



**TDK dolgozat**

**A Breslow-intermedier nyomában**

**Írta:**

**Elek Gábor Zoltán**

**Témavezető:**

**Kelemen Zsolt**

**tudományos segédmunkatárs**

**Konzulens:**

**Dr. Nyulászi László**

**egyetemi tanár**

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

**Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék**

**2015**

## Tartalomjegyzék

1.Jelölések jegyzéke .....	3
2.Irodalmi áttekintés .....	4
2.1.A karbének szerkezeti jellemzése.....	4
2.2. A karbének prekursorai: Az ionos folyadékok .....	7
2.3. A karbének organokatalitikus aktivitása .....	8
2.4. Célkitűzések .....	12
3.Eredmények és értékelésük .....	13
4.Alkalmazott DFT módszerek és kísérletek részletes leírása .....	27
4.1. Alkalmazott számítási kémiai módszerek.....	27
4.2. Felhasznált anyagok, analitikai módszerek, készülékek és eszközök.....	27
4.3. Az oldószeres benzoin kondenzáció kivitelezése karbénékkel .....	27
4.4. Az oldószermentes benzoin kondenzáció kivitelezése karbénékkel.....	28
4.5. A végrehajtott kísérletek analitikai háttere .....	28
5.Összefoglalás .....	30
6.Köszönetnyilvánítás .....	31
7.Irodalomjegyzék .....	32

## 1. Jelölések jegyzéke

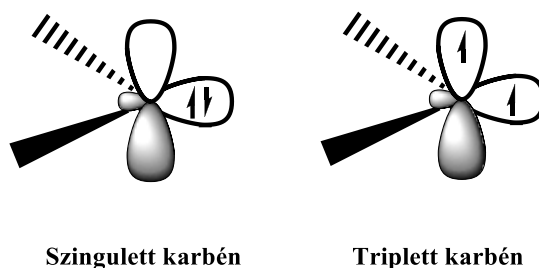
Ad:	adamantil-csoport
CAAC:	gyűrűs(alkil)(amino)karbének ( <u>C</u> yclic( <u>A</u> lky)( <u>A</u> mino) <u>C</u> arbenes)
DBU:	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én
Dipp:	2,6-diizopropilfenil-csoport
DMF:	dimetil-formamid
DMSO:	dimetil-szulfoxid
EMIM-OAc:	1-etil-3-metilimidazólium-acetát
HHIM-OAc:	1,3-dihexilimidazólium-acetát
HOMO:	legmagasabban betöltött molekulapálya ( <u>H</u> ighest <u>O</u> ccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital)
i-Pr:	izopropil-csoport
LUMO:	legalacsonyabban betöltött molekulapálya ( <u>L</u> owest <u>U</u> noccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital)
MMIM-OAc:	1,3-dimetilimidazólium-acetát
NHC:	nitrogénheterociklusos karbén
OMs:	mezilát
PA:	protonaffinitás
PCM:	Polarizálható kontinuum modell ( <u>P</u> olarizable <u>C</u> ontinuum <u>M</u> odel)
pK <sub>a</sub> :	savi disszociációs állandó negatív logaritmus
Pr:	propil-csoport
RT:	szobahőmérséklet
t-Bu:	<i>terc</i> -butil-csoport
TEA:	triethyl-amin
TMA:	trimetil-amin
TS:	átmeneti állapot ( <u>T</u> ransition <u>S</u> tate)
VRK:	vékonyréteg-kromatográfia

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. A karbének szerkezeti jellemzése

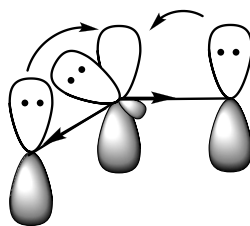
A karbének két vegyértékű szénatomot tartalmazó, hipovalens vegyületek,<sup>1</sup> melyek különleges szerkezeti jellemzőiknek köszönhetően katalitikus aktivitással rendelkeznek mind szabad formában,<sup>2</sup> mind pedig fémkomplexek ligandumaiként.<sup>3</sup>

Alapállapotuk alapján kétféle – szingulett és triplett – multiplicitású karbén különböztethető meg egymástól<sup>4</sup> (**1. ábra**). A triplett karbének kettősgyökre jellemző tulajdonságaik miatt dimerizálnak, ezáltal stabil karbének előállításának egyik lehetséges módja a szingulett állapot stabilizálása, amit a HOMO-LUMO energiakülönbség megnövelésével érhetünk el.



**1. ábra:** A két eltérő alapállapotú karbén szerkezete

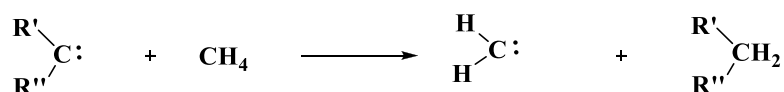
A szingulett karbének stabilizáló szubsztituensek ( $\pi$ -elektronküldő ún. push, vagy  $\pi$ -elektron szívó ún. pull csoportok) alapján három csoportba sorolhatóak, melyek közül széleskörű felhasználásának köszönhetően a legjelentősebbek a push-push karbének (**2. ábra**), melyekben a divalens centrumhoz kapcsolódó két  $\pi$ -elektronküldő helyettesítő a karbén üres  $p$  pályájára elektront donál, így megnövelve a LUMO energiaszintjét. Ezt kiegészítheti az adott szubsztituens  $\sigma$ -elektronvonzó karaktere, amely a HOMO energiaszintjét csökkenti, ezáltal még nagyobb különbséget okozva a HOMO és LUMO szintek közt (**2. ábra**).<sup>5</sup> Pniktogén helyettesítőt tartalmazó karbénéknél elektrondonálás abban az esetben valósulhat meg a leghatékonyabban, amennyiben a szubsztituens síkszerkezetű, aminek a kialakulása amino-csoport esetén ~5-7 kcal/mol, foszfino-csoport esetén ~35 kcal/mol energiabefektetéssel jár.<sup>6,7</sup> Miután mind a foszfino, mind az amino karbén síkszerkezetű, kijelenthető, hogy a planáris szerkezet kialakításához szükséges energiabefektetést felülmúlja az elektrondonalásból származó energianyereség.<sup>8</sup> A fentiekén túl további stabilizációt jelent, ha a karbén centrumot aromás gyűrűbe építjük be.<sup>9</sup>



**2. ábra:** A „push-push” karbének szerkezeti felépítése

Az imént tárgyalt elektronikus tényezőkön túl, szterikus hatások is szerepet játszhatnak egy karbén stabilitásában, amely az esetleges dimerizációt akadályozza meg, például adamantil-, vagy mezitil-csoport jelenléte esetén.

A karbének stabilitása a szingulett és triplett állapot energiakülönbségéből becsülhető, nagyobb különbség nagyobb stabilitást eredményez.<sup>10</sup> Hasonló eredményeket szolgáltatnak az izodezmikus reakciók is, melyekben a stabilitást egy referenciamolekulához (jelen esetben a szingulett metilénhez) hasonlítják (3. ábra).<sup>11</sup> Az izodezmikus reakciók olyan, gyakran hipotetikus reakciók, melyekben a reakcióegyenlet termék- és reaktáns oldalán a résztvevő elemek közötti kötések száma megegyezik, így a reakció energiájának nagyságából következtetéseket lehet levonni.



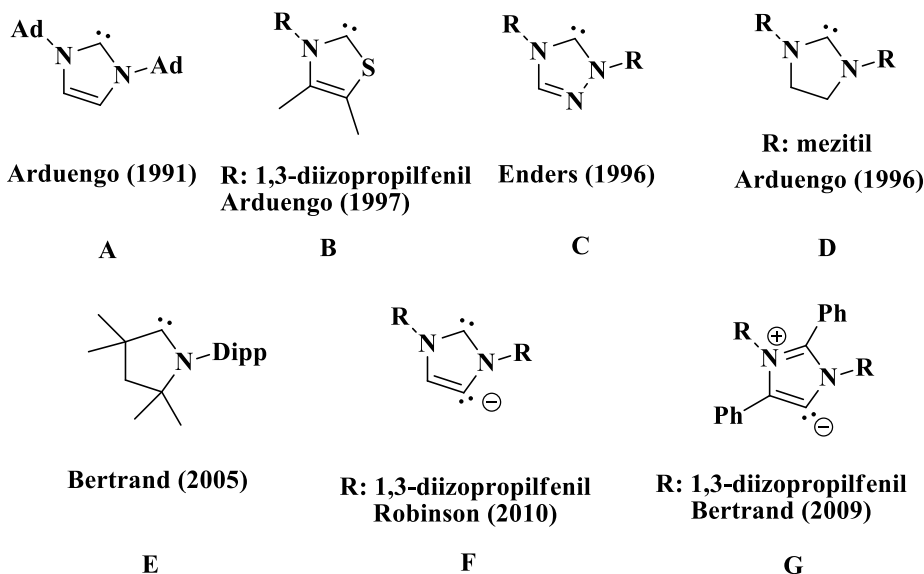
**3. ábra:** A karbének stabilitásának becslésére szolgáló izodezmikus reakció

A fentiek ismeretében nem meglepő, hogy egy első stabil „push-push” karbén, az 1,3-diadamantilimidazol-2-ilidén<sup>12</sup> (**A**), melyet 1991-ben Arduengo és csoportja állított elő. Meglepő módon, magas hőmérsékleten (240°C-on) bomlás nélkül megolvasztható, átkristályosítással tisztítható és évekig megőrzi stabilitását inert körülmények között. Kiemelkedő stabilitását mind a szingulett-triplett felhasadási értéke (>70 kcal/mol MP2/6-311+G\* elméleti szinten),<sup>13</sup> továbbá a fentebb tárgyalt izodezmikus reakció energiaértéke (109,0 kcal/mol) is alátámasztja (MP2/6-311+G\*).

Imidazol alapú karbének robusztusságát bizonyítja, hogy erős bázis jelenlétében további deprotonálás valósítható meg alacsony hőmérsékleten, ezáltal anionos dikarbéneket eredményezve (**F**), melyek szelektíven reagálnak szén-dioxiddal, vagy szilánnal a 4-es pozícióban, emiatt képesek helyettesített NHC-ek szintézisére.<sup>14</sup>

Ugyanakkor az imidazol-2-ilidének szintézisekor kis térkitöltésű szubsztituensek esetén is stabil szerkezet áll elő, az Arduengo-karbénnel izoelektronos karbéneket is sikerült szintetizálni

(4. ábra), így például tiazol-2-ilidén (B), triazol-2-ilidén (C), melyek stabilitásukban az aromásság szintén nagy szerepet játszik.



