



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésszmérnői és Biomérnői Kar

Másodrendű kölcsönhatások vizsgálata organokatalizált foszfa-Michael-addícióban

TDK-dolgozat

Fekete Csilla

Másodéves M.Sc. vegyésszmérnök hallgató

Témavezető: Dr. Benkő Zoltán

Egyetemi docens, BME

BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

2023

Lezárás dátuma: 2024. 05. 23.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Benkő Zoltánnak a rengeteg tanácsért, energiabefektetésért, türelemért és megértésért, amelyet az elmúlt 5 év és a dolgozat megírása során tapasztaltam.

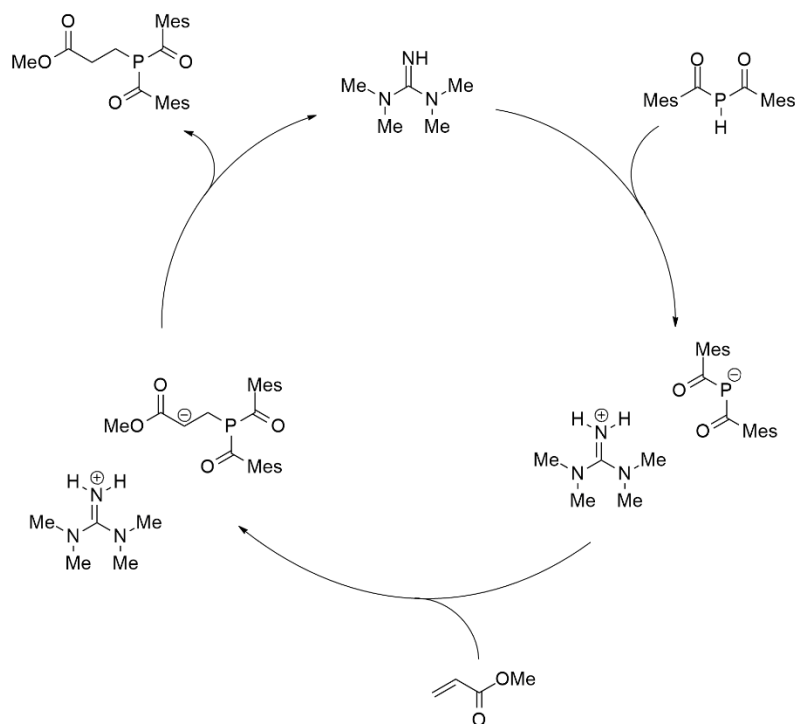
Szintén szeretném megköszönni a Grützmacher-csoportnak a kísérleti együttműködést, az értékes kísérleti munkát, amelyen a dolgozatom alapja volt. Köszönöm Dr. Hansjörg Grützmachernek a lehetőséget, hogy a csoportjában dolgozhattam, illetve Jan Oswaldnak a kísérletek elvégzésében való segítséget.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	3
2. Irodalom	5
2.1. Organokatalízis.....	5
2.2. Hidrogénkötés-donor organokatalizátorok	7
2.3. Michael-addíció.....	10
2.3.1. Michael akceptorok vizsgálata számításos kémiai módszerekkel	11
2.3.2. Foszfa-Michael-addíció.....	13
2.3.3. Bisz(acil)foszfinok foszfa-Michael-addíciójának mechanizmusa: kísérleti és számításos előzmények.....	14
2.4. Mayr-féle nukleofilicitási és elektrofilicitási skála	16
3. Alkalmazott kvantumkémiai módszerek	17
3.1. A kvantumkémia alapjaitól a Hartree–Fock-módszerig.....	17
3.2. Perturbációs módszerek.....	19
3.3. Sűrűségfunkcionál-elmélet	20
3.4. A konceptuális DFT és a Parr-féle elektrofilicitási index.....	21
3.5. Természetes kötőpályák és Wiberg-kötésrend.....	22
3.6. Az elektronsűrűség topológiai analízise.....	23
3.7. Oldószermodellek.....	24
3.8. Termodinamikai mennyiségek számítása	24
3.9. Munkám során alkalmazott módszerek	26
4. Kísérletek leírása	27
5. Eredmények.....	28
5.1. Munkám célja.....	28
5.2. Vizsgált Michael-akceptorok és azok paraméterei	29
5.3. NMR-kísérletek	30
5.4. Anionos modell	34
5.5. Katalizált reakcióút.....	39
5.6. Gátcsökkentő hatás értelmezése	44
6. Összefoglalás.....	51
7. Irodalomjegyzék.....	52
8. Függelék.....	56

1. Bevezetés

Az organokatalitikus reakciók tervezése és hatékonyságuk fejlesztése céljából elengedhetetlen megérteni a reaktánsok és a katalizátor között kialakuló nemkovalens kölcsönhatásokat (pl. hidrogénhidak, diszperziós kölcsönhatások), amelyek jelentős szerepet játszhatnak a sebességmeghatározó lépés átmeneti állapotának stabilizálásában, valamint sztereoszelektív reakciókban akár magyarázatul szolgálhatnak az enantioszelektivitás eredetére is.^[1–6] A katalizátortervezés egy szerves kémiai reakció esetén tipikusan rendkívül bonyolult, hiszen nagy számú kísérletsorozatot kell elvégezni ahhoz, hogy megtaláljuk a leghatékonyabb katalizátort. A tervezés akkor jelent még nagyobb kihívást, ha egy olyan katalizátorra lenne szükség, amely szubsztrátok széles skálájának átalakulását képes katalizálni egy adott reakció esetén, hiszen ilyenkor számos katalizátor és szubsztrát kombinációjának tesztelésére van szükség. A kísérleti módszereken túl a reakciómechanizmusok vizsgálatára, illetve a kölcsönhatások felderítésére a számítási kémia egy igen alkalmas eszközzé vált.^[2,7,8]



1. séma. Metil-akrilát reakciója bisz(2,4,6-trimetilbenzoi)foszfinnal tetrametil-guanidin jelenlétében

Együttműködő partnereink (Grützmacher-csoport, ETH Zürich) korábban egy szekunder foszfint, a bisz(2,4,6-trimetilbenzoi)-foszfint reagáltatták különböző Michael-akceptorokkal, valamint ugyanennek a foszfinnak metil-akriláttal való reakcióját is tanulmányozták többféle szerves és szervetlen katalizátor jelenlétében. A kísérletek alapján

számos vizsgált bázis közül a leghatékonyabbnak a tetrametil-guanidin adódott, mellyel a reakció szobahőmérsékleten 1 óra alatt ment teljesen végbe. Korábbi munkám során ezen reakció mechanizmusát vizsgáltam kvantumkémiai módszerekkel.^[9] A számításaim alapján a reakció három lépésből áll (**1. séma**). Az első lépésben a tetrametil-guanidin deprotonálja a bisz-mezitoil-foszfint, és így egy foszfidanion és egy tetrametil-guanidínium-kation ionpárja jön létre. A második lépés során történik a foszfidanion addíciója a metil-akrilát β -szénére: ez a lépés adódott a sebességhatározó lépésnek. A harmadik lépés során a kation protonálja az előző lépésben keletkezett karbaniont, és így egy tercier foszfint kapunk termékként, miközben visszanyerjük a katalizátort. A termék oxidálásával egy bisz-acilfoszfin-oxid keletkezik, amely a hatékony fotoiniciátorok egyik képviselője.

A reakció tanulmányozása során további kérdések merültek fel: hogyan befolyásolják a Michael-akceptorok tulajdonságai (szerkezet, elektrofilicitás) az addíciós lépés, tehát a nukleofil támadás aktiválási energiáját, és hogyan stabilizálják a másodrendű kölcsönhatások a különböző szerkezetű szubsztrátok esetén az átmeneti állapotokat. A katalizátor által kialakított hidrogénkötések és gyenge kölcsönhatások vizsgálatával nemcsak a Michael-addíciókról kaphatunk információt, hanem eredményeim általánosságban segíthetnek az organokatalizátorok működésének megértésében. Ezért TDK munkám során tanulmányoztam a bisz-mezitoilfoszfid-anion és különböző tulajdonságokkal rendelkező Michael-akceptorok (pl. metil-vinil-keton, fenil-vinil-szulfon stb.) addíciós reakcióját számítási kémiai módszerekkel. A reakció kinetikájának felderítése és a számítások pontosságának ellenőrzése céljából több szubsztrát esetében $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ mágneses magrezonancia spektroszkópiai kísérleteket végeztem el az aktiválási gátak meghatározása céljából.

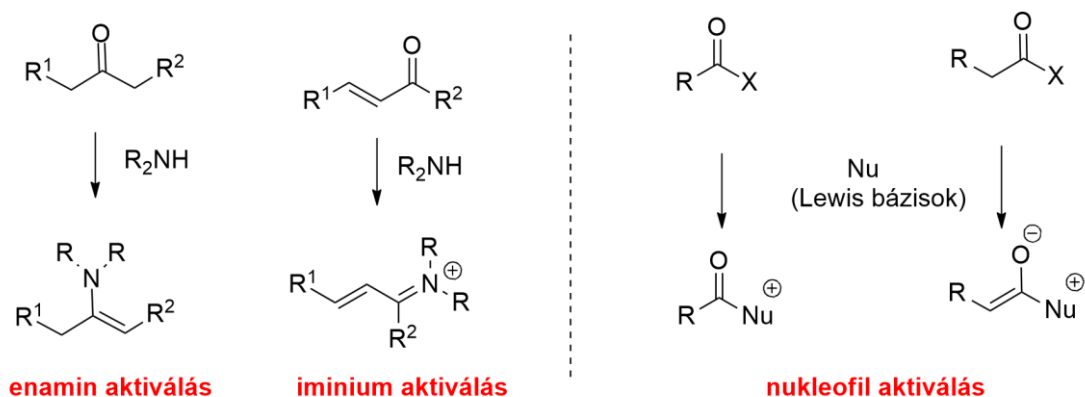
A dolgozatom felépítése a következő: a *Bevezetés* után a munkám az irodalmi előzményekkel folytatódik, ahol többek között bemutatom, milyen számítási stratégiákat alkalmaznak katalizátorok tervezésére. Az organokatalizátorok témaköre hatalmas irodalommal rendelkezik, ezért TDK dolgozatomban főként az alapvető fogalmakat, aktiválási stratégiákat, illetve a dolgozatomhoz szorosabban kapcsolódó hidrogéndonor-típusú katalizátorokat fogom bemutatni. Ezt követően a (foszfa)-Michael-addíció és a munkám közvetlen kísérleti előzményeinek leírása következik. A dolgozat ezután az *Alkalmazott kvantumkémiai módszerek*, illetve a *Kísérletek leírása* részekkel folytatódik. Az *Eredmények* részben mutatom be a kutatás során elért eredményeimet, amely magába foglalja mind a $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR kísérleteket, mind a kvantumkémiai számításokat, majd munkámat az *Összefoglalás* fejezettel zárom.

2. Irodalom

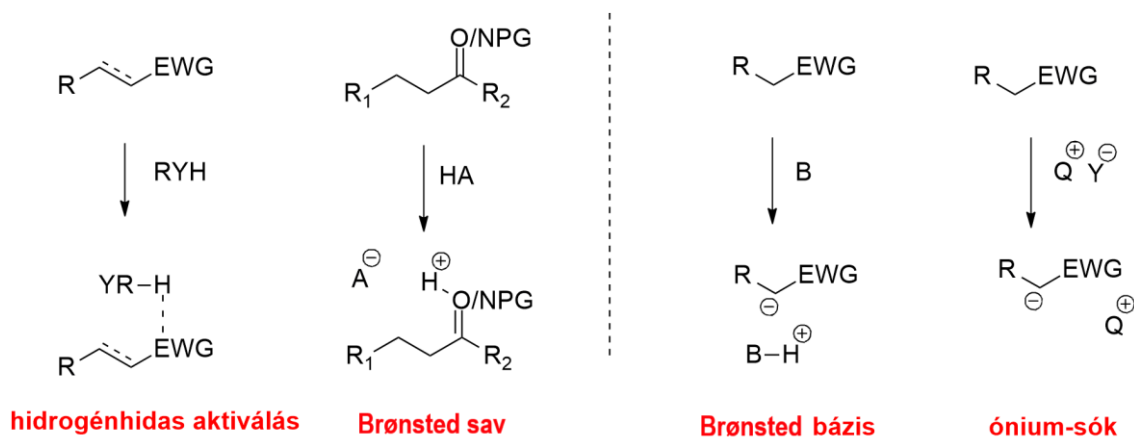
2.1. Organokatalízis

A katalizátorok egy csoportját alkotják az organokatalizátorok, melyek olyan szerves vegyületek, amik főként másodrendű kölcsönhatásokkal stabilizálják az átmeneti állapotot, így energetikailag kedvezőbben, alacsonyabb aktiválási gáttal megy végbe a lépés. Organokatalízis során a kémiai reakció katalizátora olyan szerves molekula, melynek főcsoportbeli atomok az alkotói, mint például a szén, hidrogén, oxigén, nitrogén, kén vagy foszfor. Egy organokatalizátornak számos gyakorlati előnye van, elkerülhetjük velük a nehézfémkatalizátorok toxicitását, illetve a számítási kémiai modellezésük is könnyebb, hiszen kiküszöbölhetjük a fémcentrum elektronikus szerkezetének leírásával kapcsolatos nehézségeket.

Klasszikus kovalens aktiválási módok



Klasszikus nemkovalens aktiválási módok



1. ábra. A leggyakrabban alkalmazott aktiválási módok organokatalízisben (NPG – NonPolar Group, nempoláris csoport, EWG – Electron Withdrawing Group, elektronszívó csoport)

Az organokatalizátorokat többféleképpen is csoportokra oszthatjuk, ezeket az **1. ábrán** mutatom be egy-egy példával. Egy lehetséges csoportosítás alapja a sav-bázis tulajdonság alapján történik, hogy Lewis- vagy Brønsted-sav vagy bázis jellegű a katalizátor molekula. Egy másik lehetséges csoportosítás esetén a katalizátor reakcióbeli szerepe és a reagenseket aktiváló módja szerint alkotunk két csoportot: megkülönböztethetünk olyan katalizátorokat, amelyek kovalensen kötődnek a szubsztrátokhoz, és olyanokat, amelyek a reagenseket másodrendű kölcsönhatásokkal aktiválják. Ezeket a csoportokat tovább lehet bontani alcsoportokra aszerint, hogy milyen a katalizátor funkciós csoportjainak jellemzői (pl. foszforsavak, szulfonsavak, aminok, foszfinok, guanidinek stb.).

Napjainkban a leggyakrabban alkalmazott koncepciók az organokatalízis területén az enamin és iminium aktiválás, a Brønsted sav/bázis katalízis, a nukleofil Lewis-bázis katalízis, a hidrogénhidas aktiváláson alapuló katalízis és a kvaterner ammóniumsó ionpár fázis-transzfer katalízis.^[10] Ezek az aktivációs módok lehetővé teszik, hogy változatos enantioszelektív reakciókat lehessen tervezni és ezeket a napjainkban már jól ismert koncepciókat nemcsak az akadémiai szférában, hanem az iparban is széleskörben alkalmazzák. Továbbá a klasszikus monofunkcionális katalizátorok mellett vannak bi- vagy multifunkcionális katalizátorok, amelyek több különböző katalitikusan aktív csoportot tartalmaznak egy molekulán belül, valamint léteznek szinergikus katalitikus rendszerek, amelyek legalább két különböző katalizátorból állnak.

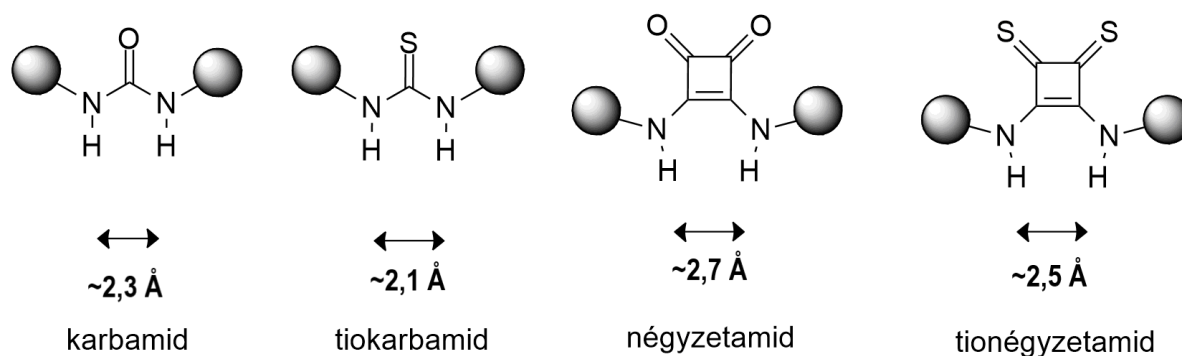
A számítási kémiai módszer egy igen alkalmas és népszerű eszközzé vált a katalizátortervezésben.^[2] Kezdetben a számítási modelleket már meglévő kísérletek értelmezése céljából alkalmazták, és gyakran szignifikáns szerkezeti és mechanisztikus egyszerűsítéseket tartalmazó modelleket használtak a számítási költség csökkentése céljából. A sűrűségfunkcionál-elméleten (DFT) alapuló módszerek megjelenése és fejlesztése a reakciómodellezésben lehetőséget teremtett arra, hogy a valósághoz közelebb álló modelleket kapjunk akár igen bonyolult reakciókra.^[4,11,12] A nagyobb méretű és komplexebb szerkezetű molekulák reakcióinak modellezése napjainkban már megvalósíthatóak ezen módszerekkel, és sokszor nincs szükség jelentősebb szerkezeti egyszerűsítésekre, így megfelelő tesztelés mellett DFT-funkcionálokkal akár 100-150 atomos rendszerek reakciói is számolhatóak. A már felderített mechanizmus módosításával, például a katalizátorok és szubsztrátok szisztematikus variálásával a kívánt tulajdonságokkal rendelkező molekulák megtalálása kevesebb erőforrást igényel, mintha elvégeznénk az adott kísérleteket (ezt nevezzük virtuális „screeningnek”). További előnye a számításoknak, hogy az intermedierek szerkezetének és energiájának meghatározása sok esetben nem megvalósítható kísérleti módszerekkel.

Napjainkban a számítógépes molekuláris katalizátortervezés 3 nagy csoportba sorolható:^[8] (i) a reakciómechanizmuson alapuló módszer, amely minden releváns elemi reakciólépés számításával, a sebesség- és szelektivitásmeghatározó lépések megtalálásával foglalkozik, és a kinetika analizálásával megbecsüli meg a katalizátor működését, (ii) a deskriptor-alapú módszer, amely fizikai/kémiai megfontolások alapján egy molekuláris tulajdonság meghatározásával foglalkozik, amely jósolja a katalizátor hatékonyságát, (iii) az adat-vezérelt hozzáállás, ahol statisztikai analízist vagy gépi tanulási (machine learning, ML) technikát használ,^[13] hogy a katalizátor hatékonysága és az elérhető adatok között összefüggést találjon.

2.2. Hidrogénkötés-donor organokatalizátorok

Organokatalízis során különböző nemkovalens kölcsönhatásokkal a katalizátorok gyakran aktiválják a szubsztrátot, ezen reakciók egyik csoportja, amikor a katalizátor hidrogénhidakkal aktiválja a reagenseket.^[14,15] Az enzimatis és szupramolekuláris gazdavidég típusú kölcsönhatásokhoz hasonlóan, a hidrogénhid-donor típusú katalizátorok szerkezetükből adódóan hidrogénhidakkal tudnak kapcsolódni a szubsztráthoz, és ezáltal aktiválják a reagenseket. A hidrogénkötés elsősorban elektrosztatikus vonzó kölcsönhatás egy magános elektrópárral rendelkező, jelentősebb elektronegatívabb atom („akceptor”) és egy olyan hidrogén között, amely a hidrogénnél elektronegatívabb „donor” atomhoz vagy csoporthoz kapcsolódik. Ez az atom leggyakrabban oxigén, nitrogén vagy fluor.^[16] A hidrogénhid-donor típusú organokatalizátorok olyan szerkezeti egységekkel rendelkeznek, amelyekben van olyan atom, amely donorként tud viselkedni a kötésben.

Míg ezek a kölcsönhatások általánosságban véve viszonylag gyengének tekinthetők (a van der Waals kölcsönhatások közt viszont a legerősebbek), több kölcsönhatás összeadódva elég erős lehet ahhoz, hogy regio- vagy sztereoszelektivitást érjünk el a reakcióban. A számítógépes modellezés szempontjából igen nehéz precízen megbecsülni a hidrogénkötés energiáját, mivel ezek csak néhány kcal·mol⁻¹-os tartományban vannak, mely gyakran összemérhető a módszerek pontosságával.^[17,18] Napjainkban viszont megfelelő tesztelés mellett DFT-módszerekkel számíthatóak ezen kölcsönhatások akár megfelelő pontossággal, és ezen számításokkal hasznos következtetéseket lehet levonni a kölcsönhatások szerepére.^[1]



2. ábra. Különböző hidrogénhíd-donor típusú organokatalizátorok. Az egyes vegyületcsaládok esetén a két, katalízisben résztvevő hidrogén közötti távolságok vannak jelölve

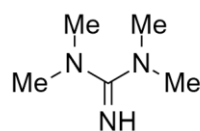
A királis bifunkcionális (kettős hidrogénkötés-donor) katalizátorok két hidrogénhíd donálására is képesek, emiatt képesek összetartani a szubsztrátokat a reakció során.^[14,19] Négyzetamid, tionégyzetamid, tiokarbamid és karbamid alapú katalizátorokat gyakran kombinálnak királis amin, cinkona-alkaloid, szulfid vagy foszfinegységekkel. Ezek a katalizátorok igen változatos reakciókat tudnak katalizálni nagyon magas termeléssel és kiváló sztereoszelektivitással, ilyen reakciók például a konjugált addíciók, cikloaddíciók, az aldol és Henry-reakciók stb.

A hidrogénhíd-donorok nagyon változatosak lehetnek mind flexibilitásban/merevségben, a hidrogénkötés molekulában való elhelyezkedésében, a hidrogénhidak közötti távolságban és pK_a -ban, ennek következtében mindezen tulajdonságok hatással vannak a katalitikus viselkedésre. A különböző katalizátorokban a hidrogénhíd kialakítására képes csoportok közötti távolság vegyületenként változhat, emiatt a katalizátor optimalizálható különböző szerkezetű szubsztrátok reakciójának katalízisére.^[20] A **2. ábrán** bemutatok néhány ilyen szerkezetű katalizátort, és a molekulában hidrogénhíd kialakítására képes hidrogénatomok átlagos távolságát. Látható, egy négyzetamid alapú vegyület esetén a két N-H csoport távolsága közelítőleg egy harmaddal nagyobb, mint a tiokarbamid esetén. Emiatt általánosságban a négyzetamid egység erősebb kölcsönhatásokat alakít ki olyan szubsztrátokkal, amelyek nitro-, karbonil-, imino-, nitril- stb. funkciós csoportokkal rendelkeznek.

A kettős-hidrogénhíd kialakítására képes katalizátorok közé tartoznak a guanidinek $[(R_2N)_2C=NR']$, amelyeket gyakran alkalmaznak szerves reakciókban, például Michael-addíciókban.^[21–23] A leggyakoribb guanidin típusú katalizátorok a **3. ábrán** láthatóak. Az N,N,N',N'-tetrametilguanidin (TMG) egy a legismertebb, kereskedelmileg elérhető, akirális guanidinek közül, és hatékony organokatalizátorként alkalmazzák Michael-addíciók esetén^{[24–}

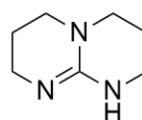
^{27]}, beleértve a foszfor analóg reakciót is. ^[28,29] Wani és munkatársai megmutatták, hogy az 1,1-diaminoazinok (amelyek a guanidinek imin-származékai) hatékony organokatalizátorok lehetnek one-pot (egy-edény) foszfa-Michael-addícióban: ezen reakciók szobahőmérsékleten kiváló termeléssel mennek végbe. ^[30]

Amikor a guanidin Brønsted-bázisként viselkedik, elsőként egy protont vesz le a szubsztrátról, ezáltal egy kationos guanidínium közttermék képződik. A guanidin akár kettős hidrogénhíd donorként is képes viselkedni, és egy komplexet létrehozni mind a beérkező támadó féllal, mind a deprotonált szubsztráttal, ezáltal irányítani tudja a nukleofil támadását. ^[31] A guanidínium-kation monofunkcionális katalizátorként csak a nukleofilt, illetve bifunkcionális katalizátorként pedig mind az elektrofilt, mind a nukleofilt tudja aktiválni. Ezek a kölcsönhatások nagyon hasonlóak a hidrogénkötéses aktiváláshoz karbamid és tiokarbamid organokatalizátorok esetén.



