

“Computational Mechanistic Studies on Organocatalytic Addition Reactions”

Doktori értekezés tézisei

Földes Tamás

Témavezető:

Pápai Imre, D.Sc.

Csoportvezető

Elméleti Kémiai Csoport

Természettudományi Kutatóközpont

Magyar Tudományos Akadémia

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Hevesy György Kémia Doktori Iskola

Iskolavezető: Császár Attila, D.Sc.

Elméleti és Fizikai Kémia,

Anyagszerkezetkutatás PhD Program

Programvezető: Surján Péter, D.Sc.

1. Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben a kvantumkémiai számítások, azon belül is főleg a sűrűségfunkcionál elméleten (DFT) alapuló tanulmányok, jelentősen hozzájárultak az szerves kémiai reakciók mechanizmusának megértéséhez. Ezen módszerek előnye, hogy képesek molekuláris szintű szerkezeti információkat nyújtani a vizsgált rendszerekről, így olyan modelleket kaphatunk, amelyekkel képesek lehetünk értelmezni a katalizátor működését és szelektivitását. Ennek köszönhetően a meglévő katalizátorok fejlesztése, illetve az új katalizátorok tervezése egyszerűbbé válhat [1].

A doktori munkám során olyan kutatási projektekben vettem részt, amelyekben organokatalizált reakciók modellezését tűztük ki célul. Ez a terület a 2000-es évek óta nőtte ki magát a szerves kémiai katalízis egyik meghatározó részévé [2]. Az organokatalizátorok, olyan kisméretű, fémment tartalmazó szerves molekulák, amelyek az enzimekre jellemző aktiválási módokon keresztül katalizálják a reakciókat [3]. Ez történhet kovalens, aktivált köztitermék képződésével, vagy akár hidrogénkötéses kölcsönhatásokon keresztül [4]. Használatuk jellemzően olcsóbb és egyszerűbb, mint a nehézfémeket tartalmazó katalizátoroké, emellett pedig környezetkímélők és kevésbé toxikusak. Ez a terület a korábban említett tulajdonságai és a változatos aktiválási lehetőségei miatt ez a terület nemcsak a szintetikus, hanem az elméleti kémia területén is előtérbe került.

Az általunk alkalmazott elméleti kémiai módszereket felhasználva, szintetikus kémikusokkal együttműködve, három organokatalitikus rendszer működését tudtuk sikeresen felderíteni. Annak ellenére, hogy ezek a rendszerek igen eltérő aktiválási módokon fejtik ki a hatásukat, mindhárom esetben ugyanazt a számítási eljárást használtuk. Ennek során a mechanizmus szempontjából fontos köztitermékeket és átmeneti állapotokat azonosítottunk, és a következtetéseinket kísérleti eredményekkel vetettük össze, ellenőriztük és támasztottuk alá. Bár számításaink eredményei szükségszerűen hibával terheltek, az elvégzett kutatómunka segítheti újabb katalizátorok kifejlesztését, illetve más mechanisztikus tanulmányok megtervezését.

2. Alkalmazott módszerek

Annak érdekében, hogy megbízható szerkezeti és termokémiai adatokat kapjunk, a kutatásaink során olyan módszereket igyekeztünk használni, amelyek (1) a mechanizmus szempontjából releváns szerkezetekre (2) elegendően pontos eredményeket szolgáltatnak. Az így kapott adatokat pedig (3) a módszerünk teljesítőképességének felmérésével és figyelembevételével igyekeztünk értelmezni. Erre a feladatra konformációs kereséseket és DFT számításokat használtunk.

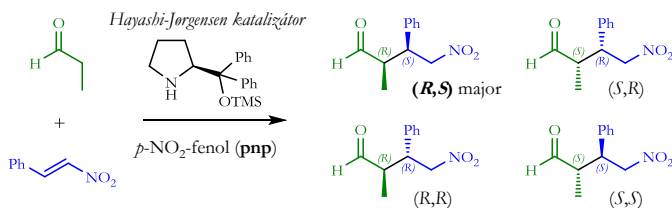
A köztitermékekhez és átmeneti állapotokhoz tartozó Born-Oppenheimer potenciális energia felületet (PES) szisztematikusan vagy Monte Carlo mintavételezésen alapuló automatikus keresésekkel térképeztük fel. Ehhez az OPLS_2005 erőterét egy módosított változatát használtuk, amiben a Coulomb-kölcsönhatások becsléséhez szükséges (elektrosztatikus potenciál (ESP) becslésén alapuló) parciális atomi töltéseket (az erőterét paramétere helyett) az adott molekulán végzett előzetes DFT számításokkal kaptunk meg. A konformációs keresés után a kapott szerkezetek közül legalább egy tucatot további DFT számításoknak vetettünk alá.