#### 4. ábra: Előállított karbének

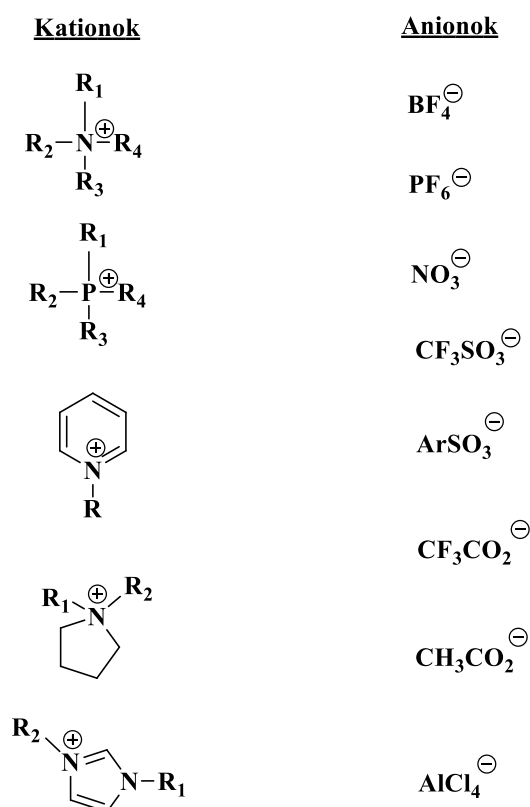
Nem feltétlenül kell aromásnak lennie egy stabil karbénnek, sikeresnek bizonyult (D) telített NHC előállítás is.

A stabilizáló hatások további csökkentésével is előállíthatóak bizonyult számos karbén, amit az úgynevezett gyűrűs(alkil)(amino)karbének (angol elnevezésükből rövidítve: CAAC), előállítás is bizonyít. Ezen vegyületekben összesen egyetlen stabilizáló  $\pi$ -donor heteroatom található (E) a telített gyűrűben.<sup>15</sup> Komplexképzésben mutatott hajlandóságuk a  $\sigma$ -donációnak köszönhető.

Ugyancsak csökkentett stabilitással rendelkeznek az abnormális NHC-ek, melyeknél a karbén divalens szénatomja nem az azol gyűrű két heteroatomja közötti 2-es pozícióban található, hanem a 4-es, illetve 5-ös pozícióban.<sup>16</sup> A nagymértékű bázicitás, továbbá erős  $\sigma$ -donor tulajdonság következtében hasonló sajátságokkal rendelkeznek, mint a CAAC vegyületek. A 2-es és a 4-es (illetve 5-ös) pozícióban lévő hidrogének  $pK_a$  értéke közt 9 nagyságrend<sup>17</sup> különbség van, ezért ezek a karbének akkor állíthatóak elő szabad formában, ha a 2-es helyzet gátolt, egyébként a 20 kcal/mollal<sup>18</sup> stabilabb 2-es helyzetű karbéné izomerizálnak át. Napjainkig egyetlen abnormális karbént állítottak elő szabad formában (4. ábra: G).

## 2.2. A karbének prekursorai: az ionos folyadékok

A karbének előállítása legtöbbször sóiból deprotonálás útján történik, így ezeknek a vegyületeknek a kémiája kötődik a karbének kémiájához is. Számos azólium sónak (akárcsak foszfónium és ammónium sónak) alacsony az olvadáspontja (100 °C alatti), így ionos folyadékoknak (IL-ok) is nevezzük őket (**5. ábra**).



**5. ábra:** Leggyakrabban előforduló ionok

Az azólium sók külső bázis hozzáadása után a keletkező karbéneknek köszönhetően organokatalitikus aktivitással rendelkeznek, ami alapján felmerül a kérdés, hogyha az anion bázicitását megnöveljük, szükséges-e a külső bázis jelenléte a karbének keletkezéséhez. Ennek megfelelően kutatócsoportunk DFT számítások segítségével megjósolta, továbbá spektroszkópiás módszerekkel alátámasztotta a karbének jelenlétét EMIM-OAc ionos folyadék gőzeiben.<sup>19</sup>

Amíg gázfázisban jelenlévő karbének jelenlétét sikerült igazolni, addig folyadékfázisban nincs erre spektroszkópiai bizonyíték,<sup>20</sup> amit molekuladinamikai számítások is alátámasztanak,<sup>19</sup> ami viszont nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy nagyon kis koncentrációban – ami elégséges az organokatalízishez – keletkezzenek karbének. Kutatócsoportunk megmutatta, hogy az EMIM-OAc nemcsak a karbének egyik legegyszerűbb

organokatalitikus reakcióját a benzoin kondenzációt, hanem más reakciókat is katalizál, köszönhetően a jelenlévő karbéneknek.

A terület jelentőségét jól mutatja, hogy kutatócsoportunk korábbi eredményeit felhasználva javaslatot tettek az EMIM-OAc használatára biomassza újrahasznosítás során is.<sup>21</sup>

### 2.3. A karbének organokatalitikus aktivitása

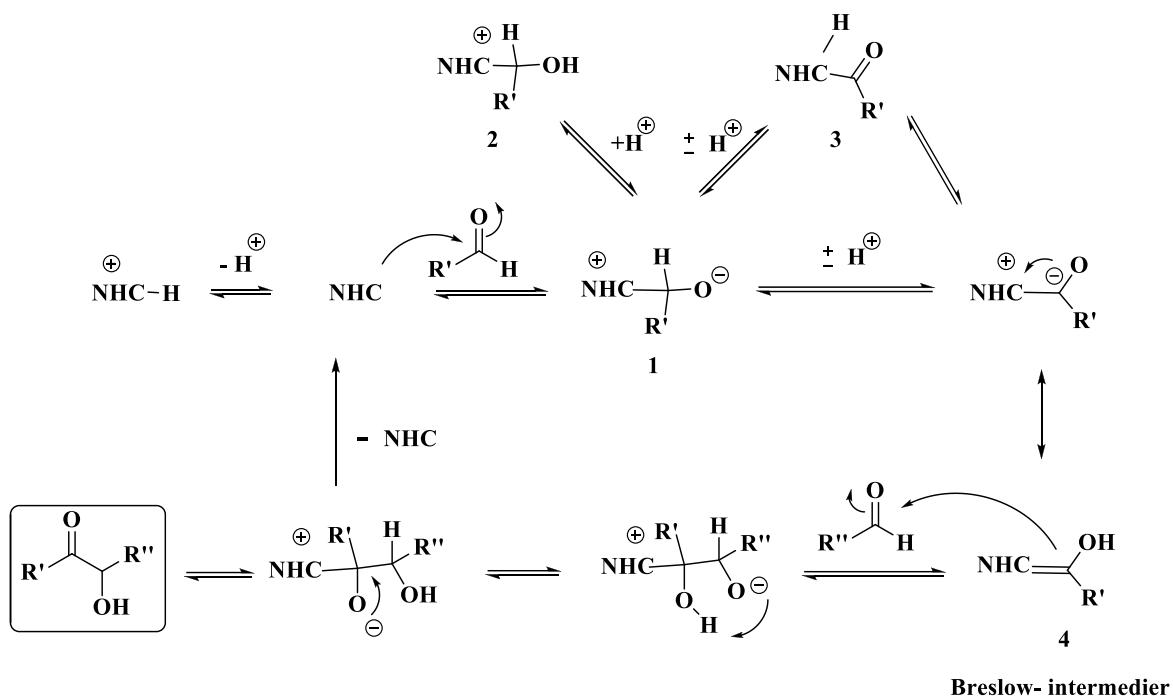
A nukleofil sajátosságú karbén-átmeneti fém komplexek ipari jelentőséggel is rendelkeznek, (pl.: Grubbs II katalizátor),<sup>22</sup> azonban e reakciókban a karbének a ligandum szerepét töltik be, nem vesznek közvetlenül részt az átalakításokban. Ezzel szemben a szabad karbének önmagukban is képesek bizonyos kémiai reakciókat katalizálni, azaz organokatalizátorként viselkednek.

Kiemelt jelentőséggel bírnak azon reakciók, melyekben inverz reakciókészség (Umpolung) történik meg.<sup>23</sup> Amennyiben egy eredetileg elektrofil szénatom elektrofil ágenssel való reagáltatása a cél, a szénatom polaritásának megváltoztatását kell elérni, azaz inverz reakciókészséget kell előidézni.

Az organokatalízis során a karbén előállítása általában a megfelelő azólium sóból *in situ* deprotonálással történik,<sup>24</sup> ami miatt egy jó karbén katalizátornak nem csak nagy stabilitással, de lehetőség szerint kisebb protonaffinitással kell rendelkeznie.<sup>25</sup> Kutatócsoportunk korábban vizsgálta a különböző karbének protonaffinitását és megállapította, hogy NHC-k esetében pniktogén elemek kalkogénekké történő cseréje csökkenti a protonaffinitást a két forma között.<sup>26</sup>

A legegyszerűbb karbének katalizálta reakció a benzoin kondenzáció, melynek első lépésében a karbén nukleofil támadást intéz az aldehid parciálisan pozitív szénatomjára, ezáltal képződik egy úgynevezett kezdeti addukt (**6. ábra: 1**), mely kialakulását egy protontranszfer követi, aminek következtében létrejön a kulcsintermedier, az ún. Breslow-intermedier<sup>27</sup> (**4**). Az intermedierben az eredetileg  $\delta^+$  szénatom  $\delta^-$ -vá vált, ezt követően egy újabb elektrofilrel tovább reagálhat. A reakció mechanizmusát a (**6. ábra**) illusztrálja.

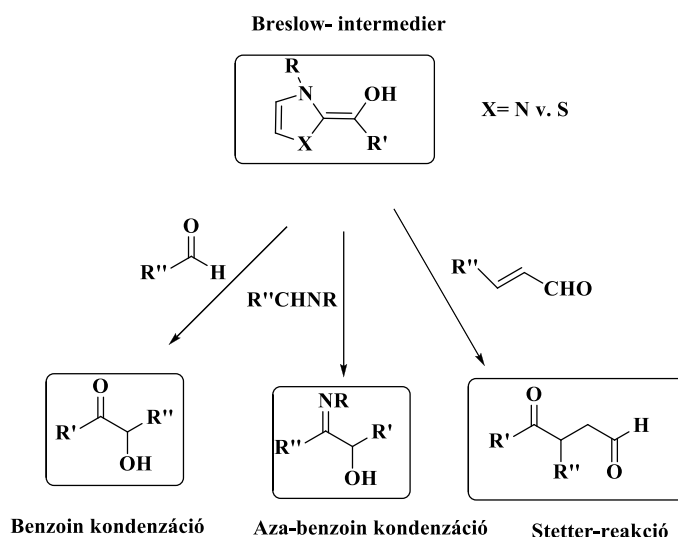




**6. ábra:** A benzoin kondenzáció Breslow szerinti mechanizmusa

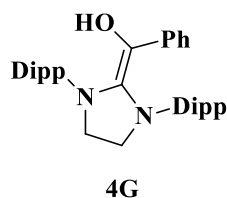
Fontos kiemelni, hogy amíg a klasszikus cianid ionok katalizálta folyamatban<sup>28</sup> csupán aromás aldehidek kapcsolhatóak, karbén katalizátort használva alifás aldehidekkel is megvalósítható a folyamat így tetszőleges  $\alpha$ -hidroxiketonok állíthatók elő.

A Breslow-intermediér nemcsak a benzoin kondenzáció kulcsintermediere, számos más organokatalízis (7. ábra) is ezen köztiterméken keresztül játszódik le (Stetter-reakcióban,<sup>29</sup> aza-benzoin kondenzációban<sup>30</sup>).



