

“Kooperatív sav-bázis párok reaktivitása: Elméleti tanulmányok”

című OTKA projekt (K-81927) zárójelentése

Kutatási program, a kutatás célja

Jelen projekt keretében olyan katalitikus folyamatok tanulmányozását tűztük ki célul, melyekben savas és bázikus csoportok kooperatív módon fejtik ki hatásukat. Kutatásaink során elsősorban sztérikusan zsúfolt Lewis sav-bázis párok ("frusztrált Lewis párok", FLP-k) reaktivitását tanulmányoztuk, de a kooperativitás koncepcióját organokatalitikus és fémkatalizált reakciókra is kiterjesztettük. Kvantumkémiai számítások segítségével igyekeztünk részleteiben feltárni a reakciók fontosabb elemi lépéseit, és azonosítani azokat a tényezőket, melyek alapvetően befolyásolják a reakciók kimenetelét. Tanulmányainkat túlnyomórészt szintetikus kémikusokkal együttműködve végeztük, és alapvető célunk új katalizátorok tervezése és szintetikus megvalósítása volt.

Az eredeti munkatervnek megfelelően elméleti tanulmányaink egy része a frusztrált Lewis párok reaktivitásának értelmezésére irányult. Ezekben a munkákban a hidrogénaktiválásra korábban javasolt mechanisztikus modellt fejlesztettük tovább, illetve alternatív modellek alkalmazhatóságát is megvizsgáltuk. A mechanisztikus ismereteket hazai és nemzetközi együttműködések keretében hidrogénező FLP katalizátorok fejlesztésében használtuk fel. A fejlesztések során egyrészt az intermolekuláris FLP-k borán komponensét módosítottuk (Soós Tibor csoportjával az MTA TTK-ban), másrészt az *orto*-fenilén egységgel összekapcsolt amino-boránok sajátos kooperativitását használtuk fel hidrogénezési reakciókban (Timo Repo csoportjával a Helsinki Egyetemen). A sav-bázis kooperativitás koncepcióját sikerrel alkalmaztuk négyzetsavamid alapú bifunkciós katalizátorok működésének értelmezéséhez és palládiumkatalizált C-C kapcsolásos reakciók mechanizmusának feltárásához.

A projektet eredetileg négyéves időszakra terveztük, de a Műszaki és Természettudományi Kollégium hozzájárulásával a pályázati időszakot egy évvel meghosszabbítottuk, ugyanis a magyar-finn együttműködés keretében végzett kutatásaink során új, izgalmas kérdések vetődtek fel. A továbbiakban ezen öt év kutatómunka eredményeit foglaljuk össze az alábbi tematikai felbontásban:

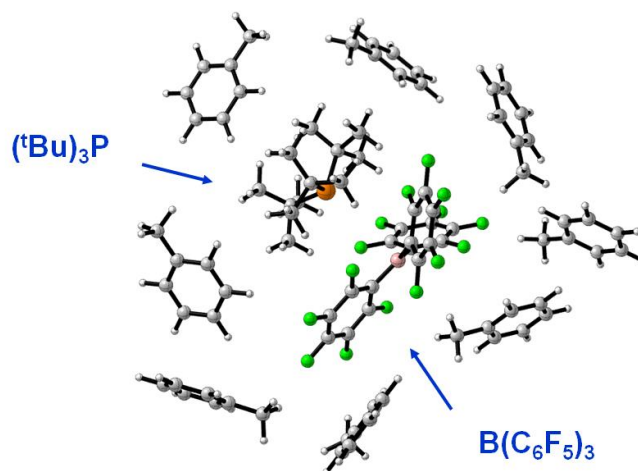
- 1) FLP-típusú H₂ hasítás mechanizmusa
- 2) Boránok módosítása
- 3) Intramolekuláris amino-boránok reaktivitása
- 4) Sav-bázis kooperativitás más reakciókban

Elért eredmények

1) FLP-típusú H₂ hasítás mechanizmusa [1-3]

a) Frusztrált komplexek stabilitása toluolban [1]

Egyszerű (intermolekuláris) frusztrált Lewis párok asszociációs viselkedését kondenzált fázisú, az oldószermolekulákat explicite tartalmazó kiterjedt modelleken tanulmányoztuk. A klasszikus molekuladinamikai szimulációk eredményei alapján megállapítható, hogy a P(tBu)₃/B(C₆F₅)₃ pár toluolban csak nagyon kicsi koncentrációban található gyengén kötött asszociátumok (frusztrált komplexek) formájában (1. ábra).



