



## Doktori értekezés tézisei



# Reaktivitás és bifunkcionalitás az organokatalízisben. Mechanizmusvizsgálatok kísérleti és elméleti kémiai módszerekkel

**Varga Eszter**

Témavezető: *Dr. Soós Tibor*  
PhD, kutatócsoport-vezető

Magyar Tudományos Akadémia  
Természettudományi Kutatóközpont  
Szerves Kémiai Intézet

Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Kémia Doktori Iskola  
Iskolavezető: *Dr. Inzelt György*

Szintetikus kémia, anyagtudomány,  
biomolekuláris kémia program  
Programvezető:  
*Dr. Perczel András*

Budapest, 2015.



# 1. Bevezetés

---

Hétköznapi életünk fontos részét alkotják a vegyipar termékei. Üzemanyagok, műanyagok, növényvédőszer, gyógyszerek előállításánál bonyolult kémiai reakciók sokaságának elvégzése szükséges. A hasznos termékek előállításához kiemelten fontos, hogy a folyamatok minél nagyobb hatékonysággal játszódjanak le.

A vegyészek évszázadok óta ismernek olyan anyagokat, amelyek új, kisebb aktiválási energiájú reakcióút megnyitásával megváltoztatják a reakció mechanizmusát, megnövelik a reakció sebességét, de saját maguk nem alakulnak át a reakció során. Az ilyen anyagokat katalizátoroknak nevezik. A hatékonyság növelésének érdekében a katalizátorok alkalmazása a modern vegyipar minden területén nélkülözhetetlen.

A katalizátorok az élő szervezetnek is fontos részei. Ezeket az élő szervezetben lejátszódó folyamatokat gyorsító molekulákat enzimeknek nevezzük. A szerkezeti biológia és az enzim katalizált reakciók mechanizmusának vizsgálatával napjainkra már részletes információ áll rendelkezésünkre az enzimek szerkezetéről és kémiai viselkedéséről.

Néhány évtizede merült fel az a gondolat, hogy katalitikus hatást nemcsak enzimek, de akár kisebb szerves molekulák is képesek lehetnek kiváltani. Az ilyen szerves molekulákat organokatalizátoroknak nevezik. Az organokatalizátorok többsége királis indukciós képességgel rendelkezik, vagyis szelektíven képesek optikailag aktív molekulák szintézisét gyorsítani.

Az utóbbi évtizedben az enantioszelektív organokatalizátorok alkalmazása a laboratóriumi gyakorlat mindennapi részét képezi, és már találunk példát az organokatalizátorok ipari alkalmazására is. Az intenzív szintetikus kutatások mellett eddig viszonylag kevés figyelem fordult az organokatalizátorok működésének magyarázatára. Dolgozatom célja, hogy a reakciók mechanizmusának kutatása területén ismert módszereket (reakciókinetika, elméleti kémia) alkalmazzam organokatalizátorok viselkedésének leírására.

## 2. Célkitűzések

---

A bifunkcionális organokatalizátorok közül kiemelkednek a tiokarbamid és négyzetamid tartalmú vegyületek, amelyek jó hozammal és nagy enantioszelektivitással katalizálnak főleg szén-szén kapcsolási reakciókat (pl. Michael-addíció). Az organokatalizátorok egy különleges csoportját alkotják a frusztrált Lewis párt tartalmazó rendszerek. Ezen katalizátorokat főleg hidrogénezési reakciókban alkalmazzák.

Ezen organokatalizátorok esetén viszonylag kevés szisztematikus munka készült a reakciómechanizmus vizsgálatáról. A reakciómechanizmusról értékes információkat kaphatunk reakciókinetikai és elméleti kémiai módszerek alkalmazásával.

Munkám során célul tűztem ki, hogy ismert kinetikai és elméleti kémiai módszereket alkalmazzak az organokatalízis területén felmerülő problémák megoldására. A következő példákat választottam:

Munkám során célul tűztem ki, hogy ismert kinetikai és elméleti kémiai módszereket alkalmazzak az organokatalízis területén felmerülő problémák megoldására. A következő példákat választottam:

Céлом volt a kutatócsoportunk által korábban előállított, bizonyítottan jól működő, négyzetamid-kinin tartalmú organokatalizátor Michael addíciós reakciójában a reakciókinetikai paraméterek meghatározása és a reakciómechanizmus feltérképezése. Tesztreakciónak az irodalomban széles körben alkalmazott acetilaceton és  $\beta$ -nitrosztírol addícióját választottam.

