

Vzpon in razcvet organokatalize

Uroš Grošelj in Sebastijan Ričko

Organokataliza pomeni uporabo majhnih organskih molekul kot katalizatorjev za pospeševanje in usmerjanje organskih reakcij. V zadnjih dveh desetletjih je organokataliza doživela eksponentno rast in razvoj ter danes uspešno zapolnjuje vrzel med biokatalizo in katalizo s kovinami.

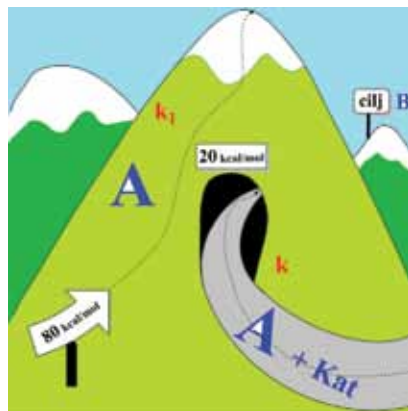
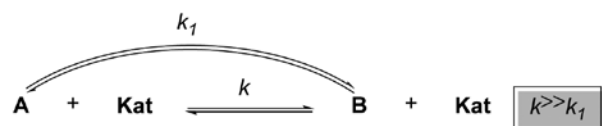
Sinteza velike večine komercialno dostopnih spojin vključuje vsaj en katalizirani sintezni korak, kar umešča katalizo v središče moderne sintezne kemije. Razvoj visoko učinkovitih katalizatorjev sodi med najbolj aktivna področja sodobnih raziskav, kar izvira iz potrebe po zniževanju porabe energije, skrbi za okolje in ohranjanju naravnih virov (trajnostni razvoj). Idealna katalizirana kemijska reakcija bi dala produkt s stoodstotnim izkoristkom in stoodstotno selektivnostjo ob nizki porabi energije na okolju prijazen način (Zhou, 2016).

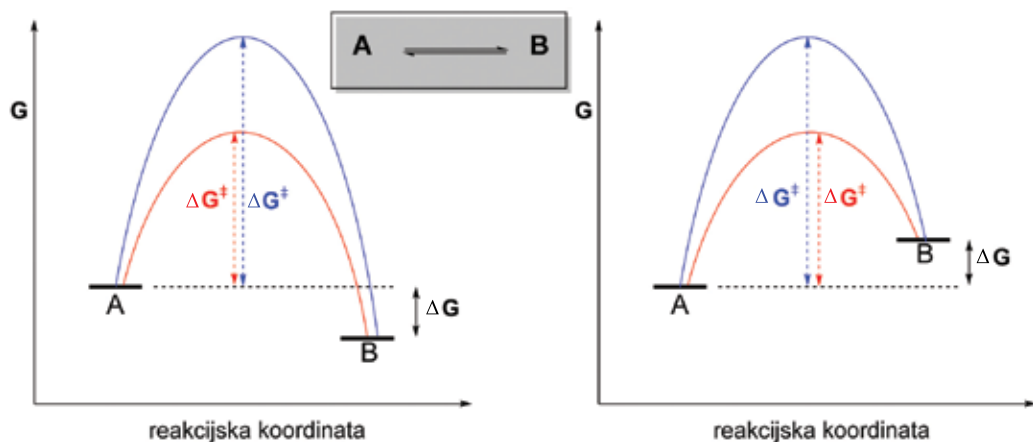
Katalizator je snov, ki sodeluje pri kemijski reakciji tako, da poveča hitrost kemijske reakcije (k) v primerjavi z nekatalizirano reakcijo (k_1). Katalizator (**Kat**) se pri reakciji ne porabi in ostaja nespremenjen, zato lahko v reakciji nastopa v substehiometričnih količinah, kar praktično pomeni, da ena molekula katalizatorja lahko pretvori več kot eno molekulo reaktanta **A** v ustrezno število molekul produkta **B** (shema 1).