1. ábra: P(tBu)₃/B(C₆F₅)₃ pár asszociációja toluolban.

A feltételezett reaktív intermediereket 2014-ben egy olasz kutatócsoportnak spektroszkópiai mérésekkel sikerült kimutatni.¹

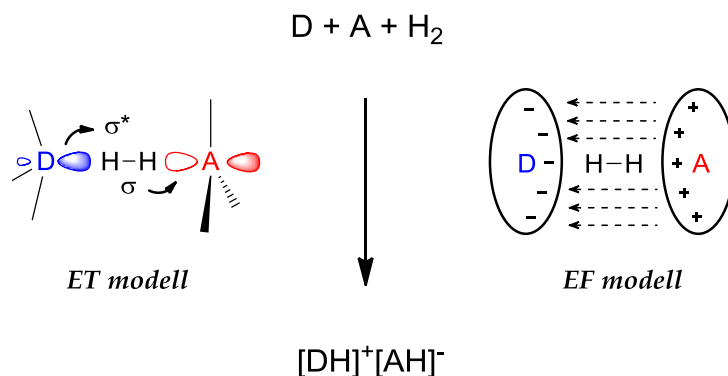
b) Reaktivitási modellek összehasonlítása [2]

A frusztrált Lewis párok hidrogénhasításának értelmezésére korábban egy olyan reaktivitási modellt javasoltunk,² mely szerint a H₂ molekulát egy szinergikus elektrontranszfer folyamat aktiválja (ET modell, 2. ábra). Egy alternatív mechanisztikus kép szerint³ a hidrogén molekula hasítását a Lewis sav/bázis centrumok által előidézett elektrosztatikus térerő okozza (EF modell, 2. ábra). Az egymásnak ellentmondó modellek alkalmazhatóságát számos FLP + H₂ reakción megvizsgáltuk, és arra a következtetésre jutottunk, hogy az EF modell nem alkalmas a reaktivitás értelmezésére, ugyanis a H₂ molekula sem az átmeneti állapotban, sem pedig az azt követő fázisban nem ér el nagy térerővel jellemezhető tartományt. Kiderült továbbá az is, hogy az erős elektrosztatikus térbe helyezett hidrogén molekula gyorsan ionizálódik, még mielőtt a heterolitikus H-H bontás bekövetkezne.

¹ Rocchigiani, L.; Ciancaleoni, G.; Zuccaccia, C.; Macchioni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 112.

² a) Rokob, T. A.; Hamza, A.; Stirling, A.; Soós, T.; Pápai, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2435; b) Hamza, A.; Stirling, A.; Rokob, T. A.; Pápai, I. *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 2416.

³ Grimme, S.; Kruse, H.; Goerigk, L.; Erker, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1402.



2. ábra: Az FLP-típusú hidrogénhasítás értelmezésére javasolt reaktivitási modellek (ET: electron transfer; EF: electric field).

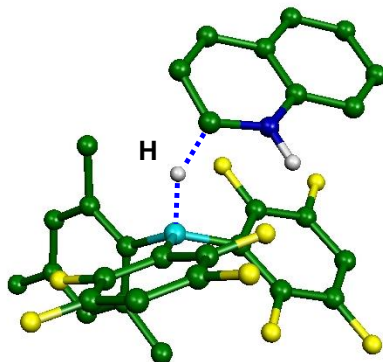
c) *Összefoglaló tanulmány [3]*

A pályázati időszak harmadik évében egy összefoglaló dolgozatban áttekintettük az FLP-típusú H_2 hasítással foglalkozó korábbi elméleti tanulmányokat. A dolgozatban igyekeztünk kiemelni azokat az új ismereteket, melyekkel a számítási kémia hozzájárult a terület fejlődéséhez. A dolgozat könyvfejezetként a *Topics in Current Chemistry* sorozatban jelent meg.