Következő célkitűzésem volt az organokatalizált Michael addíciókban létrejövő átmeneti állapotok általános elméleti kémiai leírása. Céлом volt annak vizsgálata, hogy a katalitikusan aktív helyet meghatározó fragmens részlet geometriája mennyire általánosítható.

Vizsgálataim harmadik célja pedig elméleti kémiai módszerek alkalmazása volt a frusztrált Lewis pár katalizátorok szintézise során felmerülő kémiai viselkedés magyarázatára.

Távlati célkitűzésünk, hogy kinetikai és elméleti módszerek alkalmazásával az organokatalizátorok tudatos szintézisét elősegítsük.

### 3. Módszerek

---

**A négyzetamid — kinin tartalmú organokatalizátor alkalmazásával végrehajtott Michael addíciós reakció mechanizmusvizsgálata:** A reakciókinetikai paraméterek meghatározásához *in-situ* IR spektroszkópiával követett kísérleteket hajtottam végre. A katalizátor—szubsztrát komplexek képződését NMR spektroszkópiai mérésekkel vizsgáltam. A komplexálási egyensúlyi állandó meghatározását Job-féle módszerrel végeztem.

**Bifunkcionális organokatalizátorok szerkezetének vizsgálata:** A katalitikus rendszerek átmeneti állapotainak elemzését elméleti kémiai módszerekkel végeztem. A kvantumkémiai számítások során sűrűségfüggvény alapú módszereket (DFT) alkalmaztam. A geometriaoptimalizálásokat és az elektronikus energiákat B3LYP funkcionállal 6-311G\* szinten számítottam. Molekulamechanikai módszerrel végeztem konformációanalízist, amelyet a Maestro programcsomag 9.1-es verziójába épített MacroModel szoftver segítségével valósítottam meg.

**Frusztrált Lewis párok (FLP) szintézisének korlátai és magyarázata elméleti kémiai módszerekkel:** A FLP rendszerek elemzését szintén kvantumkémiai számítások alapján, DFT módszerrel végeztem. A geometriaoptimalizálásokat és az elektronikus energiákat  $\omega$ B97X-D funkcionállal 6-311G(d,p) illetve 6-311++G(3df,3pd) szinten számítottam. A termokémiai adatokat az ideális gáz – merev rotor – harmonikus oszcillátor elmélet alapján kaptam. Az oldószerhatást az IEF-PCM kontinuum oldószermodell segítségével becsültem.

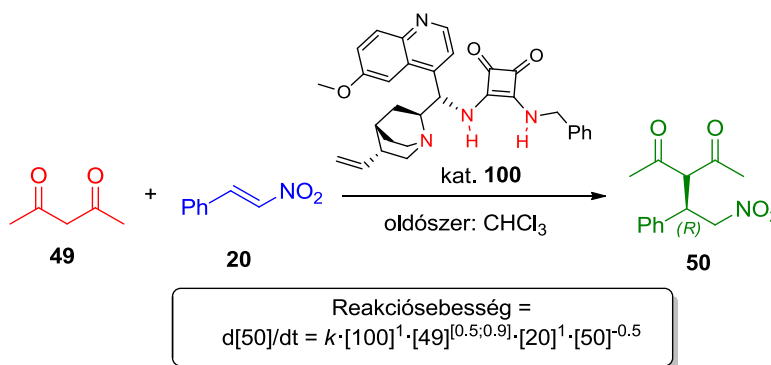
## 4. Eredmények

Munkám eredményeit a következő tézispontokban foglalom össze:

1. *In situ* infravörös spektroszkópia alkalmazásával meghatároztam az acetilacetone (49) és  $\beta$ -nitrosztireol (20) négyzetamid – *epi*-kinin tartalmú organokatalizátor (100) jelenlétében végbemenő Michael-addíciós reakciójának kinetikai paramétereit (1. ábra). A reakció nagy enantioszelektivitással (99% ee) eredményezte az (*R*)-3-(2-nitro-1-feniletil)pentán-2,4-dion (50) terméket. A kapott sebességi egyenlet:

$$v = d[50]/dt = k \cdot [20]^1 \cdot [49]^n \cdot [50]^{-0.5} \cdot [100]^1$$

ahol  $n$  értéke 0,5 és 0,9 az elektrofil koncentrációtól függően.

