

Razvoj asimetrične organokatalize

Nobelova nagrada za kemijo za leto 2021

Uroš Grošelj

Nobelovo nagrado za kemijo za leto 2021 sta prejela Benjamin List in David W. C. MacMillan za razvoj asimetrične organokatalize.

Kompleksne molekule, pripravljene v laboratoriju ali pa če jih biokemijsko sestavijo različni organizmi, običajno nastanejo v seriji reakcijskih korakov iz preprostih izhodnih spojin. Nekateri ali vsi reakcijski koraki v izbranem reakcijskem zaporedju so lahko

katalizirani. Katalizator je snov, ki poveča hitrost in selektivnost kemijske reakcije, pri tem pa se ne porabi. Katalizator po reakciji ostane nespremenjen. Čeprav je koncept katalize že davnega leta 1835 vpeljal švedski kemik J. J. Berzelius (Trofast, 1981), kataliza predstavlja bistvo moderne sintezne kemije. Katalizo danes razvijajo in jo vsak dan uporabljajo tako v akademskih laboratorijih kot v industriji. Ključna je pri mnogih industrijskih pretvorbah izhodnih surovin v



Levo: Benjamin List (Inštitut Maxa Plancka za raziskave premoga, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, v Mülheimu na Rubru v Nemčiji); desno: David W. C. MacMillan (Univerza Princeton v Združenih državah Amerike). Vir portretov: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>. Ilustracija: Niklas Elmehed.



Slika 1: a) Oba enantiomera kiralne spojine; b) akiralna spojina; c) (R)- in (S)-oblika talidomida.

proizvode z višjo dodano vrednostjo, kot so farmacevtski izdelki in kmetijske kemikalije (na primer pesticidi). Ocenjujejo, da kataliza prispeva k več kot 35 odstotkom svetovnega bruto družbenega proizvoda (Hagen, 2015). Po drugi strani pa kataliza v bioloških sistemih s pomočjo encimov omogoča življenje, kot ga poznamo. Razvoj visoko učinkovitih katalizatorjev zato spada med najbolj dejavna področja sodobnih raziskav, saj sta zmanjševanje porabe energije in izogibanje nezaželenim odpadkom bistvenega pomena za ohranjanje naravnih virov (trajnostni razvoj), kar pripomore k skrbi za okolje (The Nobel Prize in Chemistry 2021, 2021; Grošelj, Ričko, 2017).

Asimetrična kataliza (v ožjem pomenu) je vrsta katalize, pri kateri kiralni neracemni katalizator usmerja tvorbo kiralnega produkta iz akiralnega reaktanta tako, da pri tem nastane selektivno eden od dveh enantiomernih produktov. Za kiralne spojine je značilno, da zrcalna slika kiralne spojine ni enaka izvorni spojini; kiralna spojina posledično obstaja v obliki dveh prostorskih izomerov – enantiomerov, ki sta si zrcalno podobna. Nasprotno je zrcalna podoba akiralne spojine identična izvorni spojini (slika 1). Kiralne spojine so izrednega pomena, zlasti na področju farmacevtskih učinkovin, kjer en enantiomer lahko predstavlja spoji-

no z želenimi zdravilnimi lastnostmi, drugi enantiomer pa teh lastnosti nima ali pa so njegove lastnosti celo škodljive. Tak primer je kiralna spojina talidomid (Thalidomide). (R)-oblika talidomida je učinkovina s pomirjevalnim in uspavalnim delovanjem, (S)-oblika pa kaže teratogenost (slika 1). Zdravilo *Contergan*, ki je vsebovalo talidomid v obliki zmesi (S)- in (R)-oblike v razmerju 1:1 (racemna zmes), so leta 1957 na trg uvedli kot zelo varno in primerno tudi za nosečnice zoper jutranjo slabost. Žal so se zaradi prisotnosti teratogene (S)-oblike talidomida v zdravilu pri otrocih, katerih matere so ga med nosečnostjo uživale, pojavili številni primeri deformacij. Zdravilo je bilo zato leta 1961 umaknjeno s trga.