2. Boránok módosítása [4,5]

a) *Kinolin-származékok katalitikus hidrogénezése [4]*

A méretkizárásos elv alapján korábban tervezett és szintetizált $B(\text{Mes})(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ borán⁴ illetve annak egy kevésbé savas módosulata ($B(\text{Mes})(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$) sikeresen alkalmazható katalizátorként kinolin-származékok hidrogénezésére. Kvantumkémiai számításokkal azonosítottuk a reaktivitást előidéző frusztrált komplexeket, és megmutattuk, hogy a H_2 hasítás során keletkező ion-pár intermedier egy hidrid-transzfer lépésen keresztül könnyen parciálisan hidrogénezett kinolint szolgáltat (3. ábra). A reakció során a hidrid szelektíven a kinolin 2-es pozíciójába kerül. A mechanizmust H/D izotópcseré kísérletekkel is alátámasztottuk.

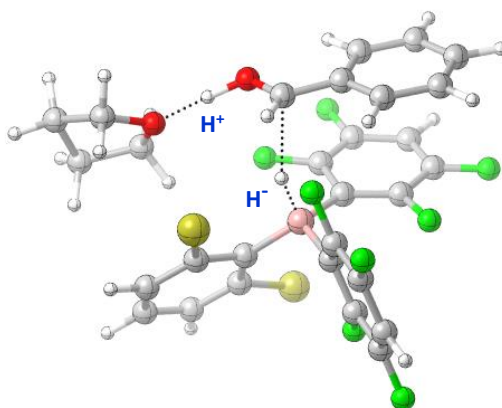


3. ábra: A kinolin parciális hidrogénezése (hidrid-transzfer átmeneti állapota).

⁴ Erős, G.; Mehdi, H.; Pápai, I.; Rokob, T. A.; Király, P.; Tárkányi, G.; Soós, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6559.

b) Nedvességtűrő boránok [5]

A boránok elektronikus és szterikus sajátságainak további finomhangolásával (pl. Cl atomok *orto* helyzetbe történő beépítésével), és az oldószer megfelelő kiválasztásával (THF alkalmazásával) nedvességtűrő katalizátorokat sikerült előállítani. Az új boránok sikerrel alkalmazhatók karbonil vegyületek (aldehidek és ketonok) szelektív hidrogénezésére (alkoholok előállítására). A számítások segítségével értelmezni tudtuk a borán-víz komplexek erősen csökkent stabilitását, illetve feltártuk a katalitikus ciklus egyes lépéseit. Bebizonyosodott, hogy a hidrogénhasításban az oldószermolekula vesz részt FLP bázis partnerként. A ciklus további lépéseiben a protonált THF aktiválja a szubsztrátum karbonil csoportját, mely nagyban elősegíti a hidridtranszfer folyamatot (4. ábra). Az új boránok nagy gyakorlati jelentőséggel bírnak, ugyanis alkalmazásuk nem igényel inert körülményeket.



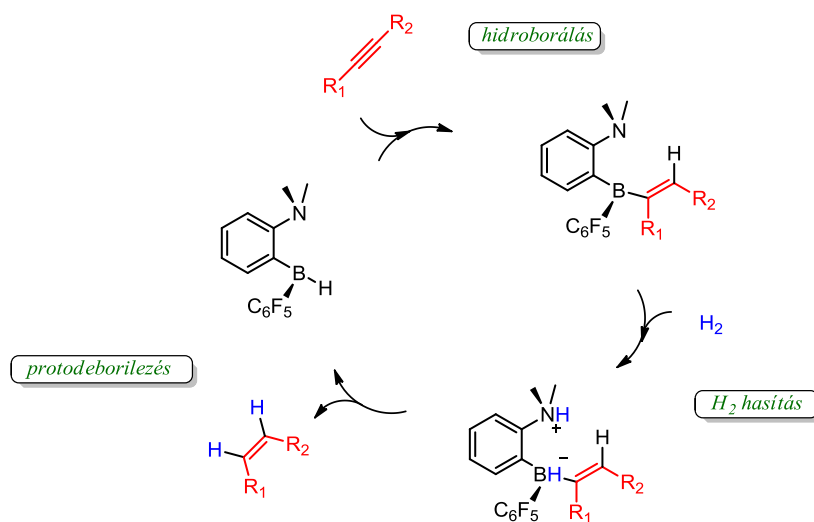
4. ábra: Benzaldehyd hidrogénezése $B(C_6Cl_2H_3)(C_6F_4H)_2$ borán katalizátorral (hidrid-transzfer lépés).