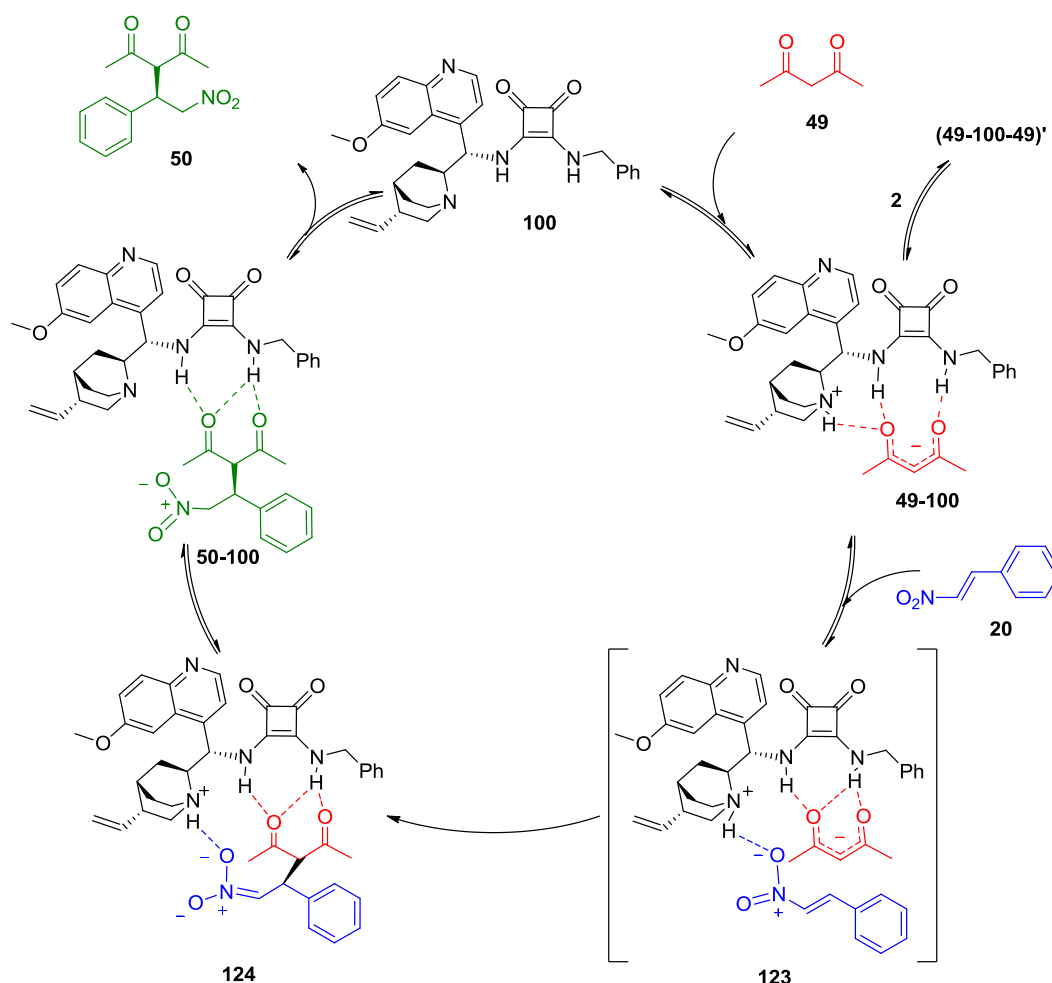


1. ábra.  $\beta$ -nitrosztireol és acetilacetone Michael-addíciója *epi*-kinin–négyzetamid bifunkcionális organokatalizátor jelenlétében.