A szerkezetek optimálását az ω B97X-D/6-311G(d,p) [5] vagy az M06-2X/6-311G(d,p) [6] szinteken végeztük. A megkötés nélkül kapott geometriákon minden esetben rezgési analízist hajtottunk végre, hogy megállapítsuk, valóban lokális minimumot vagy átmeneti állapotot azonosítottunk a PES-en. Az entrópikus és termikus korrekciókat az ideális gáz, merev rotátor, harmonikus oszcillátor közelítésekkel becsültük meg [7]. Az egyes konformerekhez tartozó elektronikus energiákat az optimált szerkezeten az ω B97X-D/6-311++G(3df,3pd) vagy M06-2X/6-311G(3df,3pd) szinteken számítottuk ki. Az oldószer hatását az SMD (IEF-PCM) oldószermodellel kapott korrekciókkal vettük figyelembe [8].

3. Eredmények

3.1 Sztereoselektivitás a propanal és nitrosztírol közötti Michael-reakcióban

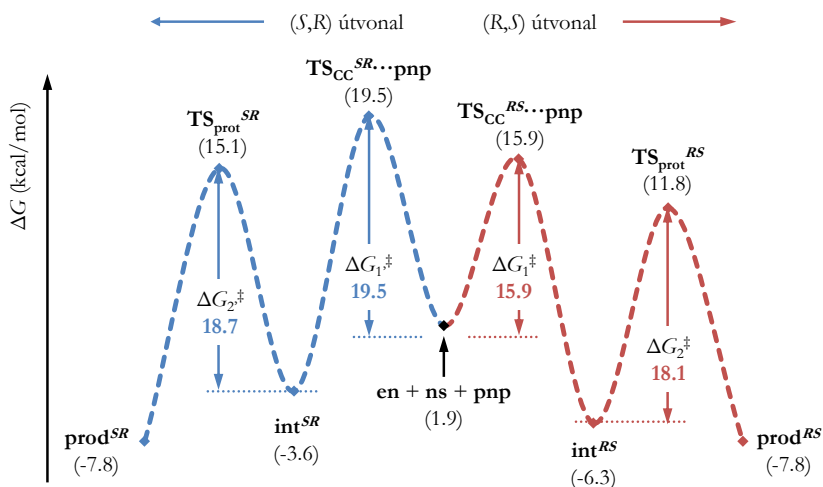
A munkánk során kvantumkémiai számításokat végeztünk a propanal és nitrosztírol közötti konjugált addíciós reakció modellezéséhez [9]. Ezt a vizsgált reakciót a Hayashi-Jørgensen katalizátor segíti elő (1. ábra). A reakció sztereoselektivitását két, egymásnak ellentmondó modellel is megpróbálták leírni, ezek a térbeli árnyékolás (*steric shielding*) és a *Curtin-Hammett* modellek voltak. Ezért a számítások elvégzésekor azokra a reakciólépésekre koncentráltunk, amelyek kulcsfontosságúak a két modell szempontjából (C-C kapcsolás és protonálás). Az eredményeink megbízhatóságát a végkövetkeztetéseink levonása előtt teszt-számításokkal és kísérletekkel is ellenőriztük. Tanulmányaink legfontosabb eredményei az alábbiak szerint foglalhatók össze:



1. ábra A propanal és nitrosztírol közötti Michael reakció termékei.

- I./1. Az elvégzett számításokkal azonosítottuk a Michael-reakció termékei felé vezető legkedvezőbb, C-C kapcsoláshoz tartozó átmeneti állapotokat. Megmutattuk, hogy ezek szerkezete és relatív stabilitása megfelel a térbeli árnyékolás modell feltételezéseinek, mivel a nitrosztírol támadása ideális esetben a legstabilabb, *E*-énamin szabad oldala felől történik.
- I./2. Megmutattuk, hogy a reakcióban használt **pnp** ko-katalizátor hidrogénkötéseken keresztül képes stabilizálni azokat az átmeneti állapotokat, amik a C-C kapcsoláshoz és a gyűrűs köztitermékek egymásba alakulásához tartoznak.

I./3. A kapott szabadentalpia értékeket figyelembe véve megállapítottuk, hogy a major és minor úthoz tartozó gyűrűs köztitermékek egymásba alakulása nem lehet gyors, ami kizárja a Curtin-Hammett modell érvényességét. Mindazonáltal a számadatok arra utalnak, hogy a kísérletekkel összhangban a protonálási lépés határozza meg a reakció sebességét. Ez a következtetés az I./1. ponttal együtt olyan kétlépéses mechanisztikus modellre utal, amiben a sztereoselektivitást és a reakciósebességet különböző reakciólépések szabják meg (2. ábra).