3. Intramolekuláris amino-boránok reaktivitása [6-9]

a) Alkinek katalitikus hidrogénezése [6]

Egy korábbi elméleti munkánkra⁵ alapozva a Helsinki Egyetemen egy új *orto*-fenilén csoporttal összekapcsolt intramolekuláris FLP-t állítottak elő, melynek katalitikus alkalmazásával első alkalommal sikerült alkineket FLP katalizátorral hidrogénezni. A reakció nagy szelektivitással *cisz*-alkéneket eredményez. A téma kapcsán együttműködés indult a két kutatócsoport között, melynek keretében kvantumkémiai számítások segítségével feltártuk a katalitikus ciklus főbb elemi lépéseit. Megállapítható, hogy az azonosított lépések közül a terméket elimináló protodeborilezés határozza meg a reakciósebességet (5. ábra). A feltárt mechanizmus alapján az eljárás elvileg olefinek hidrogénezésére is alkalmas lehet, de ahhoz a katalizátor szerkezetének további módosítására van szükség.

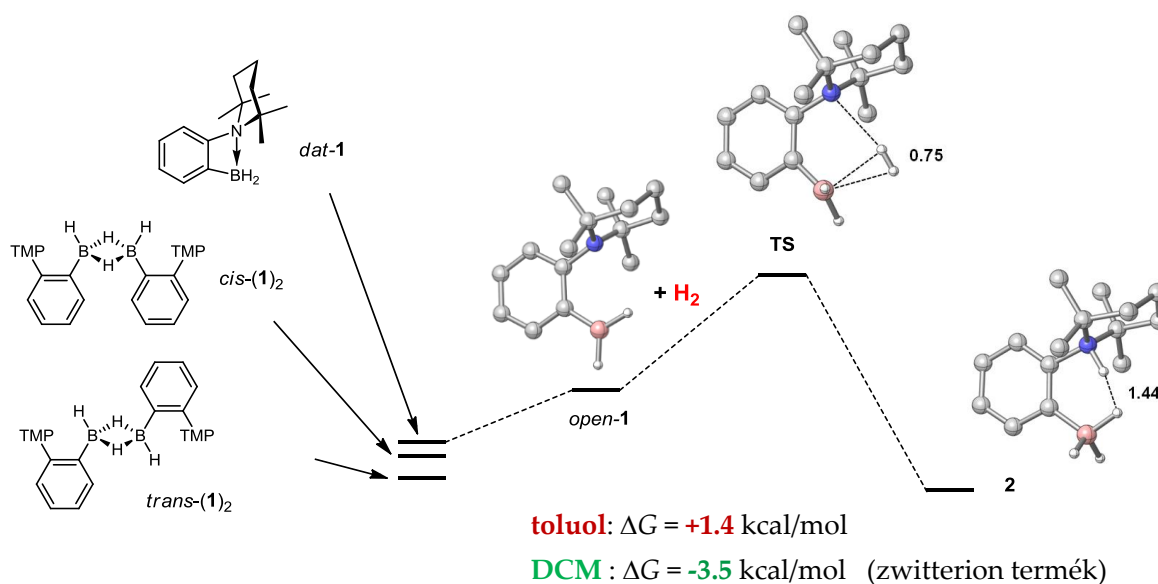
⁵ Rokob, T. A.; Hamza, A.; Pápai, I. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10701.



5. ábra: Alkinek katalitikus hidrogénezésének mechanizmusa.

b) Boril csoport egyszerűsítése amino-borán párokban [7]

