcsönhatások befolyásolják az 5.5 fejezetben az izobutanal és a β -nitrosztírol reakciója során bemutatott szempontok szerint.

6.5.1. A C-C kapcsolás és az oxazin-oxid forma vizsgálata

A szén-szén kapcsoláshoz tartozó átmeneti állapot szerkezete a 26. ábrán látható. Ezeken az ábrán is pirossal jelöltem meg az aldehid α -metil-csoportját, illetve kékkel a nitroolefin β -metil-csoportját.

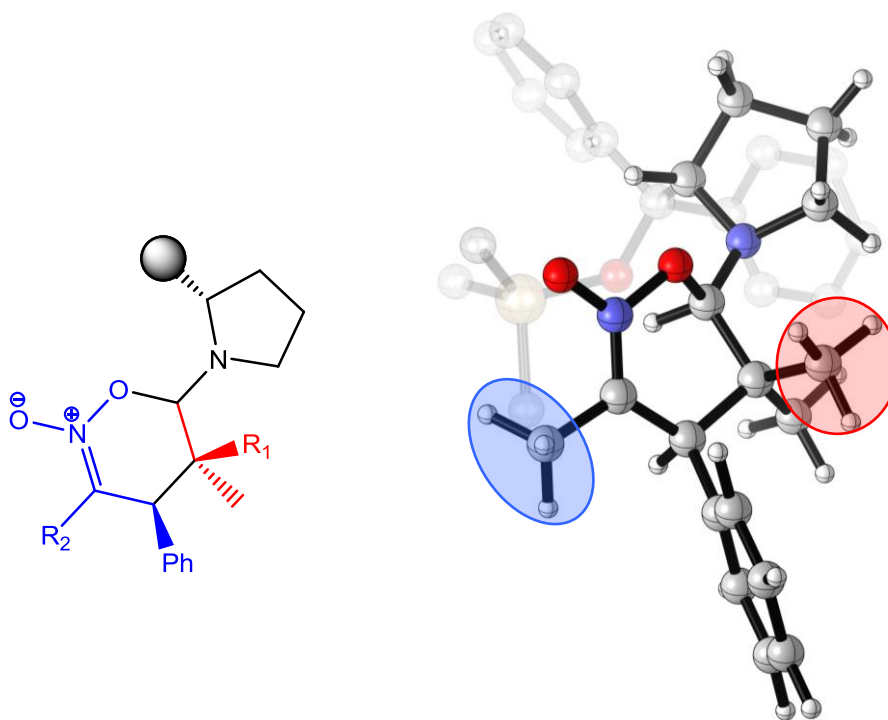


26. ábra $R_1=Me$, $R_2=Me$ reakcióban a C-C kapcsolás átmeneti állapotához tartozó szerkezet pirossal jelölve az aldehid α -metil-csoportja, kékkel a nitroolefin β -metil-csoportja

A nitroolefin lecserélése gyakorlatilag nem változtatja meg az átmeneti állapotban a C-C távolságot, illetve az alifás metil-csoportok kedvezőtlen helyzete ebben az esetben is fennáll. A korábban megfigyelt kedvezőtlen távolságok alig módosulnak (a melléklet M2. ábráján láthatóan ebben az esetben 2,20 Å, 2,08 Å és 2,23 Å a $H\cdots H$ távolságok). Azonban a nitroolefin β -metil-csoportja igen kedvezőtlen kölcsönhatásba kerül a környezetében 2,27 Å, 2,18 Å és 2,35 Å távolságra lévő hidrogénatomokkal (26. ábra).

A kialakuló oxazin-oxidban a hatos gyűrűben kedvező helyzetben épül be a metil-csoport, ahol nem lép fel destabilizáló hatás (27. ábra). Ezt alátámasztja, hogy

nem jelenik meg taszító kölcsönhatás a késsel jelölt csoporttal, valamint a korábban megfigyelt atom-atom távolságok gyakorlatilag nem változnak meg (a melléklet M3. ábráján jelölt 2,09 Å, 2,36 Å és 2,29 Å távolságok). A tapasztalt 3,4 kcal/mol szabadentalpia-nyereség egyrészt a nitrosztirolból származó metil-csoport elektronküldő hatásának, másrészt a NO₂-csoport és a trimetilszilil-csoport közötti távolság kedvező 2,70 Å-ról 2,52 Å-re csökkenésének köszönhető.

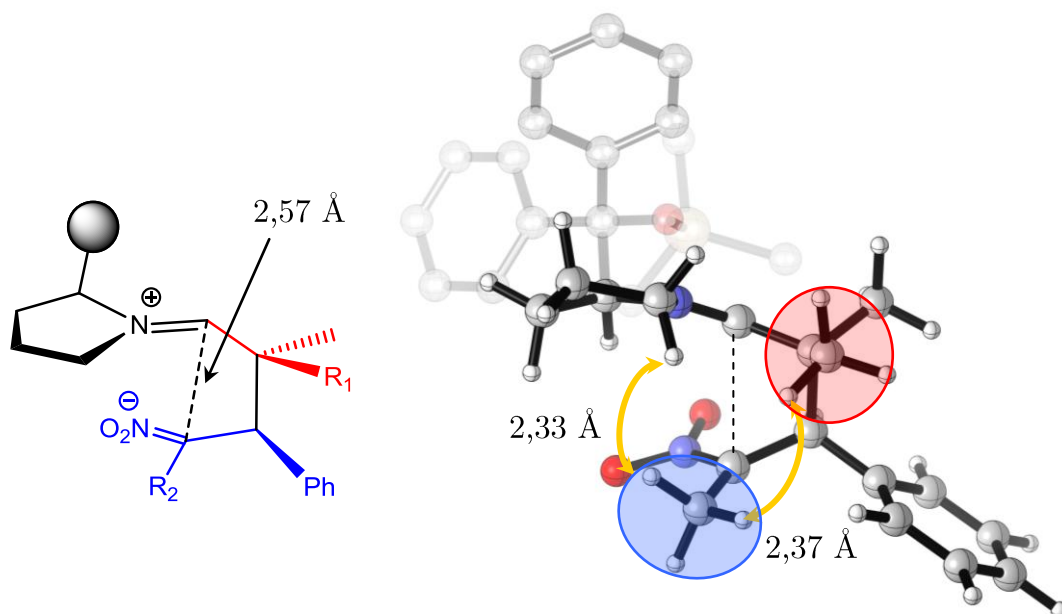


27. ábra $R_1=Me$, $R_2=Me$ reakcióban keletkező oxazin-oxid származék szerkezete