**7. ábra:** Inverz reakciókészségen alapuló reakciótípusok

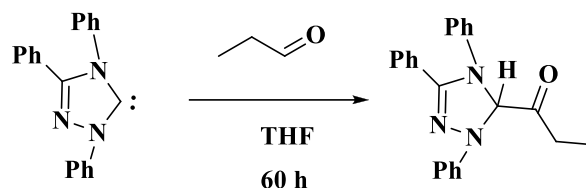
Noha Breslow a róla később elnevezett intermedier létezésére több mint 50 éve javaslatot tett, mindezidáig nem sikerült egyértelműen kimutatni létezését,<sup>31</sup> csupán az imidazolidin gyűrűt tartalmazó telített analogonját,<sup>32</sup> bár nagyszámú kísérleti és elméleti munka irányult a Breslow-intermedier (4) létjogosultságának igazolására.<sup>32-36</sup> A Breslow-intermedier nitrogéntartalmú analogonját (aza-Breslow intermedier),<sup>33</sup> mely kisebb reaktivitással rendelkezik, összhangban nagyobb stabilitásával, így például aldehidekkel nem reagál. Az aza-származék mellett a **G** származtatott **4-et** - (**8. ábra**) is sikerült előállítani.<sup>32</sup> A tiazólium sóval végrehajtva, a reakció első lépésében kialakult kezdeti addukt (**6. ábra: 1**) O-protonált formáját (**6. ábra: 2**) néhány kutatócsoportnak sikerült kimutatni protikus környezetben, <sup>1</sup>H NMR spektroszkópia segítségével.<sup>34,35,36</sup> Rogers és munkatársai EMIM-OAc ionos folyadékot használva szintén észlelték **2** (NHC: imidazol-2-ilidén képződését, de benzoin kondenzációt nem tapasztaltak szobahőmérsékleten.<sup>37</sup>



**8. ábra:** Berkessel és csoportja által előállított vegyület

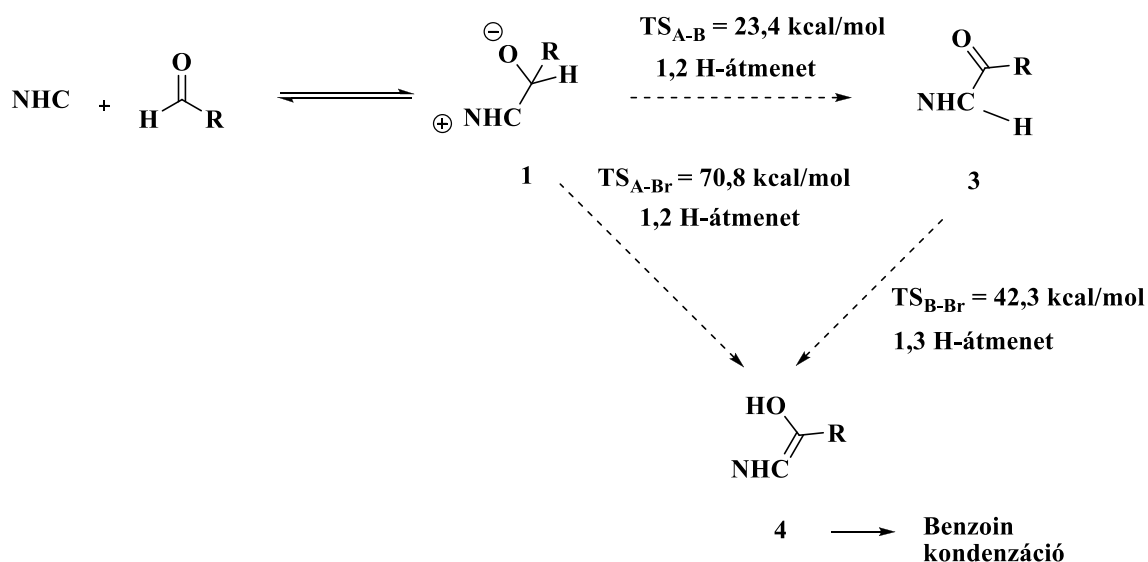
Berkessel és csoportja a várt Breslow-intermedier helyett annak oxotautomerjét (**3**) állította elő szabad karbén és benzaldehid reakciójából tetrahydrofuran oldószerben, (**9. ábra**) mely sűrűségfüggvény-elméleten alapuló (DFT) számítások eredményeképpen is stabilabbnak

adódott, mint az analóg Breslow-intermedier.<sup>38</sup> Ennek következtében nevezték el a stabil köztiterméket „pihenőállapotnak” (resting state).



**9. ábra:** A Berkessel által izolált vegyület

Összefoglalva megállapítható, hogy amíg a protikus oldószer, illetve a protonban gazdag közeg (pl: ionos folyadékok használata, *in situ* deprotonálás alkalmazása) a katalitikusan inaktív protonált addukt (**6. ábra: 1**) képződését eredményezi, addig a bázikus közegben a szintén katalitikus aktivitással nem rendelkező „pihenőállapot” (**3**) a kedvezményezettebb.<sup>39</sup> Kutatócsoportunk korábban megállapította, hogy aprotikus híg oldatokban, ahol csupán monomolekuláris átalakulást feltételezhetünk, a Breslow-intermedier kialakulása kinetikailag gátolt (**10. ábra**), miután a monomolekuláris átmenet gátjára magas érték (R: Me csoport esetén 70,8 kcal/mol B3LYP/6-311+G\*\* szinten) adódott. Ezt többek közt alátámasztják gázfázisú mérések is, ahol szintén megállapították, hogy a Breslow-intermedier nem tud kialakulni a gátolt protonátmenet miatt.<sup>40</sup>



**10. ábra:** A kezdeti addukt átalakulási lehetőségei

Noha aprotikus környezetben magyarázatot szolgáltat a katalitikus inaktivitásnak a monomolekuláris átalakulás magas gátja, azonban bizonyos esetekben protikus környezetben

(ahol protonálódás/deprotonálódás útján könnyen egymásba alakulhatnak a különböző adduktok) sem történt benzoin kondenzáció, aminek okát mindezidáig nem vizsgálták.

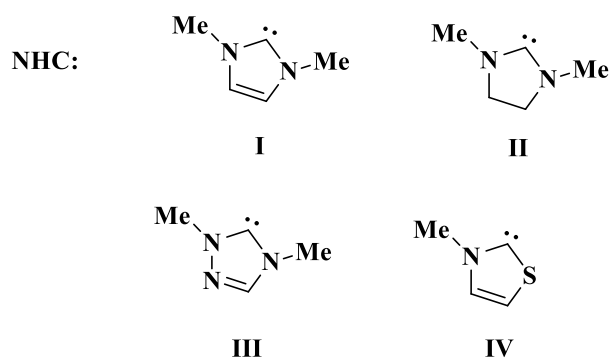
#### **2.4. Célkitűzések**

A organokatalitikus reakciók Breslow-intermedier kialakulása utáni lépéseivel korábban több kutatócsoport is részletesen foglalkozott,<sup>25,41,42</sup> azonban a Breslow-intermedier kialakulását a különböző karbón-aldehid adduktokból mindezidáig csak töredékesen vizsgálták.<sup>40</sup> Munkám során célul tűztem ki a benzoin kondenzáció első lépéseiben keletkező karbón-aldehid-adduktok (**1-4**) keletkezésének mélyebb megértését. DFT számításokkal vizsgálom a különböző adduktok egymáshoz viszonyított stabilitását és egymásba alakulásuknak lehetőségét, illetve az elméleti úton megjósolt eredményeket kísérletekkel is alá kívánom támasztani.

### 3. Eredmények és értékelésük

A benzoin kondenzáció mechanizmusában a Breslow-intermedier kialakulását követő lépéseket részben kutatócsoportunk<sup>25,41,42</sup>, részben más csoportok már részletesen vizsgálták,<sup>43</sup> így a kulcsintermedier képződését megelőző lépéseket helyeztem munkám középpontjába.

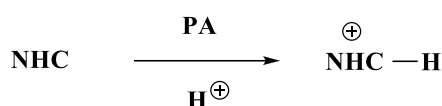
Munkám során négy különböző karbén vizsgáltam (**11. ábra**), az imidazol-2-ilidént (**I**), gyakori alkalmazása és nagymértékű stabilitása miatt, az imidazolidin-2-ilidént (**II**), annak összehasonlítására, hogy az aromásság milyen mértékben változtatja meg a vizsgált rendszerek tulajdonságait, továbbá az organokatalitikus átalakítások során leggyakrabban alkalmazott triazol-5-ilidént (**III**) és a tiazol-2-ilidént (**IV**). A könnyebb modellezés érdekében mind a négy karbén esetében metil szubsztituenst alkalmaztam a N-eken (**11. ábra**).



**11. ábra:** A vizsgált NHC-ek

Az organokatalízis első lépése a karbén generálása, ami általában *in situ* deprotonálással történik, ezért a karbének protonaffinitásának vizsgálata elengedhetetlen (**12. ábra**). Noha kutatócsoportunk ezt a lépést is korábban már többször vizsgálta,<sup>25,26</sup> azonban az eredmények jobb összehasonlíthatósága miatt e számításokat újra elvégeztem (M06-2X/6-311+G\*\* számítási szinten) (**1. táblázat**), a jelen eredmények jól egyeztek a korábban tapasztaltakkal. A gázfázisú számítások alapján a legnagyobb protonaffinitással rendelkező karbének a két nitrogént tartalmazó **I** és annak telített analógja **II**, a különbség nem számottevő közöttük (0,8 kcal/mol M06-2X/6-311+G\*\* számítási szinten), tehát az aromásság csupán kismértékben csökkenti a protonaffinitás értéket. **III** és **IV** az előbb tárgyalt karbénekhez képest kisebb protonaffinitással rendelkeznek, tehát könnyebben deprotonálódnak, ami jó összhangban van organokatalitikus reakciókban történő gyakoribb alkalmazásukkal is.<sup>32-36,41,44,45,46</sup> A gázfázisú számítások nem minden esetben nyújtanak megfelelő eredményt oldatokban lezajló reakcióra, ezért az oldószer hatását PCM modell segítségével kívántam vizsgálni. Az oldószer

kiválasztásánál törekedtem, hogy olyan oldószerek szerepeljenek vizsgálataim középpontjában, melyek minél szélesebb permittivitás tartományt fednek le, valamint az alkalmazott oldószerek deuterált formái viszonylag olcsók és könnyen hozzáférhetőek legyenek a későbbi NMR mérésekhez. Ezeknek a feltételeknek a figyelembe vételével 4 oldószert választottam ki, a benzolt ( $\epsilon_{\text{Benzol}} = 2,27 \text{ F/m}$ ), a kloroformot ( $\epsilon_{\text{Kloroform}} = 4,71 \text{ F/m}$ ), DMSO-t ( $\epsilon_{\text{DMSO}} = 46,83 \text{ F/m}$ ) és a vizet ( $\epsilon_{\text{Víz}} = 78,36 \text{ F/m}$ ).