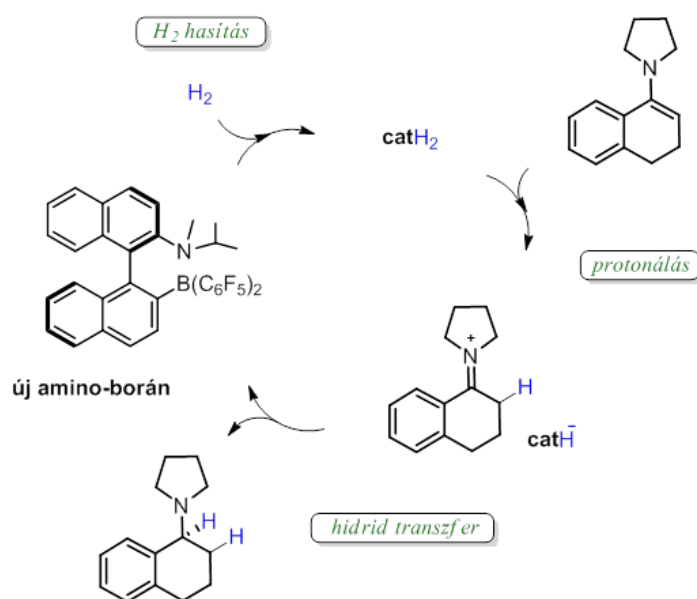
Ugyanezen magyar-finn együttműködés keretében olyan intramolekuláris FLP-k tervezését és kivitelezését tűztük ki célul, melyekben a savas centrumhoz kapcsolt C₆F₅ csoportok helyett egyszerű atomi szubsztituensek szerepelnek. A módosítások alapvető motivációja a korábban észlelt katalitikus mellékreakciók kiküszöbölése, illetve az előállítás költségeinek mérséklése volt. Előzetes számításaink azt jelezték, hogy az *orto*-fenilén vázas amino-boránokban az egyszerű BH₂ boril csoport beépítésével a H₂ hasítás mind termodinamikailag, mind pedig kinetikailag elérhetővé válik, feltéve, hogy poláros oldószert használunk (6. ábra). Mindezt a Helsinki Egyetemen kísérletekkel is sikerült alátámasztani. A hidrogénaktiválásra észlelt dinamikus egyensúly lehetővé tette, hogy kinetikai mérésekből aktiválási paramétereket származtassunk, melyek jó egyezést mutattak a számítások eredményeivel.



6. ábra: A TMP-C₆H₄-BH₂ amino-borán lehetséges formái és reakciója hidrogénnel.

c) *Aszimmetrikus hidrogénezés [7]*

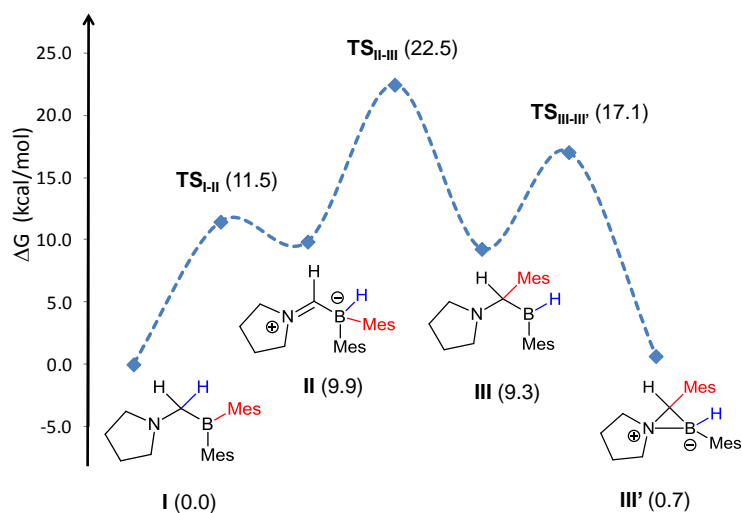
Az FLP-típusú hidrogénaktiválás egyik legizgalmasabb alkalmazási területe az aszimmetrikus hidrogénezés. Timo Repo csoportjában sikerült egy olyan új királis amino-borán katalizátort előállítani, mely rendkívül nagy sztereoselektivitást mutatott énaminok hidrogénezésében (első alkalommal sikerült 95%-nál nagyobb enantiomerfelesleget elérni FLP katalizátorral). Az enantioszelektív hidrogénezés mechanizmusát DFT számítások segítségével tanulmányoztuk (7. ábra), és részletesen elemeztük a sztereoselektivitást meghatározó hidrid-transzfer lépésben fellépő kölcsönhatásokat. Megállapítottuk, hogy a sztereoselektivitás értelmezéséhez a sztérikus tasztítás mellett a diszperziós kölcsönhatások stabilizációs hatását is figyelembe kell venni.