6.5.2. A ciklobután forma vizsgálata

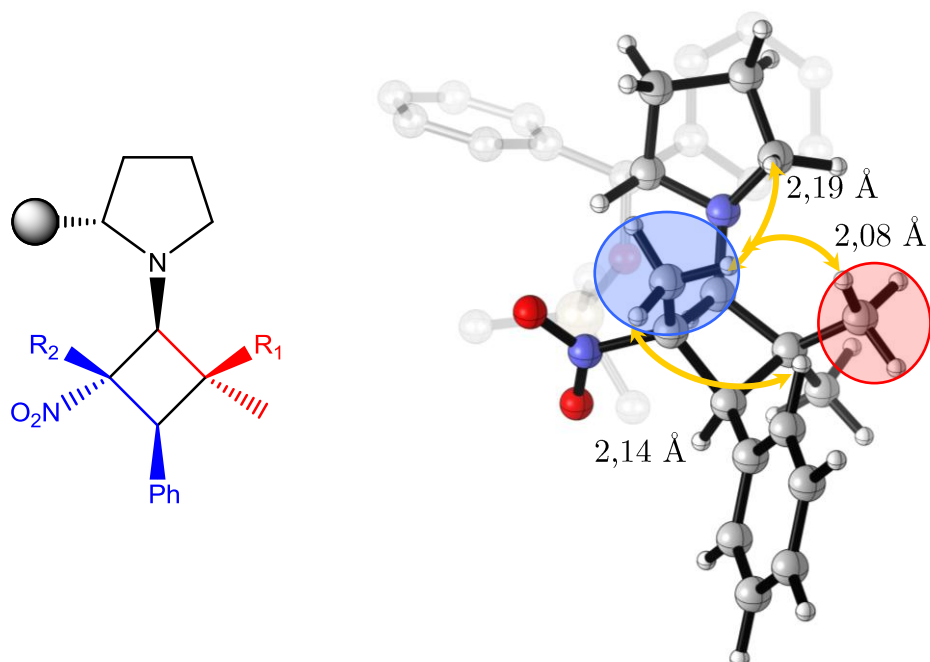
A ciklobután speciesz központi eleme egy négytagú gyűrű, amelyben várhatóan jóval nagyobb az oldalláncok zsúfoltsága. Emiatt arra számítottunk, hogy a nitrosztirolból származó metil-csoport megjelenése ebben az esetben kiugró mértékben befolyásolja az energiaviszonyokat. Ennek hatása már az izomerizáció átmeneti állapotában is érvényesül, ugyanis a konverzióhoz tartozó gátmagasság 25,1 kcal/mol-ra nő. A kovalens kötést kialakító szénatomok közötti távolság valóban nőtt, 2,57 Å-re (28. ábra és a melléklet M4. ábrája). Eközben az izobutanal metil-csoportja 2,08 Å és 2,28 Å távolságra helyezkednek el a pirrolidin metilén-hidrogénjeitől.

A késsel jelölt metil-csoport viszont 2,33 Å-re kerül pirrolidin hidrogénjéhez, és 2,37 Å-re az izobutanal piros csoportjához (28. ábra).



28. ábra Az oxazin-oxid és a ciklobután közötti átalakulás során kialakuló kedvezőtlen kölcsönhatások ($R_1=\text{Me}$, $R_2=\text{Me}$)

A zsúfoltság miatt a CB-ban rendkívül kedvezőtlen kölcsönhatások lépnek fel nemcsak a pirrolidin hidrogénjeivel, de a négyes-gyűrű ligandumai között is (29. ábra és a melléklet M5. ábrája).



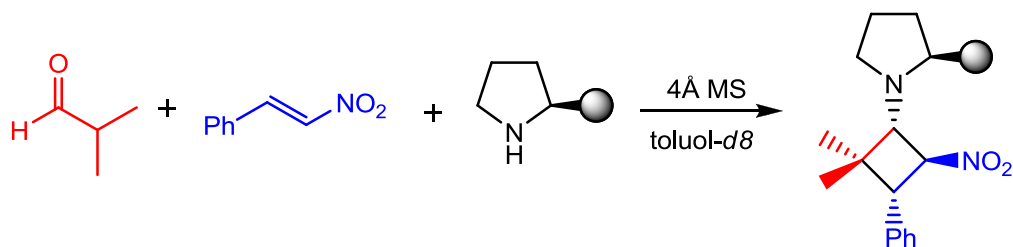
29. ábra Az R_2 metil-csoporttal fellépő intramolekuláris kölcsönhatások a ciklobután formában ($R_1=\text{Me}$, $R_2=\text{Me}$)

A pirrolidin hidrogénjeitől mérhető távolságok 2,19 Å és 2,21 Å, a fenil-gyűrűtől mérhető távolságok 2,14 Å és 2,23 Å, egymástól pedig mindössze 2,08 Å-re található a két metil-csoport. A NO₂-csoport és az OSiMe₃-csoportok közötti távolság mindössze 2,48 Å-re csökken, ami viszont nem képes kompenzálni a destabilizáló hatásokat. A nitroolefin metil-szubsztitúciója következtében a CB és az OO között fellépő relatív stabilitási viszonyok tehát jól magyarázhatóak a jelenlévő intramolekuláris kölcsönhatások figyelembe vételével.

7. Kísérleti eredmények

A laboratóriumi kísérleteket kérésünkre, a velünk együttműködésben dolgozó finn University of Jyväskylä (Department of Chemistry, Nanoscience Center), Petri M. Pihko által vezetett preparatív kutatócsoportjában dolgozó Dr. Sahoo Gokarneswar végezte. A következőkben az általa végzett kísérletek tapasztalatai kerülnek ismertetésre.

7.1. Az izobutanal és a β -nitrosztírol közötti reakció



30. ábra A kísérlet során lejátszódó reakció az izobutanal és a nitrosztírol között

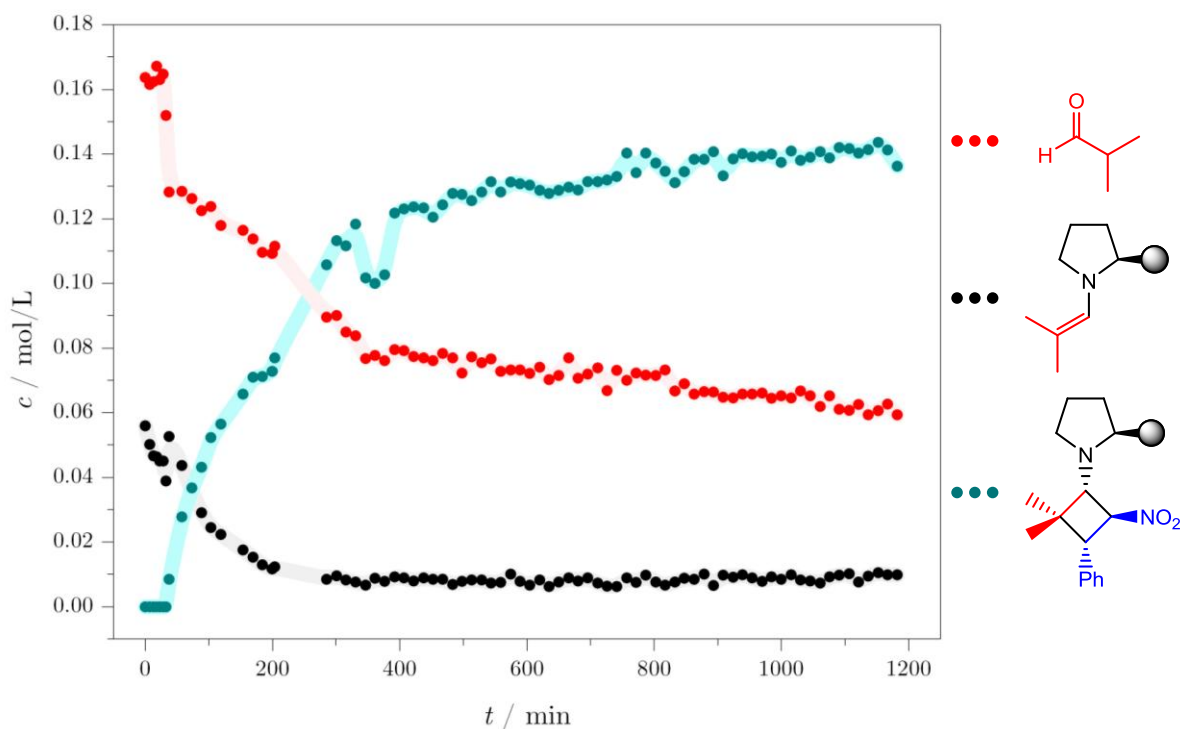
NMR mintatartóba a következő anyagok lettek bemérve:

- toluol-d8 – 0,6 mL
- 2-metilpropanal – 15,2 μ L, 12,0 mg, 0,166 mmol 100 mol%
- katalizátor – 54,2 mg, 0,166 mmol, 100 mol%
- (E)-(2-nitroprop-1-én-1-il)-benzol – 24,8 mg, 0,166 mmol, 100 mol%
- molekulaszita – 4 Å, porított, 20 mg

A cső rázatásával biztosították a komponensek egyenletes elkeveredését, majd 2 percig ülepedni hagyták a szemcséket. A mintatartót egy Bruker Avance 500 MHz-es NMR készülékbe helyezték, 40 percen keresztül 5 perces időközönként, majd 20 órán keresztül 15 percenként vettek fel a rendszerről ^1H -NMR spektrumokat. Az egyes komponensek koncentrációjának becslésére a következő jelek intenzitását követték (az egyes elnevezések pontosabb magyarázata a 31. ábrán és a hozzátartozó képaláíráson olvasható, a követett jeleket bemutató spektrumrészletek a melléklet M6. ábráján):

- 2-metilpropanal – az aldehid-csoport dublettje: 9,24 ppm
- CB speciesz – a négyes-gyűrű nitro-csoportja melletti CH jele: 5,35 ppm
- énamin – a kettőskötéses szénatom hidrogénjének jele: 5,81 ppm

A mért koncentrációk időbeli változása a 31. ábrán látható:

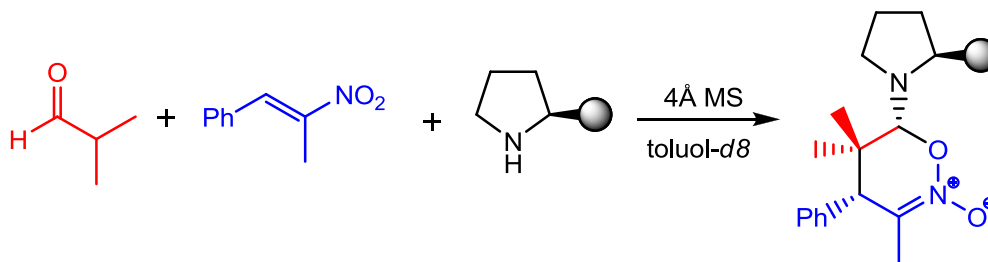


31. ábra A ^1H -NMR spektroszkópai módszerrel követett reakció megfigyelt koncentrációinak változása az eltelt idő függvényében
piros=2-metilpropanal, fekete=énamin, zöld=ciklobután

Látható, hogy a reakció elején az énamin köztitermék nagy koncentrációban volt jelen. A hozzáadott nitroolefin hatására ennek mennyisége viszonylag gyorsan csökkenni kezdett, amíg egy kb. 0,01 mol/L értéken meg nem állt. A ciklobután forma jól megfigyelhető, a koncentrációja 400 perc alatt 0,12 mol/L-ra nőtt. Az ezután következő szakaszban az aldehid mennyisége egyenletesen csökkent, a CB koncentrációja ugyanilyen ütemben nőtt, viszont az énamin mennyisége gyakorlatilag nem változott. A reakció során kialakuló CB származék koncentrációja arra enged következtetni, hogy meglehetősen stabil speciesről beszélhetünk, amely megfelelő körülmények között izolációra is ad lehetőséget. Az OO forma nem volt megfigyelhető koncentrációban jelen.

A CB köztitermék stabilitásának becsléséhez a 20 óra vizsgálati idő után kapott elegyet magasabb hőmérsékleten is megvizsgálták. Azt tapasztalták, hogy 30°C-ról (10°C-os lépésekkel) 90°C-ra emelve a hőmérsékletet a CB koncentrációja fokozatosan csökkent, miközben az énamin koncentrációja nőtt.

7.2. Az izobutanal és a β -metil- β -nitrosztirol közötti reakció



32. ábra A kísérlet során lejátszódó reakció az izobutanal és a β -metil-nitrosztirol között

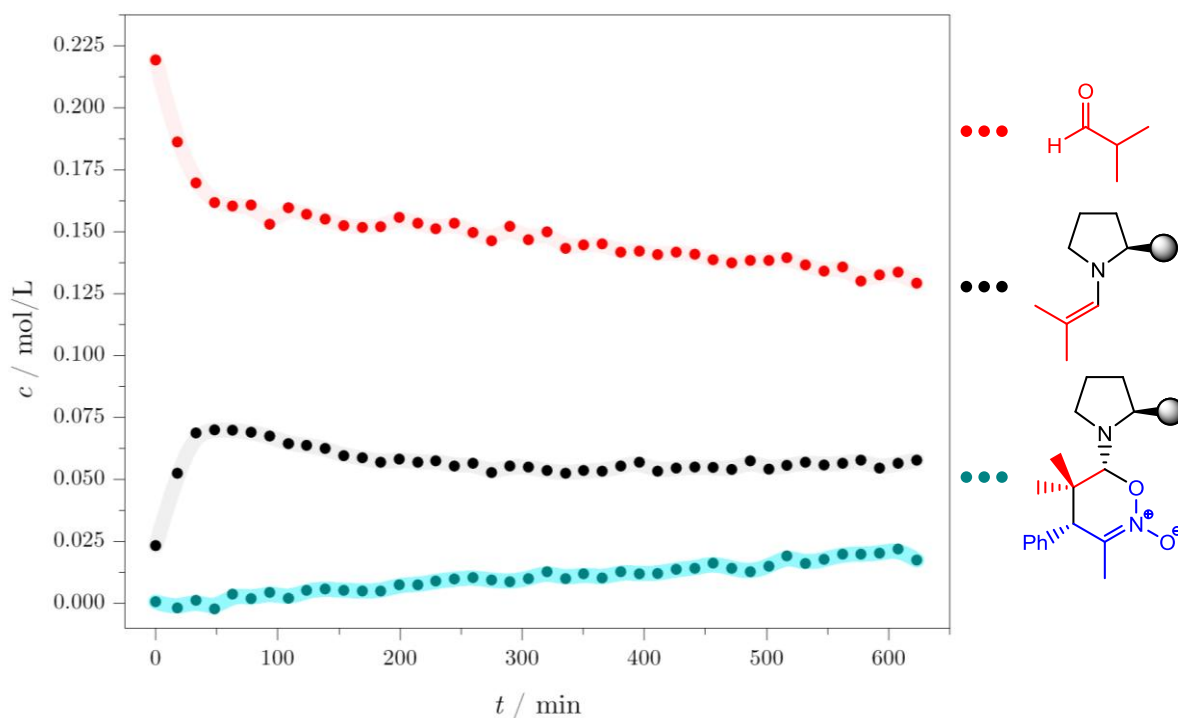
NMR mintatartóba a következő anyagok lettek bemérve:

- toluol-d8 – 0,6 mL
- 2-metilpropanal – 15,2 μ L, 12,0 mg, 0,166 mmol 100 mol%
- katalizátor – 54,2 mg, 0,166 mmol, 100 mol%
- (E)-(2-nitroprop-1-én-1-il)-benzol – 27,2 mg, 0,166 mmol, 100 mol%
- molekulaszita – 4 Å, porított, 20 mg

A cső rázatásával biztosították a komponensek egyenletes elkeveredését, majd 2 percig üledni hagyták a szemcséket. A mintatartót egy Bruker Avance 250 MHz-es NMR készülékbe helyezték, majd 10 órán keresztül vettek fel a rendszerrel ^1H NMR spektrumokat 15 perces időközönként. Az egyes komponensek koncentrációjának becslésére a következő jelek intenzitását követték (az egyes elnevezések pontosabb magyarázata a 33. ábrán és a hozzátartozó képaláíráson olvasható, a követett jeleket bemutató spektrumrészletek a melléklet M7. ábráján):