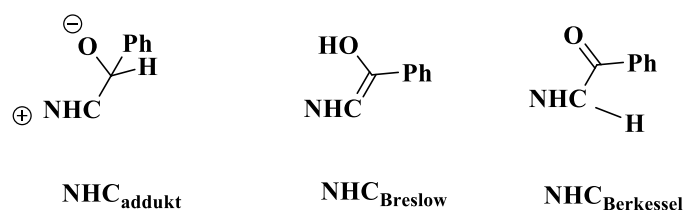
**12. ábra:** Karbének protonaffinitása

Karbén	PA - Gázfázis [kcal/mol]	PA - Benzol [kcal/mol]	PA - Kloroform [kcal/mol]	PA – DMSO [kcal/mol]	PA - Víz [kcal/mol]
<b>I</b>	264,2	288,9	298,3	305,8	306,1
<b>II</b>	265,0	289,8	299,3	306,8	307,1
<b>III</b>	252,0	278,0	288,5	297	297,3
<b>IV</b>	253,2	279,7	289,8	298	298,4

**1. táblázat:** A karbének protonaffinitásának változása az oldószerek permittivitásának növekedésével (M06-2X/6-311+G\*\* szinten)

Látható, hogy a polaritás növekedésével a karbén protonaffinitása is növekszik, köszönhetően, hogy az ionos forma jobban stabilizálódik polárisabb közegben. Ezen szempont alapján apoláris oldószerben a legcélszerűbb végrehajtani az organokatalitikus reakciókat, hiszen ezekben könnyebb deprotonálni az azólium sókat.

A deprotonálást követően a kialakuló NHC aldehiddel reagálva egy úgynevezett kezdeti adduktot alakít ki, melynek a bevezetőben ismertetett izomerjei is ismertek (**13. ábra:**  $\text{NHC}_{\text{addukt}}$ ,  $\text{NHC}_{\text{Breslow}}$ ,  $\text{NHC}_{\text{Berkessel}}$ ), azonban ezek közül egyedül a Breslow-intermedier ( $\text{NHC}_{\text{Breslow}}$ ) rendelkezik katalitikus aktivitással. Stabilitási viszonyait a kiindulási karbén + aldehidhez képest a **2. táblázat** mutatja.



**13. ábra:** A lehetséges karbén-aldehid adduktok

Karbén	$\text{NHC}_{\text{addukt}}$		$\text{NHC}_{\text{Breslow}}$		$\text{NHC}_{\text{Berkessel}}$	
	B3LYP/ 6-311+G**	M06-2X/ 6-311+G**	B3LYP/ 6-311+G**	M06-2X/ 6-311+G**	B3LYP/ 6-311+G**	M06-2X/ 6-311+G**
<b>I</b>	4,6	-5,7	-2,1	-12,5	-7,0	-12,6
<b>II</b>	5,1	-6,6	-11,9	-24,0	-15,9	-27,8
<b>III</b>	5,9	-2,1	-1,1	-11,1	-7,2	-11,8
<b>IV</b>	4,7	2,0	-13,5	-23,1	-18,7	-19,7

**2. táblázat:** Kialakuló intermedierek stabilitása a különálló karbén és aldehid energiájához viszonyítva gázfázisban (B3LYP/6-311+G\*\* és M06-2X/6-311+G\*\* szinten)

Noha kutatócsoportunk korábban megmutatta, hogy a különböző számítási szinteken számított adatok kisebb aldehidek (formaldehid és acetaldehid) esetében nem okoz jelentős eltérést, ezért a B3LYP funkcionál jól használható,<sup>39</sup> azonban a benzaldehid esetében a fenilcsoport és a karbén metilcsoportjai közt diszperziós kölcsönhatás is nyilván fellép, ezért a B3LYP funkcionál mellett a diszperziós korrekciót is tartalmazó M06-2X funkcionállal végeztem számításokat. B3LYP funkcionál használatával minden esetben a Berkessel-féle pihenőállapot ( $\text{NHC}_{\text{Berkessel}}$ , NHC: **I-III**) bizonyult a legstabilabbnak, amit a Breslow-intermedier ( $\text{NHC}_{\text{Breslow}}$ , ahol NHC: **I-III**) követ. A várakozásoknak megfelelően M06-2X funkcionállal számított értékek nagyobb stabilizációt mutatnak a kiindulási karbén és benzaldehidhez képest, érdekes módon az  $\text{NHC}_{\text{Berkessel}}$  és az  $\text{NHC}_{\text{Breslow}}$  közti energiakülönbség is jelentősen lecsökken a B3LYP/6-311+G\*\* számítási szinten (4,0-6,1 kcal/mol) végzett számításokhoz képest (0,1-3,4 kcal/mol), sőt **IV** esetében meg is fordul a stabilitási sorrend. Annak vizsgálatára, hogy hogyan változik meg a különböző karbén-benzaldehid adduktok egymáshoz viszonyított stabilitása a polaritás változtatásával, különböző PCM oldószermodell segítségével is végeztem számításokat (**3. táblázat**).

	$\Delta E$ (Gázfázis) [kcal/mol]	$\Delta E$ (Benzol) [kcal/mol]	$\Delta E$ (Kloroform) [kcal/mol]	$\Delta E$ (DMSO) [kcal/mol]	$\Delta E$ (Víz) [kcal/mol]
<b>I</b> <sub>addukt</sub>	-5,7	-9,1	-11,4	-14,0	-14,2
<b>I</b> <sub>Breslow</sub>	-12,5	-10,9	-10,0	-9,1	-9,1
<b>I</b> <sub>Berkessel</sub>	-12,6	-10,2	-8,9	-7,4	-7,3
<b>II</b> <sub>addukt</sub>	-6,6	-9,3	-11,8	-14,6	-14,8
<b>II</b> <sub>Breslow</sub>	-24,0	-21,9	-20,7	-19,4	-19,3
<b>II</b> <sub>Berkessel</sub>	-27,8	-25,6	-24,4	-23,3	-23,2
<b>III</b> <sub>addukt</sub>	-2,1	-4,6	-6,4	-8,6	-8,8
<b>III</b> <sub>Breslow</sub>	-11,1	-9,5	-8,7	-8,0	-8,0
<b>III</b> <sub>Berkessel</sub>	-11,8	-10,2	-9,4	-8,6	-8,5
<b>IV</b> <sub>addukt</sub>	-2,0	-4,5	-6,5	-9,1	-9,3
<b>IV</b> <sub>Breslow</sub>	-23,1	-20,9	-19,7	-18,6	-18,5
<b>IV</b> <sub>Berkessel</sub>	-19,7	-17,6	-25,2	-24,0	-23,9

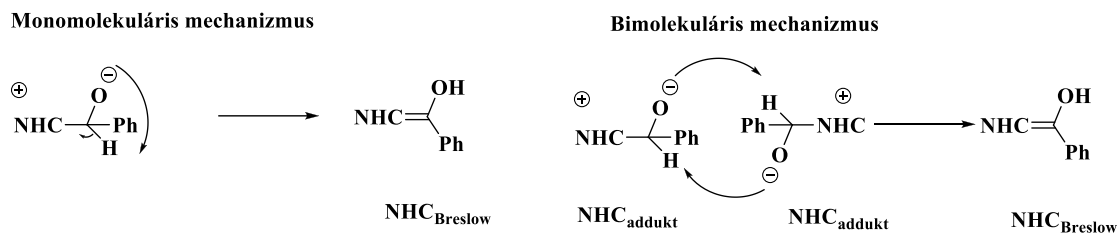
**3. táblázat:** Kialakuló intermedierek stabilitása a különálló karbén (**I-IV**) és benzaldehyd energiájához viszonyítva, eltérő polaritású oldószerekben (M06-2X/6-311+G\*\* szinten)

Látható, hogy amíg a kezdeti addukt (**NHC**<sub>addukt</sub>) benzaldehydhez és NHC-hez viszonyított stabilitása folyamatosan nő (6,7-7,3 kcal/mollal) a polaritás növekedésével, összhangban nagyobb dipólusmomentumával (5,7-7,9 Debye), addig a kisebb polaritással rendelkező (3,4-6,6 Debye) Breslow intermedierek relatív stabilitása csökken (3,1-4,7 kcal/mollal). A Breslow-intermedierekhez hasonlóan a Berkessel-féle pihenőállapot relatív stabilitása is csökken a polaritás növelésével, kivéve **IV** karbén esetében, ahol nagyobb stabilitást figyelhetünk meg poláris oldószerek esetében. Köszönhetően, hogy **I** esetében az oldószer polaritását növelve a Breslow-intermedierek destabilizálódnak, a kezdeti addukt pedig stabilizálódik, a különbség köztük lecsökken, sőt DMSO és víz stabilitásuk sorrendje megfordul. Hasonló trend figyelhető meg **III** esetében is, ugyanakkor **II** és **IV** esetében, ahol a kiindulási addukt és a Breslow-intermedierek közt gázfázisban is nagyobb különbség volt (**II**:  $\Delta E = 17,4$  kcal/mol; **IV**:  $\Delta E = 21,1$  kcal/mol M06-2X/6-311+G\*\* szinten), a polaritás növekedésével nem fordul meg a különbség, csupán lecsökken (**II** (vízben): 4,5 kcal/mol; **IV** (vízben): 9,2 kcal/mol). Ez alapján **I** és **III** esetében poláris oldószert használva Breslow-intermedierek kialakulása, és ezzel az organokatalitikus reakció nem kedvezményezett, mindez fokozottan igaz **I** és **III** esetében.

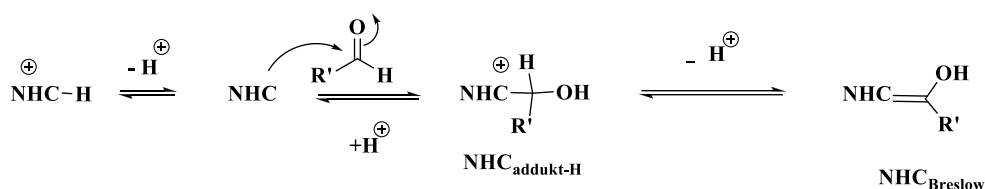
A reakció mechanizmusának mélyebb megértéséhez nem elég a vizsgált adduktok egymáshoz viszonyított relatív stabilitását tárgyalni, fontos annak is a vizsgálata, hogy alakulhatnak ezek egymásba. Amint a bevezetőben tárgyaltam a Breslow-intermedierek kialakulásának monomolekuláris mechanizmusa kinetikailag gátolt és bimolekuláris mechanizmus híg oldatok esetében szintén kevésbé valószínű (**14. ábra**). Protikus oldatokban



azonban protonálás/deprotonálás szerinti mechanizmus megvalósulhat (**14. ábra**), aminek jellemzésére a különböző adduktok protonaffinitás értékeit vizsgáltam.