Do preloma tisočletja je veljalo, da asimetrična kataliza temelji pretežno na (organo)kovinski katalizi in biokatalizi (za vse podeljene Nobelove nagrade za kemijo glej: <https://www.nobelprize.org/prizes/list/all-nobel-prizes-in-chemistry/>). Pri (organo)kovinski katalizi kovina oziroma kovinski ion aktivira substrat, v kompleksu s kiralnimi ligandi pa zagotavlja asimetrično okolje. Pri biokatalizi so katalizatorji biološke makromolekule, kot so encimi, kjer v asimetričnem okolju aktivnega mesta poteka stereoselektivna pretvorba substrata do produkta. *Asimetrična organokataliza*, po drugi strani,

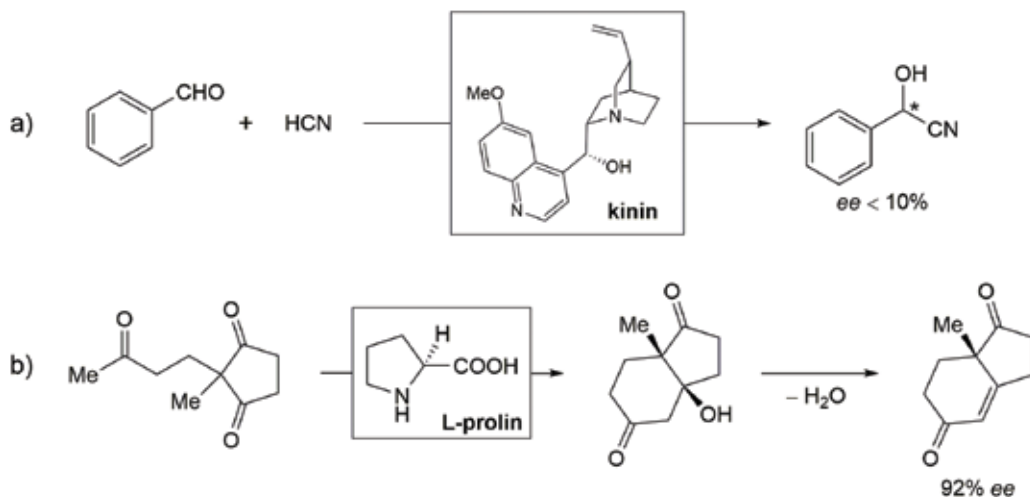
temelji na katalitskem delovanju majhnih kiralnih organskih molekul, sestavljenih iz ogljika, vodika, dušika, žvepla in fosforja brez kovine kot pospeševalca (promotorja) katalize (Torres, 2013).

Začetki uporabe kiralnih organokatalizatorjev segajo v leto 1912, ko sta G. Bredig in W. S. Fiske izvedla adicijo vodikovega cianida na benzaldehid v prisotnosti katalizatorja kinina, pri tem pa izolirala produkt z nizkim enantiomernim presežkom (*ee*) (shema 1, primer a) (Bredig, Fiske, 1912). Kljub občasni uporabi asimetrične organokatalize, kot je primer visoko enantioselektivne intramolekularne aldolne reakcije, katalizirane s prolinom, to je Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechertove reakcije (shema 1, primer b) (Torres, 2013), pa je do preboja organokatalize kot temeljne metodologije asimetrične katalize prišlo šele leta 2000 s prelomnim delom Benjamina Lista na področju enaminske organokatalize (List, Lerner, Barbas, 2000) in Davida W. C. MacMillana na področju iminijeve organokatalize (Ahrendt, Borths, MacMillan, 2000).

Enaminska organokataliza v osnovi posnema

delovanje encimov aldolaz tipa I, ki v aktivnem mestu s pomočjo primarnega amina lizinskega preostanka stereoselektivno katalizirajo aldolno reakcijo. Reakcija poteka preko enaminskega reaktivnega intermedija (Lai, Nakai, Chang, 1974). Kljub temu da je mehanizem delovanja aldolaz tipa I znan že od sedemdesetih let 20. stoletja, si je bilo težko predstavljati, da lahko majhna organska molekula, kot je L-prolin, posnema delovanje makromolekule, kot je encim, ki ima natančno definirano strukturo aktivnega mesta. Izvirna ideja Nobelovega nagrajenca Benjamina Lista je bilo spoznanje, da L-prolin lahko deluje kot »mikroaldolaza«, torej da lahko oponaša aldolazo tipa I, in da L-prolin stereoselektivno katalizira aldolno reakcijo med acetonom in aromatskimi aldehydi (List, Lerner, Barbas, 2000). Kasneje je uporabo L-prolina kot katalizatorja razširil še na Mannichovo reakcijo, α -aminiranje aldehydov in druge reakcije (Torres, 2013). Splošni katalitski cikel je za primer enaminske organokatalize prikazan na shemi 2. Aldehid ali keton kot substrat s katalizatorjem (kiralnim sekundarnim aminom)

Shema 1: a) Organokatalizirana adicija HCN na benzaldehid;
b) visoko enantioselektivna Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechertova reakcija.