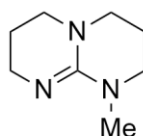
TMG

N,N,N',N'-tetrametil-guanidin



TBD

1,5,7-triaza-biciklo-[4.4.0]dec-5-én



MTBD

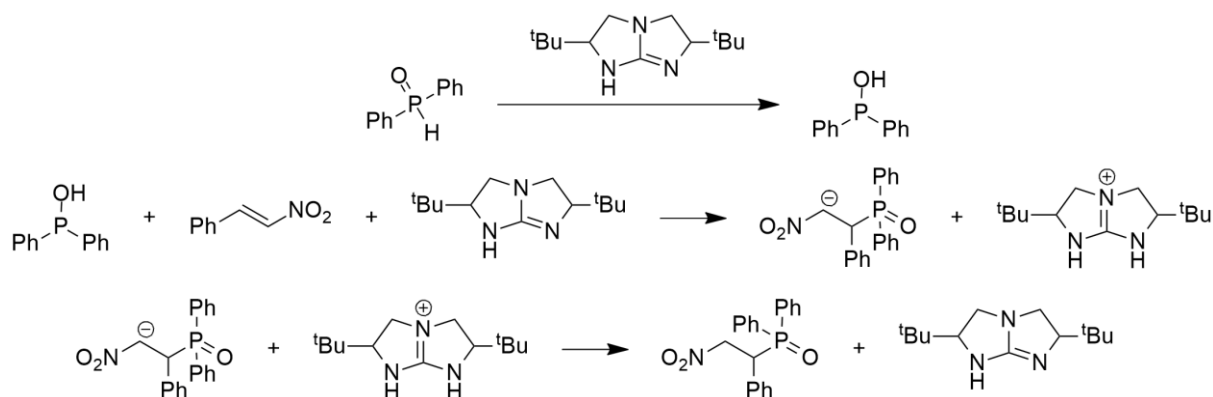
7-methyl-1,5,7-triazabicyclo-[4.4.0]dec-5-én

3. ábra. A kereskedelmi forgalomban is elérhető, legnépszerűbb guanidin-típusú organokatalizátorok

Guanidin típusú katalizátorokat már korábban vizsgáltak szisztematikusan ketoaldehidek intramolekuláris aldol-reakciójában, bizonyos guanidinek, mint pl. TBD hatékonyabb katalizátornak bizonyultak, mint a TMG vagy a MTBD. ^[32] Kinetikai vizsgálatokkal és DFT-számításokkal igazolták a katalizátor sebességnövelő hatását. A tanulmányok azt mutatták, hogy a guanidin katalizátor fontos tulajdonsága a pK_a érték: általánosságban minél nagyobb a bázicitás, annál hatékonyabb a katalizátor. Ennek ellenére ez a paraméter még nem magyarázza meg teljesen a reaktivitást. Azon bifunkcionális katalizátorok adódtak a leghatékonyabbaknak, amelyek mindkét nitrogénjük oldalán képesek hidrogénhidat kialakítani (pl. TBD). Ez a speciális szerkezet egy katalizátornál lehetőséget ad

arra, hogy orientáltan donálja a hidrogént, illetve a proton felvétel-leadás hatékonyan végbe tudjon menni.

Wong és munkatársai számításhoz kémiai módszerekkel vizsgálták egy bifunkcionális, biciklikus guanidin szerepét egy aromás foszfin-oxid nitro-sztirollal történő reakciójában.^[33] Eredményeik alapján a katalizátormolekula a **3. séma** látható reakció mindhárom lépésében részt vesz: a foszfin-oxid tautomerizációjában, a szén-foszfor kötés keletkezésében és a koncertikus hidrogén-átmenetben. A javasolt mechanizmus alapján a második, szén-foszfor kötés kialakulásával járó lépés adja a reakció enantioszelektivitását, hiszen a guanidin hidrogénkötésekkel és szterikus hatásokkal kontrollálja a reagensek elrendeződését az átmeneti komplexben, illetve ez adódott a sebességmeghatározó lépésnek is.



3. séma. Aromás foszfin-oxid nitro-sztirollal való reakciója egy bifunkcionális, biciklikus guanidin

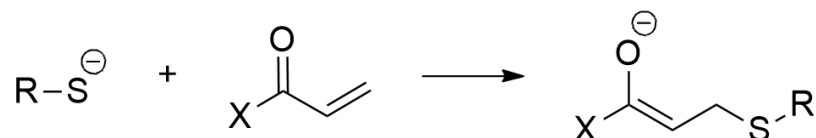
Megjegyzendő, hogy nem minden esetben adódtak a biciklikus guanidinek a leghatékonyabb guanidin-típusú katalizátoroknak. Conti és munkatársai korábban a metil-akrilát és a bisz-mezitoilfoszfin reakcióját vizsgálták, és azt tapasztalták, hogy a TMG hatékonyabb katalizátornak adódott a TBD-nél, melynek oka, hogy a TMG flexilisebb szerkezete miatt könnyebben tudta összetartani a különböző reaktánsokat, mint a merev TBD.^[9]

2.3. Michael-addíció

A Michael-addíció egy C-C kapcsolási reakció általánosságban egy nukleofil (Michael-donor) és egy kettős/hármas kötéssel rendelkező molekula (Michael-akceptor) között. A Michael-addíciók során nemcsak szén-szén kötést lehet létrehozni, hanem aktivált heteroatomot tartalmazó vegyületekkel való reakció során heteroatom-szén kötés létrehozása is lehetséges (oxa-, aza-, tio-, foszfa-Michael-addíció).^[27,34–37] Ezt az atomhatékony reakciócsaládot nagyon gyakran alkalmazzák a szintetikus munkában, hiszen királis katalizátorokkal sztereoselektivitást lehet elérni a reakció során. Mind a Michael-addíciók

kísérleti alkalmazása, mind a számításos munkák terén igen nagy irodalommal rendelkezik ez a terület.^[38–41] Mivel munkám során különböző tulajdonságokkal rendelkező Michael-akceptorok foszfa-Michael-addícióban való reakcióját vizsgáltam számításos kémiai módszerekkel, emiatt ebben az irodalmi összefoglalóban csak azon kvantumkémiai munkákat fogom bemutatni, amelyek a Michael-akceptorok tulajdonságainak a reakció energetikájára való hatásával foglalkoztak. Ezen kívül a foszfa-Michael-addíció sajátosságait, majd a TDK-munkám közvetlen kísérleti és számításos kémiai előzményeit ismertetem.

2.3.1. Michael akceptorok vizsgálata számításos kémiai módszerekkel



4. séma. Metil-tiolát (MeS^-) konjugált tio-Michael-addíciója α,β -telítetlen ketonokra^[42]

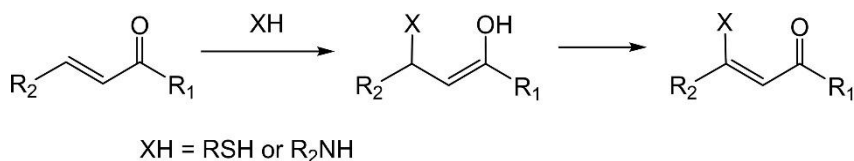
Krenske és munkatársai korábban számításos módszerekkel tanulmányozták a tio-Michael-addíciók esetén a Michael-akceptorok aktiválási gátra való hatását (**4. séma**).^[42] Bázis által katalizált metil-tiolát (MeS^-) konjugált addícióját vizsgálták α,β -telítetlen ketonokra, és tanulmányozták a ketonon lévő szubsztituensek hatását az aktiválási energiára. A metil-vinil-ke-ton addíciójával összehasonlítva a reakció valamelyest kevésbé exoterm ($1\text{--}3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), ha α -Me, β -Me vagy β -Ph szubsztituens van jelen a $\text{C}=\text{C}$ kötésen. A szubsztituált enonok esetén a reakció azért adódott kevésbé exotermnek, mert a reaktánst jobban stabilizálja a hiperkonjugáció vagy konjugáció, mint a terméket az elágazás. Oldószermodell alkalmazva vízben (poláris oldószer) $2\text{--}6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ energiával nőtt meg a reakciók aktiválási gátja a gázfázisú számításokhoz képest. Egy másik tanulmányukban reverzibilis Michael-akceptorokról számoltak be, amelyekben egy további elektronszívó csoport kapcsolódik az akceptor α -szénéhez.^[43] A DFT-számítások alapján a Michael-akceptoron lévő α -pozícióban lévő elektronszívó csoport csökkenti a tiol addíciójának aktiválási gátját, de termodinamikailag is kedvezőtlenebbé teszi az addíciót. Ahhoz, hogy a tiol addíciója reverzibilis legyen, a Michael-akceptornak tartalmaznia kell egy megfelelő szubsztituens is a β -szénatomon, például egy aril- vagy elágazó láncú alkilcsoportot.

Schwöbel és munkatársai kidolgoztak egy modellt az α,β -telítetlen Michael-akceptor vegyületek kinetikai sebességi állandóinak (k_{GSH}) előrejelzésére a glutationnal való reakciójuk esetén.^[44] Munkájuk során számos akceptort, kettős és hármas kötéssel rendelkező vegyületeket, lineáris és ciklusos molekulákat, valamint az α -helyzetben szubsztituenseket tartalmazó vagy anélküli vegyületeket is vizsgáltak. A modell a β -szénatomhoz tartozó ω_q

lokális töltéskorlátozott elektrofilicitási indexet használja, mint a legalkalmasabb paramétert a reaktivitás leírásához.

Costa és munkatársai a MeS^- ionnak 45 különféle Michael-akceptorra történt addícióját vizsgálták számításos kémiai módszerekkel, így létrehozva egy relatív reaktivitási skálát.^[45] Azt tapasztalták, hogy a MeS^- gyorsabban reagál maleimidekkel, mint etinfoszfamidokkal vagy propinamidokkal, és ez korábbi kísérletekkel is összhangban van.

Giraldo és munkatársai szintén egy tio-Michael-addíció nukleofil addíciós lépését vizsgálták. Michael-donorként metántiolt és Michael-akceptorként számos α -szubsztituált metil-akrilátot ($\text{H}_2\text{C}=\text{CX}(\text{COOMe})$, $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Me}, \text{H}, \text{CN}, \text{NO}_2$) választottak a modellreakcióban.^[46] Azt tapasztalták, hogy a számított aktiválási gát jelentősen függ a helyettesítő jellegétől, a szubsztituens hatása a Michael-akceptor α -szénén egy globális hatás, amely megnöveli az a β -szénatom elektrofil karakterét egy karbonilcsoport szénatomjának elektrofilitásához viszonyítva. Továbbá vizsgálatuk során megállapították, hogy a nukleofil addíció egy erősen aszinkron folyamatként írható le, amelynek során az összes érintett kötés esetében a kötés felszakadása/képződése eltérő sebességgel történik.



5. séma. Wong és munkatársai által vizsgált hetero-Michael-addíciók általános sémája α,β -telítetlen karbonil-vegyületekre^[47]

Wong és munkatársai számításos kémiai módszerekkel olyan hetero-Michael-addíciót vizsgáltak, esetén maga a víz mint oldószermolekula játssza a katalitikus szerepet a reakcióban (**5. séma**).^[47] A vizsgált tio-Michael-reakciók mechanizmusa koncertikus, két vízmolekula segítségével megy végbe, míg az aza-Michael-reakció egy lépésenként lejátszódó reakció egy viszonylag stabil ikerionos köztitermékkel. Az átmeneti állapot hidrogénhidas hálózata egy vagy több vízmolekulán keresztül lehető teszi a protonátadást a nukleofílról az elektrofilre. Hat reakciót vizsgáltak, a számított aktiválási gátak ($11\text{-}20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) kiváló összhangban vannak a tapasztalt kísérleti eredményekkel.

Cador és munkatársai aza-Michael-reakciót vizsgáltak 11 elektrofil (Michael-akceptor) esetén.^[48] Minden esetben meghatározták a teljes mechanizmust (C-N kötésképződési lépés reverzibilis, amin által katalizált protontranszfer). Vizsgálták a gátnak a Mayr-féle elektrofilitási skálával való összefüggését, valamint az addíciós lépés során bekövetkező

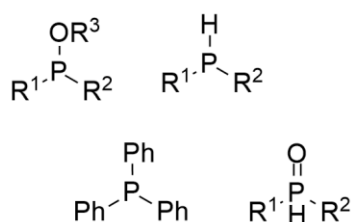
töltésátvitelt, mely esetén azt tapasztalták, hogy a teljes elektronikus újraeloszlás több atomon keresztül történik.

2.3.2. Foszfá-Michael-addíció

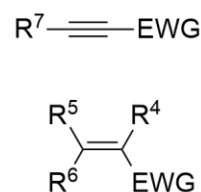
Egy kulcslépés a foszfororganikus vegyületek szintézisében a szén-foszfor kötés létrehozása, e célból a Michaelis–Arbuzov- és a Michaelis–Becker-reakciók mellett a foszfá-Michael-addíció az egyik legfontosabb módszer. A foszfá-Michael-addíció formálisan egy P-H kötés addíciója egy kettős vagy hármas kötésre, bár gyakran tercier foszfin nukleofil támadása történik.^[36]

A klasszikus, szerves Michael-addícióhoz hasonló módon, a foszfá-Michael-addícióban szintén 3 komponens vesz részt: egy aktivált C=C vagy C≡C kötéssel rendelkező vegyület, egy P-H kötéssel rendelkező vegyület (amely kötés heterolitikusan hasítható) és egy katalizátor (4. ábra). Ezen vegyületek szerkezeti változatossága szinte határtalan, és számos lehetőség van különféle csoportok bevitelére. A foszfá-Michael-addícióhoz szintén szükséges egy olyan foszforvegyület, amely tartalmaz egy savas hidrogént a foszforcentrumon, így a P-H kötés heterolitikus disszociációja egy anionos P-nukleofilt eredményez. A katalizátor nagyon változatos lehet, hiszen sokszor alkalmaznak szervetlen vagy szerves bázisokat^[30,49,50], de ezeken kívül még számos más típusú katalizátor is ismert, például enzimek,^[51] módosított szilikagél,^[52] királis palládium katalizátor,^[53] mágneses nanorészecskék^[54] vagy dópolt szén nanocsövek.^[55] A királis organokatalizátorok szintén nagyon fontosak, hiszen a kiralitásuk alapvetően szükséges az enantioszelektivitás eléréséhez.^[22,56]

Foszfor nukleofilok



Akceptorok



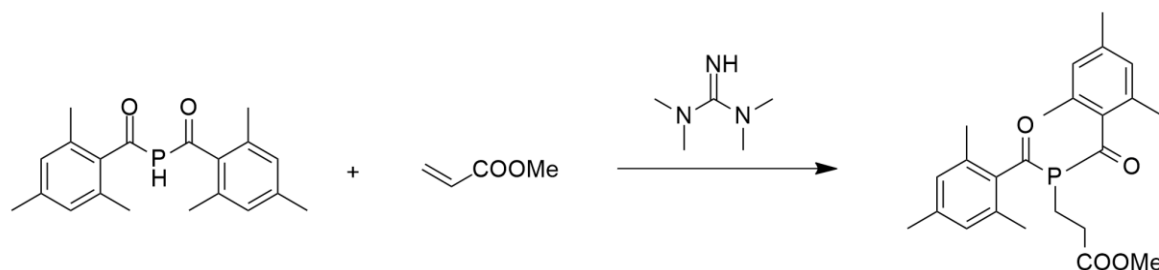
4. ábra. Példák foszfor-nukleofilokra és Michael-akceptorokra foszfá-Michael-addíció esetén

Mivel könnyen alkalmazható, a foszfá-Michael-addíció egy egyszerű és hasznos eszközzé vált a szintetikus kémikusok számára, hogy változatos foszforcentrumú vegyületeket tudjanak létrehozni. A reakciónak a gyakorlatban is nagy a jelentősége, pl. fotoiniciátorok szintézise^[9,57,58] vagy fehérjék, peptidek módosítása során.^[59,60] Bár kísérletileg számos alkalommal vizsgálták a reakciót, ennek ellenére a reakció mechanizmusáról sokkal

kevesebbet tudunk, mint a szerves analógról: mostanáig csak néhány elméleti tanulmány jelent meg ebben a témában.^[9,33,61]

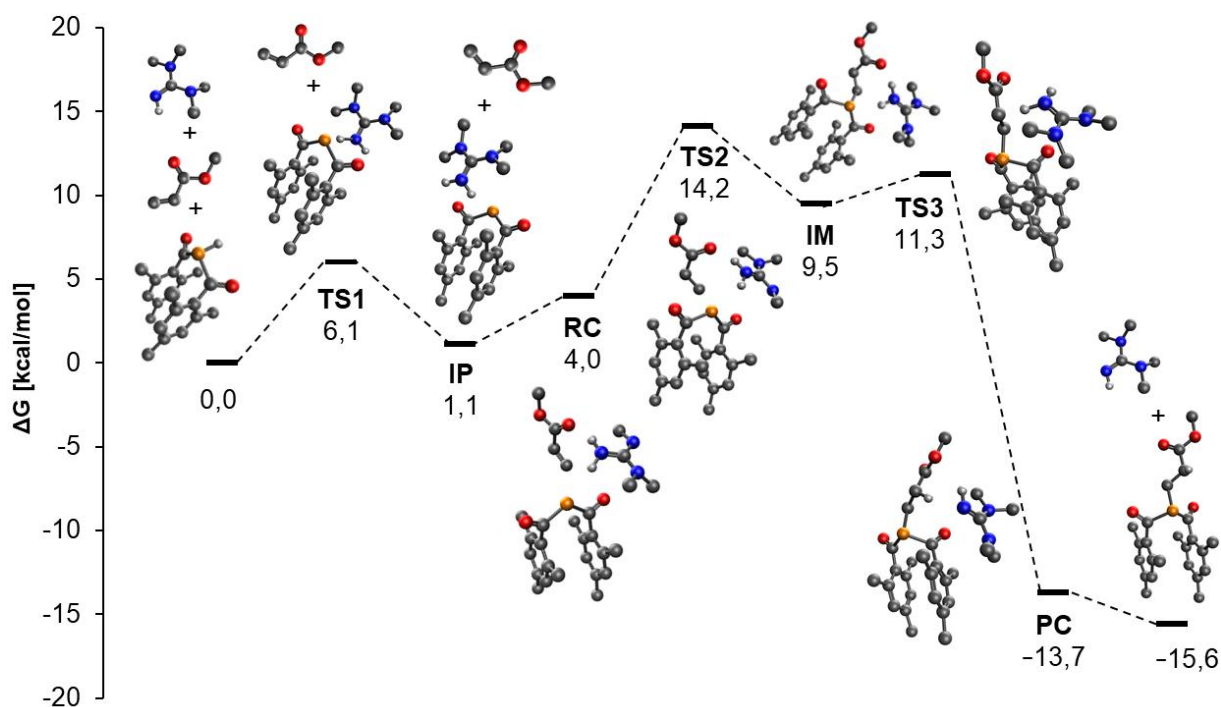
2.3.3. Bisz(acil)foszfinok foszfa-Michael-addíciójának mechanizmusa: kísérleti és számítási előzmények

Kutatócsoportunk együttműködő partnerei, a Grützmacher-csoport (ETH Zürich) kísérletileg vizsgálta egy foszfa-Michael-addíciót, hiszen ez a reakció egyszerű és atomhatékony módja annak, hogy BAPO (bisz-acilfoszfin-oxid) típusú fotoiniciátorokat nyerjünk. Együttműködésünk során a BAPH (bisz-[2,4,6-trimetil-benzoil]foszfán) mint Michael-donor reaktivitását vizsgálták, és leginkább a reakciókörülmények optimalizálására fókuszáltak. Ennek eredményeként megvalósították a BAPH számos többszörös kötésre történő katalitikus addícióját, amely során igen egyszerűvé vált a változatos szerkezetű fotoiniciátorok előállítása.



6. séma. Bisz-[2,4,6-trimetilbenzoil]-foszfín (BAPH) reakciója metil-akriláttal tetrametil-guanidin jelenlétében

Kísérleti munkájuk során számos katalizátort teszteltek a legmegfelelőbb katalizátor megtalálása céljából szobahőmérsékleten, például szervetlen sókat (Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃), szerves sókat (kálium-*terc*butoxid), TBD vagy TMG bázisokat. A kísérletek alapján számos vizsgált bázis közül a leghatékonyabb katalizátornak a tetrametil-guanidin adódott (**6. séma**).



5. ábra. Metil-akrilát bisz-mezitoil-foszfinnal való foszfa-Michael-addíciójának mechanizmusa tetrametil-guanidin katalizátor jelenlétében. Szürke színnel a szén, piros színnel az oxigén, kék színnel a nitrogén, világosszürke színnel a hidrogénatomok vannak jelölve. Az átláthatóság kedvéért a reakcióban részt nem vevő hidrogénatomok nincsenek megjelenítve az ábrán.^[9]

Korábbi TDK-munkám során a bisz-mezitoilfoszfin és metil-akrilát foszfa-Michael-addícióját vizsgáltam kvantumkémiai módszerekkel, melyből egy publikáció is megjelent.^[9] Az általam felderített reakciómechanizmus alapján a reakció három lépésből áll, amelyek a **5. ábrán** láthatók. Az első, egyensúlyinak adódó lépésben a BAPH-t deprotonálja a TMG bázis, így egy ionpárt kapunk (**IP**), amely a guanidínium kationból ([TMGH]⁺) és a delokalizált elektronszerkezetű foszfidanionból (BAP⁻) áll. A lépést mind a metil-akrilát jelenlétében, mind a metil-akrilát hiányában megvizsgáltam, és azt tapasztaltam, hogy a hozzáadott metil-akrilát gyakorlatilag nem változtat nagy mértékben az aktiválási energián. Statisztikailag nem valószínű, hogy a három reaktáns egy lépésben reagáljon, mivel entrópia szempontjából kedvezőtlen lenne. Emiatt először az egyensúlyi, első lépés az alábbi séma szerint megy végbe: $\text{BAPH} + \text{TMG} \rightleftharpoons [\text{TMGH}][\text{BAP}]$ (**IP**). A lépés aktiválási gátja $\Delta G^\ddagger = 6,1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (**TS1**), következésképp, ez az egyensúlyi állapot a foszfa-Michael-addíció kiindulópontja.

A reakció második lépésében a Michael-akceptor kölcsönhatást létesít az első lépésben keletkezett ionpárral (**IP**), és így egy reaktáns komplex (**RC**) jön létre, amelyben a [HTMG]⁺ kation hidrogénhidakkal „rögzíti” az aktivált C=C kettős kötés terminális szénatomját a nukleofil foszforcentrumjához. Ezen hidrogénhidak a [HTMG]⁺ kation NH₂-csoportja és a

BAP⁻ foszforcentruma ($d(\text{P}\cdots\text{H}) = 2,536 \text{ \AA}$), illetve a metil-akrilát karbonilcsoportjának oxigénje ($d(\text{O}\cdots\text{H}) = 1,871 \text{ \AA}$) között alakulnak ki. Megjegyzendő, hogy ez az állapot hasonlóságot mutat a [TMGH](BAP) ionpár szilárd fázisú szerkezetével. A második lépés a foszfídion addíciója a metil-akrilát β -szénére, amely egy karbanion köztitermékhez vezet (**IM**). $\Delta G^\ddagger = 14,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ aktiválási gáttal ez adódott a sebességmeghatározó lépésnek. A harmadik lépésben a tetrametil-guanidínium-kation protonálja a karbaniont, mely lépésnek nagyon alacsony a gátja ($\Delta G^\ddagger = 1,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), és **TS3**-on keresztül a termék komplexhez juthattuk (**PC**). A teljes reakció igen exergonikusnak adódott ($\Delta G = -15,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). A mechanizmus a számítások alapján mind a kinetikai, mind a termodinamikai szempontok alapján lejátszódhat szobahőmérsékleten, amely a kísérletekkel összhangban van.