2. Részletesen vizsgáltam az 1. pontban leírt reakcióban a katalizátor–szubsztrát komplexek képződését NMR spektroszkópai mérésekkel. Jobb-féle módszer segítségével megállapítottam, hogy a nukleofil acetilacetone a katalizátorral 1:1 arányú komplexet képez, amelynek egyensúlyi állandója:  $K_a = 98,9 \pm 1,0 M^{-1}$ . Az elektrofil  $\beta$ -nitrosztireol esetén a komplexképződés nem volt kimutatható.

3. Részletesen vizsgáltam 1. pontban leírt reakcióban a termék reakcióra kifejtett hatását mind reakciókinetikai, mind NMR spektroszkópai módszerrel. Megállapítottam, hogy a termék gátló hatása nem enantiospecifikus, mind az *R* termék (**R-50**), mind ennek enantiomer vegyületének (**S-50**) hozzáadása csökkentette a reakció sebességét. NMR vizsgálatokkal bizonyítottam a katalizátor és a termék közti komplex képződését. Valamint a mérés körülményei között a termék (**R-50**) retro-Michael-addíciós reakcióját tapasztaltam, amelyet az **S-50** esetén nem sikerült kimutatni. A mérések bizonyítják a **100** katalizátor nagyfokú királis felismerő képességét.

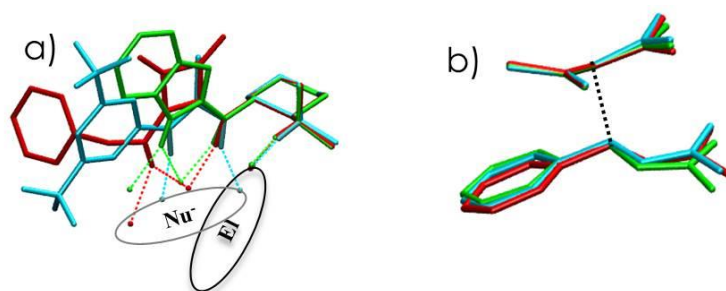
4. A kinetikai és a komplexálási vizsgálatok alapján javaslatot tettem az 1. pontban ismertetett reakció mechanizmusára (2. ábra). Az első lépésben a katalizátor (**100**) a nukleofil acetilacetonnal (**49**) ion-pár komplexet képez. A második lépésben a komplex reagál a  $\beta$ -nitrosztírollal (**20**). Létrehoznak egy terner komplexet és kialakul az új szén-szén kötés. Ez a lépés a folyamat sebességhatározó lépése. Az utolsó lépésben a termék disszociál a katalizátortól. A folyamatot bármely szubsztrát túlzott feleslege kedvezőtlenül befolyásolja (magas szubsztrát koncentrációknál telítési kinetikai görbét kaptam). A jelenség a nem-termék komplexek létrejöttével magyarázható, például **49-100-49'** esetében.



2. ábra. A  $\beta$ -nitrosztírol (**20**) és az acetilaceton (**49**) Michael-addíciójának feltételezett katalitikus ciklusa, *epi*-kinin — négyzetamid bifunkcionális organokatalizátor (**100**) jelenlétében.

