

“Enolát/enoil katalízis: Enolizáló organokatalizátorok fejlesztése”

című OTKA projekt (NN-82955) zárójelentése

Kutatási program, a kutatás célja

Jelen projekt egy finn-magyar ERA-Chemistry együttműködés keretében valósult meg. Az együttműködő partnerek a Jyväskylän Egyetemről egy szintetikus kémikusokból álló kutatócsoport, mely organokatalitikus módszerek fejlesztésével és alkalmazásával foglalkozik, illetve magyar részről az MTA Természettudományi Kutatóközpontjának Elméleti Kémiai Kutatócsoportja. A kutatási program alapvető célja olyan enolizáló organokatalizátorok kifejlesztése volt, melyek hidrogénhidak segítségével fejtik ki katalitikus hatásukat. Tioésztereket és más karbonil vegyületeket közvetlenül enolizáló enzimek szerkezetének vizsgálata és az előzetes elméleti tanulmányok alapján feltételeztük, hogy a katalizátorok aktív kötőhelyeiben található hidrogénhíd donor egységek térbeli elhelyezkedése, vagyis az ún. oxianion kötőhely szerkezete, nagymértékben befolyásolja az aktiválási folyamat sebességét. Kutatásaink során ezt a munkahipotézist kívántuk alátámasztani és a kémiai gyakorlatban felhasználni. Mindehhez a reakciók mechanizmusára vonatkozó ismereteink bővítésére és a katalízis hatékonyságát befolyásoló tényezők feltárására volt szükség. Az együttműködés kitűnő lehetőséget nyújtott kísérleti és elméleti módszerek közös alkalmazására, és ezt igyekeztünk minél jobban kihasználni a pályázati időszak alatt.

A munkatervnek megfelelően kutatásaink egy része olyan kismolekula modellek vizsgálatára irányult, melyek segítségével különböző karbonil vegyületek (aldehidek, ketonok, tioészterek és amidok) H-hidas aktiválásának sztereoelektronikus feltételeit ismerhettük meg. Intramolekulárisan összekapcsolt H-hidas modellvegyületeket szintetizáltunk, és H/D izotópcserével kísérletekkel mértük az enolizáció sebességét. Ezzel párhuzamosan többszörös H-híd kialakítására képes bifunkciós organokatalizátorokat terveztünk és állítottunk elő, majd azokat sztereoszelektív addíciós reakciókra teszteltük. A sztereoszelektivitásért felelős kölcsönhatásokat elméleti tanulmányok alapján azonosítottuk, melynek során kiderült, hogy H-hidak mellett egyéb másodlagos intermolekuláris kölcsönhatások is jelentősen befolyásolhatják a katalitikus hatást. Ezek a meglepő eredmények izgalmas, új kérdéseket vetettek fel az organokatalitikus folyamatok mechanizmusát illetően, ezért a közös elméleti-kísérleti kutatásainkat az énamin és imínium katalízis tanulmányozására is kiterjesztettük.

A közös projektet eredetileg hároméves időszakra terveztük, de a Műszaki és Természettudományi Kollégium hozzájárulásával a pályázati időszakot egy évvel meghosszabbítottuk, így a továbbiakban e négy év kutatómunka eredményeit foglaljuk össze az alábbi tematikai felbontásban:

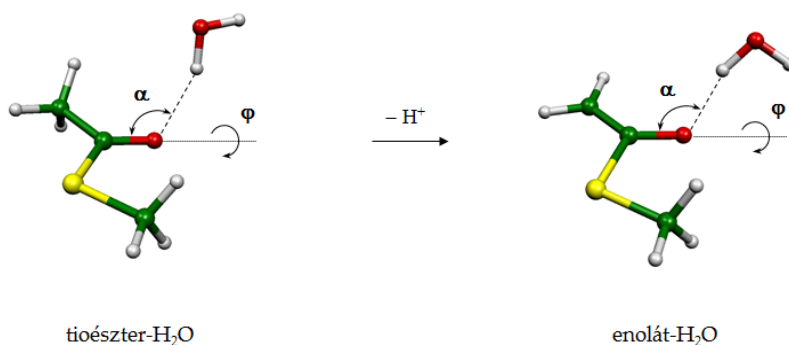
- 1) Kismolekula modellek vizsgálata
- 2) Többszörös H-hidat tartalmazó organokatalizátorok fejlesztése és tesztelése
- 3) Énamin és imínium katalízis tanulmányozása