Megjegyzendő, hogy munkám során egy további reakciót is felderítettem, ami a legkedvezőbb reakcióúttól abban különbözik, hogy a [HTMG]⁺ kation NH₂-csoportja a BAP⁻ foszforcentruma helyett a foszfidanion oxocsoportjával alkot hidrogénhidat. Ebben az esetben $\Delta G^\ddagger = 14,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ az aktiválási gát.

2.4. Mayr-féle nukleofilicitási és elektrofilicitási skála

Munkám során vizsgáltam az aktiválási gátakat a Michael-akceptorok elektrofilicitását leíró deszkriptorok függvényében, amelyek közül az egyik a kísérleti adatokból származó Mayr-féle elektrofilicitási paraméter volt, emiatt röviden ezt is bemutatom.^[62] Mayr és munkatársai diaril-karbénium-ionok különböző nukleofilokkal való reakciót vizsgálták ultraibolya-látható spektroszkópiai kinetikai vizsgálatokkal, és azt tapasztalták, hogy a következő egyenlet a megfigyelt reakciósebességi állandók esetén igaznak bizonyul^[63]:

$$\lg k_{20^\circ\text{C}} = s_N(E + N) \quad (2.1)$$

ahol k a reakciósebességi együttható 20 °C-on, s_N nukleofilspecifikus szuszceptibilitási paraméter, mely független az elektrofiltól; E az elektrofilicitási paraméter, amely független a nukleofiltól, N a nukleofilicitási paraméter, ami független az elektrofiltól.

Később vizsgálták és igazolták, hogy az egyenlet Michael-akceptorok, karbénium-ionok, és egyéb sp^2 hibridállapotú elektrofilok, valamint n - (amin, alkoxidok stb.), π - (alkének, arének, rezonancia stabilizált karbanionok stb.) és σ -nukleofilok (hidrid donorok) reakciójának esetében is jól leírja a sebességi állandó függését a reaktánsok jellemzőitől. Az egyenlet alapján felírható egy nukleofilicitási, illetve elektrofilicitási skála is, amely a szintetikus munka megtervezésében rendkívül nagy segítséget nyújt.

3. Alkalmazott kvantumkémiai módszerek

3.1. A kvantumkémia alapjaitól a Hartree–Fock-módszerig

A számítógépek teljesítményének növekedésével a hatékony kvantumkémiai programcsomagok egyre népszerűbbé váltak, és napjainkban a kvantumkémiai modellezés széles körben elterjedt a kutatásokban. A kvantumkémiai módszerek alapja a Dirac-egyenlet,^[64] amellyel egy mikroszkopikus rendszer állapotát lehet meghatározni:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = a_x \frac{\partial \Psi}{\partial x} + a_y \frac{\partial \Psi}{\partial y} + a_z \frac{\partial \Psi}{\partial z} + \beta mc^2 \Psi, \quad (3.1)$$

ahol t az idő, a_x , a_y , a_z és β 4×4 -es mátrixok, Ψ a hullámfüggvény, m az adott részecske tömege, c a fénysebesség.

A Dirac-egyenlet figyelembe veszi a relativisztikus hatásokat, viszont megoldása rendkívül bonyolult, emiatt egy kémiaiailag releváns rendszer energiájának meghatározására közelítéseket alkalmaznak. Az első közelítés során elhanyagoljuk a relativisztikus hatásokat, és így megkapjuk a Schrödinger-egyenletet^[65]:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi, \quad (3.2)$$

ahol $\hat{H}$ a Hamilton-operátor, Ψ a hullámfüggvény, E az energia.

A *Schrödinger-egyenlet* meghatározásához szükségünk van a Hamilton-operátorra, amely egy molekula esetén tartalmazza az összes elektron és atommag kinetikus energiáját, a mag-mag taszítást, az elektron-elektron taszítást, illetve az elektron-mag vonzást.

$$\hat{H} = -\frac{\hbar}{2m} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \frac{\hbar}{2M_\alpha} \nabla_\alpha^2 + e^2 \left[\sum_{\alpha < \beta}^N \sum_{\beta}^N \frac{Z_\alpha Z_\beta}{R_{\alpha\beta}} + \sum_{i < j}^n \sum_j^n \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i^n \sum_\alpha^N \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} \right], \quad (3.3)$$

ahol az első tag n darab elektron kinetikus energia operátora, a második tag N darab atommag kinetikus energiáját leíró operátor (M_α az atommagok tömege), a harmadik tag a zárójelben sorrendben a mag-mag taszítás, elektron-elektron taszítás, mag-elektron vonzás potenciális energiáját leíró operátor (Z_α és Z_β az α -adik és β -adik atommag töltése, r_{ij} az elektronok, míg $r_{i\alpha}$ az atommagok koordinátája polárkoordináta rendszerben).

A kvantumkémia második közelítése a *Born–Oppenheimer-közelítés*, melynek alapja, hogy az atommagok nagyságrendekkel nagyobb tömeggel rendelkeznek, mint az elektronok, emiatt az elektronok gyakorlatilag pillanatszerűen követik a magok mozgását (az esetek nagy részében).^[66] Emiatt a magok és elektronok mozgása szétválasztható, és az elektronok leírása közvetlenül már csak az elektronok koordinátáitól fog függeni, mivel az atommagok

koordinátáját az elektronok Schrödinger-egyenlete már csak paraméterként fogja tartalmazni. Számításkor az atommagok helyzetét rögzítjük, és ezen a rögzített geometrián meghatározzuk az elektronok kinetikus energiáját, illetve az elektronok és atommagok potenciális energiáját.

Geometriaoptimalás során az atommagok helykoordinátáinak függvényében minimalizáljuk az energiát. A potenciálisenergia-hiperfelület egy-egy pontja egy molekula adott magkonfigurációjához tartozó energiáját adja meg. Megjegyzendő, hogy a potenciálisenergia-felület nem veszi figyelembe a molekulák rezgéseit, forgásait. Ezen a felületen meghatározhatunk stacionárius pontokat, ahol a gradiens zérus: ezek közül kémiai szempontból fontosak a minimumok és az elsőrendű nyeregpontok. Minimumokhoz tartoznak a molekula stabilis konformációi, ahol az energia koordináták szerinti második derivált mátrixának minden sajátértéke pozitív. N-ed rendű nyeregpontnak nevezzük azokat a pontokat, ahol a második derivált mátrixnak N darab sajátértéke negatív. A két minimumot összekötő elsőrendű nyeregpont kitüntetett jelentőségű, hiszen ez a pont jelenti a reakció (vagy átalakulás) átmeneti állapotát.

A Schrödinger-egyenlet megoldása még a Born–Oppenheimer-közelítés alkalmazásával is igen bonyolult. Az *egyelektron-közelítés*, más néven *Hartree–Fock-közelítés* alapja, hogy az elektron-elektron-taszítást egy átlagos erőter közelítéssel vesszük figyelembe, az elektron az összes többi elektron által létrehozott erőterrel hat kölcsön, amelyet egy effektív potenciállal írunk le. Így az N darab koordinátát tartalmazó hullámfüggvényt fel tudjuk írni N darab, egy elektron koordinátájától függő egyrészecske-hullámfüggvény szorzataként, így a modellt gyakran nevezik *független részecske-közelítésnek* is. Ezeket az egyenleteket *Hartree–Fock-egyenleteknek* nevezzük, amelyek megoldásával megkaphatjuk a rendszer energiáját.

Mivel az elektronok fermionok, az elektronok felcserélésére a hullámfüggvény antiszimmetrikus kell legyen, ezért a hullámfüggvényt a Hartree–Fock-módszer esetében nem egyrészecskés függvények szorzataként, hanem molekulapályákból álló determinánsként írjuk fel. A *Slater-determinánst* mint próbafüggvényt használva kiszámítjuk a Hamilton-operátor várható értékét, ezáltal megkapjuk a teljes energiát, amelyet a variációs elv alkalmazásával számolunk ki. A *variációs elv* alapján az energia akkor minimális, ha a próbafüggvény a rendszer hullámfüggvénye, és minden más próbafüggvény esetén az energia nagyobb ennél. A próbafüggvényt a gyakorlatban ismert atompályaszerű bázisfüggvények lineáris kombinációjaként fejezzük ki, és a lineárkoefficiensek variálásával minimalizáljuk az energiát. A molekulapályák hullámfüggvényét felírhatjuk az atompályafüggvények lineáris kombinációjaként is, így az eljárásban az energiát az atompálya-együtthatók szerint

minimalizáljuk: az ezen pályákkal felírt egyenletek a *Hartree–Fock–Roothan-egyenletek*. A módszert önkonzisztens mező-módszernek (SCF = Self-Consistent Field) is nevezzük. Az elektronok által létrehozott átlagos erőtér függ magától a megoldástól is, így az energiát *iterációs módszerrel* lehet megkapni. Az SCF ciklusok elvégzése során az egyes lépések közötti energiakülönbségnek egy meghatározott érték alá kell csökkennie.

Ahhoz, hogy pontosan le tudjuk írni a vizsgált rendszert, végtelen nagy bázisra lenne szükségünk, viszont értelemszerűen ezt véges méretű bázisokkal kell közelíteni. A bázis megfelelő minősége fontos egy számítás során, hiszen a bázisfüggvények száma korlátozott. A választásunkat számos paraméter befolyásolhatja (a probléma jellege, a rendelkezésre álló számítási idő vagy az eredmény elvárható pontossága), például a kisebb méretű báziskészletek általában kevésbé pontos eredményt szolgáltatnak, viszont rövidebb idő alatt elvégezhető a számítás. A minimális báziskészletnek legalább annyi függvényből kell állnia, ahány elektron van a rendszerükben. Például STO-nG bázisok esetén minden Slater típusú pályát n darab primitív Gauss-függvény lineáris kombinációjából raknak össze, ám manapság ezeket ritkán használjuk. Napjainkban jellemzően felhasított vegyérték (split valance) bázisokat használunk, melyek esetén a belső pályák egyszeres zéta, a vegyértékpályák DZ vagy TZ (vagy akár ennél is jobb) minőségűek. A DZ (double zeta), illetve TZ (triple zeta) minőség azt jelenti, hogy megkétszerezünk, illetve megháromszorozzuk a bázisfüggvények számát (és így tovább). Ezek a bázisok kiegészíthetők, például polarizációs vagy diffúz függvényekkel. A polarizációs függvények a bázisfüggvények deriváltjait szimulálják, és szinte elengedhetetlenek az elektronszerkezet megfelelő leírásához. A diffúzfüggvények kis exponensű függvényeket jelentenek, anionok vizsgálatának, illetve gyengén kölcsönható rendszereknél érdemes ezeket alkalmazni. Munkám során a 6-311G** és 6-311+G** bázisokat alkalmaztam. A 6-311G** bázis esetén a belső pályák egyszeres zeta minőségűek, minden pálya 6 darab primitív Gauss-függvényből épül fel, a vegyértékhéj TZ-minőségű, egy darab 3 primitív Gauss függvényből és két különböző, 1 primitív Gauss-függvényből álló pályából épül fel, polarizációs függvényeket a nehéz és a hidrogénatomokon is tartalmaz. A 6-311+G** báziskészlet ettől abban különbözik, hogy a nehéz atomokon diffúzfüggvény is található.

3.2. Perturbációs módszerek

Mivel Hartree–Fock-módszer esetén az elektron-elektron kölcsönhatásokat csak egy átlagos erőtérrel vesszük figyelembe, nem lehetséges a rendszer egzakt energiáját megkapni. A Hartree–Fock-energia és az egzakt nemrelativisztikus alapállapot energiájának különbsége a

korrelációs energia. A korrelációs energia becslésére, illetve kiszámítására a poszt-Hartree–Fock-módszereket lehet alkalmazni.

Napjainkban számos poszt-Hartree-Fock-módszer ismert, ezek egy csoportját alkotják a perturbációs módszerek. Adott egy rendszer, amely Schrödinger-egyenletének Hamilton-operátora csak kis mértékben különbözik egy másik, ismert rendszer Hamilton-operátorától. Sőt, mivel nem variációs elven alapul, a sor divergálhat is. Emiatt várhatóan sem a Ψ , sem az E nem fog eltérni nagy mértékben a $\Psi^{(0)}$ -tól, illetve az $E^{(0)}$ -tól, és mindkettő felírható λ perturbációs paraméter (kis érték) hatványsora szerint:

$$\Psi = \Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \dots \quad (3.4)$$

$$E = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots \quad (3.5)$$

A fenti egyenletek felhasználásával kifejezhetők az adott rendbeli korrekciós függvények és energiakorrekciók. A perturbációs módszerek egyik problémája, hogy ha a (3.5) és (3.6.) sort valahol megszakítjuk, nincs információnk arról, hogy az egzakt sajátértéknél kisebb vagy nagyobb a kapott energia. A perturbációs módszerek egyik fajtája a Møller–Plesset perturbációs módszer, mely esetén a másodrendű perturbációs közelítést (MP2 módszer) dolgozatomban is alkalmazom.^[67]

3.3. Sűrűségfunkcionál-elmélet

A kvantumkémiai módszerek egy csoportját alkotják a sűrűségfunkcionál-elméleten alapuló módszerek, melyek az elektronsűrűségen $[\rho(r)]$ alapszanak:

$$\rho(r) = n \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \Psi^*(1,2, \dots n) \Psi(1,2, \dots n) dr_2 dr_3 \dots dr_n, \quad (3.6)$$

A sűrűségfunkcionál-elmélet alapja az első Hohenberg–Kohn-tétel, amely kimondja, hogy az elektronsűrűség és a külső potenciál $[V(r)]$ között egyértelmű kapcsolat áll fenn, így a rendszer mérhető tulajdonságai (pl. energia) felírhatóak az elektronsűrűség egyértelmű funkcionáljaként.^[68] A második Hohenberg–Kohn-tétel alapján a rendszer energiáját megkaphatjuk variációs elv alkalmazásával.

Napjainkban a számítások jelentős részét sűrűségfunkcionál-elméleten alapuló módszerekkel végzik el, mivel jóval nagyobb rendszereket lehetséges kiszámolni kisebb számítási idővel, mint hullámfüggvény alapú módszerek többsége esetén. A DFT-alapú módszerek előnye a hullámfüggvényen alapuló módszerekhez képest, hogy már magába foglalják a korrelációs energiát, viszont egy komoly probléma, hogy nem ismerjük az egzakt kicserélődési-korrelációs funkcionált. Mivel a kicserélődési-korrelációs funkcionál pontos

formája nem ismert, emiatt a DFT-funkcionálok között nincs hierarchia. A kicserélődési-korrelációs funkcionált többféle módon is lehet közelíteni.

A legegyszerűbb közelítés a lokális sűrűség-közelítés (Local Density Approximation). Az általánosított gradiens funkcionálok (Generalized Gradient Approximation, GGA) az elektronsűrűség első deriváltját is tartalmazzák, míg a meta-GGA funkcionálok magasabb rendű deriváltakat is tartalmaznak. A hibrid módszerek (pl. B3LYP) alapja, hogy a HF-kicserélődési és DFT kicserélődési-korrelációs funkcionál valamilyen kombinációját alkalmazzák. A hibrid funkcionálok viszont önmagukban még alkalmatlanok a távoli kölcsönhatások leírására. Emiatt számos megoldást alkalmaznak ezen probléma kezelésére:

- (i) nemlokális funkcionál beépítése a funkcionálba (pl. VV10),
- (ii) empirikus diszperziókorrekció alkalmazása (pl. B3LYP-D3),
- (iii) rövid és hosszútávú kölcsönhatások külön kezelése, amelyhez egy hibafüggvény és egy komplementer hibafüggvény felírása szükséges, és melyek összege éppen 1.

A dolgozatban használt ω B97X-D funkcionál^[69] távolság-szeperált hibrid funkcionál, míg a másik alkalmazott funkcionál pedig a gyenge kölcsönhatásokat tartalmazó rendszerekre parametrizált M06-2X.^[70,71]

3.4. A konceptuális DFT és a Parr-féle elektrofilicitási index

A konceptuális sűrűségfunkcionál-elmélet célja, hogy az elektronsűrűség elemzésével lehetővé tegye a molekulák kémiai viselkedésének megértését. A konceptuális sűrűségfunkcionál-elméleten alapuló elméleti reaktivitási indexek hasznos eszközzé váltak a szerves kémiai reakciók szemikvantitatív tanulmányozása során.^[12] Nagy számban találhatóak az irodalomban ilyen reaktivitást leíró paraméterek, mint például az elektronikus kémiai potenciál (μ), az elektrofilicitási (ω) és a nukleofilicitási (N) indexek vagy a lokális elektrofilicitást vagy nukleofilicitást leíró Parr-függvények, mely paraméterek segítik a molekulák reaktivitást leíró tulajdonságainak kvantifikálását.

Az (elektronikus) kémiai potenciált az alábbi egyenlet definiálja:^[72]

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \approx -\frac{(I + A)}{2} \approx \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (3.7)$$

ahol E az energia, N az elektronszám, I az ionizációs energia, A az elektronnaffinitás, E_{HOMO} a legmagasabb betöltött pálya energiája, E_{LUMO} a legalacsonyabb betöltetlen pálya energiája.

Az elektronikus kémiai potenciál azt jelenti, hogy az energia hogyan változik az elektronok számával. A véges differenciál közelítésével ez megadható az ionizációs energia és

elektronaffinitás felhasználásával, amely közelíthető a HOMO és LUMO energiákkal, Koopmans-tétel és a Kohn–Sham-formalizmus alapján.

A kémiai keménység Pearson kemény és lágy savak és bázisok (HSAB) elméletében is megjelenik, mely szerint egy sav-bázis reakcióban a legkedvezőbb kölcsönhatás egy kemény/kemény vagy lágy/lágy pár között jön létre. Parr definiálta a kémiai keménységet kvantitatív kifejezését, amely az adott töltésátvitellel szemben tanúsított ellenállás.^[73]

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \approx \frac{(I - A)}{2} \approx \frac{E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2} \quad (3.8)$$

A (3.10) és (3.11) egyenlet felhasználásával lehet definiálni a ω elektrofilicitási indexet:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.9)$$

Az ω elektrofilicitási index egy hatékony eszköz a szerves reakciók során az elektrofilicitás leírására, és az index felhasználásával osztályozhatóak a különböző elektrofilek: erős elektrofileknek a $\omega = 1,5$ eV feletti, mérsékelt elektrofileknek 0,8 és 1,5 eV közötti, marginális elektrofileknek a 0,8 eV alatti elektrofilicitási indexű molekulákat hívjuk.

3.5. Természetes kötőpályák és Wiberg-kötésrend

Bár az elektronsűrűség függvénye tökéletesen leírja egy molekula töltéseloszlását, a töltéseloszlást legegyszerűbben úgy tudjuk szemléltetni, ha a molekulán belül egy-egy atomhoz egy-egy parciális töltést rendelünk. A HF-determinánst mint hullámfüggvényt vagy a DFT-hullámfüggvényt felhasználva a például a Mulliken-féle populációs analízis során kaphatjuk meg egy molekula egyes atomjainak parciális töltését, viszont ez nem minden esetben szolgáltat pontos leírást.

Az elektronsűrűségből megkaphatóak különböző matematikai transzformációkkal a természetes pályák (NO), amelyek a betöltési számmal jellemezhetőek (0 és 2 közötti szám). A természetes pályák esetén elvégezhetjük a populációs analízist, amelyekből megkaphatjuk a természetes kötőpályákat (NBO – Natural Bonding Orbitals), amelyek analízise az adott kötés természetéről ad információt. A természetes kötőpályákat felhasználva az elektronsűrűség felbontható adott atomokhoz tartozó parciális töltésekre (NPA [Natural Population Analysis] töltések).

A kémiai jelenségek megértése céljából fontos, hogy milyen erős az adott kötés, emiatt gyakran alkalmaznak különböző kötésrendeket a kötések leírására. Apoláris kötések feltételezve egyszeres kötések esetében a kötésrend 1, kétszeres kötések esetében 2, háromszoros kötések esetében 3 körüli érték. Az egyik legismertebb kötésrend a Wiberg-

kötésrend, amelyet úgy kaphatunk meg, ha a sűrűségmátrix ($p_{\mu\nu}$) megfelelő elemeinek összegét összeadjuk.^[74]

$$W_{AB} = \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} |p_{\mu\nu}|^2 \quad (3.10)$$

3.6. Az elektronsűrűség topológiai analízise

A Bader-analízis (más néven AIM – Atoms In Molecules analízis) az elektronsűrűség topológiai analízisen alapszik, és segítségével fontos információkat tudhatunk meg a molekula szerkezetéről.^[75]

Azokat a pontokat, ahol az elektronsűrűség gradiense zérus, kritikus pontoknak nevezzük, és ezen kritikus pontok jellegét a másodikderivált-mátrix tanulmányozásával lehet megállapítani. A kérdéses pontokat a háromdimenziós térben felírt, második deriváltakból álló 3x3-as Hesse-mátrix sajátértékei jellemzik. A sajátértékek két adattal jellemezhetőek: az első azt adja meg, hogy hány nem zérus sajátértéke van a mátrixnak, a második pedig a sajátértékek előjeléről ad információt.

- i. Három negatív sajátérték esetén (3, -3) lokális maximuma van az elektronsűrűségnek, amelyek például az atommagoknál találhatók (bár léteznek atommagokon kívüli attraktorok is).
- ii. Két negatív, egy pozitív sajátérték esetén (3, -1) kötéskritikus pont található. Az atommagok az elektronsűrűség maximumában találhatóak, két szomszédos atommagot összekötő utat pedig maximális elektronsűrűségű (MED – Maximum Electron Density) útnak, és a MED-út minimuma a két atom közötti minimális elektronsűrűséget jelenti.
- iii. Két pozitív, egy negatív sajátérték esetén (3, 1) gyűrűkritikus pont található.
- iv. Három pozitív sajátérték esetén (3, 3) kalitkakritikus pont található, itt az elektronsűrűség lokális minimuma található.

Érdeemes néhány kötés esetében a „teljes elektronikus energiasűrűség” (H) értékét is megvizsgálni a kötéskritikus pontban. A Cremer–Kraka-kritérium alapján a kötéskritikus pontokban a kovalens jellegű kötések esetén H értéke kisebb, mint 0, míg a gyengébb, elektrosztatikus kölcsönhatások, illetve datív kötések esetén a H értéke nagyobb, mint 0.^[76]

3.7. Oldószermodellek

Egy kémiai reakció esetén az oldószereknek számos szerepe lehet, és a solvatáció hatásait számításos kémiai módszerekkel célszerű modellezni. Alapvetően két nagy csoportra oszthatóak az oldószermodellek, melyeket gyakran kombinálnak is egymással: explicit és implicit oldószermodellekre.

Az explicit oldószermodell esetén a vizsgált molekulákat tényleges oldószermolekulákkal vesszük körbe, majd ezt a szerkezetet kvantummechanikai vagy molekulamechanikai módszerrel optimaljuk. Az explicit oldószermodellek hátránya, hogy nagy számítási kapacitás szükséges hozzá, mivel nagyságrendekkel több oldószermolekula van oldatban egy adott molekula körül. Ez a probléma megoldható a klasztermodellel, amely alapján a molekula környezetében csak néhány (kb. 10-100 darab), jól elhelyezett molekula található, viszont ez a módszer is igen nagy számításigénnyel rendelkezik.

Az implicit oldószermodellek esetén az oldószer egy egyszerűbb elektrosztatikus kölcsönhatás helyettesíti, az oldószer ebben az esetben egy folytonos, homogén, izotrop, polarizálható közegként közelítjük. A közeget egy paraméterrel, adott oldószer dielektromos állandójával jellemezzük, majd egy megfelelő alakú és méretű üregbe helyezzük az adott molekulát, mely üreg méretét általában az atomok van der Waals-sugarával határozzuk meg. Más néven ezeket a modelleket folytonos solvatációs (continuum solvation) modelleknek nevezzük. Ezen modellek nagy előnye, hogy kisebb a számítási igényük, viszont a nagyfokú egyszerűsítés miatt ez a modell leginkább azon esetekben működik jól, amelyek esetén nincs viszonylag nagy kölcsönhatás a solvatált molekula és oldószermolekulák között.