Iz energijskega diagrama (slika 1, levo) pretvorbe reaktanta **A** v produkt **B** vidimo, da je za uspešen začetek reakcije treba dovesti določeno minimalno energijo (prosta energija aktivacije (ΔG^\ddagger)), ne glede na to, da je prikazana reakcija eksotermna, kar pomeni, da se pri reakciji energija sprošča. Tudi butan, ki ga uporabljamo kot gorivo za plinske štedilnike, potrebuje energijo aktivacije (iskro) za začetek gorenja. Enako velja za endotermne reakcije, kjer se energija pri reakciji porablja (slika 1, desno). Energijo aktivacije oziroma pregrado, ki jo ta predstavlja, pa lahko z uporabo katalizatorja znižamo, kar pomeni, da reakcija poteka hitreje kot nekatalizirana reakcija (slika 1). Katalizator vpliva le na hitrost reakcije (kinetiko) in ne na kemijsko ravnotežje oziroma termodinamsko podobo pretvorbe.

Pri kemijski sintezi, še posebej v stereoselektivni sintezi, pa je bistvena naloga katalizatorja poleg pospeševanja reakcije tudi zagotavljanje selektivnosti reakcije. Če pri nekatalizirani reakciji nastanejo iz reaktanta **A** poleg želenega produkta **B** tudi stranski produkti **C**, **D** in **E**, želimo z uporabo katalizatorja doseči čim višjo selektivnost (kemo- in/ali stereoselektivnost) pretvorbe

Shema 1: **A** = reaktant; **B** = produkt; **Kat** = katalizator; k , k_1 = konstanta reakcijske hitrosti.





Slika 1: *Levo – eksotermna reakcija; desno – endotermna reakcija; modra – nekatalizirana reakcija; rdeča – katalizirana reakcija.*



SHEMA 2: *Selektivna tvorba produkta B iz reaktanta A s pomočjo katalizatorja Kat.*

oziroma tvorbo zgolj želenega produkta **B** (shema 2).

Učinkovitost katalizatorja se podaja s TON (turnover number, pretvorbena število). Število TON pomeni število molov reaktanta **A**, ki ga en mol katalizatorja pretvori v produkt **B**, preden se katalizator izrabí. Analogno TON predstavlja tudi število molekul reaktanta **A**, ki jih v produkt **B** pretvori ena molekula katalizatorja, preden se izrabí. V teoriji bi imel idealni katalizator neskončni TON, katalizator se nikoli ne bi izrabil. V praksi pa znašajo vrednosti TON od 100 do nekaj milijonov. Po drugi strani pa TOF (turnover frequency, pretvorbena frekvenca) izkazuje aktivnost katalizatorja oziroma število molekul reaktanta **A**, ki jih v produkt **B** pretvori ena molekula katalizatorja v časovni enoti, na primer v eni uri.

V organski sintezi se že dolgo časa uporabljata organokovinska kataliza in biokata-

liza. Kataliza s kovinami prehoda, zlasti organokovinska kataliza, sodi med najbolj preučevane sisteme, ki ga že dolga desetletja uporabljajo v proizvodnji osnovnih in finih kemikalij. Proste d-orbitale kovin so odgovorne za aktivacijo substrata in pospešitev reakcije. Mnoge kovinske katalizatorje odlikujeta visoka aktivnost ($\text{TON} = 10^6$ in $\text{TOF} = 10^5 \text{ h}^{-1}$) in selektivnost, ki je podobna ali celo presega encimske katalizatorje (Zhou, 2016). Biokatalizo uporabljajo v biologiji, biokemiji in organski kemiji. Tipični biokatalizatorji so encimi. Encimi so biološke makromolekule. Večina encimov je proteinov, manjša količina je katalitskih molekul RNA. Tudi biokatalizatorje odlikujeta visoka aktivnost in selektivnost.