- 2-metilpropanal – az aldehyd-csoport dublettje: 9,24 ppm
- OO speciesz – a hatos-gyűrűhöz tartozó, pirrolidin N-atomja melletti CH jele: 4,71 ppm
- énamín – a kettőskötéses szénatom hidrogénjének jele: 5,81 ppm

A mért koncentrációk időbeli változása a 27. ábrán látható:



33. ábra A ^1H -NMR spektroszkópiai módszerrel követett reakció megfigyelt koncentrációinak változása az eltelt idő függvényében
piros=2-metilpropanal, fekete=énamin, zöld=oxazin-oxid

Ebben az esetben az előzőhöz igen hasonló tendencia mutatkozott az énamin képződésében, azonban mindössze 50 percig tartott a relatíve gyors átalakulási szakasz, amit itt is egyenletes koncentrációváltozás követett. Ez a koncentrációjának követéséből közvetlenül és az aldehid koncentrációjának megfigyeléséből közvetetten is megállapítható. Az OO speciesz mennyisége lassú, egyenletes tempóban növekedett, amelyben nem tükröződött észrevehetően a felfutási szakasz, bár az első négy mérési pontban a becsült koncentrációja közel nulla volt, párhuzamban a jelenlévő énamin kis mennyiségével. A CB forma nem volt kimutatható mennyiségben jelen a reakcióelegyben.

Az igen lassú konverzió ellenére az OO forma nagy stabilitást mutatott, mivel 30°C -ról (10°C -os lépésekkel) 90°C -ra növelve az elegy hőmérsékletét egészen 70°C -ig nem volt tapasztalható jelentős változás, majd lassan énaminná kezdett alakulni.

7.3. Az elméleti és kísérleti tapasztalatok összefoglalása

Az izobutanal és a nitrosztirol toluolban vizsgált reakciója során valóban lassan alakul ki az egyensúly, köszönhetően az aldehidből származó metil-csoportok és környezetük közötti szterikus kölcsönhatásoknak. A modellel összhangban az oxazin-oxid forma $^1\text{H-NMR}$ vizsgálattal nem mutatható ki a nagy mennyiségben jelenlévő ciklobután mellett. Utóbbi igen stabilnak mondható.

Az izobutanal és a β -metil- β -nitrosztirol közötti reakcióban ugyancsak lassú a konverzió, amely a nitrosztirol mennyiségének csökkenéséből és az oxazin-oxid mennyiségének növekedéséből látható. Ebben az esetben a CB speciesz nem mutatható ki a rendszerben, alátámasztva a számításokban kapott mintegy 6 kcal/mol relatív szabadentalpia különbséget.

A CB forma kialakulásra nézve az aldehid α -metil-csoportjának beépülése kedvezőtlen, ugyanis a szterikusan zsúfolt molekulában az atomok túlságosan közel kerülnek a környező hidrogénekhez. Három kritikus régiót sikerült megkülönböztetni.

- A nitrosztirol aromás gyűrűje a legkedvezőbb orientációjában is igen közel kerül a metil-csoport hidrogénjeihez.
- A nitrosztirol β -metil-csoportjával a Michael-addícióban és a zsúfolt CB-ban is taszítás lép fel.
- A pirrolidin-gyűrű nitrogénatomja melletti CH_2 csoport hidrogénjeivel való kölcsönhatásában minden esetben destabilizálja a molekulát.

Az OO forma lazább geometriája enyhíti az aromás gyűrűvel való taszító kölcsönhatást, az énamin oldalláncai pedig igen távol kerülnek a nitrosztirol metil-csoportjától. Megmarad viszont az igen erőteljes kölcsönhatás a pirrolidin-gyűrűvel. Ez a kölcsönhatás akadályozza az α -helyzetben szubsztituált aldehidek hatékony felhasználást, a katalizátor tehát ebből a szempontból alkalmatlan. Olyan aktiváló partner kifejlesztésére van szükség a jövőben, amely a nitrogén melletti pozícióban nem fejt ki taszítást a szubsztrátra.

A kvantumkémiai módszerek segítségével kapott mechanisztikus modellünket és a laboratóriumi kísérletek során kapott eredményeket és megfigyeléseket összevetve megállapítható, hogy az általunk ismertetett protokoll segítségével a megfigyelt szakasz jól leírható elméleti kémiai módszerekkel. Eközben az aldehid α -szubsztitúciójának a reaktivásra kifejtett hatása is megmagyarázható a bemutatott intramolekuláris szterikus és elektronikus kölcsönhatások segítségével.

8. Összefoglalás

Munkánk során a prolinol-éter alapú organokatalizátorok közé tartozó difenilprolinol-trimetilszilil-éternek vizsgálatával foglalkoztunk. Az általa katalizált reakciók egyik meghatározó szakaszának felderítése érdekében, a kutatócsoport által korábban összeállított protokollt konformációs analízissel bővítettük. Ezt felhasználva két tipikus reakciót tanulmányoztunk toluolban és kloroformban, amelyek az izobutanal és a β -nitrosztirol, illetve az izobutanal és a β -metil- β -nitrosztirol között játszódnak le.

Első lépésben az énaminként aktivált aldehid geometriájának vizsgálatát végeztük el, kitérve a katalizátor nagyméretű oldalcsoportjának helyzetére és hatására és a pirrolidin-gyűrű konformációjára. Eközben összehasonlítottuk a propanalból előállított énamin oldalcsoportjának konformációs profiljával. Ezután az aldehid és az olefin Michael-addícióját vizsgáltuk, ahol sikeresen megtaláltuk az irodalomban leírt oxazin-oxid és ciklobután formák megfelelő származékait, illetve a kettő közötti átalakuláshoz tartozó átmeneti állapotot.

A két reakció stabil intermediereikhez és átmeneti állapotaihoz tartozó szabadentalpiák különbségét sikerült sztérikus hatásokkal megmagyarázni, amelyek esetén külön figyelmet fordítottunk az aldehid α -szénatomjához kapcsolódó metil-csoport hozzájárulására.

A felvázolt szabadentalpia-profilokon alapuló következtetéseinket NMR spektroszkópiai módszerrel követett kísérletekkel hasonlítottunk össze. Ennek eredményeképpen egyrészt megállapítottuk, hogy a modellünk alkalmas a katalizátorral végzett Michael-addíciók e szakaszának modellezésére, illetve, hogy a prolinol-éter alapú vegyület szerkezetéből adódóan nem használható az α -helyzetben szubsztituált reagensek közötti folyamat hatékony katalizálására.

Az általunk végzett munka során tehát amellet, hogy sikerült modellezni az organokatalizátor működését két reakciójának adott szakaszában, megmutattuk, hogy milyen hatásokat kell kiküszöbölni a jövőben, hogy használhatóságát kiterjesszük. Tervünk, hogy az így nyert tapasztalatok segítségével magyarázatot adunk a katalizátor kiemelkedő sztereoszelektivitására, és további lehetőségeket térképezünk fel annak javítására. A finn együttműködő partnerrel további közös mechanisztikus tanulmányokat és szintetikus fejlesztéseket tervezünk.

9. Köszönetnyilvánítás

Elsőként témavezetőmnek, **Pápai Imrének** szeretnék köszönetet mondani, aki lehetőséget biztosított számomra, hogy a kutatócsoportban dolgozhassak, és akinek tanácsai, javaslatai és útmutatásai nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

I am really grateful to **Sahoo Gokarneswar**, who made it possible to compare the results of the computationally monitored reactions with experimental studies.

Meg szeretném köszönni **Madarász Ádámnak** a számításokban és az eredmények értelmezésében nyújtott segítségét, valamint **Kótai Biankának**, aki a téma irodalmával kapcsolatban látott el számos kulcsfontosságú összefoglalóval és természetesen jó tanácsokkal.