Elért eredmények

1. Kismolekula modellek vizsgálata [1-4]

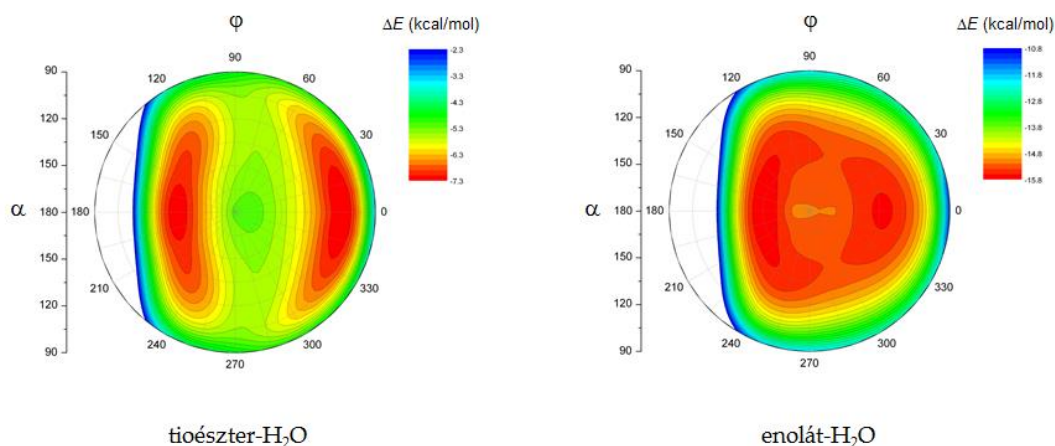
a) Az optimális H-híd katalizált enolizáció sztereoelektronikus követelményei [1]

Egyszerű tioészter-(H₂O) és enolát-(H₂O) modelleken (1. ábra) végzett kvantumkémiai számítások segítségével alátamasztottuk a projekt egyik alaphipotézisét, miszerint az enolizációs folyamat aktiválási energiáját a katalitikus effektust kiváltó hidrogén-híd donor (HHD) csoportok térbeli pozíciója jelentősen befolyásolhatja [1].



1. ábra: A számításokhoz felhasznált H-hidas modellek. Az α és φ paraméterek a C=O...O kötésszöget és C-C=O...O diédres szöget jelölik.

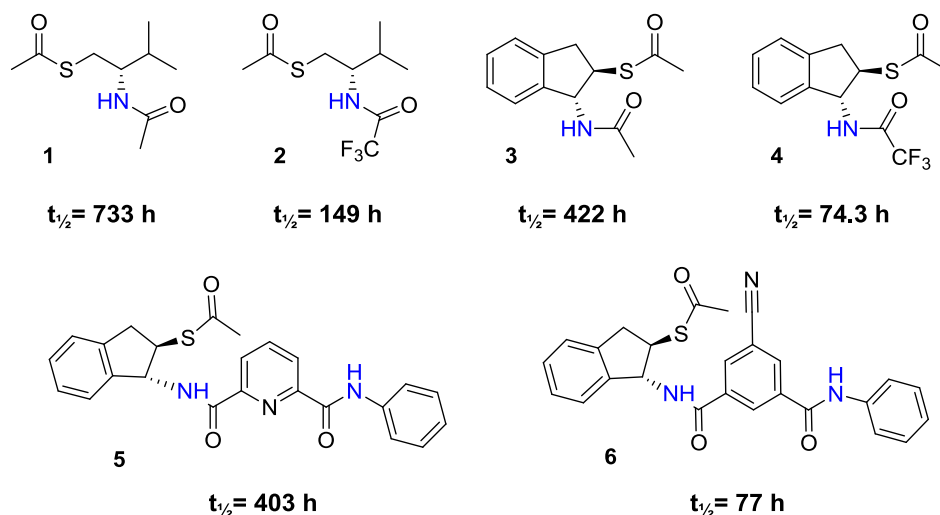
Az ábrán feltüntetett két geometriai paraméter (α és φ) függvényében számolt potenciális energiafelületek (2. ábra) jól mutatják, hogy a tioészter-(H₂O) komplexben a vízmolekula koordinációja a karbonil síkjában kedvezőbb ($\varphi = 0^\circ$ és 180° körüli tartományok), míg az anionos enolát-(H₂O) komplexben gyakorlatilag nincs kitüntetett irány. Ez alapján megállapítható, hogy a karbonil síkjára merőlegesen pozicionált H-hidak ($\varphi = 90^\circ$ és 270°) reaktáns-oldali destabilizációt okoznak, ami csökkenti az enolizáció aktiválási energiáját illetve a deprotonálódási folyamat endotermicitását. Eredményeink rámutattak arra, hogy a továbbiakban a katalizátorfejlesztés során a H-hidakon túlmenően más jellegű stabilizáló katalizátor-szubsztrátum kölcsönhatásokat is figyelembe kell venni. Mindez a destabilizáció kompenzálásához szükséges.



2. ábra: Számolt $E(\alpha, \varphi)$ potenciális energiafelületek.