V začetku 21. stoletja se je začel razcvet organokatalize, ki danes sodi, poleg organokovinske katalize in biokatalize, med uveljavljena orodja v stereoselektivni organski sintezi. Ne glede na to, da organokatalizatorji ne dosegajo vrednosti TON in TOF organokovinskih katalizatorjev in biokatalizatorjev, katalizirajo reakcije z visoko selektivnostjo in v mnogih primerih na način, ki je komplementaren organokovinskim katalizatorjem in biokatalizatorjem (Torres, 2013).

Bistvene prednosti organokatalizatorjev so sledeče:

Organokatalizatorji so majhne organske molekule, ki so obdržale in/ali nadgradile katalitsko aktivnost svojih sorodnikov, makromolekulskih biokatalizatorjev. V večini primerov so organokatalizatorji sintezno lahko dostopni iz naravnih spojin kiralnega bazena, kot so ogljikovi hidrati, terpeni oziroma terpenoidi in aminokislinae.

V primerjavi z organokovinskimi katalizatorji delujejo v odsotnosti potencialno toksičnih kovin, kar je lahko problematično zlasti pri sintezi farmacevtskih učinkovin.

Organokatalizatorji so praviloma obstojni v prisotnosti kisika in vlage, kar bistveno olajša njihovo praktično uporabo v sintezi, še posebej v primerjavi z organokovinskimi katalizatorji (Torres, 2013).

V sintezni organski kemiji zasledimo uporabo organokatalizatorjev že v zgodnjih delih Emila Knoevenagela (leto 1896). V njih je študiral uporabo primarnih in sekundarnih aminov in njihovih soli kot katalizatorjev aldolnih kondenzacij β -ketoestrov in malonатов z aldehydi in ketoni (List, 2010).

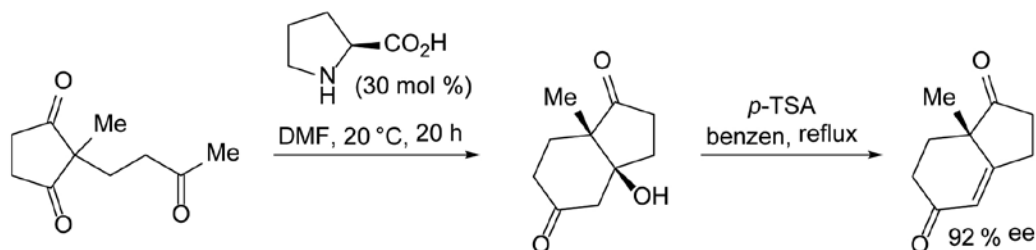
Prvo visoko enantioselektivno organokatalizirano reakcijo (s prolinom katalizirana aldolna reakcija) so v sedemdesetih letih 20. stoletja neodvisno razvili Hajos in Parrish ter Eder, Sauer in Wiechert (raziskovalni skupini farmacevtskih družb Hoffmann-la-Roche in Schering) (shema 3) (Torres, 2013).