3.8. Termodinamikai mennyiségek számítása

A termodinamikai mennyiségének számítását statisztikus termodinamikai összefüggések segítségével végezzük el a kvantumkémiai számítások során. A statisztikus termodinamika a makroszkopikus sokaság jellemzésével foglalkozó termodinamika és a molekuláris sajátságokkal foglalkozó kvantumkémia között teremt összefüggést. A termodinamikai jellemző kiszámításához szükségünk van az állapotösszegre:

$$q = \sum_i \exp\left(\frac{-\epsilon_j}{kT}\right) \quad (3.11)$$

ahol q a rendszer állapotösszege, ϵ_j a rendszer j -edik állapotához tartozó energia, k a Boltzmann-állandó, T az abszolút hőmérséklet.

A rendszer teljes energiája az állapotösszeg segítségével számítható ki, mely esetén a teljes állapotösszeg a transzlációs, forgási, rezgési és elektronikus állapotösszegek szorzata.

Ezeket az állapotösszegeket a kvantumkémiai számítások során szétválaszthatjuk (feltéve, ha a különböző csatolások közöttük elhanyagolhatóak).

A kvantumkémiai számítások során megkapjuk az elektronenergiát, illetve a magtaszítást. A rendszer rotációs (E_r) és translációs energiáját (E_t) a Boltzmann-statisztika adja meg. A (3.12)-es egyenlet nemlineáris, a (3.13)-as egyenlet pedig lineáris molekula esetén adja a rendszer rotációs energiáját:

$$E_r = \frac{3}{2} NkT \quad (3.12)$$

$$E_r = NkT \quad (3.13)$$

$$E_t = NkT \quad (3.14)$$

ahol E_r a rotációs energia, E_t a translációs energia, N a részecskeszám.

A rezgési állapotösszeg pedig az alábbiak alapján számítható:

$$E_v = k \sum_{i=1}^{3N-6} \left(\frac{h\nu_i}{2} + \frac{h\nu_i}{e^{\frac{h\nu_i}{kT}} - 1} \right) \quad (3.15)$$

ahol ν_i az i -edik rezgési frekvencia.

A Boltzmann-statisztika segítségével kaphatjuk meg egy makroszkopikus rendszer teljes energiáját, ha a sokaság egy eleme a vizsgált molekula, és ezen molekulák összeütközhetnek, viszont nincs kölcsönhatás közöttük. A rendszer teljes energiáját úgy kaphatjuk meg, hogy összeadjuk az egyes molekulák energiáinak összegét. Látható, hogy a kifejezés első tagja független a hőmérséklettől, ez a molekula zéruspont-energiája (ZPE).

Az ideális gázok állapotegyenletének feltételezésével az entalpia az alábbi módon számítható:

$$\Delta H = \Delta E + p\Delta V = \Delta E + nRT \quad (3.16)$$

A rendszer entrópiája szintén translációs, rezgési és forgási hozzájárulásokból tevődik össze:

$$S = S_{tr} + S_{rot} + S_{vib} + S_{el} - nR[\ln(nN_0) - 1] \quad (3.17)$$

Ha ismerjük az entalpiát és entrópiát, a szabadentalpiát a következő egyenlettel határozhatjuk meg:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3.18)$$

3.9. Munkám során alkalmazott módszerek

A számítások elvégzéséhez a Gaussian 16 kvantumkémiai programcsomagot használtam.^[77] A számításokhoz elsődlegesen az ω B97X-D funkcionált alkalmaztam, amelyet már korábban az irodalomban számos alkalommal használtak hetero-Michael-addíciók tanulmányozására.^[78–80] Az általam alkalmazott módszer pontosságát DFT alapú M06-2X funkcionállal és hullámfüggvény alapú MP2 módszerrel teszteltem, amelyet szintén gyakran használnak Michael-reakciók tanulmányozására.^[33,45,46,81] Mivel a különböző szinteken szimulált eredmények gyakorlatilag azonos trendeket követnek, és a numerikus hiba is igen kicsi (átlagosan $2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ különbségen belül van), emiatt a ω B97X-D/6-311+G** szinten kapott eredményeket diszkutálom részletesen a dolgozatban.

Az oldószerhatások modellezéséhez egy implicit oldószermodellt, a Polarizable Continuum Model (PCM) használtam. Mivel a kísérletek során alkalmazott dimetoxi-etán a választott programcsomagban nem található meg, emiatt a közeli dielektromos állandójú dietil-étert választottam oldószernek a számítások során.

A Wiberg-kötésrendek és az NPA töltések meghatározásához szükséges NBO számításokat a Gaussian 16 programba implementált NBO 3.1 programmal végeztem.^[82] Az AIM-analízist a MultiWFN programmal végeztem el.^[83] A molekulák megjelenítése a Molden és Avogadro programokkal történt.^[84,85] Az átmeneti állapotok optimálása a korábban elvégzett vibrációs analízisből származó erőállandók felhasználásával történt. Ahhoz, hogy megtaláljam, melyik két minimumot köti össze az átmeneti állapot, belső reakció koordináta (IRC - Intrinsic Reaction Coordinate) számításokat végeztem el a reakciókoordináta mentén mindkét irányban. A stacionárius pont jellegét harmonikus rezgési analízissel ellenőriztem; a lokális minimumok esetén minden erőállandó pozitív, míg az átmeneti állapotok esetén pontosan egy negatív erőállandó található.

A dolgozatban a szabadentalpiákat minden esetben $101\,325 \text{ Pa}$ nyomásra és $298,15 \text{ K}$ hőmérsékletre számítottam. Az energiák mértékegysége a dolgozatban $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (a pályae energiák kivételével, melyeket eV-ban számítottam a gyakorlatnak megfelelően). $1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ megfelel $0,0016$ atomi energiaegységnek (hartree), $4,184 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ -nak, illetve $0,0433 \text{ eV}$ -nak.

4. Kísérletek leírása

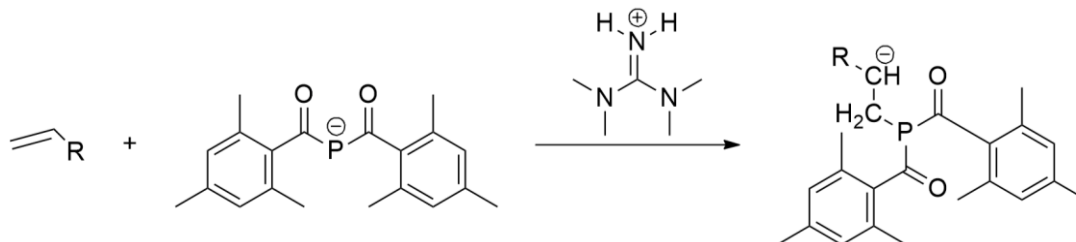
Több általam vizsgált Michael-akceptor esetében korábban megmérték azt az reakcióidőt, amely alatt praktikusán 100%-os konverziót értek el a reakció során.^[9] Mivel ezek a mérések csupán félkvantitatívak voltak, az együttműködő kutatócsoportban (ETH Zürich) töltött nyári szakmai gyakorlatom során lehetőségem volt meghatározni több Michael-akceptor esetében a reakció aktiválási gátját különböző hőmérsékleteken végrehajtott $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (mágneses magrezonancia spektroszkópiai) mérésekkel az együttműködő kutatócsoport egyetemén (ETH Zürich).

A különböző hőmérsékleten elvégzett $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR mérések egy Bruker Advance 500 készüléken készültek dimetoxi-etán (DME) oldószerben 200 MHz frekvencián. A BAPH-t korábban a Grützmacher-csoportban állították elő. A tetrametil-guanidin (99% tisztaság), N,N-dimetilakrilamid (99% tisztaság), akril-nitril (99% tisztaság), metil-akrilát (99% tisztaság) és a fenil-vinil-szulfon (99% tisztaság) a Sigma Aldrich cégtől származott, és ezeket további tisztítás nélkül használtam.

A BAPH és a Michael-akceptorok közötti reakció alapanyagait dimetoxi-etán oldószerben mértem össze, standard Schlenk technikával, argon atmoszférában az NMR-mérésnek megfelelő hőmérsékleten. A kísérletek során 20,00 mg (0,0613 mmol) BAPH-hoz adtam sztöchiometrikus mennyiségű szubsztrátot, amelyet 0,40 ml dimetoxi-etán oldószerben oldottam fel. A fenil-vinil-szulfonból 10,30 mg, metil-akrilátból 6 μl , az akril-nitrilből 5 μl , az N,N-dimetilakrilamid 5 μl mennyiséget alkalmaztam. Ehhez 8 μl TMG-t adtam (0,0638 mmol).

5. Eredmények

5.1. Munkám célja



7. séma. Bisz-mezitoil-foszfid anion addíciója a Michael-akceptorra tetrametil-guanidínium-kation jelenlétében

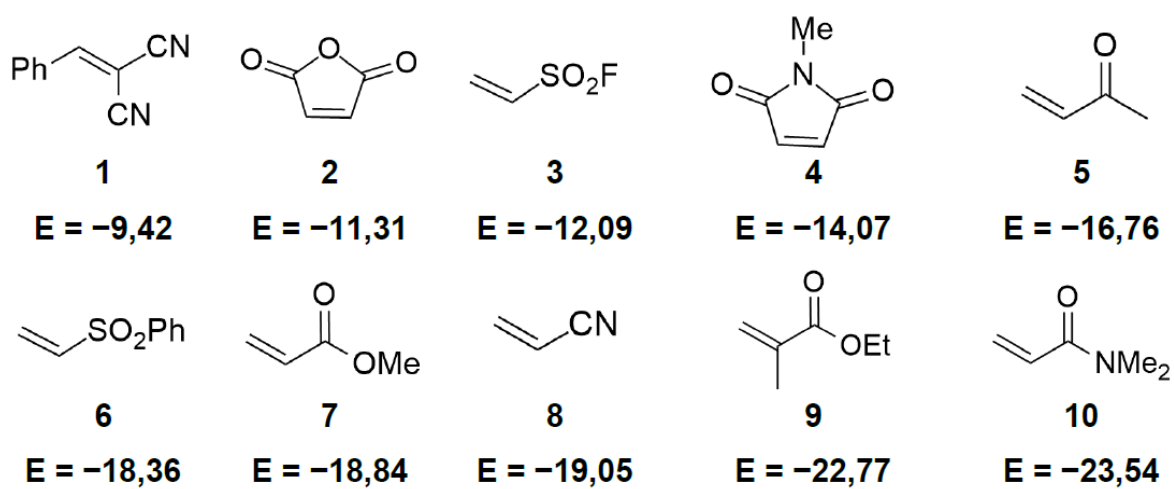
Munkám során a bisz(mezitoil)-foszfid anion és 10 darab különböző elektrofilicitással rendelkező Michael-akceptor nukleofil addícióját vizsgáltam kvantumkémiai módszerekkel (7. séma). Csak a reakciónak sebességmeghatározó lépését vizsgáltam, mivel a korábban tanulmányozott, metil-akrilát szubsztrát esetében történő reakció esetében az első lépésben nem vesz részt a Michael-akceptor, illetve a harmadik, protonálódási lépés során nagyon alacsony az aktiválási gát, és a Michael-akceptor valószínűleg elhanyagolható mértékben okoz változást az aktiválási energiában.

A $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR kísérletek elvégzésével célom volt, hogy felderítsem a reakció kinetikáját négy kiválasztott Michael-akceptor esetén, illetve megállapítsam a reakciók aktiválási gátjait, amit összevetettem a kvantumkémiai számítások által szolgáltatott aktiválási gátakkal, ezzel is ellenőrizve az általam alkalmazott DFT-funkcionálok pontosságát.

A munkám fő célja, hogy felderítsem a sebességmeghatározó lépés során kialakuló másodrendű kölcsönhatásokat, illetve azt, hogy a katalizátor által kialakított lehetséges másodrendű kölcsönhatások hogyan befolyásolják az aktiválási gátakat és ezen keresztül a reakciósebességet. Vizsgáltam továbbá a kialakuló kölcsönhatások, például hidrogénhidak molekuláris jellemzőit, erősségét is, ezért ehhez tanulmányoztam a Wiberg-kötésrend, az elektronsűrűség, illetve a H-érték (teljes energiasűrűség) nagyságát a kötésekritikus pontokban. A katalizátor által kialakított másodrendű kölcsönhatások aktiválási gátra való hatásának felderítése céljából két különböző eshetőséget vettem figyelembe minden egyes Michael-akceptor esetén.

5.2. Vizsgált Michael-akceptorok és azok paraméterei

A Michael-akceptorok kiválasztása során az volt a célom, hogy lefedjék a teljes elektrofilicitási skálát, illetve különböző szerkezettel és változatos funkciós csoportokkal rendelkezzenek. Ahogy a **6. ábrán** is látható, a vizsgálandó molekulákat a Mayr-féle elektrofilicitási paraméter alapján választottam ki, viszont célom volt továbbá, hogy többféle számított elektrofilicitási deskriptor és az aktiválási gát közötti esetleges kapcsolatot is tanulmányozzam.



6. ábra. A vizsgált Michael-akceptorok. Az akceptorok képlete alatt található a jelölésük, illetve a Mayr-féle elektrofilicitási indexük

Vizsgáltam továbbá az aktiválási gátak és más elektrofilicitást jellemző deskriptorok kapcsolatát, például LUMO energia és Parr-féle elektrofilicitási index, melyeket ω B97X-D/6-311+G** (PCM) szinten számoltam. Ezen számított paramétereket az **1. táblázatban** gyűjtöttem össze.

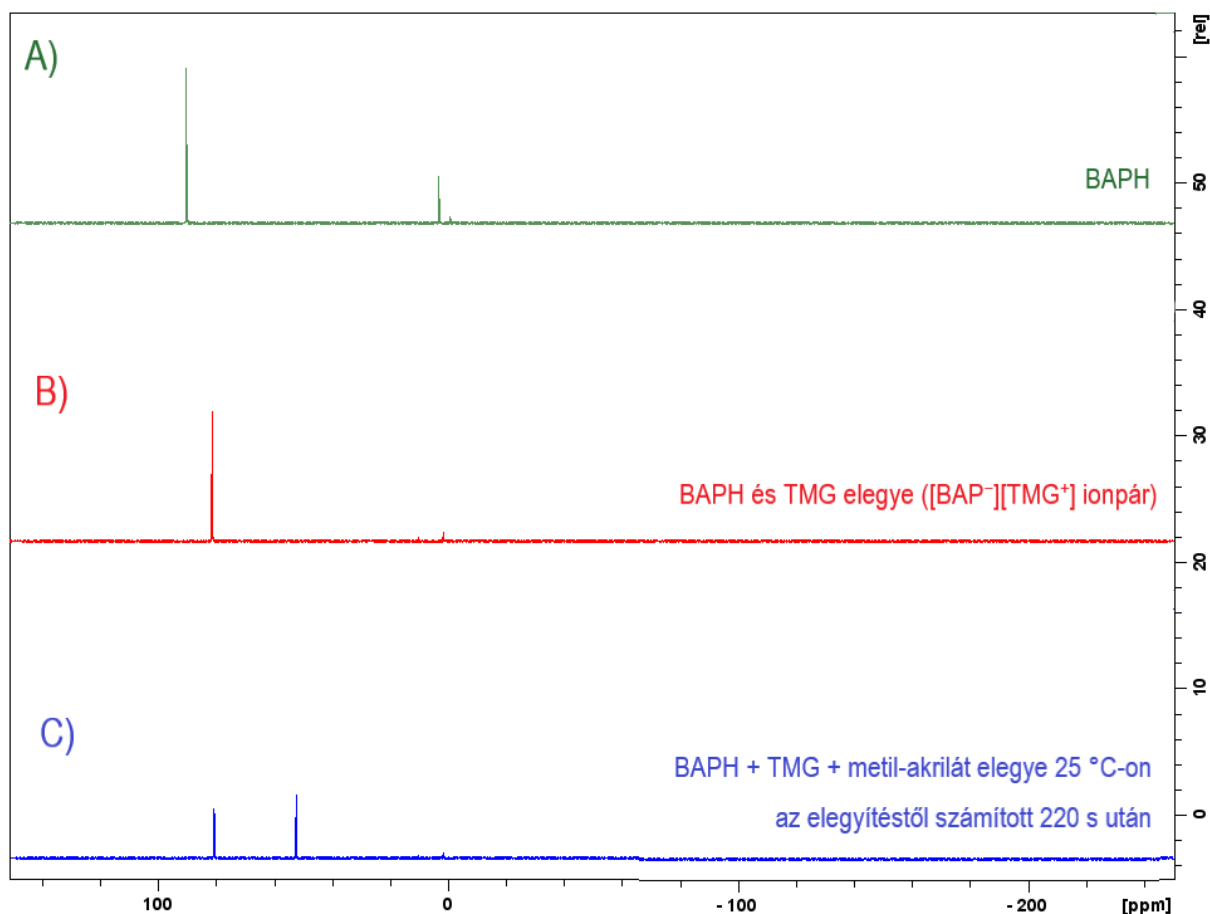
1. táblázat. A LUMO energiák és elektrofilicitási indexek (ω) ω B97X-D/6-311+G** (PCM) szinten, valamint Mayr-féle E-paraméterek

Michael-akceptor	LUMO energia (eV)	ω (eV)	E-paraméter (-)
1	-1,34	3,02	-9,42
2	-1,41	3,46	-11,31
3	-0,04	2,83	-12,09
4	-0,98	3,02	-14,07
5	0,03	2,35	-16,76
6	0,03	2,41	-18,36
7	0,31	2,40	-18,84
8	0,15	2,49	-19,05
9	0,50	2,17	-22,77
10	0,58	1,94	-23,54

5.3. NMR-kísérletek

Négy Michael-akceptor esetében a reakció aktiválási gátját mértem meg $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR mérésekkel az együttműködő kutatócsoportban (ETH Zürich). Ezek a szubsztrátok a fenil-vinil-szulfon (**6**), a metil-akrilát (**7**), az akril-nitril (**8**) és az N,N-dimetilakrilamid (**10**) voltak. Az akceptorok kiválasztásánál szempont volt, hogy a kísérletek kivitelezhetőek legyenek, tehát a reakció ne legyen túl gyors a mérésekhez. Támponatot ehhez a korábbi kísérleti munka félkvantitatív eredményei szolgáltak (a fenil-vinil-szulfon és a metil-akrilát esetében 1 óra alatt, az N,N-dimetilakrilamid esetében 16 óra alatt, az akrilnitril esetében 18 óra alatt érték el teljes konverziót).^[9] Különböző hőmérsékleteken termosztált körülmények között adott időközönként $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-spektrumot vettem fel. Ezután az anyagok koncentrációját integrálással, a kezdeti anyaghoz tartozó csúcsintegráljához viszonyítva

Ebben a fejezetben részletesen csak a metil-akrilát esetében fogom bemutatni a 25 °C-on történt sebességi állandó értékének mérését, és az aktiválási gát számítását a több hőmérsékleten mért sebességi állandókból. A többi szubsztrát esetében az ehhez a fejezethez tartozó diagramok a Függelékben (**F2-F9. ábra**) találhatóak meg.



7. ábra. A) a tiszta BAPH, B) az in situ előállított $[BAP^-][HTMG^+]$ ionpár, C) BAPH + metil-akrilát + TMG elegye (az elegyítéstől számított 220 s után) $^{31}P\{^1H\}$ NMR-spektruma. Mindhárom spektrum felvétele DME oldószerben, 25 °C-on történt.

A **7. ábrán** látható, hogy a BAPH DME oldatának $^{31}P\{^1H\}$ NMR-spektrumában két jel figyelhető meg 25 °C-on, egy 90,2 ppm-nél (enol-forma), egy pedig 3,3 ppm-nél (keto-forma).^[58] Amikor az oldathoz hozzáadtam a TMG katalizátort, egy $[BAP^-][HTMG^+]$ ionpár keletkezett gyakorlatilag kvantitatívan: a jel 82,0 ppm-re tolódott.^[9] A kísérletek elvégzésénél a BAPH és Michael-akceptor DME-ben oldott elegyéhez adtam a TMG-t, a katalizátor hozzáadása (elegyítés) pillanatától mértem a reakcióidőt. Ahogy a piros, B jelű spektrumon látható, a 82,0 ppm-nél található jel a BAP^- anionhoz rendelhető, ami a BAPH kiindulási anyagból származik. 90,2 ppm-nél nem található jel, amelyből arra lehet következtetni, hogy a BAPH deprotonálódása a TMG által pillanatszerűen következik be. Emiatt a 82,0 ppm-nél lévő jel alatti területet integráltam, és számítottam az egyes anyagok koncentrációját integrálással.

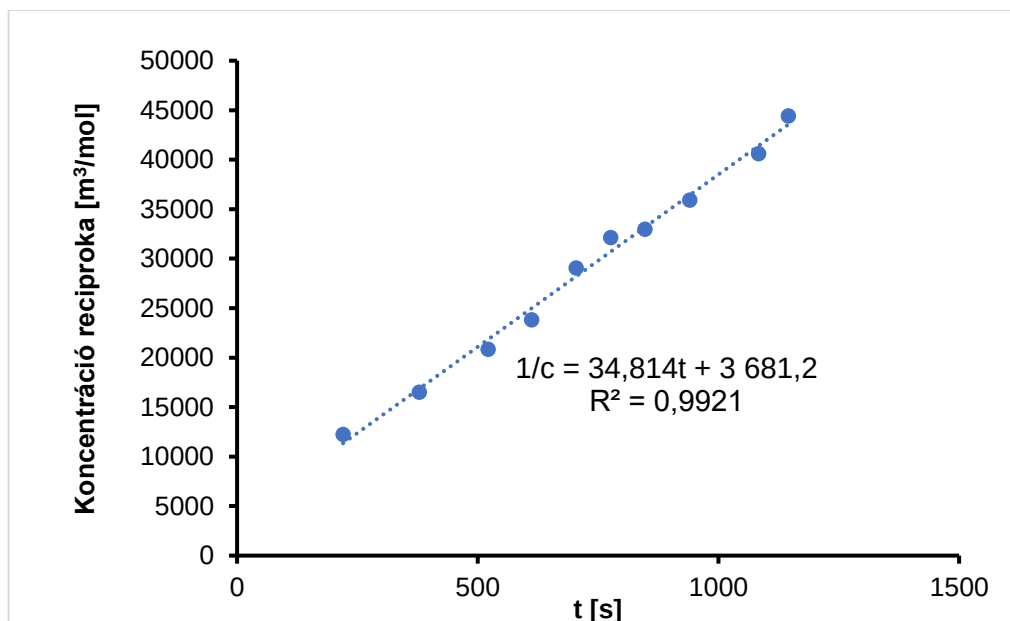
Az NMR-kísérletek során meghatározott időközönként $^{31}P\{^1H\}$ -NMR spektrumot vettem fel. Korábbi vizsgálatok alapján a jel alatti terület integrálja arányos az adott komponens koncentrációjával.^[9] Az egyes szubsztrátok esetén minden hőmérsékleten

legalább 6 spektrumot vettem fel. Másodrendű kinetikát feltételezve (egyenlő koncentrációjú reagensek esetén) ábrázoltam a koncentrációk reciprokát az idő függvényében az alábbi egyenlet szerint:

$$\frac{1}{[A]_t} = \frac{1}{[A]_0} + kt \quad (5.1)$$

ahol $[A]_t$ a kiindulási anyag koncentrációja t időpillanatban, $[A]_0$ a kiindulási anyag koncentrációja a 0. időpillanatban, k a reakciósebességi állandó, t az idő.

A pontokra ezután egyenest illesztettem, melynek meredeksége adta meg a reakciósebességi együtthatót. A **8. ábrán** egy ilyen diagramot ábrázolok, amely a metil-akrilát szubsztrát esetében történő reakciósebességi állandó számítását mutatja 25 °C-on. Megjegyzendő, hogy megpróbáltam nullad- és elsőrendű kinetikát is illeszteni, ám ezek esetén a reziduumok vizsgálatánál kiderült, hogy nem megfelelőek. Ezzel ellentétben, másodrendű kinetikát feltételezve a reziduumok normál eloszlást követnek minden esetben.