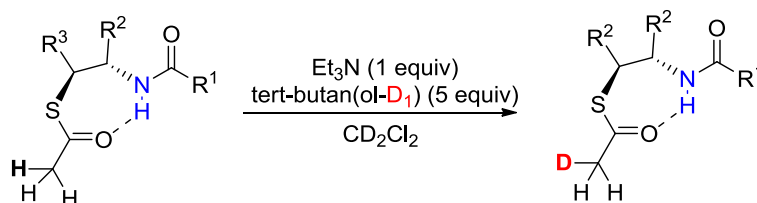
b) Intramolekulárisan kapcsolt tioészter-amin rendszerek [2,3]

A hidrogénhidaknak az enolizáció sebességére gyakorolt hatását olyan vegyületek segítségével tanulmányoztuk, melyekben a tioészter csoport és a HHD egységek (általában amidok) intramolekulárisan kapcsolódnak. Számos ilyen vegyületet sikerült szintetizálni, melyek közül néhányat a 3. ábrán mutatunk be. Röntgendiffrakciós mérések és kvantumkémiai számítások szerint a molekulák legstabilabb konformerei N-H...O hidrogénhidas szerkezetek.



3. ábra: Intramolekulárisan összekapcsolt tioészter-amin vegyületek és a mért enolizációs sebességek ($t_{1/2}$ a H/D csere felezési idejét jelöli).

Az előállított tioésztereket trietilamin bázis jelenlétében deuterált *tert*-butanollal reagáltattuk, melynek során a tioészter metil csoportjában H/D izotópcserét észleltünk (4. ábra). Az enolizációs folyamat kinetikáját ^1H -NMR mérésekkel követtük, melynek eredményei a 3. ábrán szerepelnek.

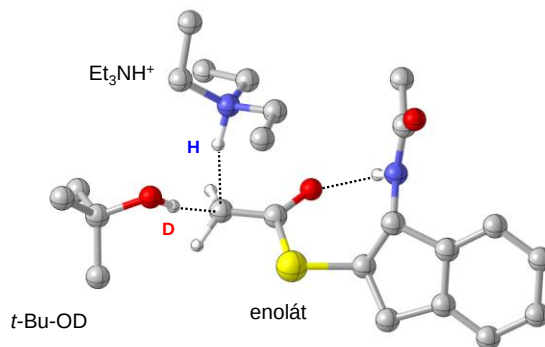


4. ábra: H/D izotópcsere reakciók az enolizáció sebességének mérésére.

A kísérletek eredményei megerősítették a hidrogénhidak katalitikus hatását: Az N-H...O hidak megerősítésével (az amid oldali CF_3 csoport beépítésével; 2 és 4 molekulák) az izotópcsere számottevően felgyorsult. Érdekes módon a kettős H-híd kialakítására képes vegyületek (5 és 6) esetében nem tapasztaltunk jelentős változást az enolizáció sebességében.

A H/D csere folyamatának mechanizmusát elméleti úton tanulmányoztuk. Az eredmények arra utalnak, hogy a reakció trimolekuláris, vagyis a cserefolyamat során a bázis és az alkohol molekulák végig kölcsönhatásban maradnak a szubsztrátummal. Az enolát intermedier többféle H-hidas formában is stabilizálódhat, melyek közül az egyik

szerkezet az 5. ábrán látható. Ebben a formában az alkohol OD és a protonált amin NH kötése az α szénatom felé irányulnak. A 3 és 4 tioészterekre számolt aktiválási gátak jól reprodukálták a mért reakciósebességeket.

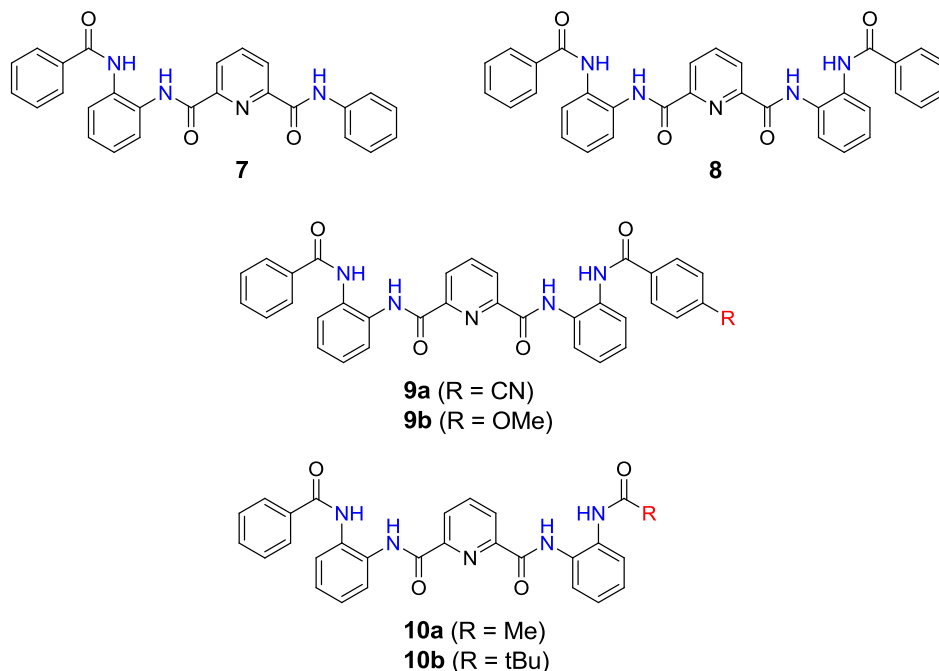


5. ábra: Enolát intermedier a 3 tioészter H/D izotópcsere reakciójában.