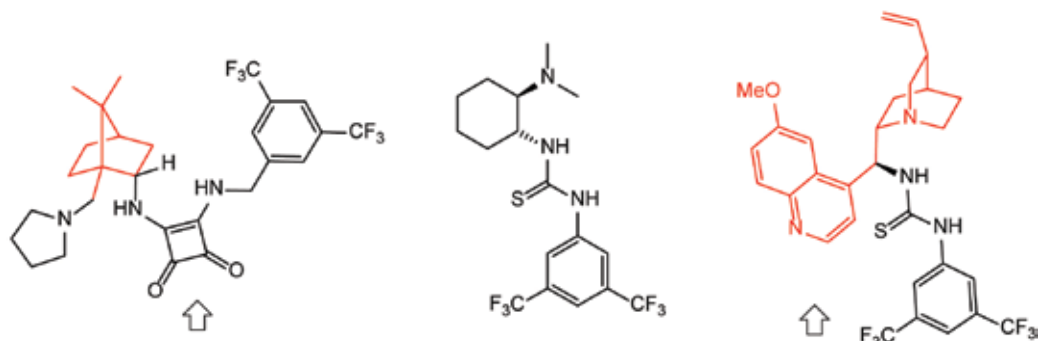
Žal pa ta reakcija ni spodbudila širšega odziva kemijske skupnosti in nadaljnega razvoja organokatalize vse do njenega eksponentnega razvoja, ki se je začel konec 20. stoletja (Torres, 2013). Leta 2000 so List, Barbas in Lerner ponovno obudili enaminsko organokatalizo (List, Lerner, Barbas III, 2000). Še istega leta je MacMillan razvil iminsko organokatalizo (Ahrendt, Borths, MacMillan, 2000). Že leta 1998 je Jacobsen poročal o uporabi kiralnih tiosečninskih organokatalizatorjev v Streckerjevi reakciji (Sigman, Jacobsen, 1998), kar je spodbudilo razvoj številnih novih učinkovitih (tio)sečninskih organokatalizatorjev, kot je na primer Takemotov bifunkcionalni organokatalizator (leto 2003) (Okino, Hoashi, Takemoto, 2003). Asimetrična *N*-heterociklična karbenska organokataliza je dosegla prve pomembne rezultate leta 2002 z raziskavami Endersa in Kalfassa (Enders, Kalfass, 2002).

Mehanistično lahko organokatalizatorje/organokatalizo v grobem razdelimo glede na način aktivacije substrata, in sicer na:

1. *kovalentno organokatalizo*, kjer med substratom in organokatalizatorjem pride do tvorbe kovalentne vezi in s tem aktivacije substrata;
2. *nekovalentno organokatalizo*, kjer organokatalizator preko nekovalentnih interakcij s substratom tega aktivira in stereokemijsko nadzoruje potek reakcije (Torres, 2013).

Shema 3: *Uporaba L-prolina v enantioselektivni aldolni kondenzaciji.*





Slika 2: Nekaj izbranih učinkovitih nekovalentnih organokatalizatorjev. Z rdečo barvo sta označena skeleta molekule kafe in kinina.

Kafrovce (*Cinnamomum camphora*). *Rumeni kininovce* (*Cinchona officinalis*).

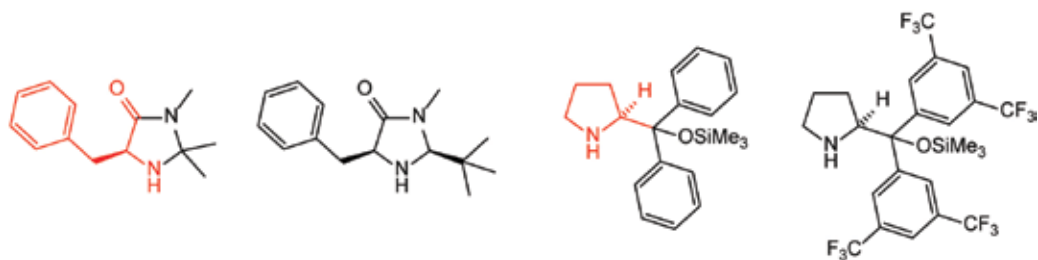
Seveda bi- in polifunkcionalni organokatalizatorji lahko učinkujejo skladno z obema načeloma aktivacije.

Pomembno skupino *nekovalentnih organokatalizatorjev* predstavljajo *bifunkcionalni organokatalizatorji*, ki preko mreže vodikovih vezi aktivirajo tako nukleofilni kot elektrofilni substrat in ju stereokemijsko usmerjajo do produkta. Strukturno so to v glavnem derivati kinina in sorodnih alkaloidov, cikloheksan-1,2-diamina in terpenov, kot je kafa (slika 2) (Torres, 2013; Ričko, Svete, Stefane, Perdih, Golobič, Meden, Grošelj, 2016).

Najbolj reprezentativni predstavniki kovalentnih organokatalizatorjev so ciklični sekundarni amini, pripravljene iz derivatov

aminokislin, kot sta fenilalanin in prolin (slika 3) (Torres, 2013).