8. ábra. A metil-akrilát esetében a koncentráció reciproka az idő függvényében ábrázolva 25 °C-on

A négy különböző hőmérsékleten kiszámított reakciósebességi állandót felhasználva ezután az Eyring–Polányi-egyenlet segítségével meghatároztam, hogy adott hőmérsékleten milyen aktiválási szabadentalpiával megy végbe a reakció:

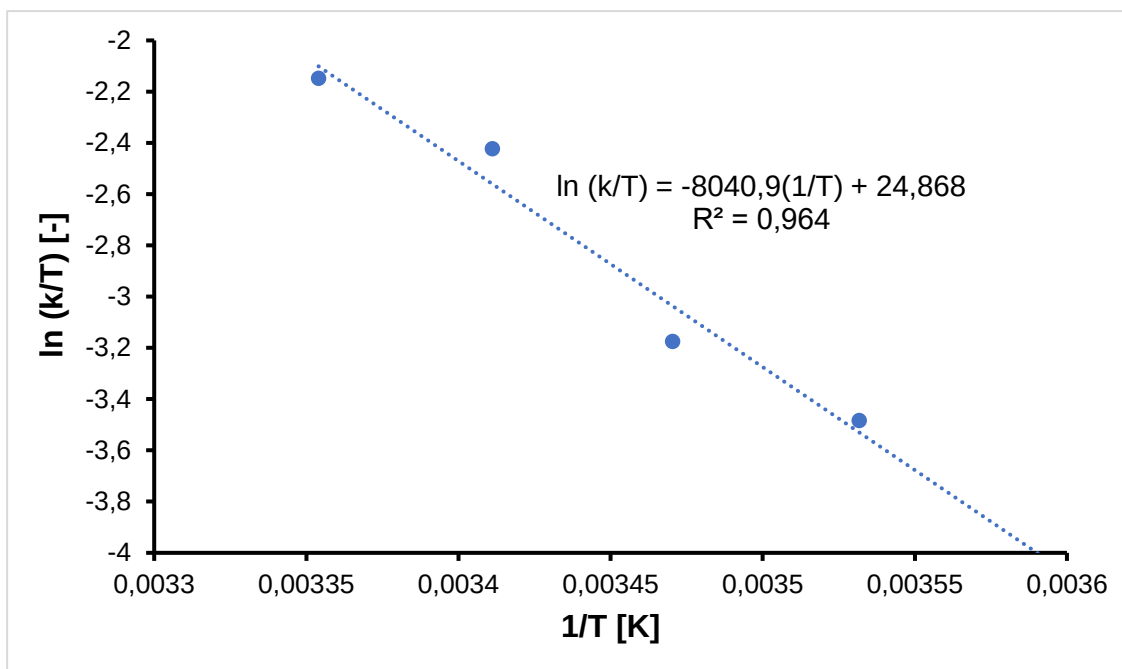
$$\ln \frac{k}{T} = \frac{-\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln \frac{\kappa k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad (5.2.)$$

ahol k a reakciósebességi állandó, T az abszolút hőmérséklet, $\Delta H^\ddagger$ az aktiválási entalpia, $\Delta S^\ddagger$ az aktiválási entrópia, κ a transzmissziós koefficiens, R az egyetemes gázállandó, k_B a Boltzmann-állandó, h a Planck-állandó.

2. táblázat. A különböző hőmérséklet (T [K]) - sebességi állandó (k [M⁻¹ · s⁻¹]) párok az egyes Michael-akceptorok esetén.

6 (fenil-vinil-szulfon)		7 (metil-akrilát)		8 (akril-nitril)		10 (N,N-dimetilakrilamid)	
T	k	T	k	T	k	T	k
273,15	18,32	283,15	8,690	288,15	0,767	288,15	0,359
278,15	49,75	288,15	12,040	293,15	1,768	288,15	0,603
283,15	184,8	293,15	26,010	298,15	1,597	288,15	1,053
288,15	545,7	298,15	34,820	303,15	5,079	288,15	1,613

A **2. táblázatban** található, hogy az egyes Michael-akceptorok esetén mely hőmérséklet-reakció sebességi állandó párokra illesztettem az Eyring–Polányi-egyenletet. A reakciósebességi állandókat és a hozzájuk tartozó hőmérsékleteket felhasználva ábrázoltam $\ln \frac{k}{T}$ értékét az $\frac{1}{T}$ függvényében.



9. ábra. A metil-akrilát esetében ábrázolt Eyring-diagram

A **9. ábrán** látható pontokra egyenest illesztettem, amelynek meredeksége megadta a $\frac{-\Delta H^\ddagger}{R}$, illetve a tengelymetszete a $\ln \frac{\kappa k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$ értékét. A (5.2) egyenletben a transzmissziós koefficiens 1-gyel közelítettem (mint gyakran szokás az irodalomban), így a kapott mennyiségekből ezek után ki tudtam számolni az aktiválási szabadentalpiát 25 °C-on.

Ebből kiszámítható a reakció $\Delta H^\ddagger$ és $\Delta S^\ddagger$, melyekből az aktiválási szabadentalpia meghatározható volt:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger + T\Delta S^\ddagger \quad (5.3)$$

3. táblázat. Az NMR-kísérletekkel meghatározott aktiválási, entalpiák, entrópiák és szabadentalpiák

Kísérletileg meghatározott			
Michael-akceptor	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (cal/K)	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)
6	35,4	76,9	12,5
7	17,1	6,0	15,3
8	20,6	12,6	16,8
10	17,0	-1,5	17,5

A **3. táblázatban** összefoglaltam a kapott értékeket, amelyek összevetését a számított adatokkal majd az 5.4. fejezetben, a *katalizált reakcióút* tárgyalásánál diszkutálom.

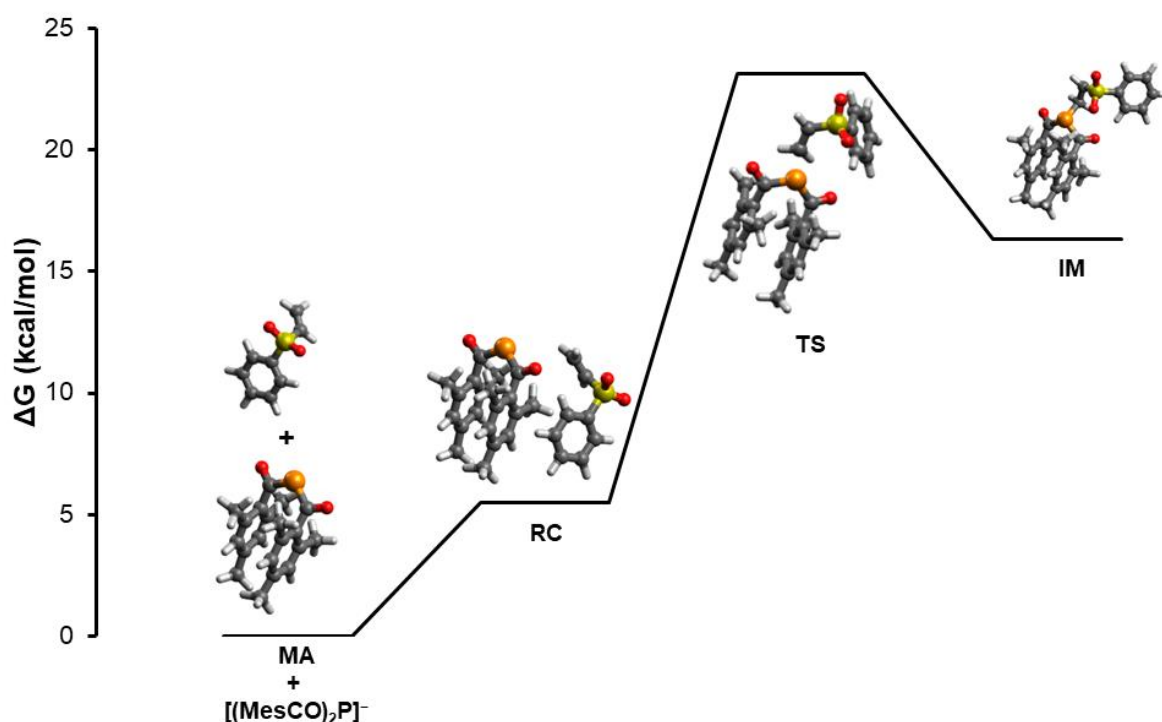
5.4. Anionos modell

Munkám során a nukleofil addíció két esetét tanulmányoztam. Az első, hipotetikus esetben csak a Michael-akceptor és a foszfidion kölcsönhatásait vizsgáltam a $[\text{HTMG}]^+$ ellenion nélkül (a rendszer teljes töltése -1 ebben az esetben), a továbbiakban az egyszerűség kedvéért anionos modellként fogok ezekre a reakciókra hivatkozni. Ebben az esetben feltételezhető, hogy csak az elektronikus hatások (elektrosztatikus és pályakölcsönhatások) játszanak szerepet az aktiválási gátakban, mivel nem lehetséges egyéb kölcsönhatás (pl. gyenge kölcsönhatások a tetrametil-guanidínium-kationnal). Céлом volt vizsgálni, hogy az aktiválási gátak és reakcióhők korrelálnak-e a Michael-akceptorok elektrofilicitását leíró deskriptorokkal.

A második vizsgált reakció a katalizált eset, amikor a $[\text{HTMG}]^+$ ellenionként szintén jelen van a reakcióban a két reaktáns mellett, ugyanúgy, mint ahogy a kísérletekben történne oldat fázisban. Ezen esetről a lehetséges másodlagos kölcsönhatások befolyásolhatják az aktiválási gátakat, így ezeket fontos azonosítani és karakterizálni. Emiatt céлом volt NBO és AIM-analízissel vizsgálni a tetrametil-guanidínium-kation és a reaktánsok között kialakuló gyenge, másodrendű kölcsönhatásokat, hidrogénhidakat.

A két eset közti különbségek összehasonlításával céлом volt megérteni, hogy a katalizátor milyen mértékben és mely esetekben tudja hatékonyan stabilizálni az átmeneti állapotot, illetve, hogy a reakció energetikája és a Michael-akceptorok tulajdonságai (elektrofilicitás, szerkezet stb.) között milyen összefüggések vannak.

A diszkussziót először a tetrametil-guanidínium-kation távollétében történő nukleofil támadással kezdem, ahol csak az anionos foszfidanion és a Michael-akceptor (ellenkation nélkül) van a rendszerben. Az aktiválási gátaakat a két elszeparált, végtelenben lévő molekula szabadentalpiájához viszonyítottam. Mivel a **10. ábrán** is látható reaktáns komplex (**RC**) szabadentalpiája nagyobb, mint a két szeparált (végtelenben lévő) reaktáns szabadentalpiája, és emiatt az oldatban feltételezhetően nem alakul ki a reaktáns komplex, emiatt az aktiválási szabadentalpiákat (energiákat) szintén a két szeparált reaktáns molekula szabadentalpiájához (energiájához) viszonyítottam.

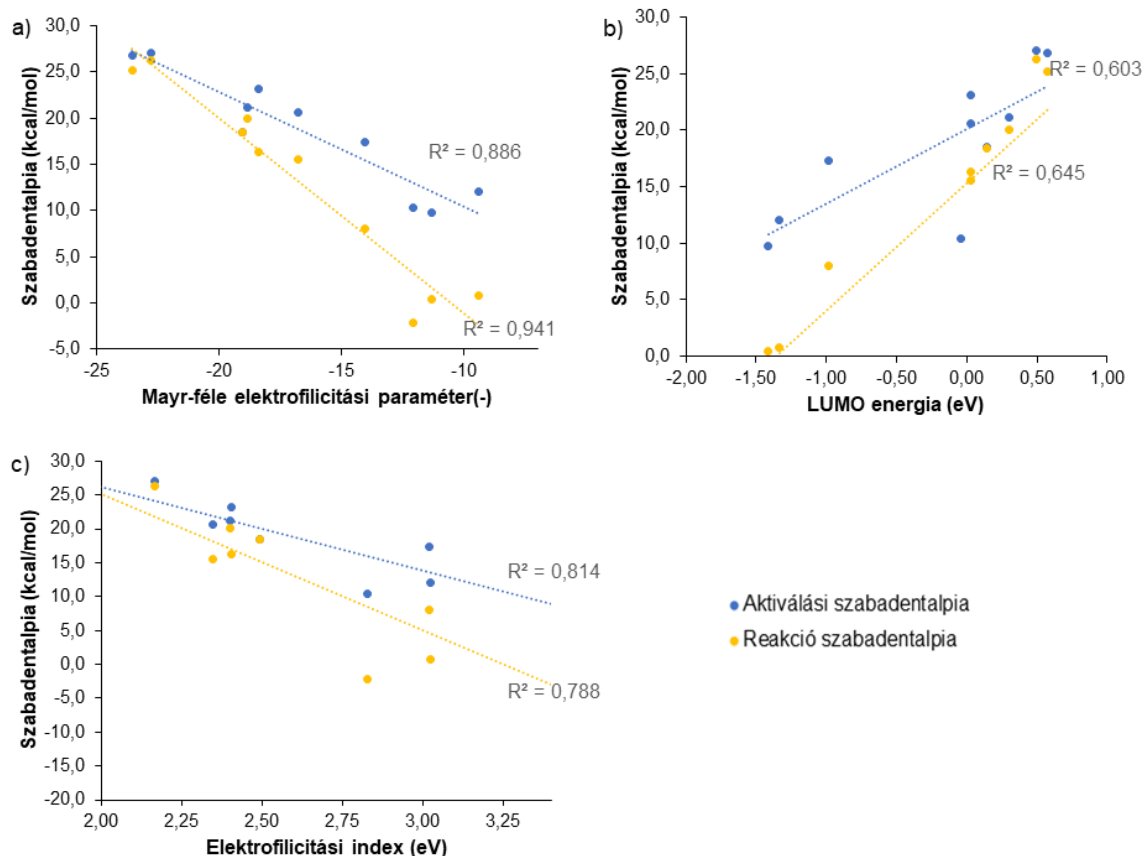


10. ábra. A vizsgált, sebességhatározó lépés a BAPH és a fenil-vinil-szulfon esetén, a [HTMG]⁺ kation hiányában ωB97X-D/6-311+G** (PCM = Et₂O) szinten (C: sötétszürke, O: piros, P: narancs, N: kék, H: szürke), **MA**, **RC**, **TS** és **IM** a Michael akceptor, reaktáns komplex, átmeneti állapot és köztitermék rövidítése.

4. táblázat. Az anionos esetben kapott energetikai jellemzők (Az aktiválási energiák/szabadentalpiák, reakcióenergiák/szabadentalpiák kcal·mol⁻¹ mértékegységben vannak megadva)

Michael-akceptor	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta_r E$	$\Delta_r G$
1	-8,0	4,8	-22,3	-7,9
2	-3,1	9,8	-13,8	0,4
3	-3,0	10,4	-16,1	-2,2
4	2,2	16,7	-2,4	10,8
5	5,0	20,6	1,6	15,5
6	7,5	23,1	1,9	16,3
7	7,8	21,1	7,2	20,0
8	5,2	18,5	3,5	18,4
9	12,8	27,0	12,1	26,3
10	11,2	26,8	11,1	25,2

A **4. táblázatban** találhatóak meg az egyes Michael-akceptorok reakciói esetén kapott aktiválási (elektronikus) energiák ($\Delta E^\ddagger$) és (elektronikus) reakcióenergiák ($\Delta_r E$), valamint a megfelelő szabadentalpiák ($\Delta G^\ddagger$, $\Delta_r G$). Azt tapasztaltam, hogy az aktiválási energiák és szabadentalpiák azonos trendet követnek, ezért a következőkben a kémiai tartalma miatt csak a $\Delta G^\ddagger$ értékekre fókuszálok (hasonlóan, a reakciószabadentalpiákat részletezem a reakcióenergiák helyett). Az aktiválási gát értékei egy igen széles tartományt fednek le $\Delta G^\ddagger = 4,8$ -tól 27,0 kcal·mol⁻¹ aktiválási gátig, amely azt mutatja, hogy a Michael-akceptor természetének jelentős hatása van az aktiválási gátakra, ahogyan ezt már korábban tapasztalták az irodalomban.^[46] A reakciószabadentalpiák értékei még ennél is nagyobb tartományt fednek le (-7,9-től 26,3 kcal·mol⁻¹-ig).



11. ábra. Az aktiválási és reakció energiák, illetve szabadentalpiák ábrázolása az a) Mayr-féle elektrofilicitási paraméter, b) LUMO energia, c) Parr elektrofilicitási indexe alapján

Azt tapasztaltam, hogy a Mayr-féle elektrofilicitási paraméter meggyőző korrelációt mutat az aktiválási szabadentalpia gáttal ($R^2 = 0,926$), valamint a reakciószabadentalpiákkal is ($R^2 = 0,941$). Ez a megfigyelés összhangban van azzal, hogy korábban ezt a deszkriptort egy igen részletes tanulmányban a legmegfelelőbbnek találták Michael-akceptorok elektrofilicitásának leírására.^[62,63] Ezzel ellentétben az aktiválási energiák a LUMO energiák között nem áll fenn korreláció, sőt, és a Parr-féle elektrofilicitási index és az elektrofil Parr-függvények sem adnak jó korrelációt az aktiválási gáttal, noha ezeket gyakran alkalmazzák az elektrofilicitás leírására. Azt tapasztaltam, hogy minél nagyobb a Michael-akceptor elektrofilicitása (Mayr-paramétere), annál kisebb az aktiválási energia, tehát a Michael-akceptor elektrofilicitásának jelentős gátcsökkentő hatása van.

5. táblázat. A számított C-P távolságok (d , Å) az átmeneti komplexben az anionos esetben, illetve a Wiberg kötés indexek (WBI, -), a töltésátvitel (e), a kötéskritikus pontban található elektronsűrűség (ρ_{bcp} , e/Bohr³), és a teljes elektronikus energiasűrűség (H , a.u.)

Molekula	C-P kötéstávolságok a TS-ben	WBI	Töltésátvitel a szénatomra	ρ_{bcp}	H
1	2,841	0,200	0,0681	0,0455	$-7,44 \cdot 10^{-3}$
2	2,438	0,395	0,0859	0,0548	$-1,15 \cdot 10^{-2}$
3	2,557	0,354	0,0682	0,0424	$-6,25 \cdot 10^{-3}$
4	2,336	0,465	0,0523	0,0614	$-1,47 \cdot 10^{-2}$
5	2,354	0,480	0,1137	0,0617	$-1,49 \cdot 10^{-2}$
6	2,288	0,539	0,1378	0,0712	$-2,00 \cdot 10^{-2}$
7	2,211	0,599	0,1738	0,0819	$-2,70 \cdot 10^{-2}$
8	2,227	0,595	0,1717	0,0799	$-2,55 \cdot 10^{-2}$
9	2,151	0,577	0,1545	0,0917	$-3,42 \cdot 10^{-2}$
10	2,107	0,690	0,2122	0,0455	$-7,44 \cdot 10^{-3}$

Az átmeneti állapotban megfigyelhető elektronikus és geometriai tulajdonságok megértése céljából vizsgáltam, hogy az átmeneti állapotban a Michael-akceptor szénatomja és a foszfidion foszforcentruma között létesülő kötés tulajdonságai hogyan függenek a Michael-akceptor elektrofilicitásától. Ahogyan az **5. táblázatban** is látható, a növekvő aktiválási gáttal (és a Michael-akceptorok csökkenő elektrofilicitásával) az aktivált komplexben kialakuló P $\cdots$ C kötésben az atomtávolságok az aktiválási komplexben monoton csökkennek (egy 0,7 Å széles tartományon belül), és ezzel összhangban a megfelelő Wiberg-kötés indexek növekednek egy szintén széles tartományban (**1** esetén a WBI = 0,200, **10** esetén WBI = 0,690).

Ezzel párhuzamosan az aktiválási gát növekedésével a lokális töltéstranszfer szintén növekszik a foszforcentrumról a Michael-akceptor β -szénére, amely azt mutatja, hogy a kialakuló kötés kovalens karaktere az átmeneti állapotban ebben az irányban növekszik. Ez a megállapítás összhangban van a Hammond-Leffler-elvvel^[86]: minél korábbi (minél reaktánszerűbb) az átmeneti állapot, annál nagyobb a távolság a foszfor- és szénatom között. Ezzel szemben minél későbbi (minél termékszerűbb) az átmeneti állapot, annál jobban hasonlít az aktivált komplex szerkezete a Michael-adduktra, amit többek között a kialakuló P $\cdots$ C kötés jelentős kovalens karaktere jellemez.

A kötéskritikus pontban található elektronsűrűség 0,0424-0,0917 e/Bohr³ érték között található, és nem érzékelhető tendencia ezen adat és a többi kötést jellemző tulajdonság között. A H -értékek minden esetben kisebbek, mint 0, amely datív jellegű kötést mutat minden esetben.

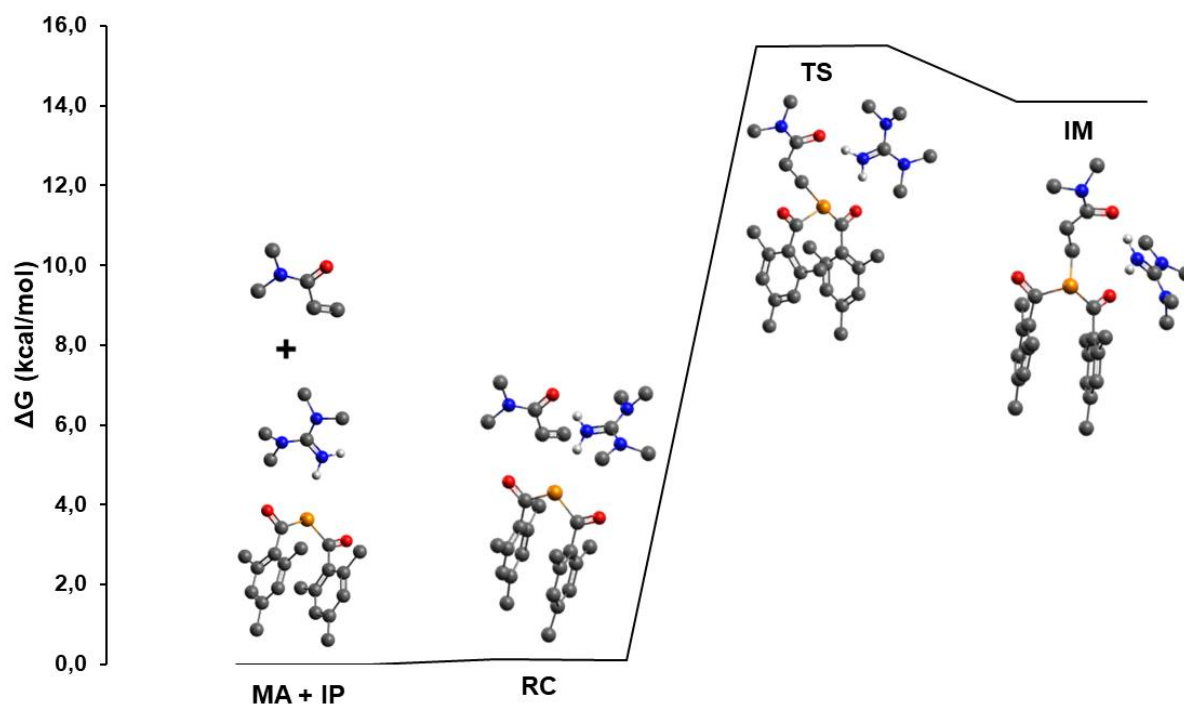
A munkám során alkalmazott funkcionál (ω B97X-D) pontosságát az anionos modell esetén ellenőriztem egy szintén gyenge kölcsönhatások vizsgálatára parametrizált funkcionállal (M06-2X), illetve a Møller-Plessett másodrendű perturbációs módszerrel (MP2) módszerrel. Az ω B97X-D/6-311+G** (PCM) szinten optimált geometriákra MP2/6-311+G** (PCM), illetve M06-2X/6-311+G** (PCM) szinten végeztem energiaszámítást, amelyek eredményét az **F1. táblázatban** mutatom be. Látható, hogy a ω B97X-D módszer és a M06-2X módszer közötti különbség esetében átlagosan 2 kcal/mol, az MP2 módszer esetében 3 kcal/mol, emiatt a ω B97X-D megfelelőnek bizonyult a rendszer leírásához.

5.5. Katalizált reakcióút

A katalizált eset számítása során azt a reakciót modelleztem, amikor a foszfidanion nukleofil támadása úgy történik a Michael-akceptorra, hogy a tetrametil-guanidínium-kation ellenionként vesz részt a reakcióban.