Hálás köszönettel tartozom **Dudás Erikának**, **Papp Dórának**, **Bazsó Fanninak**, **Lukáts Andrásnak** és **Nagy Péternek**, akik nélkül ez a dolgozat nem készülhetett volna el. Szeretném megköszönni az **MTA KK BKI Organokatalízis Laboratóriumában** és az **Elméleti Kémiai Csoportban** dolgozó minden egyes embernek, akikkel élmény volt minden nap együtt dolgozni.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani a családomnak és a barátaimnak, akikre mindig számíthattam.

10. Irodalomjegyzék

- [1] Berkessel, A., Gröger, H., *Asymmetric Organocatalysis* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2005**.
- [2] Macmillan, D. W. C. The advent and development of organocatalysis *Nature*, **455**, 304–308, **2008**.
- [3] Dalko, P. I., *Enantioselective Organocatalysis* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2007**.
- [4] Pihko, P. M., *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2009**.
- [5] King, H. D. et al. Enantioselective synthesis of a highly potent selective serotonin reuptake inhibitor. An application of imidazolidinone catalysis to the alkylation of indoles with an α,β -disubstituted α,β -unsaturated aldehyde. *Org. Lett.* **7**, 3437–3440, **2005**.
- [6] List, B., *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis 1: Lewis Base and Acid Catalysts* Thieme **2012**.
- [7] Maruoka, K., *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis 2: Brønsted Base and Acid Catalysts, and Additional Topics* Thieme **2012**.
- [8] Levacher, V., Brière, J., Oudeyer, S., Dalla, V. Recent advances in cooperative ion pairing in asymmetric organocatalysis *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1696–1707.
- [9] Pihko, P., Majander, I., Erllilä, A., Enamine Catalysis, *Top. Curr. Chem.* **291**, **2010**, 29–75.
- [10] List, B., Lerner, R. A., Barbas, C. F. III. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 2395–2396, **2000**.
- [11] Moyano, A., Rios, R., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703–4832.
- [12] Hoang, L., Bahmanyar, S., Houk, K. N., List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17.
- [13] Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4243–4244, **2000**.

- [14] Beeson, T. D., Mastracchio, A., Hong, J., Ashton, K., MacMillan, D. W. C., *Science*, **316**, 582–585, **2007**.
- [15] Sigman, M., Jacobsen, E. N. Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 4901–4902, **1998**.
- [16] Corey, E. J., Grogan, M. J., Enantioselective synthesis of α -amino nitriles from N-benzhydryl imines and HCN with a chiral bicyclic guanidine as catalyst, *Org. Lett.* **1**, 157–160, **1999**.
- [17] Maruoka, K., *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2008**.
- [18] Maruoka, K., Ooi, T., Enantioselective Amino Acid Synthesis by Chiral Phase-Transfer Catalysis *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013-3028.
- [19] Yamanaka, M., Itoh, J., Fuchibe, K., Akiyama, T., Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Mannich-Type Reaction *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764.
- [20] List, B., Proline-catalyzed asymmetric reactions *Tetrahedron* **58**, **2002**, 5573-5590.
- [21] Yamaguchi, M., Yokota, N., Minami, T., The Michael Addition of Dimethyl Malonate to α,β - Unsaturated Aldehydes Catalyzed by Proline Lithium Salt *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1991**, *23*, 1088-1089.
- [22] Hayashi, Y., Gotoh, H., Hayashi, T., Shoji, M., Diphenylprolinol Silyl Ethers as Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes and Nitroalkenes *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215.
- [23] Jørgensen, K. A., Franzén, J., Marigo, M., Fielenbach, D., Wabnitz, T. C., Kjærsgaard, A., A General Organocatalyst for Direct α -Functionalization of Aldehydes: Stereoselective C-C, C-N, C-F, C-Br, and C-S Bond-Forming Reactions. Scope and Mechanistic Insights *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.
- [24] Seebach, D., Hayashi, Y., Patora-Komisarska, K., Benohoud, M., Ishikawa, H., Organocatalyzed Michael Addition of Aldehydes to Nitro Alkenes – Generally Accepted Mechanism Revisited and Revised *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719-745.

- [25] Blackmond, D. G., Burés, J., Armstrong, A. Mechanistic Rationalization of Organocatalyzed Conjugate Addition of Linear Aldehydes to Nitro-olefins *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822-8825.
- [26] Blackmond, D. G., Burés, J., Armstrong, A., Curtin-Hammett Paradigm for Stereocontrol in Organocatalysis by Diarylprolinol Ether Catalysts *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741-6750.
- [27] Sahoo, G., Rahaman, H., Madarász, Á., Pápai, I., Melarto, M., Valkonen, A., Pihko, P. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.201204833
- [28] Seebach, D., Sun, X., Sparr, C., Ebert, M-O., Schweizer, W. B., Beck, A. K., 1,2-Oxazine N-Oxides as Catalyst Resting States in Michael Additions of Aldehydes to Nitro Olefins Organocatalyzed by α,α -Diphenylprolinol Trimethylsilyl Ether, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, *95*, 1064-1078.
- [29] Blackmond, D. G., Burés, J., Armstrong, A., Correction to Curtin-Hammett Paradigm for Stereocontrol in Organocatalysis by Diarylprolinol Ether Catalysts *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741-6750.
- [30] I. Pápai, "Computational and Theoretical Studies", In: *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, Vol 2.; Maruoka, K. (Ed.), Thieme, Stuttgart, 2012; Chapter 2.3.3., pp. 601-632.
- [31] Cheong, P. H., Legault, C. Y., Um, J. M., Çelebi-Ölçüm, N., Houk, K. N., Quantum Mechanical Investigations of Organocatalysis: Mechanisms, Reactivities, and Selectivities *Chem. Rev.*, **2011**, *111* (8), pp 5042–5137.
- [32] Ruff, F., Csizmadia, G. I., *Szerves Reakciómechanizmusok Vizsgálata* Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest **2000**.
- [33] McQuarrie, D. A., Simon, J. D. *Molecular Thermodynamics*, University Science Books, **1999**.
- [34] Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, **2006**.
- [35] Truhlar, D. G., Cramer, C. J., Marenich, A. V., Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
- [36] Chang, G.; Guida, W.; Still, W. C. An internal coordinate Monte-Carlo method for searching conformational space. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379.

- [37] Saunders, M.; Houk, K. N.; Wu, Y.-D.; Still, W. C.; Lipton, M.; Chang, G.; Guida, W. C. Conformations of Cycloheptadecane: A Comparison of Methods for Conformational Searching. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1419.
- [38] Kolossváry, I.; Guida, W. C. Low Mode Search. An efficient, automated computational method for conformational analysis: application to cyclic and acyclic alkanes and cyclic peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5011.
- [39] Kolossváry, I.; Guida, W. C. Low-mode Conformational Search Elucidated. Application to C₃₉H₈₀ and Flexible Docking of 9-Deazaguanine Inhibitors to PNP. *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 1671.
- [40] Chai, J.-D., Head-Gordon, M., Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 6615-6620.
- [41] Chai, J.-D., Head-Gordon, M., Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals *J. Chem. Phys.* **128**, 084106, **2008**.
- [42] Goerigk, L., Grimme, S., A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6670.
- [43] *Macromodel embedded in Maestro suite (Version 9.1)*; Schrödinger, Inc.: Portland, OR, **2010**.
- [44] *Gaussian 09, Revision A.02*, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [45] Kaminski, G. A.; Friesner, R. A.; Tirado-Rives, J.; Jørgensen, W. L. Evaluation and Reparametrization of the OPLS-AA Force Field for Proteins via

- Comparison with Accurate Quantum Chemical Calculations on Peptides *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 6474
- [46] Sunoj, R. B., Shinisha, C. B., Unraveling high precision stereocontrol in a triple cascade organocatalytic reaction *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3921-3929.
- [47] Schmidt, M. B., Zeitler, K., Gschwind, R. M., Distinct conformational preferences of prolinol and ether enamines in solution revealed by NMR *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1793-1803.