7. ábra: Énaminok aszimmetrikus hidrogénezése binaftil vázas amino-boránnal: a katalitikus ciklus lépései.

d) *Zsúfolt amino-boránok diotróp átrendeződése [8]*

Intézetünkben Soós Tibor vezetésével metilén csoporttal összekapcsolt intramolekuláris amino-boránok egy sorozatát állították elő. Ezek közül a fenil és toлил csoportokat tartalmazó amino-boránok datív B-N kötések kialakításával stabilizálódnak, és emiatt nem alkalmasak hidrogénaktiválásra. Meztily csoportok beépítésével a sztérikus zsúfoltság növelhető, ekkor azonban diotróp átrendeződés figyelhető meg, melynek mechanizmusát elméleti úton tanulmányoztuk (8. ábra). A számítások alapján elmondható, hogy az átrendeződés többlépéses folyamat, melynek gátját alapvetően a meztily csoport B → C vándorlása határozza meg. Ez a belső átrendeződés a frusztráció megszűnésének egyik formája, mellyel mindig számolni kell geminális FLP-k tervezésekor.

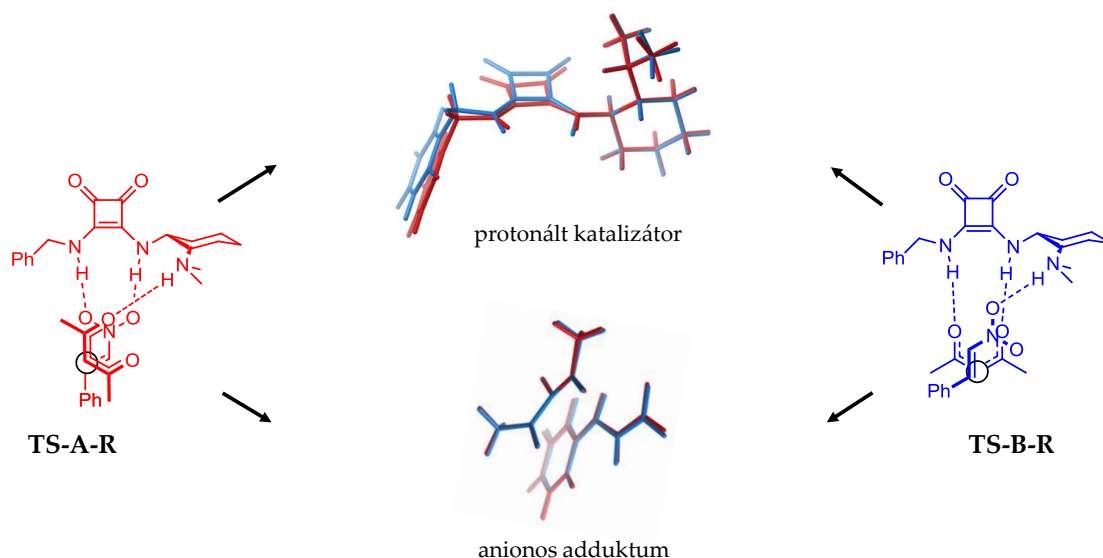


8. ábra: Geminális amino-boránok diatróp átrendeződésének mechanizmusa: számolt szabadentalpia profil.

4. Sav-bázis kooperativitás más reakciókban [10-12]

a) Bifunkciós négyzetsavamid katalizátorok működése [10]

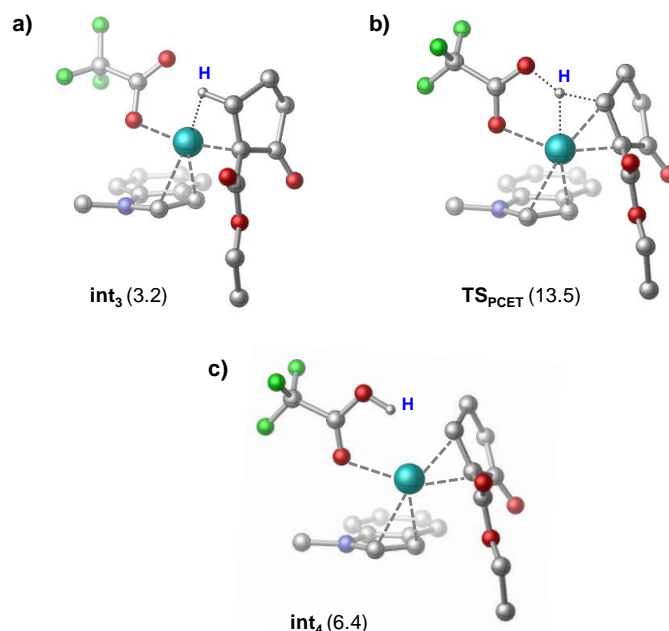
A négyzetsavamid alapú bifunkciós katalizátorok működését Michael-addíciós reakciókban vizsgáltuk, melyekben a sav-bázis kooperativitás három különböző úton is megvalósulhat. DFT számításaink szerint ezek közül az a mechanizmus tekinthető a legvalószínűbbnek, melynek során az elektrofil ágenszt (nitrosztírolt) a katalizátor protonált amin egysége aktiválja. Az azonosított átmeneti állapotok arra utalnak, hogy a fő termékizomer kizárólag ezen az úton keletkezik. Kiderült továbbá az is, hogy az alternatív reakcióutakra optimált átmeneti állapotok egyes egységei, nevezetesen a protonált katalizátor és a keletkező anionos adduktum, nagyfokú szerkezeti hasonlóságot mutatnak (9. ábra). A két egység legkedvezőbb relatív helyzetét (vagyis a preferált reakcióutat) a kialakult többszörös H-hidas rendszer energiája szabja meg.