Az itt felvázolt eredmények publikálása még folyamatban van [2], de a szintetikus részéből már készült egy finn PhD disszertáció a Jyväskylä Egyetemen [3].

c) Oxianion kötőhely modellek [4]

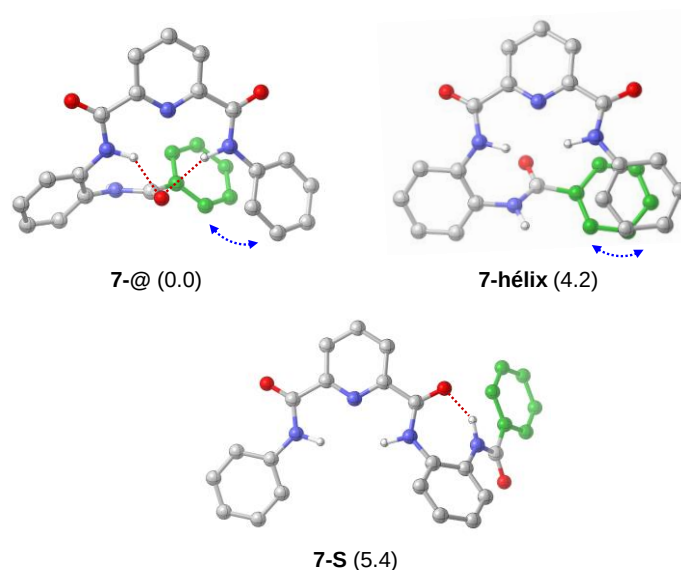
Enolizáló enzimek oxianion kötőhelyeinek biomimetikus modellezésére a 6. ábrán látható oligoamid vegyületeket (foldamereket) állítottuk elő, melyek szerkezetét kísérleti (röntgendiffrakció, NMR) és elméleti módszerekkel tanulmányoztuk.



6. ábra: Tanulmányozott oligoamid foldamerek.

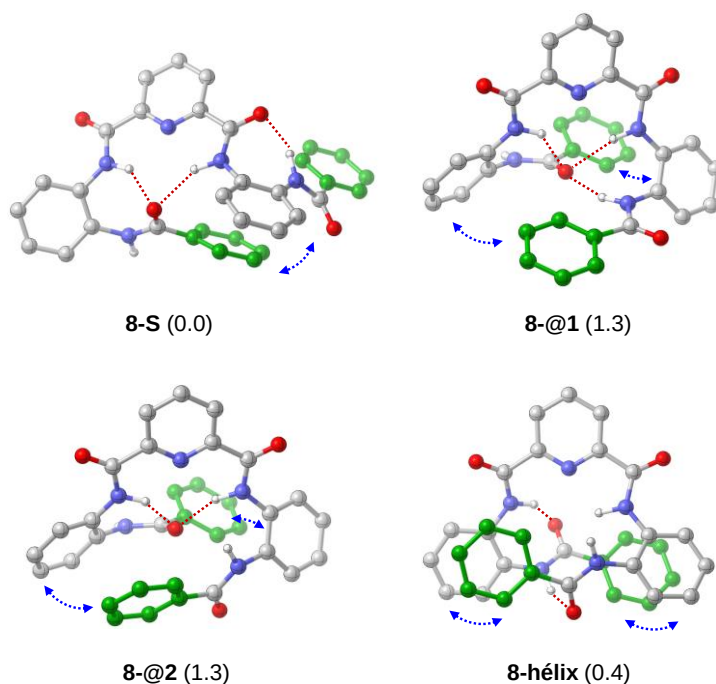
A DFT számítások alapján megállapítható, hogy a három HHD egységet tartalmazó 7 molekula legstabilabb formája egy kettős H-híddal jellemezhető szerkezet, melyben a láncvégi fenil csoportok is kölcsönhatnak egymással (lásd 7-@ a 7. ábrán). A

számítások szerint két másik konformer is azonosítható (**7-hélix** és **7-S**), de azok stabilitása jóval elmarad az előzőétől.



7. ábra: A 7 foldamer számításokkal azonosított konformerei és relatív stabilitásuk (relatív szabadentalpiák kcal/mol-ban).