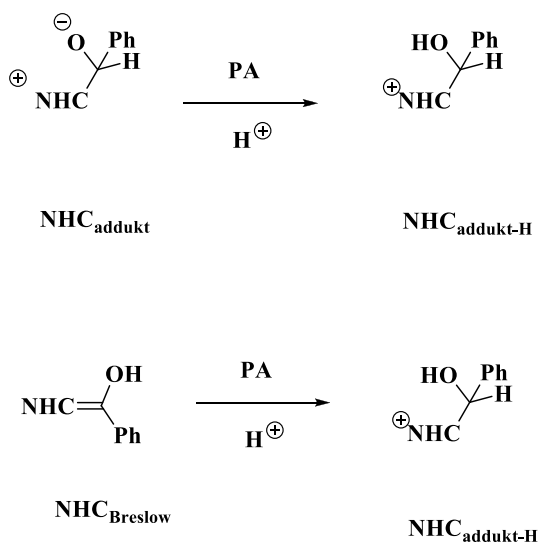


**Mechanizmus protonálás/deprotonálás útján**



**14. ábra:** A Breslow-intermedier képződésének lehetséges mechanizmusai

A katalitikus ciklusban képződő kezdeti addukt és Breslow-intermedier protonaffinitásai összevethetők (**4. táblázat**), ezáltal információ szerezhető, hogy a protonvándorlás során mely molekularész protonálódik (**15. ábra**).



**15. ábra:** A kezdeti addukt és a Breslow-intermedier protonaffinitása

A kezdeti addukt (**NHC<sub>addukt</sub>**) minden esetben az oxigéneen protonálódik, így kialakítva a protonált adduktot (**NHC<sub>addukt-H</sub>**). A reakció további lépése a protonált adduktból a Breslow-intermedier kialakulása (**15. ábra**), amihez a protonált adduktnak deprotonálnia kell az aldehid szén atomon, amit a Breslow-intermedier protonaffinitásával jellemezhetünk. Belátható, hogy a két protonaffinitás érték közti különbség pont a két addukt közti stabilitásbeli különbséggel megegyező. Amennyiben a Breslow-intermedier rendelkezik nagyobb stabilitással, akkor a protonaffinitás értéke kisebb lesz, mint a kezdeti addukté, tehát a protonált addukt könnyebben alakul át a Breslow-intermedierré, ezáltal segítve az organokatalitikus reakciót. Amennyiben ez fordítva lenne, akkor a protonált addukt az oxigén atomon deprotonálódik, tehát visszaalakul a kezdeti addukttá, ami a kiindulási aldehidre és karbénre bomlik.

Karbén	PA - Gázfázis [kcal/mol]	PA - Benzol [kcal/mol]	PA - Kloroform [kcal/mol]	PA – DMSO [kcal/mol]	PA - Víz [kcal/mol]
<b>I</b> <sub>addukt</sub>	277,6	294,1	299,4	302,4	302,6
<b>II</b> <sub>addukt</sub>	276,7	293,8	298,9	302,0	302,0
<b>III</b> <sub>addukt</sub>	271,5	289,4	295,5	299,5	299,6
<b>IV</b> <sub>addukt</sub>	274,2	291,9	297,6	301,1	301,3
<b>I</b> <sub>Breslow</sub>	270,8	292,4	300,8	307,3	307,7
<b>II</b> <sub>Breslow</sub>	259,2	281,3	290,1	297,2	297,5
<b>III</b> <sub>Breslow</sub>	262,4	284,5	293,2	300,1	300,4
<b>IV</b> <sub>Breslow</sub>	253,2	275,5	284,4	291,7	292,0

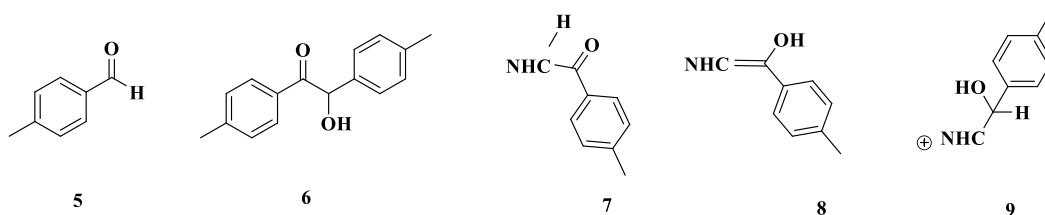
**4. táblázat:** A kezdeti addukt és a Breslow-intermedier protonaffinitás változása a közeg permittivitásának növekedésével (M06-2X/6-311+G\*\* szinten)

A fentebbi magyarázat alapján minden karbén esetén gázfázisban a Breslow-intermedier stabilitása nagyobb, mint a kezdeti addukté. Azonban a PCM modell alkalmazása során, a Breslow-intermedier protonaffinitása valamennyi karbén esetén nő, azonban a **II** és **IV** karbén esetén a polaritás növekedésével sem lesz kisebb a stabilitása a Breslow-intermedierek, várhatóan **II** és **IV** esetben minden oldószerben megfigyelhetünk organokatalitikus aktivitást.

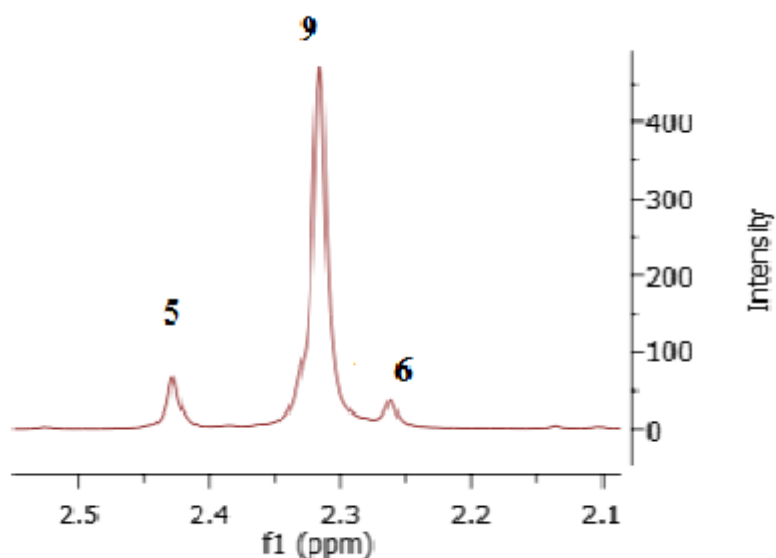
Fontos összevetni a Breslow-intermedier és a megfelelő karbén protonaffinitását, hisz elképzelhető olyan eset, hogy az alkalmazott bázis elég erős az azólium só deprotonálásához, azonban a protonált adduktot már nem képes deprotonálni, így nem alakulhat ki a Breslow-intermedier, tehát nem figyelhetünk meg organokatalitikus reakciót sem. **I** és **III** karbén esetében nagyobb a Breslow-intermedier protonaffinitása, mind gázfázisban, mind pedig PCM modell használata során. Ez alapján belátható, ezeknek a karbéneknek a használata során fontos

a megfelelően erős bázis használata, hisz elképzelhető olyan eset, hogy a karbén képződés megtörténik, azonban a kialakuló protonált adduktból a Breslow-intermedier nem tud kialakulni.

Ezeknek az eredményeknek a tükrében kezdtem meg kísérleti munkámat. A Breslow-intermedier kialakulásának – így az organokatalitikus aktivitás lehetőségét – először benzaldehyd benzoin kondenzációjában kívántam vizsgálni. A reakció nyomon követésére többféle módszer alkalmas lett volna, különösen a különböző kromatográfiai módszerek HPLC, GC, azonban a gyors mintaelőkészítés, illetve maga a reakcióelegy *in situ* követésének lehetősége miatt végül  $^1\text{H}$  NMR integrálok alapján történő mennyiségi meghatározás mellett döntöttem. Az integráláshoz a benzaldehyd 9,85 ppm-nél található szingulett jelét, a benzoin esetében pedig a 6,67 ppm-nél található szintén szingulett jelét használtam. Annak eldöntésére, hogy a módszer megfelelő-e, ismert mennyiségű benzoint és benzaldehydet mértem össze és az így készített oldat NMR-spektrumát vizsgáltam különböző oldószerekben. Sajnálatos módon akár 30-100% eltérést is tapasztaltam a beméréshez képest, aminek oka lehet, hogy eltérő környezetben vannak az integrálandó jelekhez tartozó protonok (vagy esetleg H/D csere történik). Ezt a hibát kiküszöbölendő 4-metil-benzaldehyddel (**5**) is megismételtem a fenti mérést, ahol is mind a kiindulási anyag, mind pedig a terméknel (**17. ábra**) a para helyzetben lévő metil csoportok szingulett jelei (**5**: 2,45 ppm/ $\text{CDCl}_3$ ; **6**: 2,37; 2,31 ppm/ $\text{CDCl}_3$ , összhangban az irodalmi értékekkel)<sup>47,48</sup> lehetőséget nyújtanak a mennyiségi meghatározásra (**18. ábra**)



**17. ábra:** A tolilaldehyd és származékai a benzoin kondenzációban



**18. ábra:** Az integráláshoz használt szingulett metil jelek a  $^1\text{H-NMR}$  spektrumban ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

**6** két metil jeléből a kisebb kémiai eltolódású integrálható, a nagyobb kémiai eltolódású átlapol a protonált addukt metil jelével (**18. ábra**: jól kivehető, hogy **9** jel bal oldalán kis váll található), amit 500 MHz-es készüléken felvett spektrumok esetében sem sikerült feloldani. Miután a benzoin mindkét metil jele alkalmas a mennyiségi meghatározásra (integráljuk megegyező), ezért annak kisebb kémiai eltolódású jelét használtam. Viszont, ennek ismeretében a protonált addukt integrálját (amibe **6** másik szingulett metil jele beleolvad) korrigálni tudtam ezzel az értékkel. Összességében megállapítható, hogy így a mennyiségi meghatározást kisebb hibával (körülbelül 2%) sikerült megvalósítani, ami még így is jelentős, azonban a különböző trendek megállapítására feltehetően alkalmas lesz. A mennyiségi meghatározás problémájának megoldása után különböző bázisok (TEA,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) és oldószerek ( $d^6$ -benzol, deuterio kloroform,  $d^6$ -DMSO) –használatával hajtottam végre a benzoin kondenzációt imidazólium-klorid, imidazólium-mezilát és tiazólium-jodid esetében. Egyik só esetében sem tapasztaltam reakciót bázis használat nélkül (**5. táblázat: 1; 2**) különböző oldószerekben, még a reakcióelegy 4 órán történő melegítése esetén sem, tehát megállapítható, hogy önmagukban nem rendelkeznek organokatalitikus aktivitással, összhangban a korábbi eredményekkel.<sup>42</sup>

További kísérletekhez minden esetben 1 ekvivalens bázist használtam, az azólium só és aldehid arányához képest. Ellenőrzésképpen megvizsgáltam, kisebb mennyiségű (0,35 ekv.)

bázis hatását is  $d^6$ -DMSO-ban (**5. táblázat: 3**), azonban a bázis mennyiségének optimalására dolgozatomban nem kívánok kitérni.