Kovalentna iminska organokataliza sodi med najbolj raziskana področja organokatalize. Obstajajo številne raziskave, ki so zelo natančno pojasnile mehanizem (potek) kovalentne iminske organokatalize. Zlasti zanimivo je zelo dobro ujemanje med teoretičnimi/računskimi raziskavami in eksperimentalnimi opazovanji. Na levi strani sheme 4 je predstavljen katalitski cikel iminske organokatalize. Pri iminski organokatalizi pride pri reakciji med organokatalizatorjem in α,β -nenasičenim ketonom ali aldehidom do tvorbe *iminijeve soli* (reaktivni reakcijski intermedij), ki nato na stereoselektiven način kot aktivirani elektrofil reagira z iz-

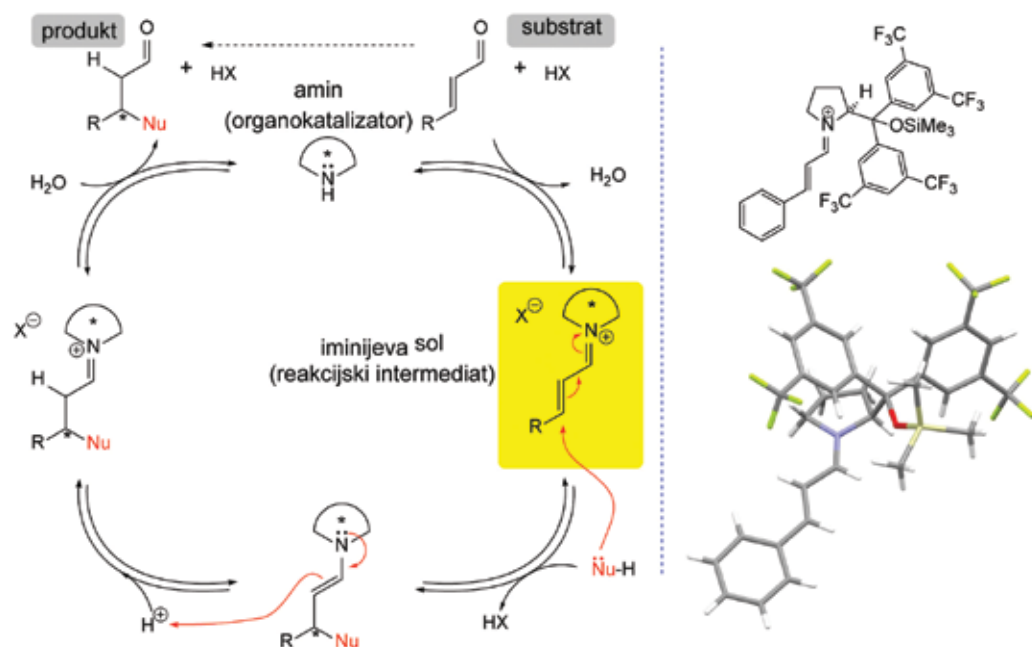


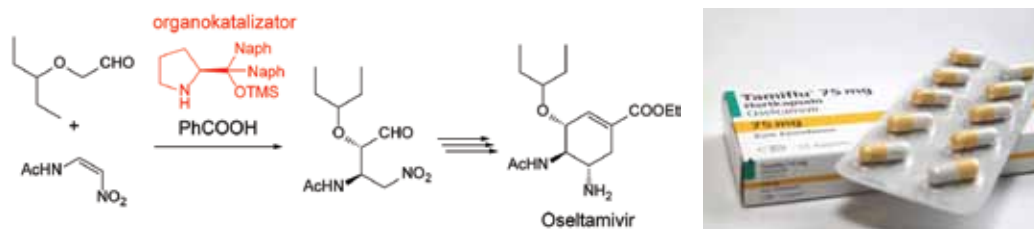
Slika 3: Nekaj izbranih učinkovitih kovalentnih organokatalizatorjev.