A 8 foldamerra kapott eredmények viszont egészen más képet mutattak, ugyanis ebben az esetben négy közel azonos stabilitású konformert sikerült azonosítani (8. ábra). Mindegyik formában együtt fordulnak elő a H-hidas és aromás kölcsönhatások, melyek egyaránt fontosak a kompakt szerkezetek kialakításában. A kétféle kölcsönhatás erőssége az R szubsztituensek változtatásával finomhangolható (9 és 10 foldamerek). A röntgendiffrakciós és oldószeres NMR vizsgálatok kísérletileg is alátámasztották ezeket az eredményeket, melyek publikálás alatt állnak [4].

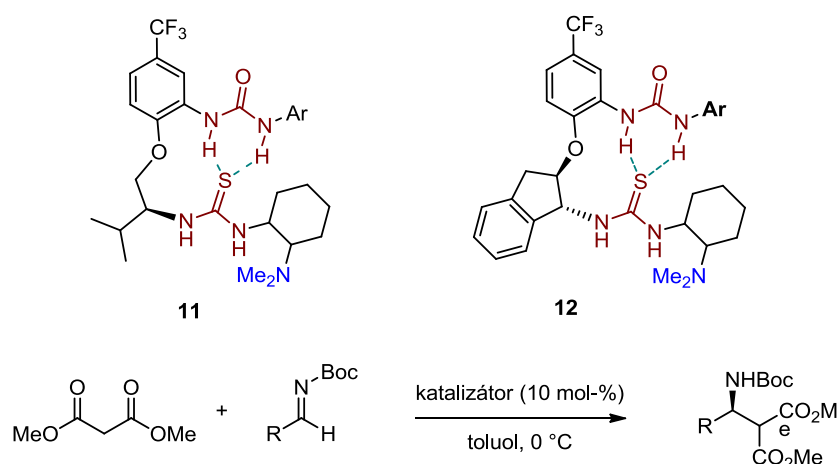


8. ábra: A 8 foldamer számításokkal azonosított konformerei és relatív stabilitásuk (relatív szabadentalpiák kcal/mol-ban).

2. Többszörös H-hidat tartalmazó organokatalizátorok fejlesztése és tesztelése [5,6]

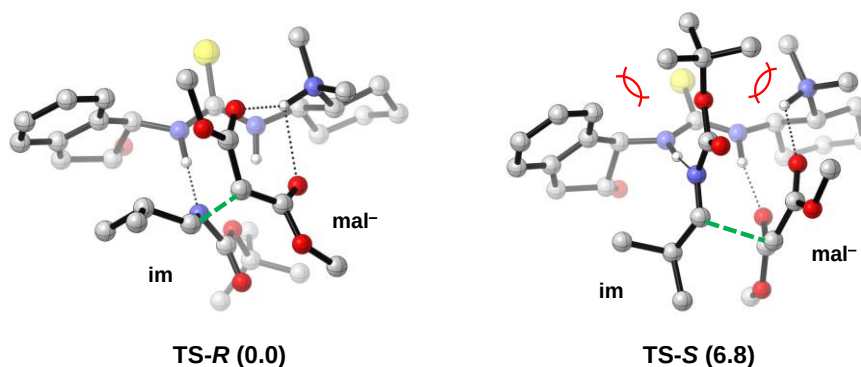
a) Kooperatív H-hidakkal működő bifunkciós organokatalizátorok [5]

Az enolizációs folyamatok elősegítésére olyan bifunkciós királis katalizátorokat terveztünk és szintetizáltunk, melyekben a katalitikus hatást intramolekuláris H-hidak fokozzák. E katalizátorok a korábban sikeresen alkalmazott tiourea/amin rendszerek továbbfejlesztésének tekinthetők, melyekben extra HHD egységek (NH csoportok) szerepelnek, és azok a tiokarbamid kénatomjával alakítanak ki H-hidakat. A finn laboratóriumban a 9. ábrán bemutatott katalizátorokat sikerült előállítani, és azokat hatékonyan alkalmazni aldiminek és dialkil-malonátok Mannich reakcióiban.



9. ábra: Kooperatív H-hidas bifunkciós katalizátorok alkalmazása Mannich reakcióban.