A számítások kiindulópontja a korábbi munkám során meghatározott reakciómechanizmusban lévő geometriák voltak. A legalacsonyabb adódott gátat korábbi munkámban már meghatároztam a metil-akrilát esetén, emiatt hasonló kiindulási geometriát alkalmaztam minden Michael-akceptor esetén, így az aktiválási gátak egymással összehasonlíthatónak tekinthetők. Ahol lehetőség volt rá, az egyes Michael-akceptorok esetén feltérképeztem a legstabilabb izomereket, ezeknek az energetikája a Függelék **F9. ábráján** látható.

Abban az esetben, ahol a metil-akriláttól jelentősen eltérő szerkezetű a Michael-akceptor (pl. maleinsav-származékok, cianocsoporttal rendelkező molekulák), számos konformációt megvizsgáltam, hogy megtaláljam a 3 komponens egymáshoz képest legstabilabb orientációját, mely konformációkat a Michael-akceptorok forgatásával generáltam (kémiai intuíció alapján). Az összehasonlíthatóság céljából törekedtem arra, hogy az optimálások kiindulási geometriájában, az addíciós lépés során energetikailag legkedvezőbb esethez hasonlóan, a tetrametil-guanidínium-kation alakítson ki egy hidrogénhidat a foszfidanion oxocsoportjával, illetve, ha lehetséges, egy hidrogénhidat a Michael-akceptor hidrogénkötés-akceptor csoportjával.



12. ábra. A vizsgált, sebességhatározó lépés a BAPH és a **10** reakciója esetén a $[HTMG]^+$ kation jelenlétében $\omega B97X-D/6-311+G^{**}(PCM)//\omega B97X-D/6-311G^{**}(PCM)$ szinten (C: sötétszürke, O: piros, P: narancs, N: kék, H: szürke), **MA**, **RC**, **TS** és **IM** a Michael akceptor, reaktáns komplex, átmeneti állapot és köztitermék rövidítése. A hidrogénhidat kialakító hidrogénatomokon kívül egyéb hidrogénatomok nincsenek az ábrán megjelenítve az átláthatóság kedvéért.

A **12. ábrán** a **10**-es Michael akceptor reakciólépését példaként mutatom be. Az aktiválási gátakat a végtelenben szeparált ionpár és Michael-akceptor összszabadentalpiájához viszonyítottam a következő megfontolások alapján: (i) Korábbi vizsgálataink alapján az első lépés (a foszfin protonálódása a tetrametil-guanidin által) egyensúlyinak adódott ($\Delta_r G = 1,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), nem ez a sebességhatározó lépés egyik Michael-akceptor esetén sem. (ii) A szabadentalpia számításakor a három, végtelenben szeparált molekulához viszonyított energiák esetén a számított szabadentalpia minden esetben magasabb lenne, mint a kettő, végtelenben szeparált molekulához viszonyított érték (mivel az entrópia szempontjából a rendezetlenség kedvező). Emiatt a két molekulához (ionpár és Michael-akceptor) viszonyított aktiválási gátakat össze lehet hasonlítani az anionos esetben kapott aktiválási gátakkal, mivel abban az esetben is kettő, végtelenben szeparált rendszer energiájához viszonyítjuk az átmeneti állapot szabadentalpiáját.

A geometriák optimalása során azt tapasztaltam, hogy a katalizált eset átmeneti állapotai és köztitermékei az $\omega B97X-D/6-311+G^{**}(PCM)$ szinten többszöri próbálkozásra (pl. különböző algoritmusok) sem vezettek konvergenciához belátható időn belül. Emiatt a geometriákat $\omega B97X-D/6-311G^{**}(PCM)$ szinten optimaltam, majd az optimalt geometriára

ω B97X-D/6-311+G** (PCM) szinten energiaszámítást végeztem el. A szabadenergia értékekhez ω B97X-D/6-311G** (PCM) optimalás után kapott szabadentalpia-korrekciókat használtam fel. A ω B97X-D/6-311G** (PCM) szinten optimalt geometria megfelelőségét mutatja, hogy az ionpár ezen a szinten optimalt és a kísérletileg, röntgendiffrakciós módszerekkel megállapított szerkezete között nincs jelentős eltérés.^[9]

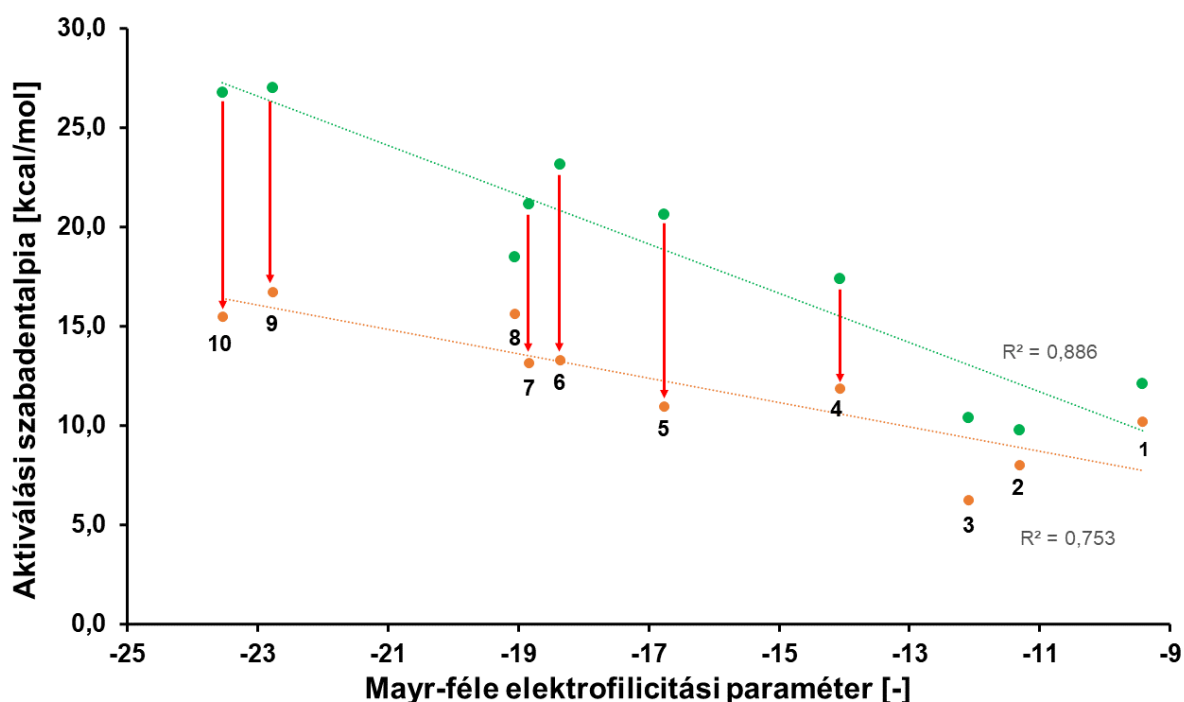
6. táblázat. A kapott aktiválási energiák és szabadentalpiák, illetve reakcióenergiák és szabadentalpiák a katalizált esetben. A megadott mennyiségek mértékegysége kcal·mol⁻¹ egységben van feltüntetve

Michael-akceptor	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta_r E$	$\Delta_r G$
1	-6,2	10,2	-23,2	-4,9
2	-7,0	8,0	-12,0	2,0
3	-7,8	6,2	-6,8	8,2
4	-3,6	11,9	-7,4	8,4
5	-4,3	10,9	-19,2	-3,2
6	-0,6	13,3	-10,2	6,3
7	-0,7	13,1	-3,2	11,3
8	2,3	15,6	-2,5	11,3
9	2,4	16,7	0,9	15,6
10	0,2	15,5	-1,5	14,1

7. táblázat. A ω B97X-D/6-311+G**(PCM)// ω B97X-D/6-311G**(PCM) szinten számolt aktiválási szabadentalpiák és az NMR-kísérletekkel meghatározott aktiválási szabadentalpiák összevetése

Michael akceptor	Számított	Kísérletileg meghatározott
	$\Delta G^\ddagger$ (kcal·mol ⁻¹)	$\Delta G^\ddagger$ (kcal·mol ⁻¹)
6	13,3	12,5
7	13,1	15,3
8	15,6	16,8
10	15,5	17,5

Látható a **7. táblázatban**, hogy a katalizált esetben a ω B97X-D/6-311+G**(PCM)// ω B97X-D/6-311G**(PCM) szinten számított, illetve az NMR-kísérletek által megállapított aktiválási szabadentalpia igen jó egyezést mutat, a maximális különbség 2,2 kcal·mol⁻¹. Ennek az eltérésnek az oka lehet a DFT-funkcionál bizonytalanságán kívül, hogy a kvantumkémiai számítások során a szabadentalpiaszámításkor az entrópiát sem tudjuk megfelelően pontosan számítani, és emiatt kapunk a kísérletitől valamelyest eltérő eredményt.



13. ábra. Az aktiválási szabadentalpiák és az elektrofilicitás közötti korreláció. A zöld pontok az aktiválási gátakat mutatják az anionos esetben ω B97X-D/6-311+G** (PCM) szinten, míg a narancs pontok a katalizált esetben mutatják az aktiválási gátakat ω B97X-D/6-311+G** (PCM)// ω B97X-D/6-311G** (PCM) szinten.

Ha az *anionos* és *katalizált eset* energetikáját összehasonlítjuk a **13. ábrán**, megfigyelhető, hogy az *anionos modellhez* képest a *katalizált reakcióút* esetén minden Michael-akceptorra kisebb aktiválási gátat kaptunk. Továbbá az *anionos modellhez* képest a *katalizált reakcióút* során rosszabb az aktiválási energia és elektrofilicitási paraméter korrelációja ($R^2 = 0,7534$).

Ezután megvizsgáltam a katalizált esetben a lehetséges hidrogénhíd-kölcsönhatásokat, az átmeneti állapotokban lévő stabilizáló hatások megértése céljából. Az átmeneti állapotok geometriájára AIM analízist végeztem el, kötéskritikus pontokat keresve a Michael-akceptor funkciós csoportja és a tetrametil-guanidínium-kation hidrogénje, illetve a foszfidion oxocsoportja és a [HTMG]⁺ nitrogénen lévő másik hidrogénje között. Azt tapasztaltam, hogy minden Michael-akceptor esetében megtalálható mindkét hidrogénhíd, melyek esetén a **7. táblázatban** összegyűjtöttem a kötéskritikus pontban található elektronsűrűségeket és H-értékeket. A **8. táblázatban** szintén megtalálhatóak a hidrogénhídban résztvevő atomok távolságai, illetve NBO-analízis során kapott Wiberg-kötés indexek (WBI).

8. táblázat. Számított $H\cdots X$ ($X = O, N$) kötéstávolságok (d , Å) és Wiberg-kötésindexek (WBI) az átmeneti állapotokban a katalizált esetben. A kötéskritikuspontban lévő tulajdonságok: elektronsűrűség a kötéskritikus pontban (ρ_{bcp} , e/Bohr³), teljes elektronikus energiasűrűség (H , a.u.).

Molekula	A foszfin oxocsoportjával kialakított hidrogénhid				A Michael-akceptor oxo- vagy nitrilcsoportjával alkotott hidrogénhid			
	d	WBI	H	ρ_{bcp}	d	WBI	H	ρ_{bcp}
1	1,836	0,0367	$1,84 \cdot 10^{-3}$	0,0305	2,323	0,0091	$1,90 \cdot 10^{-3}$	0,0117
2	1,847	0,0475	$8,29 \cdot 10^{-4}$	0,0319	1,830	0,0494	$7,63 \cdot 10^{-4}$	0,0328
3	1,760	0,0597	$-7,85 \cdot 10^{-4}$	0,0383	1,885	0,0295	$2,42 \cdot 10^{-3}$	0,0268
4	1,865	0,0450	$-2,04 \cdot 10^{-2}$	0,0306	1,781	0,0622	$-8,89 \cdot 10^{-4}$	0,0375
5	1,884	0,0448	$1,14 \cdot 10^{-3}$	0,0296	1,756	0,0588	$-1,29 \cdot 10^{-3}$	0,0394
6	1,841	0,0514	$5,54 \cdot 10^{-4}$	0,0325	1,801	0,0450	$1,05 \cdot 10^{-3}$	0,0330
7	1,899	0,0417	$1,39 \cdot 10^{-3}$	0,0285	1,745	0,0591	$-1,35 \cdot 10^{-3}$	0,0399
8	1,819	0,0424	$1,42 \cdot 10^{-3}$	0,0319	1,920	0,0515	$6,73 \cdot 10^{-4}$	0,0299
9	1,931	0,0370	$1,33 \cdot 10^{-3}$	0,0297	1,665	0,0876	$-3,49 \cdot 10^{-3}$	0,0451
10	1,876	0,0424	$1,33 \cdot 10^{-3}$	0,0297	1,685	0,0763	$-3,49 \cdot 10^{-3}$	0,0451

A guanidínium-kation iminium-csoportja (NH_2^+) két hidrogénhidat tud kialakítani a két különböző hidrogénhid-akceptorral. Minden átmeneti állapot esetén egy hidrogénhid jön létre a $[HTMG]^+$ és a foszfidanion között, ahol kötéskritikus pont található a kation hidrogénje és az foszfidion oxocsoportja között. A Wiberg-kötésindexek (0,0370 és 0,0597 között), illetve a $H\cdots O$ atomtávolságok (1,760 és 1,899 Å között) tipikusan a hidrogénhid kötések tartományában vannak.^[87]

A másik hidrogénhid a $[HTMG]^+$ hidrogénje és a Michael-akceptor oxigén- vagy nitrogénatomja között alakul ki. Ezek erőssége alapján két csoportot lehet megkülönböztetni: a jelentős, illetve a csekély gátsökkentő hatással rendelkező esetek. Bizonyos Michael-akceptorok (**5**, **6**, **7**, **9**, **10**) esetén az (aktiválási szabadentalpia) gátsökkentő hatás 6 kcal/mol felett volt (amely érték egy átlagos hidrogénhid erősségének felel meg^[88]). A többi Michael-akceptornál (**1**, **2**, **3**, **4** és **8**) a két eset (anionos és katalizált) aktiválási energiái közti különbség 6 kcal/mol alatti, amely azt mutatja, hogy a $[HMTG]^+$ kation jelenléte nincs olyan jelentős hatással az aktiválási energiákra, mint az előző esetekben.

5.6. Gátcsökkentő hatás értelmezése

Ha összehasonlítjuk az *anionos* és a *katalizált modell* energetikáját, megfigyelhető, hogy minden esetben a katalizált esetben az aktiválási gát lecsökkent az anionos modellhez képest, viszont a gátcsökkentő hatás nem minden esetben ugyanakkora mértékű. A gátcsökkentő hatást az (5.4) és (5.5) egyenlettel definiáltam.

$$\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_{\text{katalizált}} - \Delta G^\ddagger_{\text{anionos}} \quad (5.4)$$

$$\Delta\Delta E^\ddagger = \Delta E^\ddagger_{\text{katalizált}} - \Delta E^\ddagger_{\text{anionos}} \quad (5.5)$$

A gátcsökkentő hatás akár $\Delta\Delta G^\ddagger = -11,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**10** esetén) is lehet, de jelentős csökkentő hatás tapasztalható más esetekben is (**6**, **7** és **9**). Fontos megjegyezni, hogy a gátcsökkentő hatás mértéke ezen esetekben számottevőnek tekinthető, ha figyelembe vesszük azt, hogy az anionos esetben kb. $20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ széles tartományban változtak az aktiválási gátak a különböző elektrofilek esetében (különbség a legnagyobb és legkisebb gát között). Az eredmények táblázatos összegzése (**9. táblázat**) után a gátcsökkentő hatás mértéke alapján csoportosítva bemutatom a Michael-akceptorokat és a levont következtetéseket.

9. táblázat. A gátcsökkentő hatás ($\Delta\Delta E^\ddagger$), a C-X...H kötősszög (α a TS geometriájában, β ideális esetben, X = O és N), ΔE_{HB} hidrogénhid erőssége a Michael-akceptor és [HTMG]⁺ között relaxált geometriában, a kölcsönhatási energia (ΔE_{kh}), és a Michael-akceptor hidrogénhidat kialakító atomjának NPA töltése. A táblázatban található értékek $\omega\text{B97X-D/6-311+G}^{**}$ (PCM) szinten lettek számítva.

Michael-akceptor	$\Delta\Delta E^\ddagger$ (kcal·mol ⁻¹)	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal·mol ⁻¹)	α (°)	ΔE_{kh} (kcal·mol ⁻¹)	β (°)	ΔE_{HB} (kcal·mol ⁻¹)	NPA töltés
1	-1,7	-1,9	98,5	-4,3	160,8	-7,2	-0,31
2	-3,8	-1,8	115,3	-4,3	138,0	-5,3	-0,53
3	-4,8	-4,1	128,3	-5,4	133,9	-7,0	-0,88
4	-5,9	-5,5	114,0	-6,7	132,1	-7,1	-0,59
5	-9,3	-9,7	135,9	-9,5	141,9	-9,2	-0,60
6	-8,1	-9,8	129,9	-10,8	130,1	-11,3	-0,95
7	-8,5	-8,0	133,7	-8,8	140,6	-8,8	-0,63
8	-2,9	-2,9	94,0	-3,3	177,5	-7,8	-0,37
9	-10,5	-10,3	136,1	-9,5	139,7	-9,5	-0,64
10	-11,0	-11,3	135,5	-12,7	128,1	-12,2	-0,69

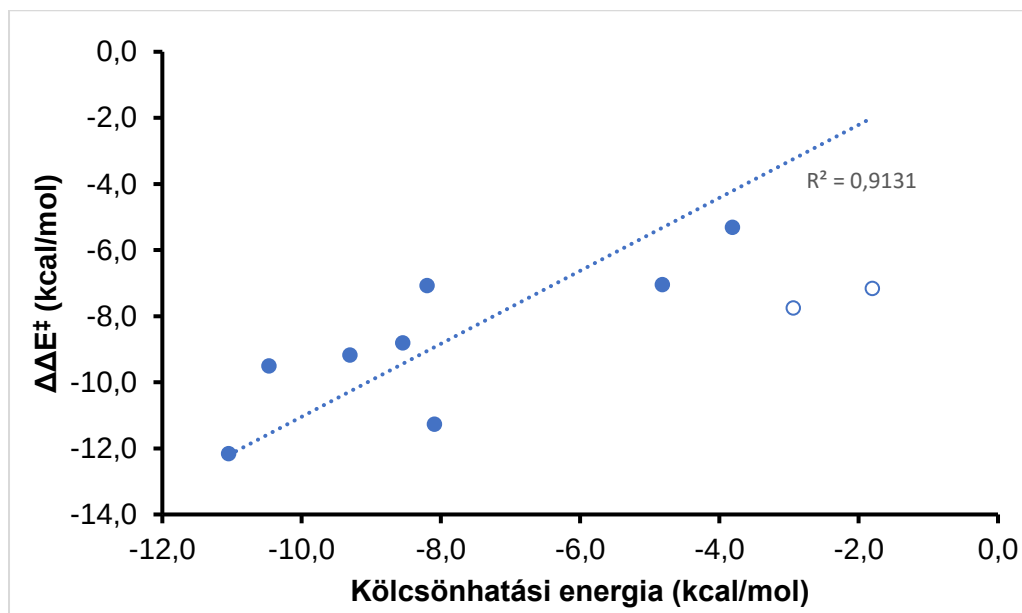
Ahhoz, hogy felderítsem a gátcsökkentő hatás eredetét, különböző tulajdonságokat tanulmányoztam, többek között a Michael-akceptorok hidrogénkötést kialakító atomjának töltését, a TS-ekben kialakuló hidrogénhidak erősségét, orientációját, a kölcsönhatási energiát

a tetrametil-guanidínium-kation és Michael-akceptor fragmensei között az átmeneti állapotban.

Megvizsgáltam a kölcsönhatási energiát (ΔE_{kh}) az átmeneti állapotokban a $[HTMG]^+$ és a Michael-akceptor között, a Distortion Interaction (deformáció kölcsönhatás) modell alapján. Ennek számításához a katalizált eset rögzített geometriáját használtam fel úgy, hogy a TS-ben található fragmensek geometriáira $\omega B97X-D/6-311+G^{**}$ (PCM) szinten energiaszámítást futtattam le.

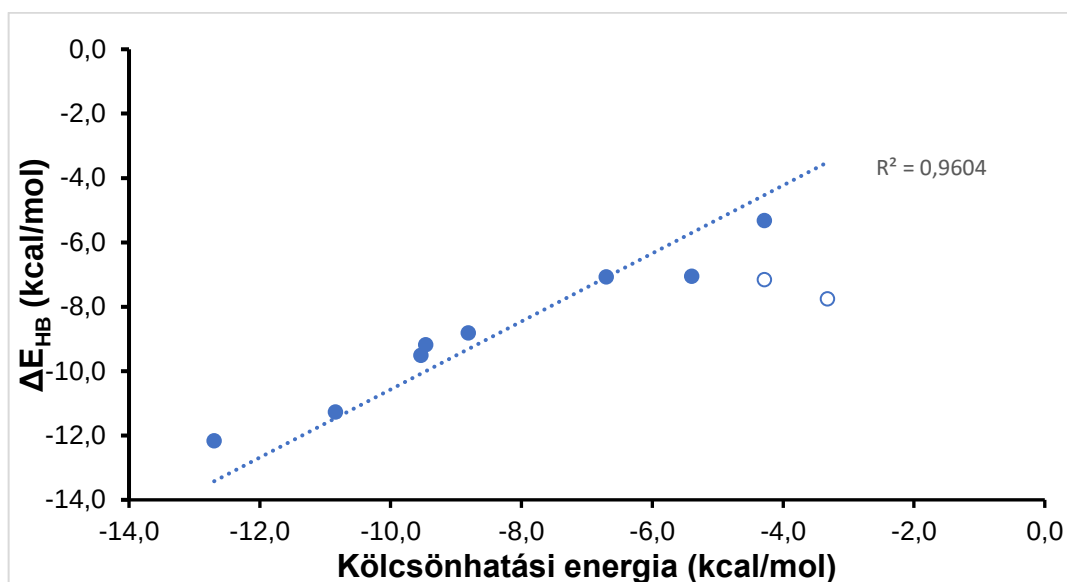
Ezen kívül megvizsgáltam, hogy milyen erősségű hidrogénhíd tud létrejönni a Michael-akceptor és a $[HTMG]^+$ között ideális esetben, tehát relaxált geometriákon (minden reakcióban részt vevő geometriát optimaltam). A ΔE_{HB} értékét a $[HTMG]^+ + \text{Michael-akceptor} = \text{hidrogénhidas komplex}$ reakciónak a reakcióenergiája adja meg. A geometriaoptimalásnál ebben az esetben figyeltem arra, hogy a két molekula között ne alakuljon ki a $X \cdots H-N$ ($X = O, N$) hidrogénhídon kívül más, jelentős stabilizáló kölcsönhatás, tehát, hogy a ΔE_{HB} értéke kizárólag a hidrogénhíd erősségét jellemezze. Az így létrejövő hidrogénhidas adduktban található $C-X \cdots H$ kötőszöget ($X = O, N$; β szög) érdemes összehasonlítani az átmeneti állapotban kialakult, analóg kötőszöggel (α). Ez arról nyújt információt, mennyire ideális a TS-ben az orientáció.

Ezen kívül a hidrogénhíd kölcsönhatás elektrosztatikus jellege miatt vizsgáltam az átmeneti állapotban a Michael-akceptor hidrogénhidat kialakító atomjának NPA töltését.



13. ábra. Az ΔE_{HB} ábrázolása a kölcsönhatási energia függvényében. Az üres karikával jelöl pontokat (melyek a cianocsoportot tartalmazó akceptorok esetét mutatja) nem vettem figyelembe az egyenes illesztésénél (magyarázatok a szövegben)

A **13. ábra** alapján tapasztalható, hogy a kölcsönhatási energiák és a gátsökkentő hatás között lineáris összefüggés található ($R^2 = 0,913$), amely alapvetően egyértelműen rámutat arra, hogy kapcsolat van a gátsökkentő hatás, valamint az ellenion és Michael-akceptor között létrejövő hidrogénkötés stabilizáló hatása között. Bár más kölcsönhatások is létrejöhetnek a reagensek között (pl. gyenge diszperziós kölcsönhatások), alapvetően a hidrogénhídtól függ a gátsökkentő hatás mértéke.