Melléklet

Transzlációs partíciós függvény

A transzlációs partíciós függvény alapja a potenciáldobozba zárt részecske. Mivel pontszerű, ezért kizárólag a három térbeli koordináta menti mozgásoknak megfelelő kinetikus energia jellemzi a viselkedését. A homogén térben, egymástól független irányokban, három dimenzióban értelmezett transzlációs partíciós függvény alakja:

$$q_{\text{tr}}^{3\text{D}} = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} \cdot \frac{k_B T}{p} \quad (\text{M.1})$$

Ahol m a vizsgált részecske tömege, p pedig a rendszer nyomása. A (4.8) és (4.9) egyenletek alapján a moláris belsőenergia és a moláris entrópia értéke:

$$U_{\text{tr}} = \frac{3}{2} RT \quad (\text{M.2})$$

$$S_{\text{tr}} = R \cdot \left(\ln(q_{\text{tr}}) + \frac{5}{2} \right) \quad (\text{M.3})$$

Rezgési partíciós függvény

Egy N darab atomot tartalmazó molekulához általános esetben $3N-6$ különböző, ν_i frekvenciájú normálrezgés rendelhető. A (4.14) egyenlet átalakításával kaphatjuk a molekuláris vibrációs partíciós függvényt:

$$q_{\text{vib}} = \prod_{i=1}^{3N-6} \frac{e^{\frac{-h\nu_i}{2k_B T}}}{1 - e^{\frac{-h\nu_i}{2k_B T}}} \quad (\text{M.4})$$

A (4.8) és (4.9) egyenletek alapján a moláris belsőenergia és a moláris entrópia értéke:

$$U_{\text{vib}} = R \sum_{i=1}^{3N-6} \frac{h\nu_i}{k_B} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{e^{\frac{h\nu_i}{k_B T}} - 1} \right) \quad (\text{M.5})$$

$$S_{\text{vib}} = R \sum_{i=1}^{3N-6} \left(\frac{h\nu_i}{k_B T} \cdot \frac{1}{e^{\frac{h\nu_i}{k_B T}} - 1} - \ln \left(1 - e^{\frac{-h\nu_i}{k_B T}} \right) \right) \quad (\text{M.6})$$

Forgási partíciós függvény

Egy általános, nemlineáris, sokatomos molekula, amely I_1 , I_2 , I_3 fő tehetetlenségi nyomatékokkal és σ szimmetriafaktorral rendelkezik az alábbi rotációs partíciós függvénnyel jellemezhető:

$$q_{\text{rot}} = \frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 k_B T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} \cdot \sqrt{I_1 I_2 I_3} \quad (\text{M.7})$$

A (4.8) és (4.9) egyenletek alapján a moláris belsőenergia és a moláris entrópia értéke:

$$U_{\text{rot}} = \frac{3}{2} RT \quad (\text{M.8})$$

$$S_{\text{rot}} = R \cdot \left(\ln(q_{\text{rot}}) + \frac{3}{2} \right) \quad (\text{M.9})$$

Elektronikus partíciós függvény

Az előzőektől eltérően az elektronikus gerjesztési energia szobahőmérsékleten olyan nagy $k_B T$ -hez képest, hogy az exponenciális faktor kis értéke miatt az alapállapoton kívül jó közelítéssel nem jelenik meg másik energiaszinten számottevő betöltöttség. Ekkor a (4.14) egyenlet szerint:

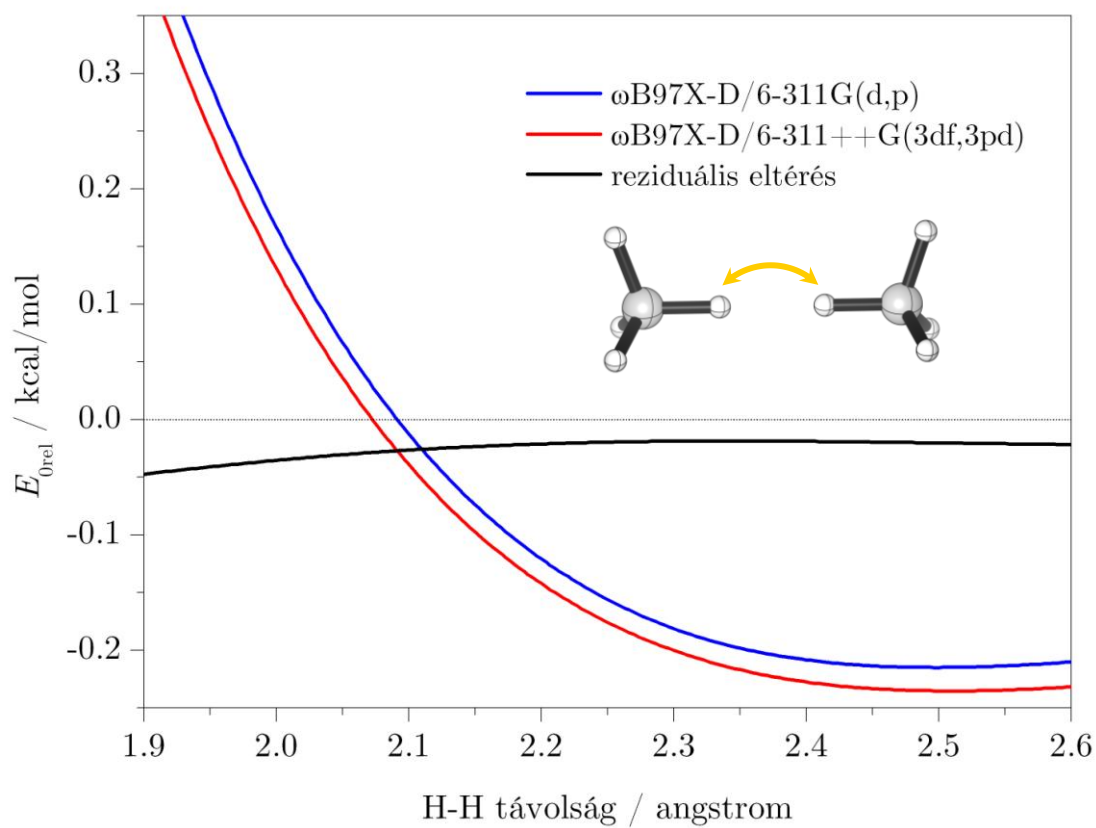
$$q_{\text{el}} = g_0 \quad (\text{M.10})$$

Ahol g_0 az $\varepsilon_0 = 0$ relatív energiájú alapállapot multiplicitása. A (4.8) és (4.9) egyenletek alapján a moláris belsőenergia és a moláris entrópia értéke:

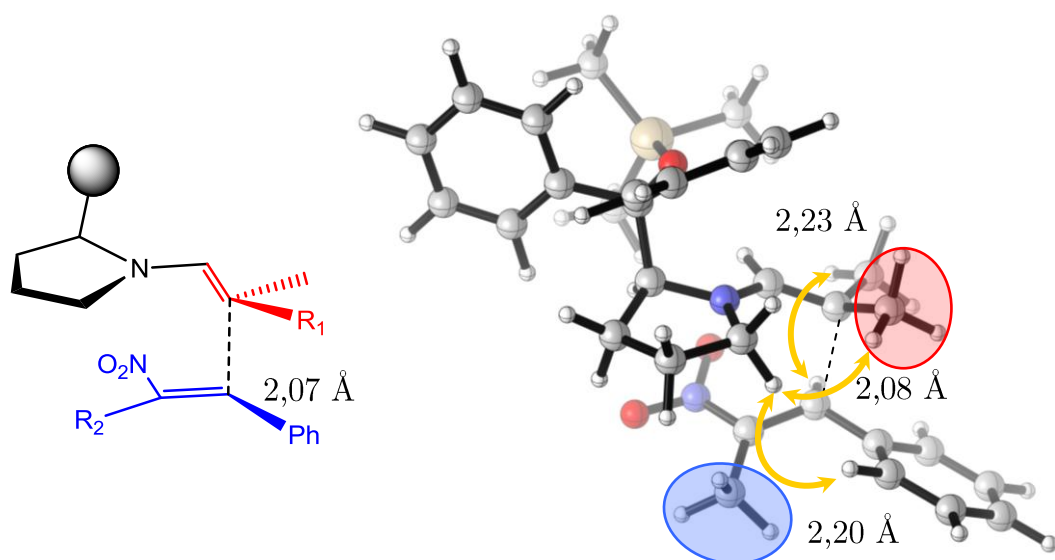
$$U_{\text{el}} = N_A \cdot \varepsilon_0 = 0 \quad (\text{M.11})$$

$$S_{\text{el}} = R \ln(g_0) = 0 \quad (\text{M.12})$$

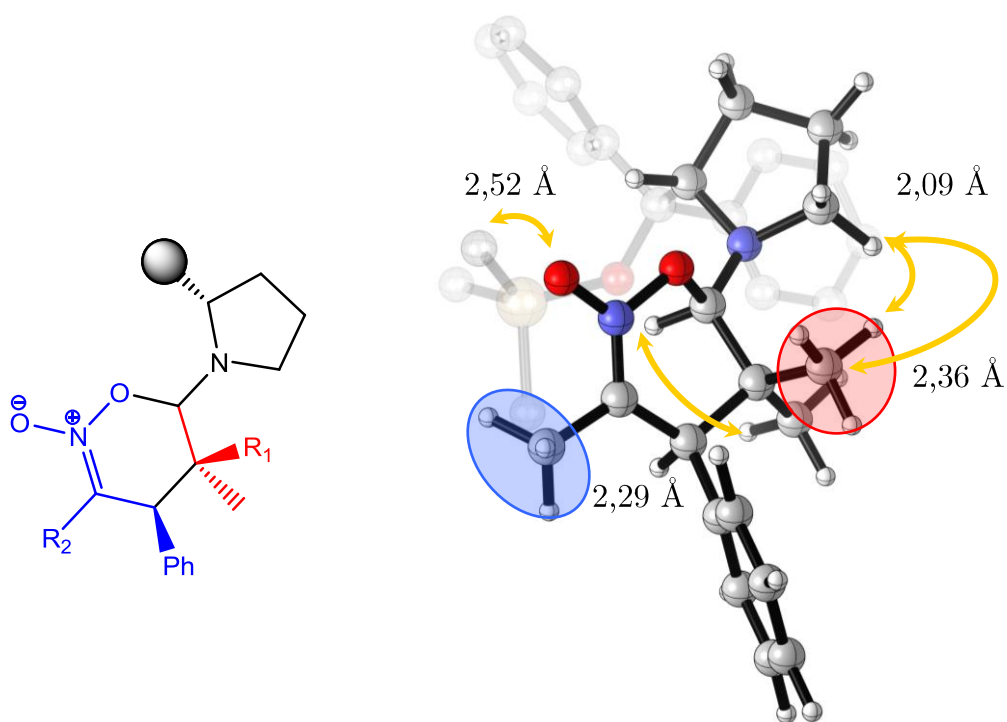
Zárt héjú molekulák multiplicitása 1, ezért ebben az esetben a mindkét komponens értéke pontosan nulla. Nem szabad megfeledkezni arról, hogy a relatív energiákat minden rendszer egyedi alapállapotához viszonyítva írtuk fel, ezért a szabadentalpia kiszámításához meg kell keresni a vizsgált geometriához tartozó elektronikus energia (E) nagyságát.



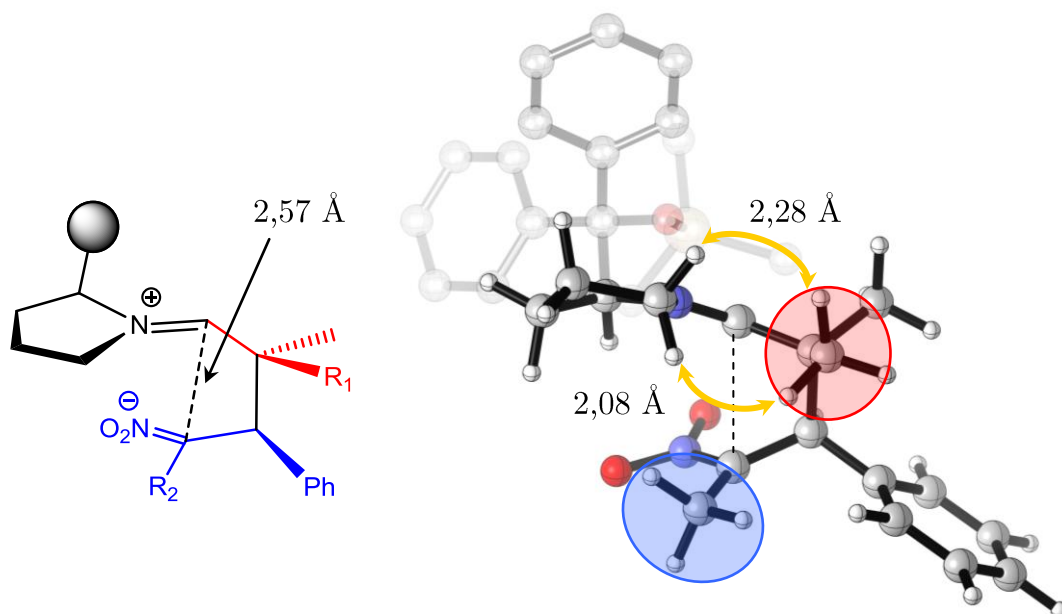
M1. ábra Két metán közelítésekor végzett single point számítások eredménye a használt $\omega\text{B97X-D}$ funkcionállal az optimálás (kék - 6-311G(d,p)) és az elektronikus energia (piros - 6-311++G(3df,3d)) szintjén, valamint a reziduális eltérések (fekete)



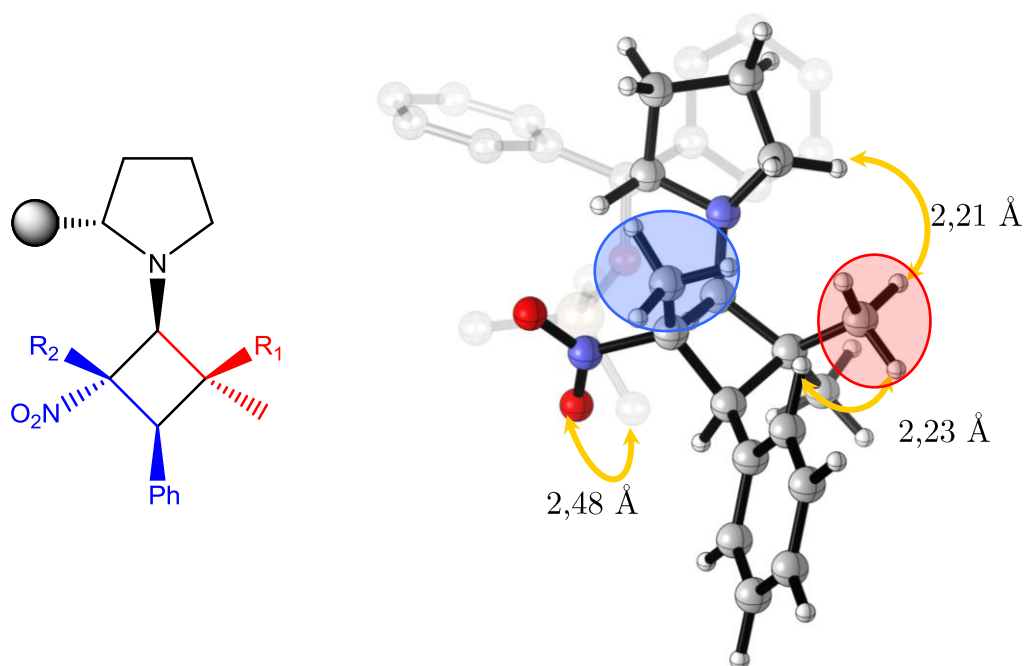
M2. ábra $R_1=\text{Me}$, $R_2=\text{Me}$ reakcióban a C-C kapcsolás átmeneti állapotához tartozó szerkezet, pirossal jelölve az aldehid α -metil-csoportja