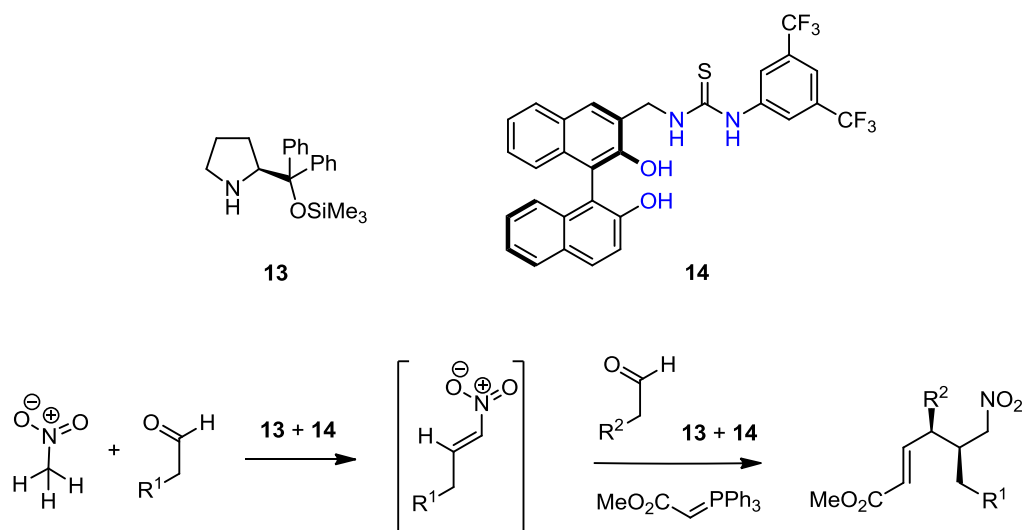
A Mannich reakció mechanizmusának részleteit DFT számításokkal tanulmányoztuk. Megmutattuk, hogy az addíció olyan ternér komplexeken keresztül történik meg, melyekben mindkét szubsztrátum (a nukleofil malonát és az elektrofil aldimin) H-hidas kötésekkel kapcsolódik a katalizátor aktív centrumaihoz. Kiderült továbbá, hogy a sztereoszelektivitás sztérikus okokra vezethető vissza, ugyanis a minor (S) termék felé vezető úton az aldimin Boc védőcsoportja taszító kölcsönhatásba lép a katalizátor kondenzált gyűrűjével és a protonált amin egységgel (10. ábra). A kooperatív H-hidas kölcsönhatás tehát ebben az esetben előnyösnek bizonyult, és első alkalommal sikerült alifás aldiminekkel nagy sztereoszelektivitással organokatalitikus Mannich reakciót végrehajtani [5].



10. ábra: Számolt TS szerkezetek alifás aldiminek Mannich reakciójában (energia adatok kcal/mol-ban).

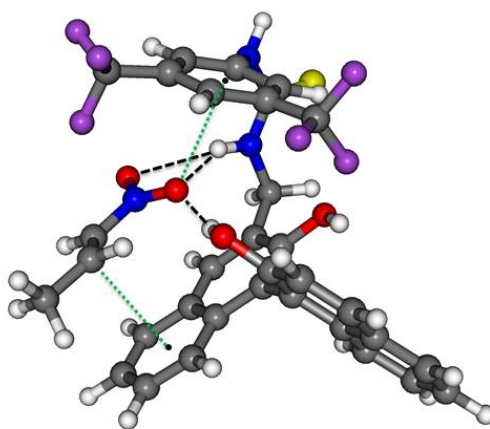
b) Többszörös H-hidas kokatalizátorok alkalmazása [6]

Bár a bifunkciós HHD/amin típusú organokatalizátorok sokrétűen felhasználhatók sztereoszelektív addíciós reakciókban, a két funkcionalitás (HHD és amin egységek intermolekuláris kombinációban is fejleszthetők. Jó példa erre a finn laboratóriumban kifejlesztett katalitikus rendszer, melyben egy diaril-prolinol-éter származékot (mint amin katalizátort) és egy többszörös H-híd kialakítására képes kokatalizátort használtak háromkomponensű (aldehid-nitroolefin-aldehid) organokatalitikus dominó reakcióban (11. ábra).



11. ábra: Többszörös H-hidas kokatalizátor alkalmazása háromkomponensű dominó reakcióban.

A kokatalizátor feltehetőleg a dominó reakció Michael addíciós lépésében (a fenti ábrán a második lépés) fejt ki hatását. Az ide vonatkozó számítások ezt annyiban támasztották alá, hogy viszonylag erős kölcsönhatást jeleztek a nitroolefin köztitermék és a kokatalizátor között. A 12. ábrán jól megfigyelhető, hogy az N-H...O és O-H...O hidrogénhidak mellett, anion... π és π ... π típusú másodlagos kölcsönhatások is stabilizálják a komplexet biztosítva ezáltal a hatékony aktiválást.

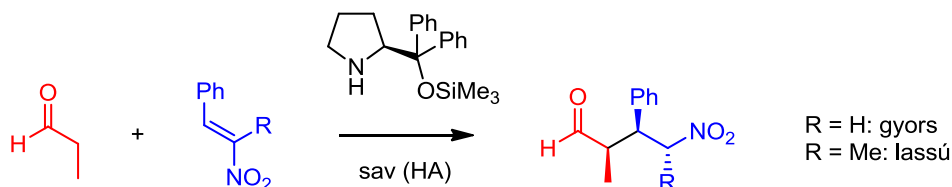


12. ábra: Nitroolefin-kokatalizátor komplex szerkezete (szaggatott vonal H-hidakat, zöld pontozott vonal egyéb másodlagos kölcsönhatásokat illusztrál).