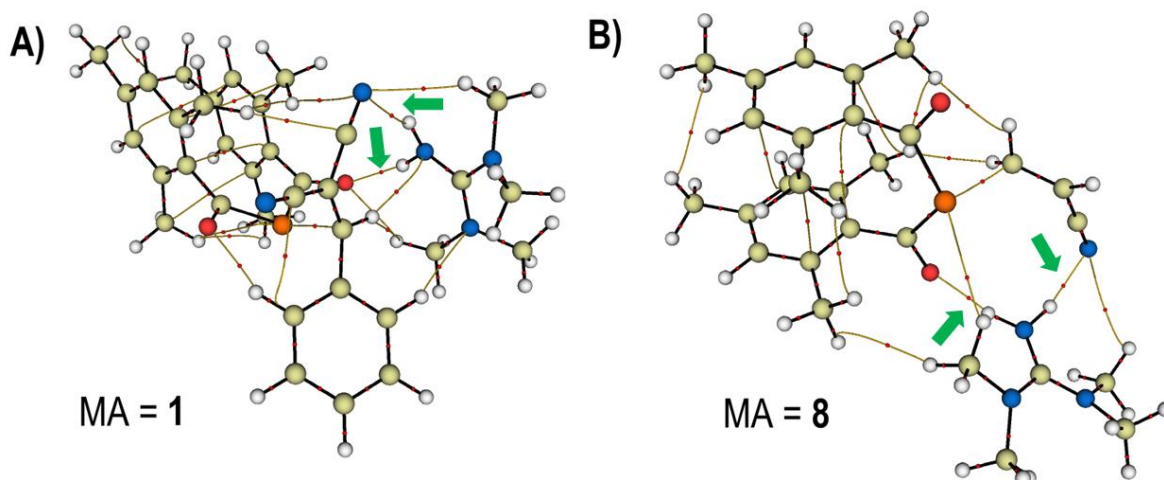


14. ábra. Az ΔE_{HB} ábrázolása a kölcsönhatási energia függvényében. Az üres karikával jelöl pontokat nem vettem figyelembe az egyenes illesztésénél

A **14. ábrán** látható ábrán azt vizsgáltam, hogy van-e egyértelmű összefüggés a ΔE_{kh} és ΔE_{HB} között, és az derült ki, hogy a két mennyiség között szintén lineáris kapcsolat van. Ez azt jelenti, hogy az esetek többségében maximálisan tud érvényesülni a hidrogénkötés stabilizáló hatása az átmeneti állapotban. Megfigyelhető, hogy két kiugró adat (üres jelölővel jelölve) is van, mely azt mutatja, hogy két Michael-akceptor esetében (**1** és **8**) nem tud kialakulni a hidrogénkötés okozta maximális stabilizáció.

Általánosságban megállapítható, hogy a szubsztrátok közül azoknál tapasztalható nagy gátsökkentő hatás, amelyek oxo funkciós csoporttal rendelkeznek. Viszont azoknál a szubsztrátoknál, amelyek cianocsoportokat tartalmaznak (**1** és **8**), kisebb a gátsökkentő hatás. Ez egyrészt abból adódik, hogy a ΔE_{HB} értékei alapján átlagosan kissé gyengébb kölcsönhatás tud létrejönni a cianocsoport és $[HTMG]^+$ hidrogénje között ($7,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), amely az NPA töltésekkel magyarázható: a nitrogén ezekben a vegyületben nem annyira negatív töltésű, mint az oxigén a karbonilcsoportot tartalmazó akceptorokban. A ΔE_{HB} és a ΔE_{kh} közötti kapcsolat

alapján ezeknél a szubsztrátoknál nem alakul ki a hidrogénkötés által nyújtott maximális stabilizáció. A következőkben ennek magyarázatát mutatom be.

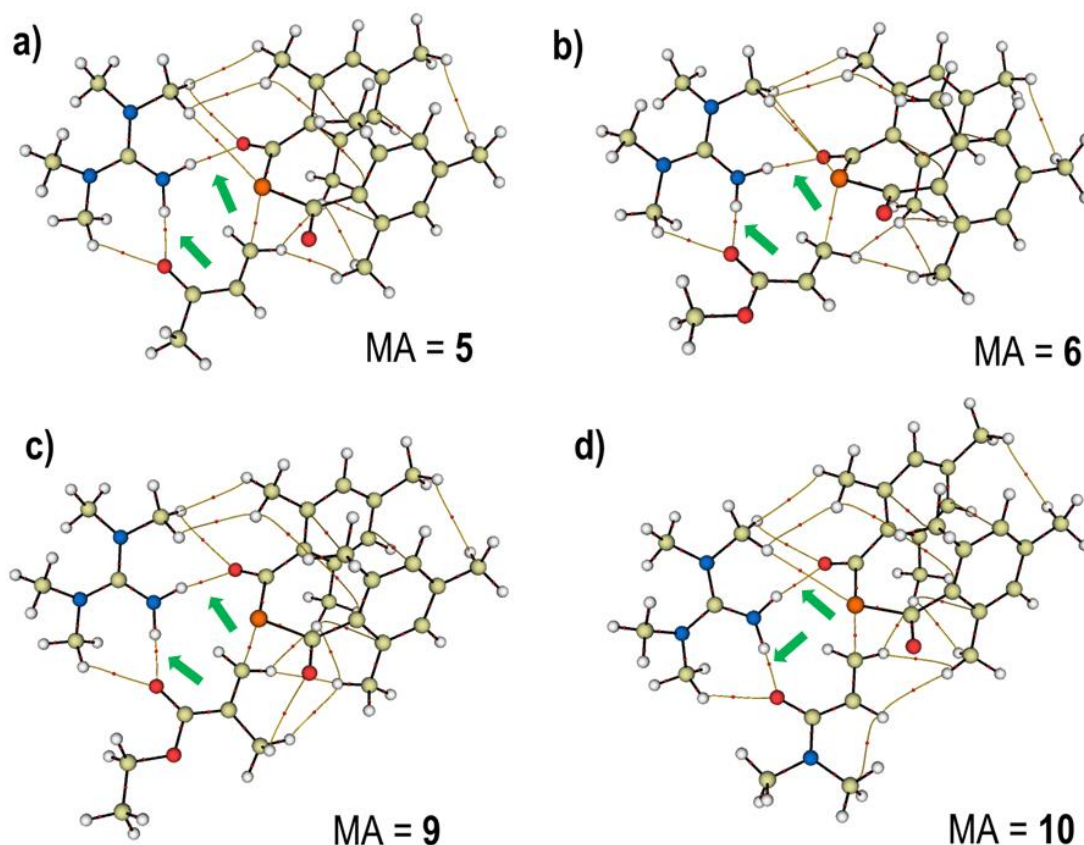


14. ábra. A ciano-funkciós csoportot tartalmazó Michael akceptorok esetében az átmeneti komplex AIM-analízise. A piros pontok a kötéskritikus pontokat jelölik, sárgával a kötéskritikus pontokat összekötő utak vannak jelölve. A szénatomok sárga, a hidrogénatomok szürke, az oxigénatomok piros, a foszforatomok narancs, a nitrogénatomok kék színnel vannak jelölve. Zöld nyilakkal a tetrametilguanidínium-kation és a reagensek között kialakított hidrogénhidakat jelöltem.

Az **1** (fenil-dicianoetén) és a **8** (akril-nitril) esetén a $[\text{HTMG}]^+$ a cianocsoport nitrogénatomjával alkot hidrogénhidat az átmeneti komplexben, ahogyan a **14. ábrán** is látható.

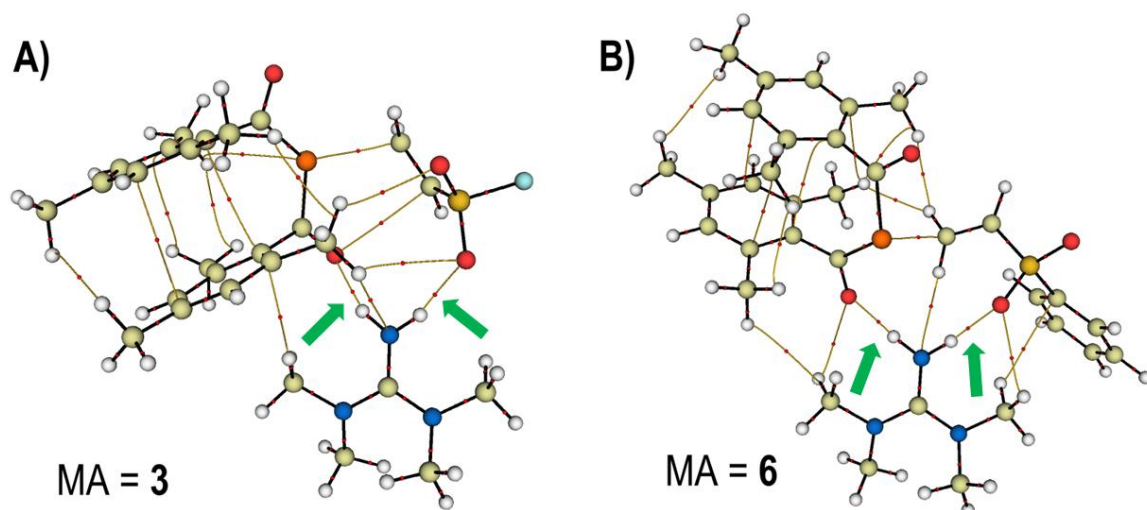
Az **1** esetén a $\text{H}\cdots\text{N}$ távolság $1,905 \text{ \AA}$, míg a $\text{WBI} = 0,0514$, amely viszonylag erősebb hidrogénhidat mutat. A ΔE_{HB} értéke $-7,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, amely alapján a hidrogénhídnak feltehetően hatékonyabban kellene stabilizálnia az átmeneti állapotot. Ennek ellenére a gátsökkentő hatás csak $1,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (illetve a kölcsönhatási energia is csak $-4,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), ami azzal magyarázható meg, hogy ideális esetben (relaxált geometria esetén) közel lineáris, $\beta = 160,8^\circ$ a $-\text{C}\equiv\text{N}\cdots\text{H}$ szög, a TS-ben pedig csak $\alpha = 98,5^\circ$. Mivel a hidrogénhíd alapvetően orientációs kölcsönhatás, a nem megfelelő geometriai elrendeződés miatt kevésbé tudja hatékonyan stabilizálni a hidrogénkötés az átmeneti komplexet.

A **8**-as Michael-akceptor esetén $[\text{HTMG}]^+$ cianocsoport nitrogénatomjával alkotott hidrogénkötésének WBI értéke $0,0179$, míg az atomtávolság is nagyobb, $2,233 \text{ \AA}$: ezek az adatok gyengébb hidrogénkötéseket mutatnak, mint az **1** Michael-akceptor esetében. A **8** esetében azt tapasztaltam, hogy az ideális hidrogénkötést modellező geometriában a $\text{N-H}\cdots\text{N}$ hidrogénkötés szöge közel lineáris, $\beta \approx 180^\circ$, míg az analóg szög a TS-ben csak $\alpha = 93,7^\circ$, és a gátsökkentő hatás is csupán $\Delta\Delta E^\ddagger = 2,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.



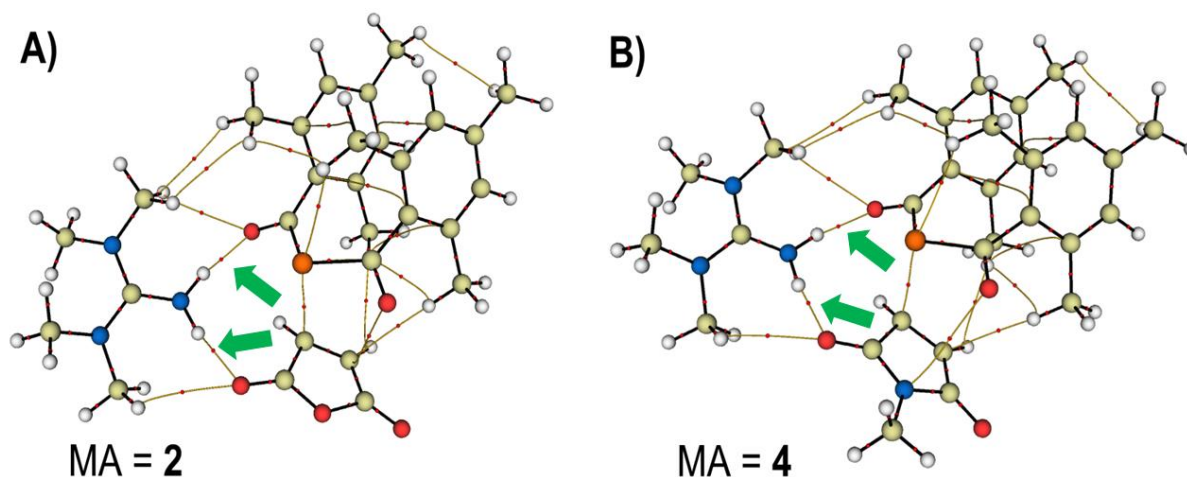
15. ábra. A karbonil-funkciós csoportot tartalmazó Michael-akceptorok esetében az átmeneti komplex AIM-analízise. A jelölések megegyeznek a 14. ábrán található jelölésekkel.

Egyes specifikus Michael-akceptorok esetén (**5**, **7**, **9** és **10**) a gátcsökkentő hatás kiemelkedő ($\Delta\Delta G^\ddagger = -8,1-11,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), a *katalizált reakcióút* átmeneti komplexei a **15. ábrán** láthatóak. Ezek a molekulák mind oxo-funkciós csoporttal rendelkeznek, amelyek S-cis (ciszoid) konformációban találhatóak a C=C kettőskötéshez viszonyítva. Ezekben az esetekben a [HTMG]⁺ hatékonyan tud kialakítani hidrogénhidat a Michael-akceptorral. A **7. táblázatban** is látható WBI-k (0,0417-0,0514) és a H $\cdots$ O atomtávolságok (1,819-1,899 Å) azt mutatják, hogy ezen tulajdonságok a tipikus hidrogénhidakra jellemzőek.^[87] A gátcsökkentő hatás azzal a megfigyeléssel magyarázható, hogy ezekben az esetekben a katalizátor két hidrogénhíddal hatékonyan stabilizálja az átmeneti állapotot. További lehetséges diszperziós kölcsönhatások is kialakulhatnak, amelyekben pl. a tetrametil-guanidínium-kation metilcsoportjai vesznek részt, és ezt a Michael-akceptorok ideális orientációja teszi lehetővé.



16. ábra. A szulfon-funkciós csoportot tartalmazó Michael akceptorok esetében az átmeneti komplex AIM-analízise. A jelölések megegyeznek a 14. ábrán található jelölésekkel, a fluoratom halványkék, a kénatom citromsárga színnel van jelölve.

Érdekes még összehasonlítani a két szulfon típusú Michael-akceptort. A **3** (vinil-fluorid-szulfon) esetében egy gyengébb hidrogénkötést találtam, a $O\cdots H$ hidrogénhíd esetén a WBI 0,0295, illetve az elektronsűrűség a kötéskritikus pontban is csupán 0,0268 e/Bohr³. A gátcsökkentő hatás ebben az esetben 4,8 kcal/mol, viszont a hasonló szerkezettel rendelkező **6** (vinil-fenil-szulfon) esetében a gátcsökkentő hatás jelentősen nagyobb, $\Delta\Delta E^\ddagger = 8,1$ kcal·mol⁻¹. A két Michael-akceptor esetén a reaktánsok orientációja a TS-ben nagyon hasonló (**16. ábra**), amely nem magyarázza meg a gátcsökkentő hatásban lévő különbséget. Mivel a hidrogénkötések elektrosztatikus természetűek, megvizsgáltam az NPA töltéseket a Michael-akceptorok azon oxigénjén, amely hidrogénhidat alkot a [HTMG]⁺ kationnal. Azt tapasztaltam, hogy **3** esetén ennek az oxigénnek a töltése -0,88 e, míg az **6** esetén -0,95 e, tehát negatívabb. Ez azt mutatja, hogy **6** esetén az oxigén és a guanidínium-kation hidrogénje között erősebb (elektrosztatikus) kölcsönhatás tud létrejönni, mivel a Michael-akceptor kénatomján lévő fenilcsoport kevésbé elektronszívó, mint a **3** esetében a fluoratom.



17. ábra. A maleinsavszármazék Michael-akceptorok esetében az átmeneti komplex AIM-analízise. A jelölések megegyeznek a 14. ábrán található jelölésekkel

A gátcsökkentő hatás tekintetében a merev gyűrűs szerkezetű maleinsav-származékok, **2** és **4** akceptorok valamelyest eltérő gátcsökkentő hatással rendelkeznek, mely $2,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ különbséget jelent, ám az átmeneti állapotok geometriáinak vizsgálatakor nem találtam jelentős eltérést a két eset között (**17. ábra**). A Michael-akceptorok és tetrametil-guanidínium-kation között létrejövő hidrogénhíd energiája **2** esetében $\Delta E_{\text{HB}} = -5,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ és **4** esetében $\Delta E_{\text{HB}} = -7,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, amely azt mutatja, hogy ezekben az esetekben a hidrogénhíd kevésbé erős, mint a **14. ábrán** bemutatott, szintén karbonilcsoportot tartalmazó akceptorok esetén. A két akceptor hidrogénhíd-erőssége közötti különbség ismét a hidrogénhidat kialakító oxigénatom NPA töltésével magyarázható, mivel a kissé nagyobb gátcsökkentő hatással bíró esetben a metil-maleimid (**4**) oxigénatomjának töltése $-0,59 \text{ e}$, míg a maleinsavanhidrid (**2**) oxigénatomjának töltése $-0,53 \text{ e}$. Ezzel szemben a többi karbonilcsoportot tartalmazó akceptor esetén $-0,6 \text{ e}$ körüli vagy e feletti.

Összességében, a tetrametil-guanidínium-kation hidrogénhidakkal tudja stabilizálni a nukleofil addíció átmeneti komplexét, viszont a stabilizáló hatás néhány esetben jobban (karbonilcsoportot tartalmazó, flexibilis szerkezetű molekulák), míg más esetekben kevésbé érvényesül (cianocsoportot tartalmazó vegyületek, maleinsav-származékok). Az általam vizsgált esetekben befolyásoló tényezőnek számít az orientáció, illetve a szubsztrát hidrogénkötést kialakító atomjának minősége és töltése.

6. Összefoglalás

TDK munkám során bisz(mezitoil)-foszfidanion és 10 különböző Michael-akceptor foszfa-Michael-addícióját vizsgáltam kvantumkéimiai módszerekkel, egyrészt a tetrametil-guanidínium ellenion hiányában, másrészt a kation jelenlétében. A DFT-módszer pontosságának ellenőrzése céljából proton lecsatolt $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR kísérleteket végeztem el, amely során négy Michael-akceptor reakciója esetén igazoltam, hogy a sebességmeghatározó lépés a nukleofil addíció, illetve a kísérletileg kimért és kvantumkéimiai módszerekkel számított az aktiválási gátak között nem található jelentős eltérés.

Munkám során tanulmányoztam különböző elektrofilicitási paraméterek és az aktiválási gátak kapcsolatát. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a tetrametil-guanidínium-kation hiányában a sebességmeghatározó lépés aktiválási gátja jól korrelál a Michael-akceptor Mayr-féle elektrofilicitási paraméterével. Az ellenion jelenlétében az aktiválási gátak csökkenő tendenciája szintén megfigyelhető, viszont a korreláció leromlik.

A *katalizált reakcióút* (tetrametil-guanidínium-kation jelenlétében) aktiválási energiái minden esetben alacsonyabbak voltak az *anionos modell* (tetrametil-guanidínium-kation hiányában) aktiválási gátjainál. Ez a gátcsökkentő hatás annak tulajdonítható, hogy az ellenion hidrogénhidakkal tudja stabilizálni az átmeneti állapotot, ám a stabilizáció mértéke jelentősen függ a hidrogénhidak erősségétől, ami hangolható a Michael-akceptorok természetével, illetve szerkezetével. Az aktivált kettőskötés mellett oxocsoporttal rendelkező Michael-akceptorok esetében a reagensek és a tetrametil-guanidínium-kation olyan konformációt képesek létrehozni, hogy a kation hatékonyan tudjon hidrogénhidat kialakítani az oxocsoporttal. Így a katalizátor által kialakított hidrogénhidak akár $11 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ nagyságú stabilizációt (gátcsökkentést) eredményeznek. Más esetekben, a kialakult hidrogénkötés nem elég erős az átmeneti állapot jelentős stabilizálásához, amely a hidrogénhídban részt vevő atomok töltésével vagy a nem megfelelő geometriai orientációjukkal magyarázható.

7. Irodalomjegyzék

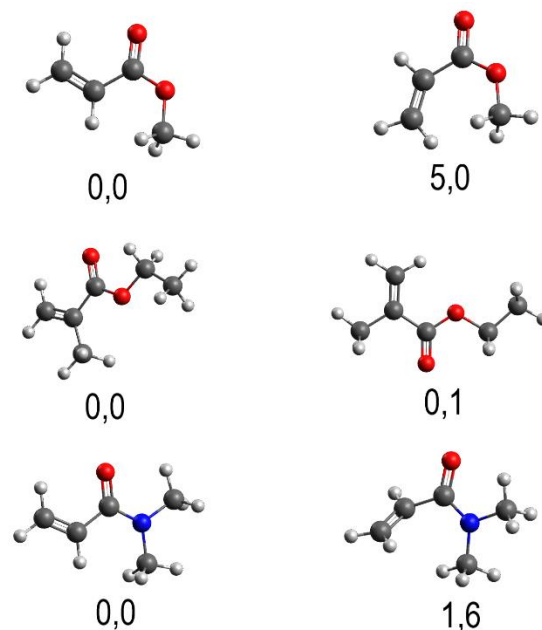
- [1] S. E. Wheeler, T. J. Seguin, Y. Guan, A. C. Doney, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1061–1069.
- [2] S. Ahn, M. Hong, M. Sundararajan, D. H. Ess, M. H. Baik, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 6509–6560.
- [3] A. Shoja, J. P. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 7209–7215.
- [4] G. J. Cheng, X. Zhang, L. W. Chung, L. Xu, Y. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1706–1725.
- [5] Y. H. Lam, M. N. Grayson, M. C. Holland, A. Simon, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 750–762.
- [6] R. S. J. Proctor, A. C. Colgan, R. J. Phipps, *Nat. Chem.* 2020 1211 **2020**, 12, 990–1004.
- [7] J. P. Wagner, P. R. Schreiner, P. R. Schreiner, J. P. Wagner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, 54, 12274–12296.
- [8] S. A. Soyemi, T. Szilvási, *Dalt. Trans.* **2021**, 50, 10325–10339.
- [9] R. Conti, A. Widera, G. Müller, C. Fekete, D. Thöny, F. Eiler, Z. Benkő, H. Grützmacher, *Chem. – A Eur. J.* **2023**, 29, e202202563.
- [10] O. García Mancheño, M. Waser, *European J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202200950.
- [11] A. J. Cohen, P. Mori-Sánchez, W. Yang, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 289–320.
- [12] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Mol. 2016, Vol. 21, Page 748* **2016**, 21, 748.
- [13] A. F. Zahrt, B. T. Rose, W. T. Darrow, J. J. Henle, S. E. Denmark, *React. Chem. Eng.* **2021**, 6, 694–708.
- [14] Y. Nishikawa, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 216–223.
- [15] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743.
- [16] S. C. C. van der Lubbe, C. Fonseca Guerra, *Chem. – An Asian J.* **2019**, 14, 2760–2769.
- [17] P. A. Kollman, L. C. Allen, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 283–301.
- [18] K. Wendler, J. Thar, S. Zahn, B. Kirchner, *J. Phys. Chem. A* **2010**, 114, 9529–9536.
- [19] A. M. F. Phillips, M. H. G. Pechtl, A. J. L. Pombeiro, *Catal. 2021, Vol. 11, Page 569* **2021**, 11, 569.
- [20] B. L. Zhao, J. H. Li, D. M. Du, *Chem. Rec.* **2017**, 17, 994–1018.
- [21] K. Hosoya, M. Odagi, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 687–696.
- [22] X. Fu, Z. Jiang, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2007**, 5058–5060.
- [23] T. Das, S. Mohapatra, N. P. Mishra, S. Nayak, B. P. Raiguru, *ChemistrySelect* **2021**, 6, 3745–3781.