branim nukleofilom. Sledeča hidroliza vodi do tvorbe produkta (β -funkcionalizirani aldehyd ali keton) in organokatalizatorja, ki se vključi v nov katalitski cikel (shema 4 – levo). Na desni strani sheme 4 vidimo rentgensko strukturo izoliranega iminijevega intermediata, pripravljene iz diarilprolinol etra kot organokatalizatorja (Torres, 2013). Organokatalizatorji so bili uspešno uporabljeni tako pri številnih totalnih sintezah

naravnih produktov kot tudi farmacevtskih učinkovin (Sun, 2015). Oseltamivir je učinkovina iz družine zaviralcev nevraminidaze, ki jo uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje influence A in B. Leta 2010 so Ma in sodelavci razvili učinkovito sintezno pot do Oseltamivirja, katere ključni korak je organokatalizirana Michaelova adicija (shema 5) (Sun, 2015).

Shema 4: Levo – katalitski cikel iminske organokatalize (Nu = nukleofil, * označuje nedefinirano kiralno središče na katalizatorju); desno – rentgenska struktura iminijeve soli, ki nastane iz diarilprolinol etra kot organokatalizatorja – anion je izpuščen.





Shema 5: *Sinteza Oseltamivirja.*

Zaključek

Kljub zelo strmi rasti je razvoj organokatalize še vedno v fazi adolescence. Po eni strani se pojavljajo vedno nove potrebe po novih bolj učinkovitih organokatalizatorjih oziroma katalizatorjih, ki bi povezali organokatalizo z organokovinsko katalizo. Po drugi strani pa predvsem z mehanističnega vidika organokataliza ni popolnoma raziskana, kar pa predstavlja podlago za razumevanje delovanja organokatalizatorjev in racionalno načrtovanje novih organokatalizatorjev. V prihodnosti lahko pričakujemo razvoj novih generacij organokatalizatorjev, ki bodo bistveno bolj učinkoviti, hkrati pa tudi povečan obseg uporabe organokatalize/organo-katalizatorjev pri sintezi zdravilnih učinkovin in biološko aktivnih naravnih spojin in njihovih analogov.

Literatura:

- Zhou, Q.-L., 2016: *Transition-Metal Catalysis and Organocatalysis: Where Can Progress Be Expected?* *Angewandte Chemie International Edition*, 55: 5352–5353.
- Torres, R. R., 2013: *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes.* Hoboken, New Jersey: John Wiley&Sons, Inc.
- List, B., 2010: *Emil Knoevenagel and the Roots of Aminocatalysis.* *Angewandte Chemie International Edition*, 49: 1730–1734.

- List, B., Lerner, R. A., Barbas III, C. F., 2000: *Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions.* *Journal of the American Chemical Society*, 122: 2395–2396.
- Abrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C., 2000: *New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction.* *Journal of the American Chemical Society*, 122: 4243–4244.
- Sigman, M. S., Jacobsen, E. N., 1998: *Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries.* *Journal of the American Chemical Society*, 120: 4901–4902.
- Okino, T., Hoashi, Y., Takemoto, Y., 2003: *Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts.* *Journal of the American Chemical Society*, 125: 12672–12673.
- Enders, D., Kalfass, U., 2002: *An Efficient Nucleophilic Carbene Catalyst for the Asymmetric Benzoin Condensation.* *Angewandte Chemie International Edition*, 41: 1743–1745.
- Ričko, S., Svete, J., Stefane, B., Perdih, A., Golobič, A., Meden, A., Grošelj, U., 2016: *1,3-Diamine-Derived Bifunctional Organocatalyst Prepared from Camphor.* *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358: 3786–3796.
- Sun, B.-F., 2015: *Total synthesis of natural and pharmaceutical products powered by organocatalytic reactions.* *Tetrahedron Letters*, 56: 2133–2140.