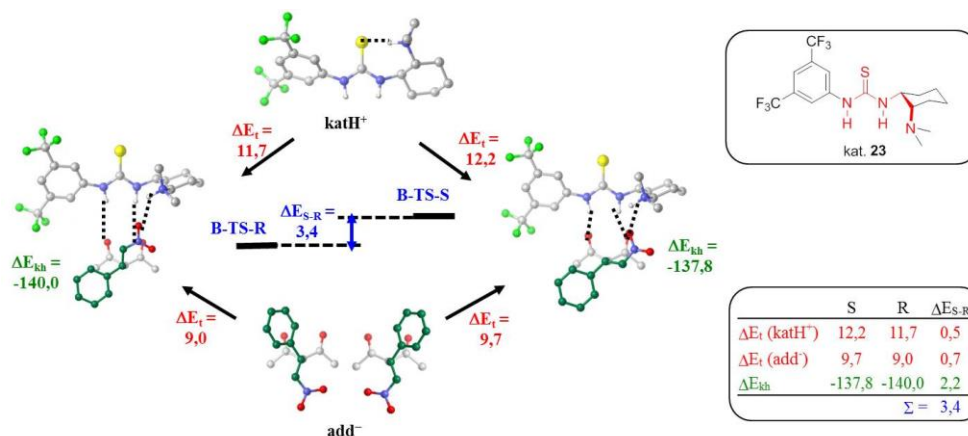
5. Elméleti kémiai (DFT) módszer segítségével vizsgáltam a bifunkcionális, hidrogénhidak révén aktiváló organokatalizátorok szerkezeteit az átmeneti állapotokban. A szerkezeteket közel azonosnak találtam, amennyiben i) ugyanazt a reakciót vizsgáltam különböző reakciómechanizmus modellek szerint; ii) ugyanazt a katalizátorvázat vizsgáltam különböző szubsztrátok esetén; illetve iii) különböző katalizátorokat azonos reakcióban (lásd

3. ábra). Az organokatalizátorok aktiválásban részt vevő váza az enzimek oxianion üregéhez hasonlít. Az aktiválásban részt vevő katalizátor fragmensek és a szubsztrátok anionos adduktjának relatív helyzete határozza meg a rendszer enantioszelektivitását.



**3. ábra. Különböző H-donor tartalmú organokatalizált reakciók átmeneti állapotainak összehasonlítása**  
a) protonált katalizátor fragmensek egymásra illesztett szerkezete, (illesztés a ciklohexán váz mentén, az akceptor O atomok feltüntetésével.); b) anionos addukt fragmensek egymásra illesztett szerkezete (illesztés a kialakuló C-C kötés mentén).

6. DFT számításokkal vizsgáltam a lehetséges átmeneti állapotok relatív stabilitását az acetilaceton (**49**) és  $\beta$ -nitrosztírol (**20**) Michael-addíciójában, amely tiokarbamid-ciklohexándiamin tartalmú organokatalizátor (**23**) jelenlétében játszódott le. Az *R* termékhez vezető reakcióút 3,4 kcal/mol-lal volt kedvezőbb, mint az *S* termékhez vezető út. Az anionos addukt — protonált katalizátor rendszer szeparált specieszekre vonatkoztatott energiakülönbségét mindkét esetben felbontottam kölcsönhatási és torziós tagokra (4. ábra). Megállapítottam, hogy az *R* termékhez vezető út kedvezőbb mindkét tag szempontjához. Vagyis az *R* termékhez erősebb anionos addukt és katalizátor közötti kölcsönhatás, és kisebb deformáció tartozik, amely megmagyarázza a kiemelkedő enantioszelektivitást (98% ee).



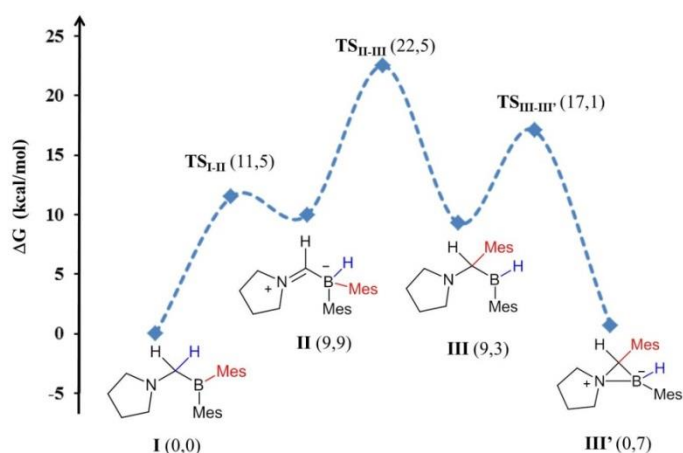
**4. ábra. A C-C kötés kialakításához tartozó átmeneti állapot aktiválási energiájának fragmensek szerinti felbontása: a meghatározott szerkezetek és energiaváltozások. A vizsgált reakció: acetilaceton (**49**) és  $\beta$ -nitrosztírol (**20**) Michael-addíciója, tiokarbamid-ciklohexándiamin tartalmú organokatalizátor (**23**) jelenlétében. (H atomok, a H-híd kötésben résztvevők kivételével, nincsenek feltüntetve a könnyebb átláthatóság érdekében)**