3. Énamin és imínium katalízis tanulmányozása [7-9]

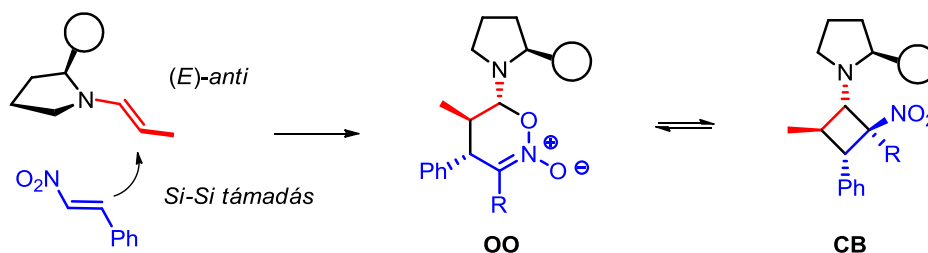
a) Stabil intermedierek azonosítása aldehidek és nitroolefinek Michael reakcióiban [7]

Az együttműködés keretében aldehidek és nitroolefinek organokatalitikus Michael addíciójának mechanizmusát tanulmányoztuk azzal az alapvető céllal, hogy értelmezzük az alfa-szubsztituált nitroolefinek erősen csökkent reaktivitását (13. ábra).



13. ábra: Aldehidek és nitroolefinek organokatalitikus Michael addíciója.

Elméleti tanulmányaink egy új mechanisztikus képet vetítettek elő, melyben egy dihidrooxazin-oxid (OO) intermediér játszik meghatározó szerepet. A számítások szerint ez az intermediér a C-C kapcsolási lépés után spontán gyűrűzáródás révén jön létre, és könnyen átalakulhat egy másik gyűrűs szerkezetté, egy ciklobután (CB) származékká (14. ábra). A korábban feltételezett ikerionos intermediert nem sikerült számításokkal azonosítani. A kétfajta gyűrűs köztitermék jelenlétét viszont NMR mérések is igazolták.



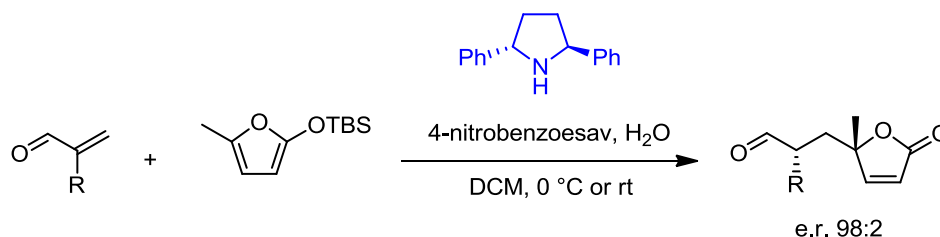
14. ábra: A Michael reakció gyűrűs köztitermékei.

Az újonnan javasolt mechanizmus szerint a katalitikus ciklus sebességhatározó lépése az OO speciesz protonálása, melyet savas jellegű kokatalizátorral segíthetünk elő. A kvantumkémiai számítások rávilágítottak arra, hogy alfa-szubsztituált nitroolefinek esetében (R = Me) az OO köztitermék stabilitásának köszönhetően jelentősen megnő a protonálás aktiválási gátja, és emiatt csökken a reakciókészség. Mindezen ismereteket felhasználva a kokatalizátor alkalmas megválasztásával sikerült számos szubsztituált nitroolefin Michael reakcióját nagyon jó sztereoszelektivitással szintetikusán kivitelezni [7].

b) Enantioszelektív Mukaiyama-Michael reakciók [8,9]

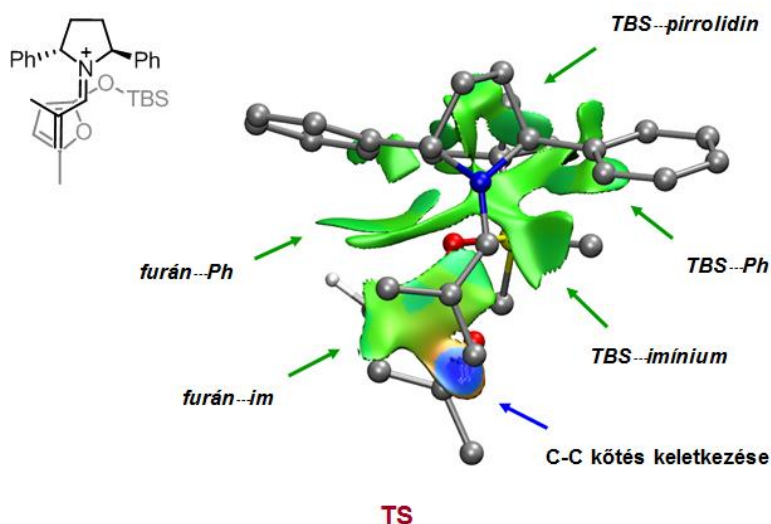
A közös elméleti-kísérleti vizsgálatainkat kiterjesztettük alfa-béta-telítetlen aldehidek és szilil-enol-éterek addíciós reakcióira (Mukaiyama-Michael reakciók) is. Alapvető célunk olyan királis szekunder aminok azonosítása volt, melyek nagyfokú sztereoszelektivitással katalizálják a reakciót. A tanulmányozott rendszerek közül egy

difenil-pirrolidin származék mutatott rendkívül bízható eredményeket (15. ábra).