9. ábra: Alternatív reakcióutak fragmens analízise.

b) Palládiumkatalizált dehidrogenatív keresztkapcsolás [11]

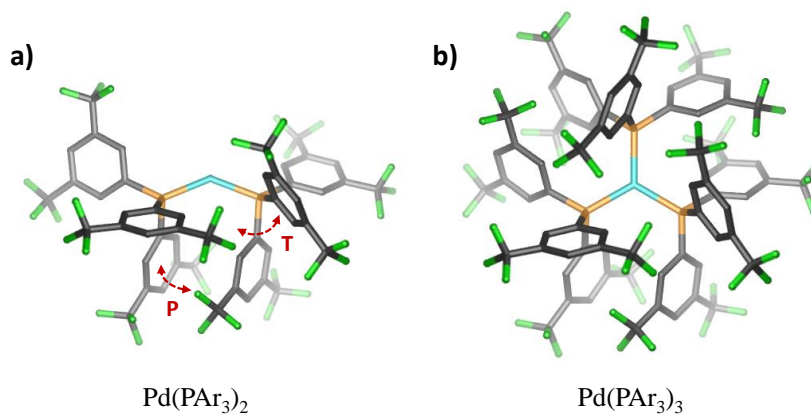
A finn Jyväskylä Egyetem kutatóival közösen palládiumkatalizált dehidrogenatív keresztkapcsolásos reakciók mechanizmusát vizsgáltuk kísérleti és elméleti módszerek alkalmazásával. Kísérleti tapasztalatok alapján feltételezhető, hogy az indol és béta-ketoészterek reakciói során először a ketoészter dehidrogéneződik, majd egy ezt követő ciklusban történik meg a C-C kapcsolás az indol és a telítetlen ketovegyület között. Számítások segítségével felderítettük a két különálló ciklus elemi lépéseit, mely alapján sikerült értelmezni azt a kísérleti megfigyelést, miszerint az indol jelenléte már az első ciklus szempontjából is rendkívül előnyös. Megállapítható, hogy a Lewis savas fémcentrum és a koordinált TFA bázis a folyamat több lépésében is kooperatív módon fejtik ki katalitikus hatásukat. Például a dehidrogénezési ciklus egy kései fázisában a TFA ligandum protont szakít le a ketoészter egyik szénatomjáról miközben (koncertikus módon) a Pd centrum egy elektrópárral gazdagodik (PCET mechanizmus, 10. ábra). Ez a kooperatív sav-bázis folyamat kinetikailag nagyon kedvezőnek bizonyult.



10. ábra: A dehidrogénezési ciklus PCET lépése (PCET: proton-coupled electron transfer). Zárójelben az azonosított szerkezetek (a TS_{PCET} átmeneti állapot és a kapcsolódó intermedierek) relatív szabadentalpiáját tüntettük fel (kcal/mol egységben).

c) Stabilizáló ligandum-ligandum kölcsönhatások [12]

Egy újonnan előállított, Suzuki C-C kapcsolásos reakciókban hatékonyan felhasználható palládium-foszfín komplex stabilitási viszonyait elméleti úton tanulmányoztuk. A számítások rávilágítottak a $CF_3 \cdots \pi(\text{aril})$ típusú kölcsönhatások stabilizáló szerepére (11. ábra), mellyel értelmezni tudtuk az új $Pd(PAr_3)_3$ komplex (Ar = 3,5- $(CF_3)_2C_6H_3$) rendkívüli stabilitását.