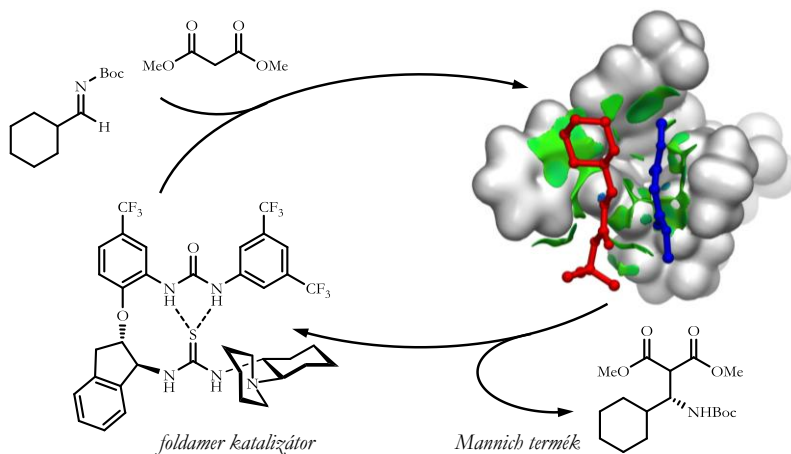
2. ábra Számításokkal kapott kétlépéses szabadentalpia profil a major (R,S) és minor (S,R) termékek képződésére pnp jelenlétében.

I./4. A kétlépéses modellen alapuló kinetikai szimulációk azt jósolták, hogy az összemérhető gátmagasságok miatt a reakcióhoz tartozó enantiomer arány (er) időben változó. Ezt a feltételezést az általunk tervezett ESI-MS kísérletekkel sikerült igazolni. Az er mennyiség időfüggése csak bonyolultabb, kétlépéses modellekkel értelmezhető.

I./5. Korábbi elméleti kémiai tanulmányok felülvizsgálatával és nagy pontosságú *ab initio* számítások elvégzésével ellenőriztük a számításaink pontosságát. Ezek egyértelműen rámutattak a pontos számítási módszerek és a konformációs keresés fontosságára. Az elvégzett teszt-számítások DFT számításaink hibáját 2-3 kcal/mol nagyságúnak és szisztematikusnak mutatták. Emellett a konformációs analízis segítségével 2-6 kcal/mol-lal kedvezőbb C-C kapcsolat átmeneti állapotához tartozó szerkezetet azonosítottunk, mint a korábbi tanulmányokban.

3.2 Aromás és alifás iminek Mannich-reakciója bifunkciós, foldamer organokatalizátor segítségével

A kutatómunkánk során [10] kooperatív, bifunkciós organokatalizátorral foglalkoztunk, amely aromás és alifás iminekkel szemben is magas reaktivitást mutatott (3. ábra). A reakció lépéseiből tartozó átmeneti állapotokon kívül a szabad katalizátor és néhány komplexének szerkezetét is megvizsgáltuk. A számításaink alapján levonható legfontosabb következtetéseket az alábbi pontokban foglalhatjuk össze:



3. ábra Alifás imin Mannich reakciója foldamer katalizátor jelenlétében.