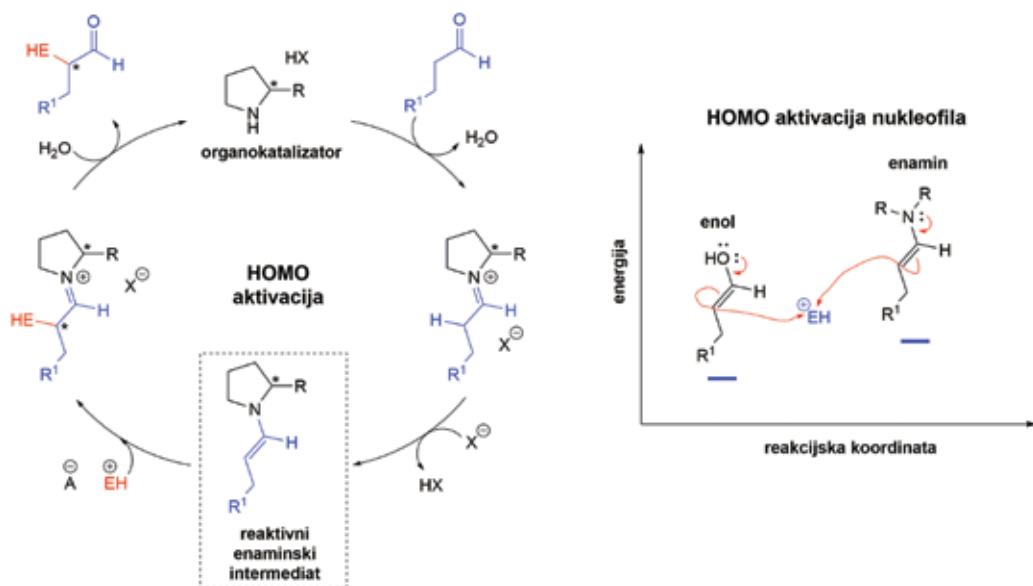


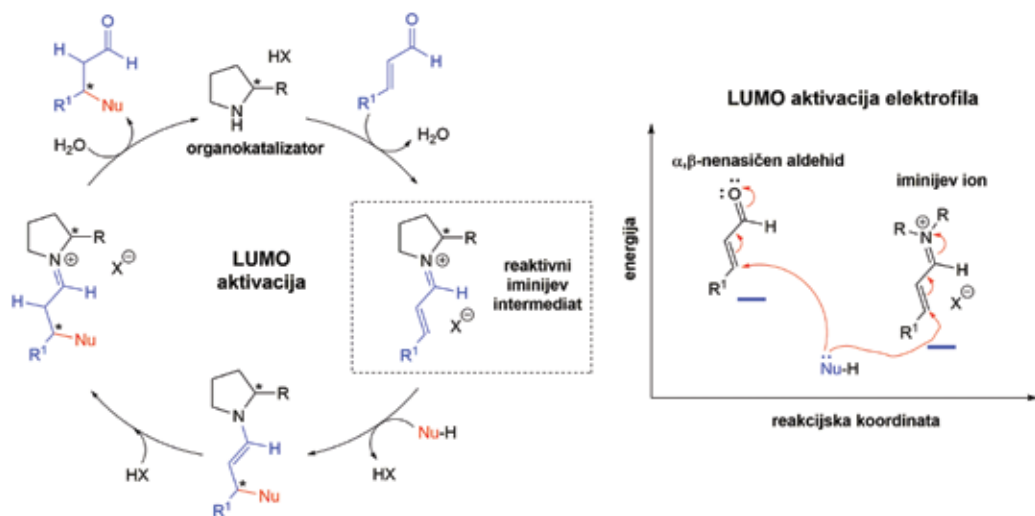
kondenzira do enamina, ki predstavlja reaktivni intermediat (Seebach, Grošelj, Badine, Schweizer, Beck, 2008). Govorimo o HOMO aktivaciji substrata, ki je v enaminski obliki bolj nukleofilna kot izvorni aldehyd ali keton v enolni obliki. Enamin v naslednji elementarni stopnji reagira z izbranim elektrofilom do iminijevega iona, ki v zadnji stopnji hidrolizira do končnega produkta, α -funkcionaliziranega aldehyda ali ketona, in regeneriranega organokatalizatorja, ki vstopi v nov katalitski cikel (Torres, 2013).