7. A 6. pontban ismertetett reakcióban vizsgáltam a katalitikusan aktív zsebet meghatározó torziós szögek változtatásának hatását az enantioszelektivitásra. Megállapítottam, hogy ha a vázban a torziós szögeket változtatjuk, a rendszer enantioszelektivitása nem változik számottevően. Az eredmény újabb magyarázatot ad az ilyen típusú organokatalizátorokkal elért magas enantioszelektivitás értékekre.

8. A 6. pontban ismertetett reakcióban vizsgáltam a molekulamechanikai (MM) módszer alkalmazhatóságát organokatalitikus reakciók modellezésére. Megállapítottam, hogy amennyiben a katalizátor molekula enantioszelektivitásért felelős részét determinálom, de a molekula többi részét nem határozom meg, akkor hasonló átmeneti állapotokat kapok, mint DFT módszerrel. Az MM módszerrel kapott átmeneti állapotokra végzett DFT számítások pedig jó közelítéssel visszaadták az eredeti DFT módszerrel kapott eredményeket. Az eredmények igazolják, hogy a kisebb számolási- és időigényű MM módszer is alkalmas lehet organokatalizált reakciók átmeneti állapotainak vizsgálatára, amennyiben a katalitikusan aktív részt ismerjük.

9. DFT számítások segítségével vizsgáltam intramolekuláris frusztrált Lewis párt tartalmazó aminoborán organokatalizátorok szintézisének korlátait. A regioselektív hidrogénezési reakciók lebonyolításához szükséges, nagy térigényű csoportokat tartalmazó katalizátorok szintézise mellékreakcióhoz vezetett. Az elméleti számítások megmutatták, hogy a kis térigényű fenil szubsztituens esetén a datív kötésű dimer, a közepes térigényű, *orto*-tolil csoport esetén a datív kötésű monomer, és a nagy térigényű, mezitil csoport esetén pedig a diotróp átrendeződéssel kapott monomer képződése a legkedvezőbb. Az eredmények összhangban voltak a kísérleti tapasztalatokkal. A mezitil csoport esetén megállapítottam, hogy a diotróp átrendeződés kvázi-kétlépéses mechanizmussal játszódik le (5. ábra).



5. ábra. A mezitil származék diotróp átrendeződésének szabadentalpia diagramja (korrigált, relatív szabadentalpia értékek kcal/mol-ban vannak feltüntetve).

## 5. A doktori értekezés alapját képező publikációk

---

1. **E. Varga**, L. T. Mika, A. Csámpai, T. Holczbauer, Gy. Kardos, T. Soós, „*Mechanistic investigations of bifunctional squaramide organocatalyst in asymmetric Michael reaction, observation of stereoselective retro-Michael reaction*” *RSC Adv*, **2015**, 5, 95079–95086.
2. É. Dorkó, **E. Varga**, T. Holczbauer, I. Pápai, H. Mehdi, T. Soós „*Steric Control of Geminal Lewis Pair Behaviour: Frustration Induced Dyotropic Rearrangement*” *Synlett* **2014**, 25,1525-1528.

### Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia absztraktok:

1. **E.Varga**, L. T. Mika, Gy. Kardos, T. Soós: *Kinetic investigation of a cinchona-based organocatalytic Michael addition*, 4th EuCheMS Chemistry Congress, Prága, 2012. augusztus 26-30.
2. **Varga E.**, Mika L. T., Kardos Gy., Soós T.:*Kinin alapú organokatalizált Michael-addíció kinetikai vizsgálata*, MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2013. június 26-28.
3. E. Varga, B. Kótai, T. Soós, I. Pápai: *Fragment analysis of transition states of competing pathways in organocatalysis. Chiral oxyanion hole as a unifying concept*, 16th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Balatonalmádi, 2015. jún. 14-17.