11. ábra: Stabilizáló $\text{CF}_3\cdots\text{aril}$ típusú ligandum-ligandum kölcsönhatások CF_3 csoportokkal ellátott $\text{Pd}(0)$ -foszfin komplexekben. A „P” és „T” jelölés parallel és T-alakú aril-aril elrendeződésre utal.

Publikációk a fenti hivatkozások sorrendjében

- [1] I. Bakó, A. Stirling, Sz. Bálint, and I. Pápai, “Association of Frustrated Phosphine–Borane Pairs in Toluene: Molecular Dynamics Simulations”, **Dalton Trans.**, 41, 9023 (2012).
- [2] T. A. Rokob, I. Bakó, A. Stirling, A. Hamza and I. Pápai, “Reactivity Models of Hydrogen Activation by Frustrated Lewis Pairs: Synergistic Electron Transfers or Polarization by Electric Field?”, **J. Am. Chem. Soc.**, 135, 4425 (2013).
- [3] T. A. Rokob and I. Pápai, “Hydrogen Activation by Frustrated Lewis Pairs: Insights from Computational Studies”, **Top. Curr. Chem.**, 332, 157 (2013).
- [4] G. Erős, K. Nagy, H. Mehdi, I. Pápai, P. Nagy, P. Király, G. Tárkányi and T. Soós, “Catalytic Hydrogenation with Frustrated Lewis Pairs: Selectivity Achieved by Size-Exclusion Design of Lewis Acids”, **Chem. Eur. J.**, 18, 574 (2012).
- [5] Á. Gyömöre, M. Bakos, T. Földes, I. Pápai, A. Domján and T. Soós, “Moisture Tolerant Frustrated Lewis Pair Catalyst for Hydrogenation of Aldehydes and Ketones”, **ACS Catal.**, 5, 5366 (2015).
- [6] K. Chernichenko, Á. Madarász, I. Pápai, M. Nieger, M. Leskelä and T. Repo, “A Frustrated-Lewis-Pair Approach to Catalytic Reduction of Alkynes to *cis*-Alkenes”, **Nature Chem.**, 5, 718 (2013).
- [7] K. Chernichenko, B. Kótai, I. Pápai, V. Zhivonitko, M. Nieger, M. Leskelä and T. Repo, “Intramolecular Frustrated Lewis Pair with the Smallest Boryl Site: Reversible H_2 Addition and Kinetic Analysis”, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 54, 1749 (2015).
- [8] M. Lindqvist, K. Borre, K. Axenov, B. Kótai, M. Nieger, M. Leskelä, I. Pápai and T. Repo, “Chiral Molecular Tweezers: Synthesis and Reactivity in Asymmetric Hydrogenation”, **J. Am. Chem. Soc.**, 137, 4038 (2015).
- [9] É. Dorkó, E. Varga, T. Gáti, T. Holczbauer, I. Pápai, H. Mehdi. and T. Soós, “Steric Control of Geminal Lewis Pair Behaviour: Frustration Induced Dyotropic Rearrangement”, **SYNLETT**, 25, 1525 (2014).

- [10] B. Kótai, G. Kardos, A. Hamza, V. Farkas, I. Pápai and T. Soós, "On the Mechanism of Bifunctional Squaramide-Catalyzed Organocatalytic Michael Addition: A Protonated Catalyst as an Oxyanion Hole", **Chem. Eur. J.**, 20, 5631 (2014).
- [11] M. V. Leskinen, Á. Madarász, K.-T. Yip, A. Vuorinen, I. Pápai, A. J. Neuvonen and P. M. Pihko, "Cross-Dehydrogenative Couplings between Indoles and β -Keto Esters: Ligand-Assisted Ligand Tautomerization and Dehydrogenation via a Proton-Assisted Electron Transfer to Pd(II)", **J. Am. Chem. Soc.**, 136, 6453 (2014).
- [12] A. Jakab, Z. Dalicsek, T. Holczbauer, A. Hamza, I. Pápai, Z. Finta, G. Timári, T. Soós, "Superstable Palladium(0) Complex as an Air- and Thermostable Catalyst for Suzuki Coupling Reactions", **Eur. J. Org. Chem.**, 60 (2015).