15. ábra: Tanulmányozott Mukaiyama-Michael reakciók.

A nagyfokú sztereoszelektivitást DFT számításokat segítségével próbáltuk értelmezni, és arra a következtetésre jutottunk, hogy az általánosan elfogadott, szterikus árnyékolásra hivatkozó modell jelen esetben nem alkalmazható. Számításaink rámutattak arra, hogy a sztereoszelektivitást meglepő módon vonzó másodlagos kölcsönhatások (nem pedig az általában feltételezett szterikus taszító kölcsönhatások) irányítják. Az intermolekuláris kölcsönhatások természetének leírását nagyban elősegítette az átmeneti állapotokra elvégzett *NCI plot* analízis, mely alapján a térben könnyen azonosíthatók azok a régiók, ahol a reagáló molekulák gyenge vonzó kölcsönhatással érintkeznek (zöld színű felületek a 16. ábrán).



16. ábra: A legkedvezőbb átmeneti állapotra generált NCI plot felület.

Gyenge másodrendű (nemkovalens) kölcsönhatások más organokatalitikus folyamatokban is fontos szerepet játszhatnak, sok esetben meghatározóak lehetnek a sztereoszelektivitást illetően.

Végezetül megemlíjtük, hogy pályázati időszak alatt egy átfogó összefoglaló munka is készült az organokatalitikus folyamatok elméleti tanulmányozásáról, mely egy kétkötetes Thieme által kiadott "*Asymmetric Organocatalysis*" könyvben jelent meg [10].

Publikációk a fenti hivatkozások sorrendjében

- [1] I. Pápai, A. Hamza, P. M. Pihko and R. K. Wierenga, "Stereoelectronic Requirements for Optimal Hydrogen Bond Catalyzed Enolization", **Chem. Eur. J.**, 17, 2859 (2011)
- [2] S. Yliniemelä-Sipari, Á. Madarász, I. Pápai and P. M. Pihko, "Design, Synthesis, Experimental and Theoretical Studies of Small Molecule Oxyanion Hole Mimics", közlés alatt.
- [3] S. Yliniemelä-Sipari, "Understanding the Structural Requirements for Optimal Hydrogen Bond Catalyzed Enolization - A Biomimetic Approach", PhD disszertáció, University of Jyväskylä (2013).
- [4] M. Kortelainen, A. Suhonen, A. Hamza, I. Pápai, E. Nauha, S. Yliniemelä-Sipari, M. Nissinen and P. M. Pihko, "Oxyanion Hole Motifs in a Family of Oligoamide Foldamers", közlés alatt.
- [5] N. Probst, Á. Madarász, A. Valkonen, I. Pápai, K. Rissanen, A. Neuvonen and P. M. Pihko, "Cooperative Assistance in Bifunctional Organocatalysis: Enantioselective Mannich Reactions with Aliphatic and Aromatic Imines", **Angew. Chem. Int. Ed.**, 51, 8495 (2012).
- [6] H. Rahaman, Á. Madarász, I. Pápai and P. M. Pihko, "Dual Hydrogen-Bond/Enamine Catalysis Enables a Direct Enantioselective Three-Component Domino Reaction", **Angew. Chem. Int. Ed.**, 50, 6123 (2011).
- [7] G. Sahoo, H. Rahaman, Á. Madarász, I. Pápai, M. Melarto, A. Valkonen, and P. M. Pihko, "Dihydrooxazine Oxides as Key Intermediates in Organocatalytic Michael Additions of Aldehydes to Nitroalkenes", **Angew. Chem. Int. Ed.**, 51, 13144 (2012).
- [8] E. K. Kemppainen, G. Sahoo, A. Piisola, A. Hamza, B. Kótai, I. Pápai and P. M. Pihko, "Mukaiyama–Michael Reactions with trans-2,5-Diarylpyrrolidine Catalysts: Enantioselectivity Arises from Attractive Noncovalent Interactions, Not from Steric Hindrance", **Chem. Eur. J.**, 20, 5983 (2014).
- [9] E. K. Kemppainen, "Mukaiyama-Michael Reactions with α -Substituted Acroleins - A Useful Tool for the Synthesis of the Pectenotoxins and Other Natural Product Targets", PhD disszertáció, University of Jyväskylä (2013).
- [10] I. Pápai, "Computational and Theoretical Studies", In: **Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis**, Vol 2.; Maruoka, K. (Ed.), Thieme, Stuttgart, 2012; Chapter 2.3.3., pp. 601-632.