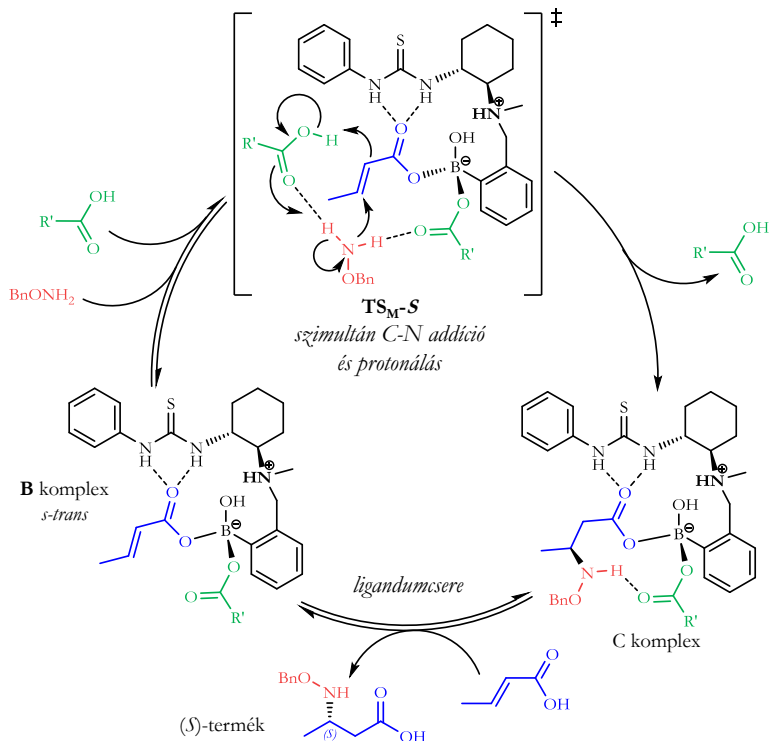
- II./1.** A DFT számításokkal, és a röntgendiffrakcióval kapott szerkezetek is arra utalnak, hogy katalizátor olyan konformációt vesz fel, amelyben belső, stabilizáló hidrogénkötések alakulnak ki.
- II./2.** Kvantumkémiai számításokkal két, ugyanazon termékhez vezető reakcióutat sikerült azonosítani, amelyek a katalizátor kötőzsebében lévő szubsztrátok elhelyezkedésében különböznek. Kísérleti és elméleti eredmények alapján arra következtettünk, hogy a reakció sebességét a C-C kapcsolás határozza meg.
- II./3.** Az elvégzett számításaink megmutatták, hogy a korábban feltételezett, belső hidrogénkötések kooperatív hatásán kívül a katalizátor kötőzsebével fellépő nemkovalens kölcsönhatások is kedvezően segíthetik a reakciót. Ezek a hatások gyakorlatilag elhanyagolhatóak a Takemoto katalizátorban, ami magyarázhatja a tapasztalt különbséget a két katalizátor hatékonyságában alifás iminek reakcióiban.

3.3 Telítetlen karbonsavak aza-Michael-reakciója multifunkciós katalizátor aktiválásával

A Takemoto csoport által kifejlesztett multifunkciós katalizátor átfogó mechanisztikus vizsgálatát végeztük el [11]. Ez a tiokarbamid alapú, tercier aminből és arilboronsavból álló katalizátor hatékonyan képes telítetlen karbonsavakat aktiválni aza-Michael reakciókban. Az új katalizátor működésének megértéséhez a kísérleti módszerek mellett alapos DFT számításokkal is hozzájárultunk (4. ábra). A fejezetben bemutatott legfontosabb számítási eredmények a következők:

- III./1.** A DFT eredmények arra utalnak, hogy a katalizátor számára elérhető egy olyan konformáció, amelyben mindhárom aktiváló funkciós csoport egyszerre elérhető a reaktánsok számára.
- III./2.** A C-N kötéshez tartozó, számolásokkal kapott legkedvezőbb átmeneti állapotban a boronsav és a tiokarbamid a telítetlen karbonsavat egyszerre aktiválja. A reakcióban a nukleofil partnert

egy második koordináló sav aktiválja hidrogénkötésen keresztül. Ez a kedvező kölcsönhatás nem jöhet létre a minor termék képződéséhez tartozó átmeneti állapot szerkezetében, ami magyarázhatja a tapasztalt sztereoselektivitást.



4. ábra Telítetlen karbonsavak aza-Michael-reakciója. A bemutatott mechanizmusban a krotonsav szerepel reagensként.

III./3. A kísérleti eredményekkel összhangban a számítások egy harmadik savmolekula részvételét valószínűsítik, amely a protonátadást segíti a sebességhatározó lépésben függetlenül attól, hogy a C-N kötés kialakulása és a protonálás egyszerre vagy két lépésben valósul meg. Mindazonáltal az egylépéses mechanizmus valószínűbbnek tűnik a számítások alapján.

4. Hivatkozások

- [1] Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137.
- [2] MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- [3] List, B. (ed.) *Topics in Current Chemistry, Asymmetric Organocatalysis*, Springer, Germany, **2010**.
- [4] Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696-1707.
- [5] (a) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 084106.; (b) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620.
- [6] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Account* **2008**, *120*, 215-241.
- [7] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry, Second Edition*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2017**.
- [8] Truhlar, D. G.; Cramer, C. J.; Marenich, A. V. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.

4.1 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- [9] **Földes, T.**; Madarász, Á.; Révész, Á.; Dobi, Z.; Varga, S. Hamza, A.; Nagy, P. R.; Pihko, P. M.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17052-17063.
- [10] Neuvonen, A. J.; **Földes, T.**; Madarász, Á.; Pápai, I.; Pihko, P. M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3284-3294.
- [11] Hayama, N.; Kuramoto, R.; **Földes, T.**; Nishibayashi, K.; Yusuke Kobayashi, Y.; Pápai, I.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, elfogadva, DOI: 10.1021/jacs.8b07511.