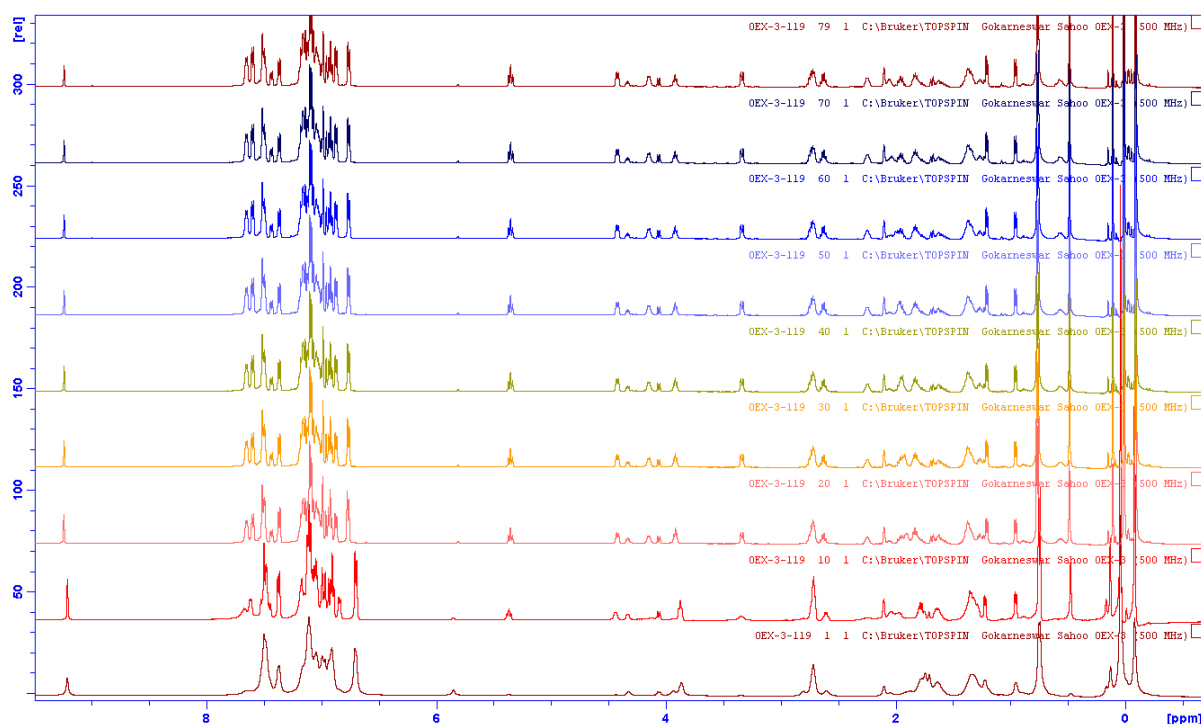
M3. ábra $R_1=\text{Me}$, $R_2=\text{H}$ reakcióban keletkező oxazin-oxid származék szerkezete jelölve a metil-csoport beépülése következtében megjelenő szterikus kölcsönhatásokat



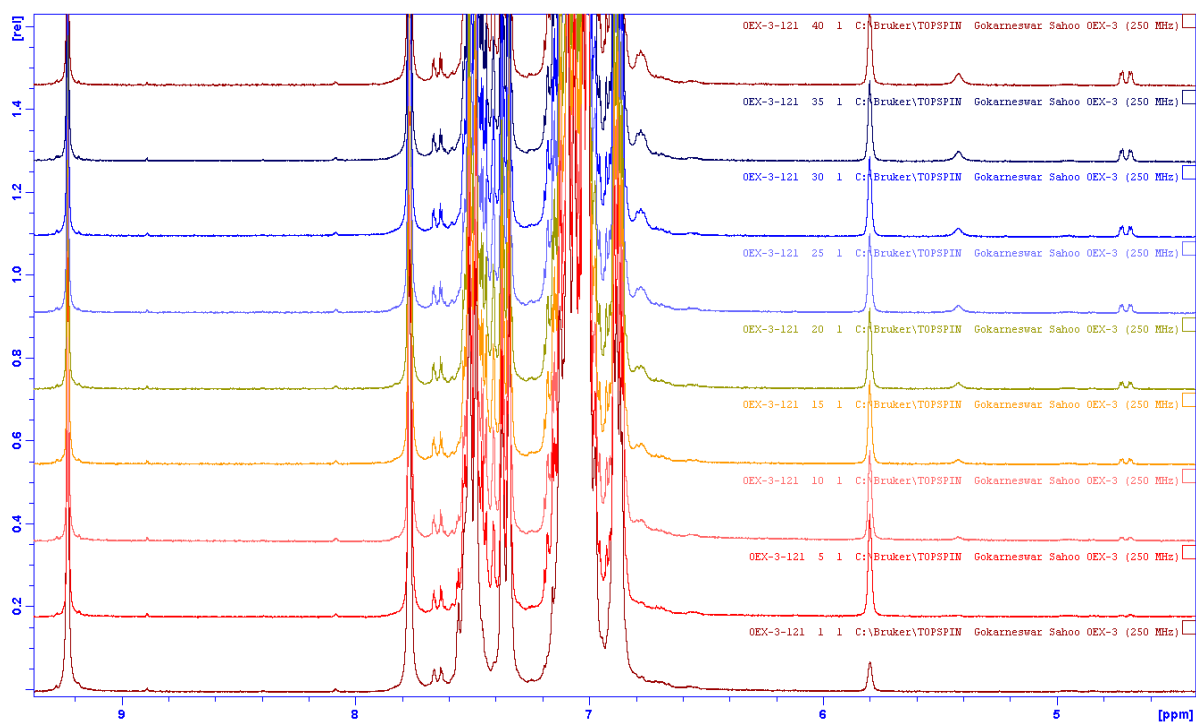
M4. ábra A kovalens kötést kialakító szénatomok közötti távolság az oxazin-oxid és a ciklobután közötti átalakulás során ($R_1=Me$, $R_2=Me$)



M5. ábra A metil-csoporttal fellépő intramolekuláris kölcsönhatások a ciklobután formában ($R_1=Me$, $R_2=Me$)



M6. ábra Az izobutanal és a β -nitrosztírol közötti reakció során az egyes komponensek koncentrációjának becsléséhez követett jeleket bemutató spektrumrészletek. Bruker Avance 500 MHz, ^1H -NMR



M7. ábra Az izobutanal és a β -metil- β -nitrosztírol közötti reakció során az egyes komponensek koncentrációjának becsléséhez követett jeleket bemutató spektrumrészletek. Bruker Avance 250 MHz, ^1H -NMR