Kísérlet sorszáma	Katalizátor	Oldószer	Bázis	Idő [h]	Hőmérséklet [°C]	<b>9</b> konverzió [%]	<b>6</b> konverzió [%]
1	EMIM-Cl	DMSO	Nincs	20	RT	0	0
2	EMIM-Cl	Kloroform	Nincs	20	RT	0	0
3	EMIM-Cl	DMSO	TEA	4	RT	42,2	0
4	EMIM-Cl	Benzol	TEA	20	RT	0,0*	0
5	EMIM-Cl	DMSO	TEA	20	RT	55,7	0
6	EMIM-Cl	Kloroform	TEA	20	RT	33,8	0
7	EMIM-Cl	Toluol	TEA	4	RT	0	0
8	EMIM-Cl	Benzol	Karbonát	20	RT	3,4	4,5
9	EMIM-Cl	Kloroform	Karbonát	20	RT	36,1	41,7
10	EMIM-Cl	DMSO	Karbonát	20	RT	70	0

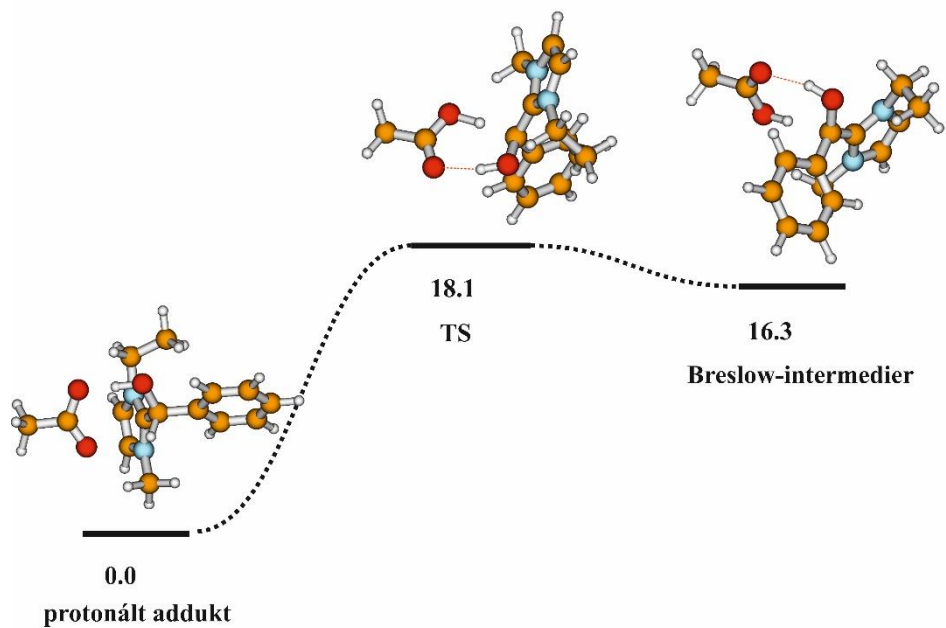
**5. táblázat:** EMIM-Cl sóval végrehajtott benzoin kondenzációk eredményei

\* A rendszer kétfázisú, a szilárd anyag tartalmazza a protonált adduktot.

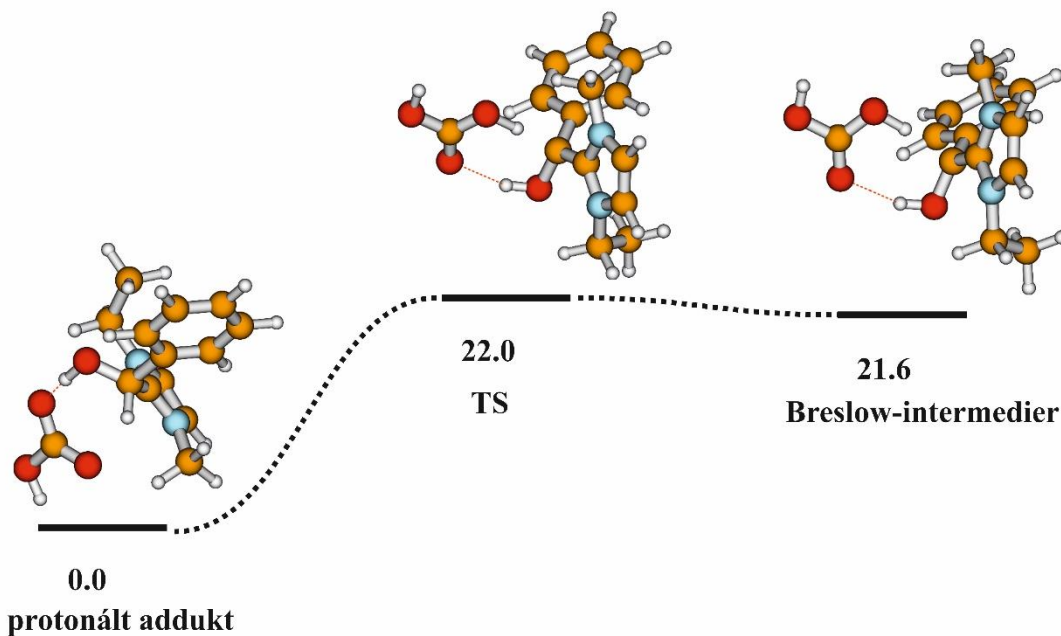
Az EMIM-Cl-dal végrehajtott reakciókat elsőként trietil-amin bázis hozzáadásával végeztem el. A  $d^6$ -benzolban (**5. táblázat: 4**) a reakcióelegy összemérése során kétfázisú rendszer képződött, ami így a mennyiségi meghatározásra alkalmatlanná vált. Amíg folyadékfázisról készített NMR mintában csak a kiindulási aldehid jeleit, addig a szilárd fázist  $d^6$ -DMSO-ban feloldva **9** és a kiindulási anyagok jeleit detektáltuk. A Breslow-intermedier (**8**) és a Berkessel-féle pihenőállapot (**7**) jelei nem jelentek meg. Ezt a kísérletet megismételve deuterált kloroformban és  $d^6$ -DMSO-ban egyfázisú rendszert kaptunk, azonban ezekben is csak a kiindulási anyagok és **9** jeleit detektáltuk. **9** mennyisége  $d^6$ -DMSO-ban 55,7%-kkal nagyobb, ami jól magyarázható, hogy a protonált addukt ionos szerkezete egy polárisabb oldószerben jobban stabilizálódik, így az egyensúlyt eltolva. Összességében megállapítható, hogy szobahőmérsékleten nem történt benzoin kondenzáció egyik oldószerben sem, ami magyarázható azzal, hogy az amin nem túl nagy bázikussága miatt a karbént még képes előállítani, azonban a protonált adduktot nem képes deprotonálni, így nem tud előállni a Breslow-intermedier. Feltehetően a trietil-amin nem túl nagy bázikusságában és/vagy az átmeneti állapot gátjában keresendő a kérdés.

Pontosabb eredményeket kaphatunk, ha a protonaffinitás értékek helyett a felhasznált bázisok jelenlétében hajtunk végre számításokat. Ennek megfelelően megvizsgáltam, hogy milyen relatív energiával rendelkeznek a bázis/protonált addukt és a protonált bázis/Breslow-intermedier, bázisként acetátiont, trimetil-amint, hidrogénkarbonát aniont és kloridiont alkalmaztam (**6. táblázat**). Minden esetben a protonált addukt + bázis bizonyult stabilabbnak, ennek az energiaszintjét vettem nullának. Karbonát esetében nem sikerült a protonált adduktot és a karbonátot optimalni, minden esetben a karbonát deprotonálta a protonált adduktot, ezért karbonát helyett hidrogénkarbonátot használtam a további modellezéshez, noha feltehetően ez komoly elhanyagolásokkal jár.

Megállapítható, hogy az energiakülönbség a két forma közt az acetát ( $\Delta E=16,3$  kcal/mol) módszer) esetén a legkisebb, összhangban nagyobb bázikusságával, amit a hidrogénkarbonát ( $\Delta E=21,6$  kcal/mol) és a tercier amin ( $\Delta E=27,6$  kcal/mol) követ. A vizsgált rendszerek közül a klorid/hidrogén-klorid rendszer esetében a legnagyobb a különbség (34,2 kcal/mol), összhangban az azólium-kloridok organokatalitikus inaktivitásával. Az átalakuláshoz tartozó gátak jó egyezést mutatnak a két forma közti energiakülönbségekkel is (**16-17. ábra**). Megvizsgáltam, hogy PCM modell alkalmazásával a különböző oldószereknek milyen hatása van a két forma közti különbségre és az átalakulás gátjára. Megállapítható, hogy amíg acetát,  $\text{HCO}_3^-$ , klorid esetében a polaritás növekedésével nő a két forma közti különbség, addig a tercier amin esetében enyhe csökkenést figyelhetünk meg. E adatok tükrében nem meglepő, hogy amin bázis használatával nem figyelhettük meg a benzoin képződését egyik oldószerben sem.



**16. ábra:** Az acetát- protonált addukt és ecetsav- Breslow intermedier rendszer minimumai és átmeneti állapot optimált szerkezetei (M06-2X/6-311+G\*\* szinten)



**17. ábra:** A hidrogénkarbonát - protonált addukt és a szénsav - Breslow-intermedier rendszer minimumai és átmeneti állapot optimált szerkezetei (M06-2X/6-311+G\*\* szinten)

Vizsgált rendszerek	$\Delta E(\text{Gázfázis})$ [kcal/mol]	$\Delta E(\text{Benzol})$ [kcal/mol]	$\Delta E(\text{Kloroform})$ [kcal/mol]	$\Delta E(\text{DMSO})$ [kcal/mol]
<b>Acetát-Ecetsav (16. ábra)</b>	16,3	19,0	20,6	23,2
<b>TMA-TMA(H)<sup>+</sup></b>	27,6	26,2	25,4	24,6
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17. ábra)</b>	21,6	24,4	25,9	27,4
<b>Cl - HCl</b>	34,2	40,3	44,3	47,6
<b>TS: Acetát-Ecetsav (16. ábra)</b>	18,1	19,6	20,5	23,1
<b>TS: TMA-TMA(H)<sup>+</sup> *</b>	-*	-*	-*	-*
<b>TS: HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17. ábra)</b>	22,0	24,1	25,3	26,6
<b>TS: Cl - HCl</b>	38,1	42,9	46,4	49,5

**6. táblázat:** A közeg hatása az energiakülönbségekre és az átmeneti állapotokra (TS) (M06-2X/6-311+G\*\* szinten)

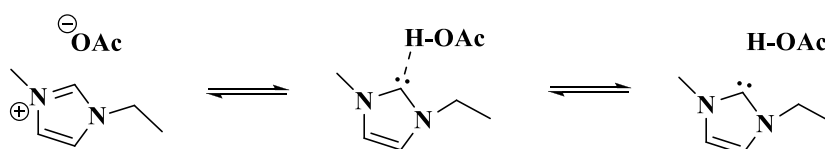
\* A megjelölt rendszerekhez nem sikerült még átmeneti állapotot találni.

További kísérletek során megismételtem a fenti kísérleteket K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis használatával. Minden esetben kétfázisú rendszert kaptam, azonban a *d*<sup>6</sup>-benzol kivételével, csak a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> volt a szilárd fázisban. A várakozásainknak megfelelően, amíg deuterált kloroformban és *d*<sup>6</sup>-benzolban is tapasztaltam a kívánt termék képződését, (**6**: 4,5% *d*<sup>6</sup>-benzolban, 41,7% deuterált kloroformban), addig a poláris *d*<sup>6</sup>-DMSO-ban nem tapasztaltam **6** keletkezését még K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében sem, csak a protonált addukt jeleit sikerült azonosítani. Ellenőrzésképpen ezeket a kísérleteket elvégeztem a szintén nagyobb bázikussággal rendelkező DBU bázis használatával, ahol VRK-val való reakciókövetés során megállapítható volt, hogy **6** nem keletkezett DMSO-ban, csak toluolban\* és kloroformban.