- [24] S. Wu, X. Zhu, W. He, R. Wang, X. Xie, D. Qin, L. Jing, Z. Chen, *Tetrahedron* **2013**, 69, 11084–11091.
- [25] J. K. Mannisto, A. Sahari, K. Lagerblom, T. Niemi, M. Nieger, G. Sztanó, T. Repo, *Chem. - A Eur. J.* **2019**, 25, 10284–10289.
- [26] X. Yang, H. Xie, Z. Xu, J. Feng, Q. Fu, H. Li, Y. Jia, *J. Polym. Sci.* **2021**, 59, 813–823.
- [27] J. Peyrton, L. Avérous, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, 9, 4872–4884.
- [28] D. Simoni, F. P. Invidiata, M. Manferdini, I. Lampronti, R. Rondanin, M. Roberti, G. P. Pollini, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7615–7618.
- [29] R. M. N. Kalla, S. J. Byeon, M. S. Heo, I. Kim, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10544–10551.
- [30] A. A. Wani, S. S. Chourasiya, D. Kathuria, P. V. Bharatam, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 11717–11720.
- [31] X. Fu, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8210–8222.
- [32] C. Ghobril, P. Hammar, S. Kodepelly, B. Spiess, A. Wagner, F. Himo, R. Baati, *ChemCatChem* **2010**, 2, 1573–1581.
- [33] B. Cho, C. H. Tan, M. W. Wong, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4550–4557.
- [34] R. S. Malkar, A. L. Jadhav, G. D. Yadav, *Mol. Catal.* **2020**, 485, 110814.
- [35] C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1218–1228.
- [36] D. Enders, A. Saint-Dizier, M.-I. Lannou, A. Lenzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 29–49.
- [37] D. P. Nair, M. Podgórski, S. Chatani, T. Gong, W. Xi, C. R. Fenoli, C. N. Bowman, *Chem. Mater.* **2014**, 26, 724–744.
- [38] D. P. Nair, M. Podgórski, S. Chatani, T. Gong, W. Xi, C. R. Fenoli, C. N. Bowman, *Chem. Mater.* **2014**, 26, 724–744.
- [39] B. D. Mather, K. Viswanathan, K. M. Miller, T. E. Long, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487–531.
- [40] G. Sahoo, H. Rahaman, Á. Madarász, I. Pápai, M. Melarto, A. Valkonen, P. M. Pihko, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51, 13144–13148.
- [41] N. Hayama, R. Kuramoto, T. Földes, K. Nishibayashi, Y. Kobayashi, I. Pápai, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 12216–12225.
- [42] E. H. Krenske, R. C. Petter, Z. Zhu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5074–5081.
- [43] E. H. Krenske, R. C. Petter, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11726–11733.
- [44] J. A. H. Schwöbel, D. Wondrousch, Y. K. Koleva, J. C. Madden, M. T. D. Cronin, G. Schüürmann, *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, 23, 1576–1585.
- [45] A. M. Costa, L. Bosch, E. Petit, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 7107–7118.
- [46] C. Giraldo, S. Gómez, F. Weinhold, A. Restrepo, *ChemPhysChem* **2016**, 17, 2022–2034.
- [47] H. Yang, M. W. Wong, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202100632.

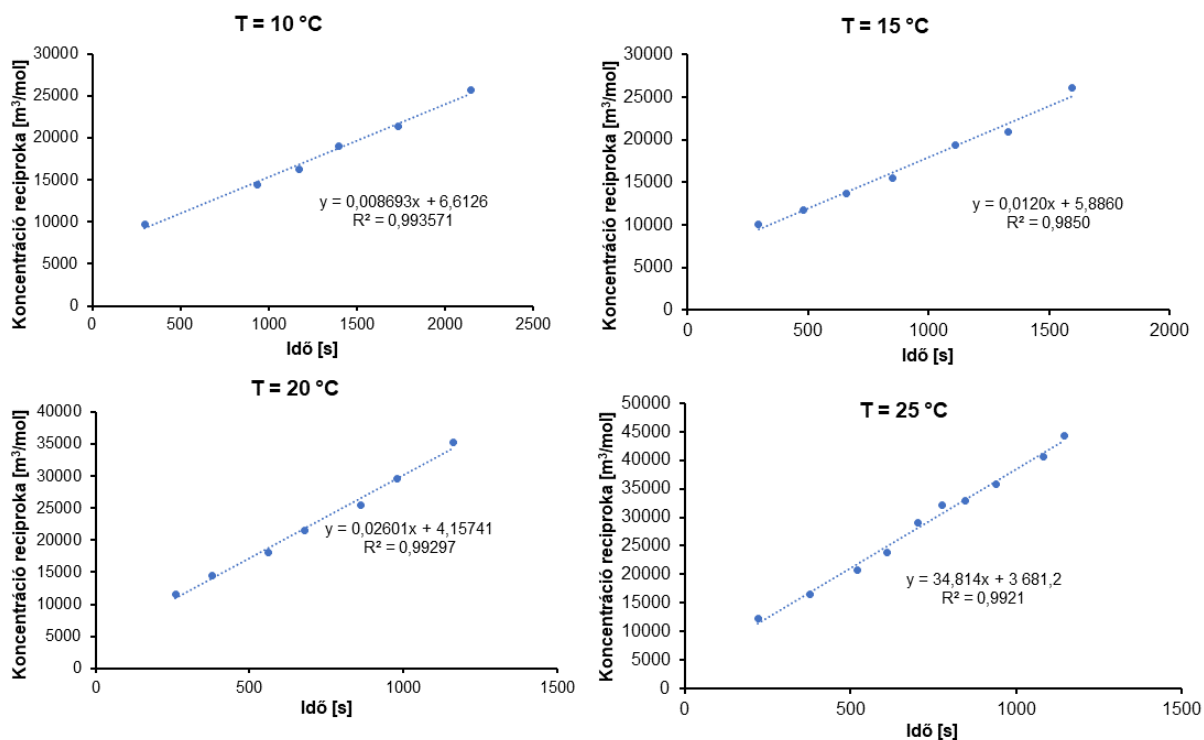
- [48] A. Cador, G. Hoffmann, V. Tognetti, L. Joubert, *Theor. Chem. Accounts* **2022**, *141*, 1–15.
- [49] Z. Jiang, Y. Zhang, W. Ye, C. H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 51–54.
- [50] R. M. N. Kalla, I. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 410–414.
- [51] J. Samsonowicz-Górski, D. Koszelewski, P. Kowalczyk, P. Śmigielski, A. Hrunyk, K. Kramkowski, A. Wypych, M. Szymczak, R. Lizut, R. Ostaszewski, *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 8819.
- [52] S. Sobhani, M. Honarmand, *Catal. Letters* **2013**, *143*, 476–485.
- [53] R. J. Chew, K. Y. Teo, Y. Huang, B. Bin Li, Y. Li, S. A. Pullarkat, P. H. Leung, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8768–8770.
- [54] Z. Li, Y. Ni, F. Qiu, A. Ying, S. Xu, Y. Wang, *Catal. Letters* **2014**, *144*, 1810–1818.
- [55] H. Sharghi, S. Ebrahimpourmoghaddam, M. M. Doroodmand, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4708–4724.
- [56] Y. Sohtome, N. Horitsugi, R. Takagi, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2631–2636.
- [57] J. Wang, S. Stanic, A. A. Altun, M. Schwentenwein, K. Dietliker, L. Jin, J. Stampfl, S. Baudis, R. Liska, H. Grützmacher, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 920–923.
- [58] J. Wang, G. Siqueira, G. Müller, D. Rentsch, A. Huch, P. Tingaut, J. Levalois-Grützmacher, H. Grützmacher, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2823–2826.
- [59] Y.-J. Ee, Y. Kurra, W. R. Liu, Y.-J. Lee, Y. Kurra, W. R. L. Iu, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 456–461.
- [60] P. Y. He, H. Chen, H. G. Hu, J. J. Hu, Y. J. Lim, Y. M. Li, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12632–12635.
- [61] A. V Salin, R. M. Aminova, V. I. Galkin, **n.d.**, DOI 10.1002/qua.24161.
- [62] D. S. Allgäuer, H. Jangra, H. Asahara, Z. Li, Q. Chen, H. Zipse, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13318–13329.
- [63] H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1994**, *33*, 938–957.
- [64] P. A. M. Dirac, *Proc. R. Soc. London. Ser. A, Contain. Pap. a Math. Phys. Character.* **1928**, *117*.
- [65] E. Schrödinger, *Ann. Phys.* **1926**, *385*, 437–490.
- [66] M. Born, R. J. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **1927**, *1*–32.
- [67] M. Häser, *Theor. Chim. Acta* **1993**, *87*, 147–173.
- [68] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.
- [69] J. Da Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615–6620.
- [70] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215–241.
- [71] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.

- [72] P. Geerligs, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793–1874.
- [73] R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512–7516.
- [74] K. B. Wiberg, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083–1096.
- [75] R. W. F. Bader, *Atoms in Molecules — a Quantum Theory*, **1990**.
- [76] D. Cremer, E. Kraka, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1984**, *23*, 627–628.
- [77] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, X. Nakatsuji, H.; Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, R. Hratch, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, **2016**.
- [78] J. M. Smith, Y. Jami Alahmadi, C. N. Rowley, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 4860–4865.
- [79] Michele Formica, Geoffroy Sorin, A. J. M. Farley, Jesús Díaz, R. S. Paton, D. J. Dixon, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6969–6974.
- [80] A. Martinez-Cuezva, M. Marin-Luna, D. A. Alonso, D. Ros-Ñíguez, M. Alajarin, J. Berna, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2019**, *21*, 5192–5196.
- [81] K. Świderek, A. R. Nödling, Y. H. Tsai, L. Y. P. Luk, V. Moliner, *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 451–459.
- [82] E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold, **n.d.**, (n.d.).
- [83] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580–592.
- [84] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G. R. Hutchison, *J. Cheminform.* **2012**, *4*, 17.
- [85] G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comput. Mol. Des.* **2000**, *14*, 123–134.
- [86] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334–338.
- [87] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1984**, *40*, 280–288.
- [88] B. G. Oliveira, F. S. Pereira, R. C. M. U. de Araújo, M. N. Ramos, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *427*, 181–184.

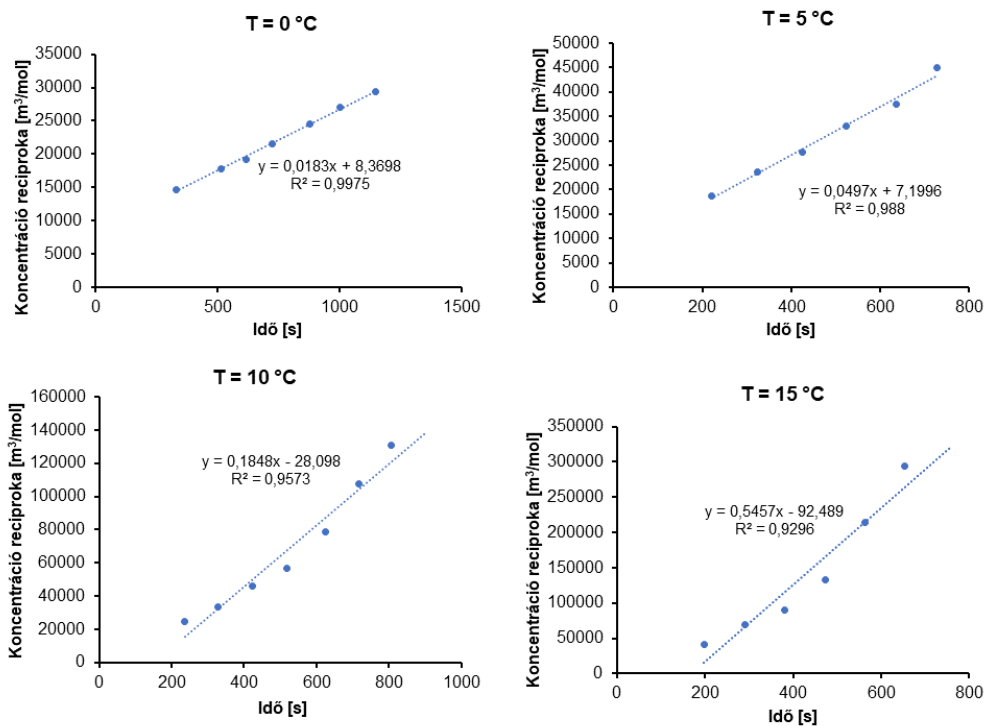
8. Függelék



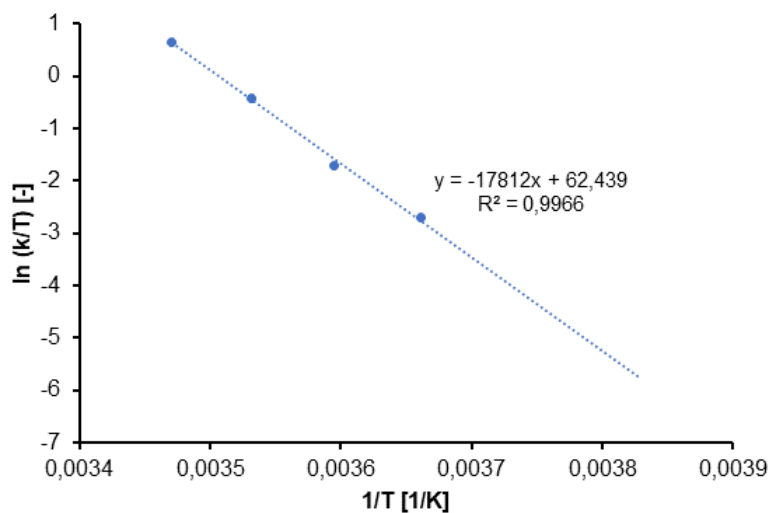
F1. ábra. Az egyes Michael-akceptorokhoz tartozó izomerek és alatta relatív energiájuk a legstabilabb izomerhez viszonyítva. A mértékegység a képen kcal/mol, ω B97X-D/6-311G** (PCM) szinten számítva



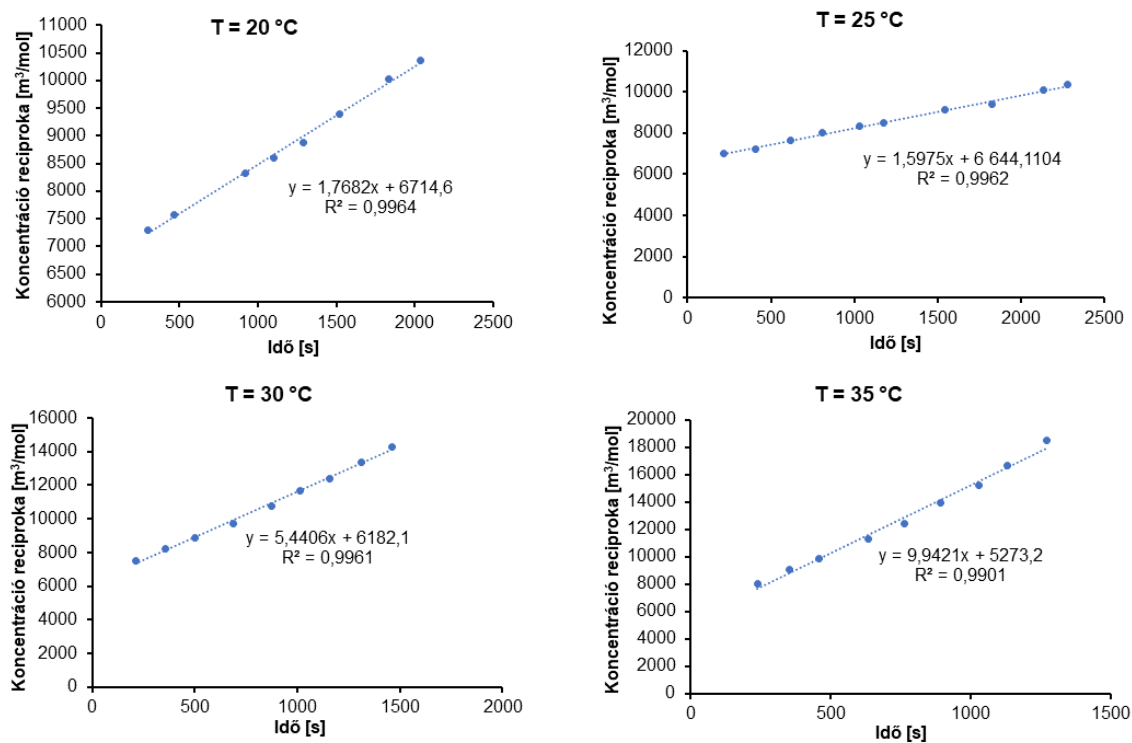
F2. ábra. A metil-akrilát esetében az egyes hőmérsékleteken mért sebességi állandókhoz tartozó diagramok (a koncentráció reciproka az idő függvényében)



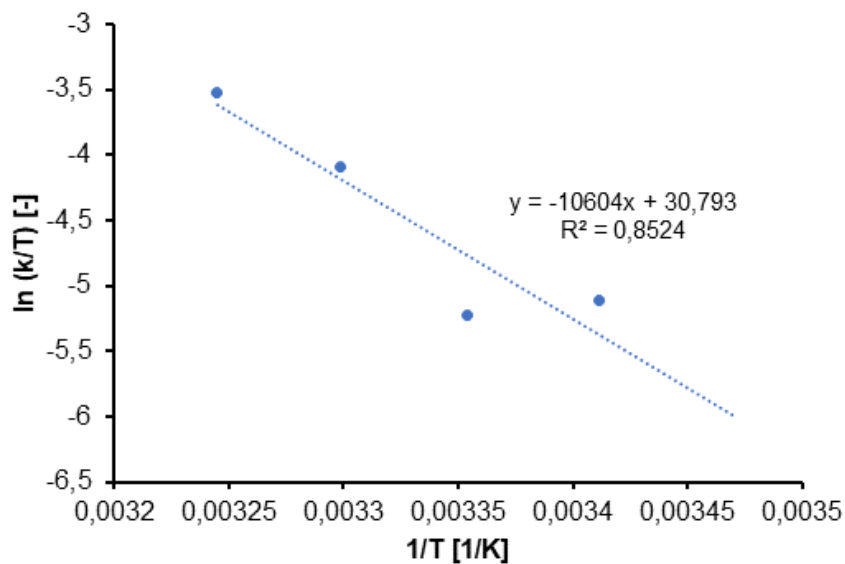
F3. ábra. A fenil-vinil-szulfon esetében az egyes hőmérsékleteken mért sebességi állandókhoz tartozó diagramok (a koncentráció reciproka az idő függvényében)



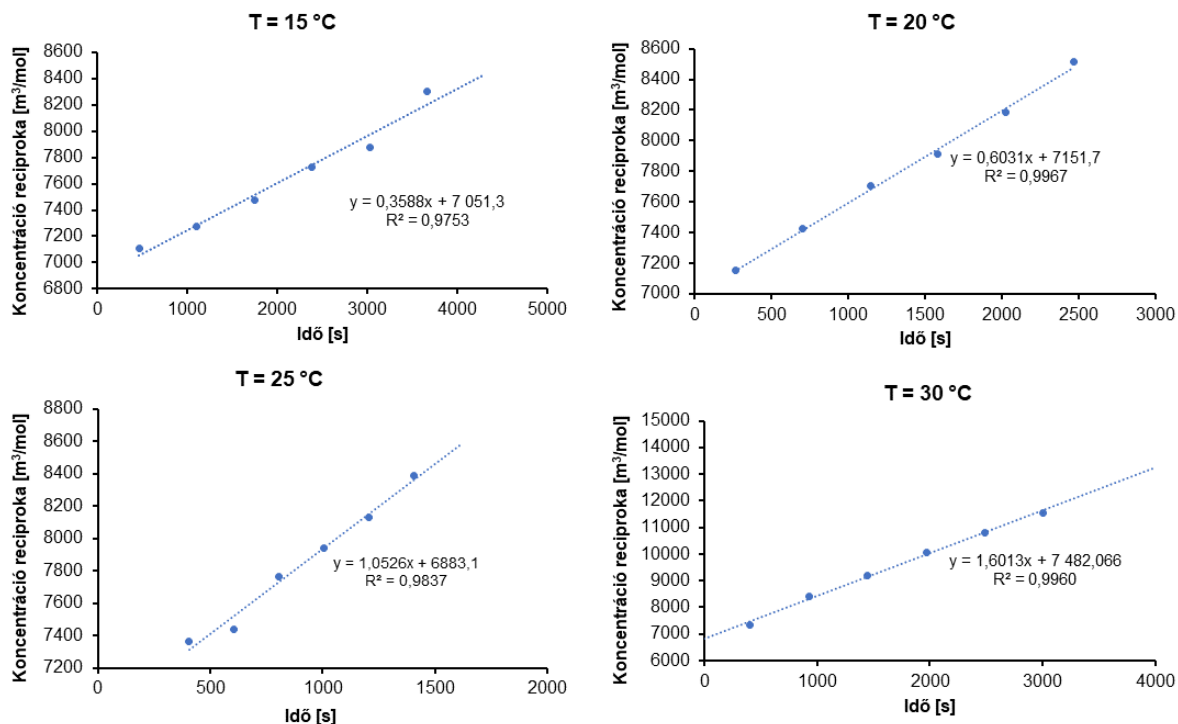
F4. ábra. A fenil-vinil-szulfon esetében ábrázolt Eyring-diagram



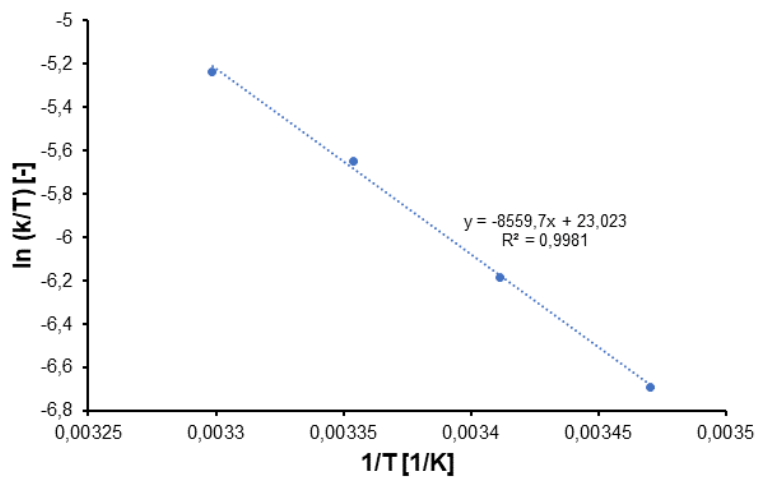
F5. ábra. Az akril-nitril esetében az egyes hőmérsékleteken mért sebességi állandókhoz tartozó diagramok (a koncentráció reciproka az idő függvényében)



F6. ábra. Az akril-nitril esetében ábrázolt Eyring-diagram



F7. ábra. Az N,N-dimetilakrilamid esetében az egyes hőmérsékleteken mért sebességi állandókhoz tartozó diagramok (a koncentráció reciproka az idő függvényében)



F8. ábra. Az N,N-dimetilakrilamid esetében ábrázolt Eyring-diagram

F1. táblázat. A kapott aktiválási energiák és reakcióhők ω B97X-D, M06-2X és MP2 módszerek esetében. Az **1** akceptor esetében kapott MP2 szinten a gát és a reakcióenergia is negatívabb, mint a másik két módszer esetén. Ennek az eltérésnek a magyarázatát jelenleg is vizsgáljuk.

Michael- akceptor	ω B97X-D		M06-2X		MP2	
	$\Delta E^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta_r E$ (kcal/mol)	$\Delta E^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta_r E$ (kcal/mol)	$\Delta E^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta_r E$ (kcal/mol)
1	-4,4	-17,0	-5,5	-16,7	-12,1	-21,6
2	-3,1	-13,8	-4,9	-14,3	-7,1	-14,2
3	-3,0	-16,1	-4,2	-16,4	-4,2	-15,2
4	2,2	-6,7	1,0	-7,2	-1,9	-9,1
5	5,0	1,6	3,8	1,5	2,8	0,5
6	7,5	1,9	6,5	-0,1	4,8	-1,0
7	7,8	7,2	6,5	6,5	6,6	7,0
8	5,2	3,5	4,6	3,9	6,2	5,9
9	12,8	12,1	12,1	11,7	11,7	11,5
10	11,2	11,1	10,0	10,1	8,4	8,6