További kísérleteim során az EMIM-OAc ionos folyadék organokatalitikus aktivitását is megkívántam vizsgálni az oldószer függvényében. Kutatócsoportunk korábban bizonyította, hogy e ionos folyadék külső bázis hozzáadása nélkül is organokatalitikus aktivitással bír, köszönhetően az acetát ion bázikusságának (**19. ábra**)

\*Ezeket a kísérleteket a hasonló polaritású, de *d*<sup>6</sup>-benzolnál jóval olcsóbb és kevésbé mérgező toluolban hajtottuk végre. A pontos mennyiségi meghatározáshoz későbbiekben tervezzük ezeket a kísérleteket is elvégezni deuterált oldószerekben





**19. ábra:** Karbénképződés EMIM-acetátban

Kísérlet sorszáma	Katalizátor	Oldószer	Idő [h]	Hőmérséklet [°C]	<b>9</b> konverzió [%]	<b>6</b> konverzió [%]
<b>11</b>	EMIM-OAc	Benzol	20	RT	74,7	0,0
<b>12</b>	EMIM-OAc	Kloroform	20	RT	94,9	0,0
<b>13</b>	EMIM-OAc	DMSO	4	RT	100,0	0,0

**7. táblázat:** EMIM-OAc karbén forrással végrehajtott benzoin kondenzációk különböző oldószerekben

A szobahőmérsékleten végrehajtott reakciók esetén a protonált addukt képződése magas konverzióértékkel teljesült (74,7-100%), azonban nem tapasztalhattunk **6** képződését (**7. táblázat**). Noha szobahőmérsékleten nem tapasztaltam reakciót, 60°C-ra melegítve képződött benzoin (3,8%-32,4%), azonban reprodukálhatatlannak bizonyult, így további vizsgálatokat igényelnek a kísérletek.

Önmagában, az ionos folyadékban is végrehajtható a benzoin kondenzáció. Először az 1:1 molarányú (ionos folyadék: aldehid) reakcióelegyet vizsgáltam. Kétféle hőmérsékleti beállítás mellett hajtottam végre a reakciókat: szobahőmérsékleten és 60 ° C-on. Szobahőmérsékleten, az EMIM-OAc és **5** összecszepegtetése során pillanatszerűen szilárd anyag vált ki, a <sup>1</sup>H NMR integrálok alapján csupán a **9** vegyület keletkezett. A kísérlet megfelelően reprodukálja kutatócsoportunk<sup>42</sup>, továbbá Rogers és munkatársainak vizsgálatait<sup>37</sup>, hogy a karbén képződése már szobahőmérsékleten is végbemegy, kialakul **9** (85,5% konverzióval), azonban organokatalitikus aktivitást csak magasabb hőmérsékleten figyelhetünk meg. Ennek megfelelően 60 °C-ra felmelegítve a reakcióelegyet tapasztalható **6** képződése (82,7%), **9** mellett (16,8%). Tekintettel az oldószeres közegben végrehajtott benzoin kondenzációkra, a reprodukálhatósági problémák kiküszöbölésére három párhuzamos kísérletet hajtottam végre és megállapítottam, hogy a kísérletek szórása a párhuzamosak során igen kicsi volt (0,5%). A **8. táblázat** a képződő vegyületek átlagos konverzióját tartalmazza.

Felmerült azonban a kérdés, hogy az ionos folyadék mennyiségének növelése (egyszerre katalizátor és oldószer is), milyen irányban változtatja a reakciómechanizmust, továbbá a

képződő termékek arányát. A megnövelt ionos folyadék arány esetén is három párhuzamos kísérletet átlagoltam ki (12,7% szórással).

Kísérlet sorszáma	Katalizátor	IL: Aldehyd arány	Idő [h]	Hőmérséklet [°C]	<b>9</b> konverzió [%]	<b>6</b> konverzió [%]
14	EMIM-OAc	1:1	4	RT	85,5	0
15	EMIM-OAc	1:1	4	60	82,7	16,8
16	EMIM-OAc	5:1	4	60	86,7	0

### 8. táblázat: Különböző arányú benzoin kondenzációk

Az ionos folyadék arányának növelése, a növekvő polaritással összhangban, az egyensúly az protonált addukt képződésének irányába tolódik. Ezáltal, 5:1 arányú reakciónál magas (86,7%) **9**-re vonatkoztatott konverzióértékekkel. Érdekes módon benzoin a megnövelt ionos folyadék aránynál még 60 °C-on sem képződött.

Metiltiazólium-jodid sót használva az EMIM-Cl-dal ellentétben trietil-amin jelenlétében is sikerült benzoin kondenzációt megfigyelni, összhangban a DFT számításokkal, mind deuterált kloroformban (75,9%) mind pedig  $d^6$ -DMSO-ban (74,8%) sikerült **6** jeleit detektálni (**9. táblázat**). A  $d^6$ -benzolban nem sikerült megfigyelni terméket, aminek magyarázata lehet a rossz oldhatóság.

Kísérlet sorszáma	Katalizátor	Oldószer	Bázis	Idő [h]	Hőmérséklet [°C]	<b>9</b> konverzió [%]	<b>6</b> konverzió [%]
<b>17</b>	Tiazólium-jodid	DMSO	TEA	20	RT	14,4	75,9
<b>18</b>	Tiazólium-jodid	Benzol	TEA	20	RT	0	0
<b>19</b>	Tiazólium-jodid	Kloroform	TEA	20	RT	26,2	74,8

### 9. táblázat: Metiltiazólium-jodid karbén forrással végrehajtott benzoin kondenzáció eredményei

## 4. Alkalmazott DFT módszerek és a kísérletek részletes leírása

### 4.1. Alkalmazott számítási kémiai módszerek

Munkám során a Gaussian 09 programcsomagot használtam. A B3LYP funkcionált előszeretettel használják, miután sok rendszerre elfogadható eredményt ad, ám pontosságát újabban többen megkérdőjelezték, ezért az utóbbi években kifejlesztett M06-2X DFT funkcionálokkal is végeztem számításokat. Az egyes funkcionálokhoz 6-311+G\*\* bázist alkalmaztam. Az oldószeres modellezéséhez PCM modellt használtam, későbbiekben tervezzük más modelleket, illetve szoftverek alkalmazását is.

### 4.2. Felhasznált anyagok, analitikai módszerek, készülékek és eszközök

A felhasznált oldószeres és vegyszerek a Sigma-Aldrich, a Merck, a Fluka, az Alfa Aesar, a Cambridge Isotope Laboratories, a Reanal, és a Molar Chemicals termékei, az oldószereseket további tisztítás nélkül használtam fel, azonban az aldehideket felbontás után frissen desztillálva használtam fel, a fel nem használt részt az üvegben argon alatt tároltam. Az EMIM-Cl, EMIM-OMs és EMIM-OAc ionos folyadékot a BASF bocsátotta rendelkezésünkre.

A reakciók nyomon követéséhez alkalmazott vékonyréteg kromatográfiához Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) típusú lapokat használtam. A foltok megjelenítéséhez UV fényt (254 nm és 365 nm) alkalmaztam. A preparatív oszlopkromatográfiához Merck Kieselgel 60 (0,063 – 0,200 mm) állófázist használtam. Az előállított anyagok szerkezetét <sup>1</sup>H NMR felvételekkel ellenőriztem, melyek Bruker DRX-500 típusú spektrométeren készültek (300 MHz és 500 MHz). A mintaelőkészítéshez oldószerként CDCl<sub>3</sub>-ot/*d*<sub>6</sub>-benzolt/ *d*<sub>6</sub>-DMSO-ot használtam.

### 4.3. Az oldószeres benzoin kondenzáció kivitelezése karbénakkal

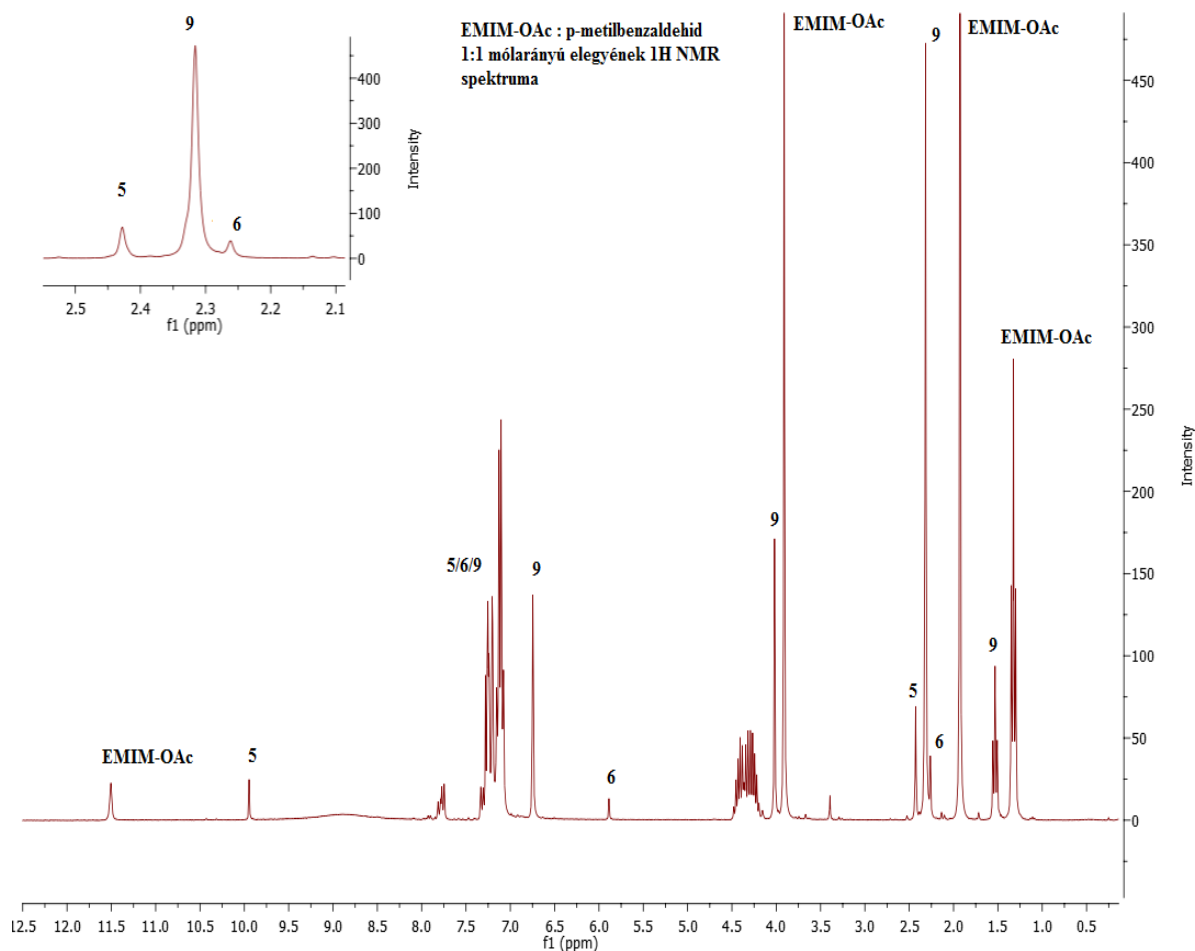
Nitrogéngázzal inertizált Schlenk-csőbe 0,5 g karbén forrást mértem (M[EMIM-Cl]: 146,5 g/mol; M[EMIM-OAc]: 170,2 g/mol; M[metiltiazólium-jodid]: 163,5 g/mol; M[EMIM-OMs]: 206,0 g/mol). 10 perc vákuumozás után ehhez annyi oldószerrel (*d*<sup>6</sup>-DMSO, CDCl<sub>3</sub>, *d*<sup>6</sup>-benzol) adtam, hogy az oldat koncentrációja 1 mol/dm<sup>3</sup> töménységű legyen, majd mágneses keverő által kevertetem. Az oldathoz ezt követően 1 ekvivalens aldehidet mértem (M[benzaldehyd]: 106 g/mol, M[*p*-metilbenzaldehyd]: 120,2 g/mol). Amennyiben nem EMIM-OAc a protonált karbén, 1 ekvivalens bázist adtam a rendszerhez (M[TEA]: 101,0 g/mol, M[K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>]: 138,2 g/mol; M[DBU]: 152,2 g/mol). A reakciót 20 órán át szobahőmérsékleten kevertetem / 4 órán át kevertetem 60°C-on.

#### 4.4. Az oldószermentes benzoin kondenzáció kivitelezése karbénekkel

Nitrogéngázzal inertizált Schlenk-csőbe 0,5 g EMIM-OAc-ot mértem (2,94 mmol). 10 perc vákuumozás után, az ionos folyadékhoz ezt követően 1 ekvivalens (2,94 mmol) aldehidet mértem (M[benzaldehyd]: 106 g/mol, M[*p*-metilbenzaldehyd]: 120,2 g/mol). A reakciót 4 órán kevertetem 60°C-on.

#### 4.5. A végrehajtott kísérletek analitikai háttére

**4,4'-dimetilbenzoin:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.5 (br s, 1H, OH), 5.95 (s, 1H, CH); 7.10-8.15 (8H, m),



**20. ábra:** EMIM-OAc és *p*-metilbenzaldehyd 1:1 arányú elegyének  $^1\text{H NMR}$  spektruma (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

A **20. ábrán** néhány jelcsoportot tüntettem fel az EMIM-OAc és *p*-metilbenzaldehyd 1:1 molarányú elegyének  $^1\text{H NMR}$  spektrumában. Az **5** vegyülethez tartozó jelek (10,0 ppm; 7,0-8,0 ppm; 2,4 ppm) tartományon találhatóak, melyek közül 10 ppm-nél a formilcsoport

protonjele, 7,0-8,0 ppm tartományon az aromás régióhoz tartozó jelek vannak, míg 2,4 ppm-nél az aldehid metilcsoportjának protonjele van. Az EMIM-OAc-hoz 11,5 ppm; 3,8 ppm; 1,9 ppm; 1,3 ppm-nél lévő jelek tartoznak, melyekből (11,5 ppm; 3,8 ppm; 1,3 ppm) az EMIM-kationhoz tartozik, míg 1,9 ppm az acetátióhoz. A benzoin jelei 5,9 ppm és 2,2 ppm-nél találhatóak, melyből 5,9 ppm a hidroxilcsoportot tartalmazó szénhez, 2,2 ppm a metilcsoportjához tartozik. A **9** jelei (6,7 ppm; 4,0 ppm; 2,3 ppm; 1,5 ppm) tartományon vannak. 6,7 ppm-nél a korábbi formilcsoport protonjele, a 4,0 ppm és 2,3 ppm-hez tartozóak kikövetkeztethetők az EMIM-OAc jeleiből (**6** egyik metil jelével egybeolvadva), míg 1,5 ppm a metilcsoportjának a jele.

## 5. Összefoglalás

Munkám során a Breslow-intermedier kialakulásának lehetőségét vizsgáltam mind elméleti, mind pedig kísérleti módszerekkel. Megvizsgáltam a lehetséges intermedierek stabilitását különböző oldószerekben és megállapítottam, hogy imidazólium sók esetében poláris oldószer nem kedveznek a Breslow-intermedier kialakulásának, így nem figyelhetünk meg organokatalitikus reaktivitást sem. Megállapítottam, hogy protikus közegben az alkalmazott bázisnak nem csak az azólium sók deprotonálásában van szerepe, hanem a Breslow-intermedier kialakulásában is. Imidazólium-sók esetében számításokkal megjósoltam, majd kísérletekkel alátámasztottam, hogy a karbén protonaffinitását felülmúlja a Breslow-intermedier protonaffinitása, ezáltal gyengébb bázisok (triethyl-amin) alkalmazása során csupán a karbén deprotonálódása történik meg, ami kialakítja az úgynevezett protonált adduktot, amiből viszont már nem tud kialakulni a Breslow-intermedier. Ezzel szemben tiazólium-sók esetében a karbén protonaffinitása nagyobb, mint a protonált addukt protonaffinitása, így gyengébb bázis esetében is végbemennek az organokatalitikus átalakítás, amit a metiltiazólium-jodid és triethyl-amin bázissal végrehajtott kísérletek is alátámasztanak.

## 6. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönet illeti *Dr. Nyulászi Lászlót* és *Kelemen Zsoltot* kiváló témavezetésükért, végtelen türelmükért és magas színvonalú szakmai támogatásukért. Mind az elméleti, mind a preparatív munkák koordinálásáért is őket érinti a köszönet és a tisztelet. Köszönettel tartozom kutatócsoportunk valamennyi munkatársának. Külön köszönetet szeretnék *Buzsáki Dánielnek*, mint kollegának kifejezni a nehezebb periódusokban történő támaszáért. Végül, de nem utolsósorban mindenki számára hálás köszönettel fordulok, kik jelen dolgozat megírása során lélektanilag előrébb vittek és támogattak.

## 7. Irodalomjegyzék

---

- <sup>1</sup> M. Févre, J. Pinaud, Y. Gnanou, J. Vignolle, D. Taton, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 2142.
- <sup>2</sup> J. L Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 219.
- <sup>3</sup> K. H. Dötz (Ed.), „*Metal Carbenes in Organic Synthesis*”, Springer, New York, **2004**.
- <sup>4</sup> D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 39.
- <sup>5</sup> R. Gleithner, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5457.
- <sup>6</sup> R. E. Weston, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2645.
- <sup>7</sup> P. Schwerdtferger, L. Laakkonen, P. Pyykko, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6807.
- <sup>8</sup> R. W. McKellar, P. R Bunker, T. J. Sears, K. M. Evenson, R. J. Saykally, S. R. Langhoff, *J. Chem. Phys.* **1983**, 79, 5251.
- <sup>9</sup> C. Heinemann, W. Thiel, *Chemical Physics Letters*, **1994**, 217, 11.
- <sup>10</sup> K. K. Irikura, W. A. Goddard, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 48.
- <sup>11</sup> C. H. Suresh, N. Koga, *Chemical Physics Letters*, **2006**, 419, 550.
- <sup>12</sup> A. J. Arduengo III., R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361.
- <sup>13</sup> G. Bertrand (ed.), „*Carbene Chemistry*”, Marcel Dekker, New York, **2002**.
- <sup>14</sup> J. Wang, M. Abraham, P. Wei, H.F. Schaefer, P. Schleyer, G. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 20, 14370.
- <sup>15</sup> V. Lavallo, Y. Canac, C. Prsang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5705.
- <sup>16</sup> P. L. Arnold, S. Pearson, *Coordination Chemistry Reviews*, **2007**, 251, 596.
- <sup>17</sup> S. Gründemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. Faller, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2001**, 2274.
- <sup>18</sup> E. Aldeco-Perez, A. J. Rosenthal, B. Donnadiou, P. Parameswaran, G. Frenking, G. Bertrand, *Science*, **2009**, 326, 556.
- <sup>19</sup> O. Hollóczki, D. Gerhard, K. Massone, L. Szarvas, B. Németh, T. Veszprémi, L. Nyulászi, *New J. Chem.*, **2010**, 34, 3004.
- <sup>20</sup> M. B. Shiflett, A. Yokozeki, *J. Chem. Eng. Data* **2009**, 54, 108.
- <sup>21</sup> D. J. Liu, Y. Zhang, E. Y.-X. Chen, *Green Chemistry*, **2012**, 14, 2738.



- 
- <sup>22</sup> R. H. Grubbs, „*Handbook of Metathesis*”, Wiley-VCH, Germany, **2003**.
- <sup>23</sup> D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
- <sup>24</sup> S. Mizuhara, R. Tamura, H. Arata, *Proc. Jpn. Acad.* **1951**, *87*, 302.
- <sup>25</sup> Z. Kelemen, O. Hollóczki, J. Oláh, L. Nyulászi, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 7970.
- <sup>26</sup> O. Hollóczki, Z. Kelemen, L. Nyulászi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6014.
- <sup>27</sup> D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259.
- <sup>28</sup> F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249.
- <sup>29</sup> H. Stetter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 639.
- <sup>30</sup> G. Q. Li, L. X. Dai, S. L. You, *Chem. Commun.* **2007**, *1*, 852.
- <sup>31</sup> R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- <sup>32</sup> A. Berkessel, S. Elfert, V. R. Yatham, J.-M. Neudörfl, Nils E. Schlörer, J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12370.
- <sup>33</sup> D. A. DiRocco, K. M. Oberg, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6143.
- <sup>34</sup> R. Breslow, R. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 699.
- <sup>35</sup> Y.-T. Chen, G. L. Barletta, K. Haghjoo, J. T. Cheng, F. Jordan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7714.
- <sup>36</sup> M. J. White, F. J. Leeper, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5124.
- <sup>37</sup> H. Rodríguez, G. Gurau, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3222.
- <sup>38</sup> A. Berkessel, S. Elfert, K. Etzenbach-Effers, J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7120.
- <sup>39</sup> Z. Kelemen, „*Adduktképzés karbénekkel: szerkezet, előállítás- molekulahangolás*”, Doktori értekezés, Budapest, **2015**.
- <sup>40</sup> Y. Tian, J. K. Lee, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6831.
- <sup>41</sup> D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5904.
- <sup>42</sup> Z. Kelemen, O. Hollóczki, J. Nagy, L. Nyulászi, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5362.
- <sup>43</sup> C. J. Collett, R. S. Massey, O. R. Maguire, A. S. Batsanov, A. C. O'Donoghue, A. D. Smith, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1514.
- <sup>44</sup> B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 10408.
- <sup>45</sup> B. Maji, M. Horn, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6231.

---

<sup>46</sup> D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.*, **2012**, *124*, 6006.

<sup>47</sup> G. Zhang, Y. Wang, X. Wen, C. Ding, Y. Li, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2979.

<sup>48</sup> B. Procurantia, S. J. Connon, *Chem. Commun.*, **2007**, *1*, 142.