Iminijeva organokataliza temelji na povečani elektrofilnosti, to je reaktivnosti, iminijevih soli v primerjavi s karbonylnimi spojinami (α,β -nenasičeni aldehydi in ketoni), iz katerih jih lahko pripravimo. Govorimo o tako imenovani LUMO aktivaciji karbonylnega substrata. Primeri uporabe iminijevih soli v različnih kemijskih pretvorbah, kot so cikloadicije in Michaelove adicije, so že bili predhodno znani in dobro opisani v literaturi (Jung, Vaccaro, Buszek, 1989). Šele leta 2000 pa je Nobelov nagrajenec David W. C. MacMillan v svojem izvirnem delu pokazal, da lahko z uporabo kiralnega sekundarnega

amina (imidazolidinonski organokatalizator) enantioselektivno kataliziramo Diels-Alderjevo reakcijo med α,β -nenasičenimi aldehydi in različnimi dieni, kjer je prehodna tvorba reaktivnega iminijevega intermediata ključna za uspeh reakcije (Ahrendt, Borths, MacMillan, 2000). Nov način aktivacije je uspešno uporabil tudi v drugih pretvorbah α,β -nenasičenih aldehydov in ketonov, kot so 1,3-dipolarne cikloadicije, Friedel-Craftsova reakcija in 1,4-adicije (Torres, 2013). Splošni katalitski cikel je za primer iminijeve organokatalize predstavljen na shemi 3. α,β -nenasičeni aldehyd ali keton reagira s kiralnim sekundarnim aminom (katalizatorjem) v prisotnosti kisline in tvori reaktivno iminijevo sol (reakcijski intermediat) (Grošelj, Seebach, Badine, Schweizer, Beck, Krossing, Klose, Hayashi, Uchamaru, 2009), ki v naslednji elementarni stopnji reagira z izbranim nukleofilom. Tako nastane enaminski intermediat, ki je v ravnotežju z iminijevim ionom. Slednji z vodo hidrolizira do končnega produkta, β -funkcionaliziranega aldehyda ali ketona, in regeneriranega organokatalizatorja, ki vstopi v nov katalitski

Shema 2: Splošni katalitski cikel za primer enaminske organokatalize; * center kiralnosti.





Shema 3: Splošni katalitski cikel za primer iminijeve organokatalize; * center kiralnosti.

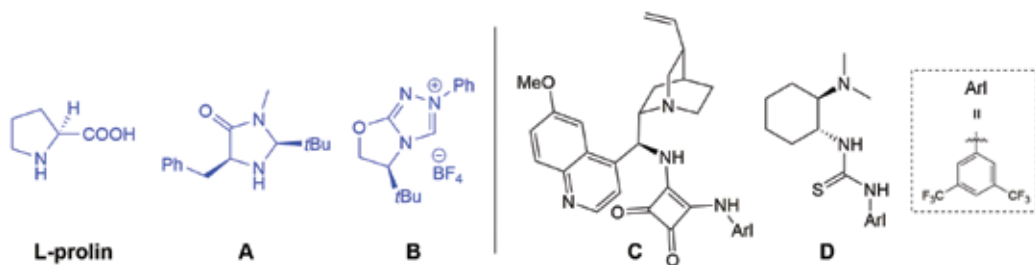
cikel (Torres, 2013).

Vizionarskim dosežkom B. Lista in D. W. C. MacMillana je sledil eksponentni razvoj asimetrične organokatalize, ki je pripeljal do številnih novih organokataliziranih pretvorb, izboljšanih generacij organokatalizatorjev ter spodbudil razvoj novih področij asimetrične organokatalize (Torres, 2013). Poleg kovalentne organokatalize, kamor sodijo enaminska in iminijeve organokataliza ter organokataliza s karbeni (Enders, Balensiefer, 2004), se je bliskovito razmahnila tudi nekovalentna organokataliza, kjer katalizator aktivira substrat s šibkejšimi medmolekulskimi interakcijami, kot so na primer vodikove vezi (Torres, 2013; Okino, Ho-

shi, Takemoto, 2003; Malerich, Hagihara, Rawal, 2008). Nekaj značilnih kovalentnih in nekovalentnih katalizatorjev je predstavljenih na sliki 2. Številne mehanistične študije, ki so sledile prvotnim odkritjem, pa so pojasnile delovanje posameznih vrst organokatalizatorjev, kar je bistvenega pomena za nadaljnji razvoj organokatalize (Torres, 2013). Obdobje po letu 2000, z bliskovitim razvojem organokatalize, je znano tudi kot »organokatalitska zlata mrzlica« (Melchiorre, Marigo, Carlone, Bartoli, 2008).

Danes asimetrična organokataliza, poleg (organo)kovinske katalize in biokatalize, velja za tretji steber asimetrične katalize; vsi trije pa se med seboj v številnih primerih

Slika 2: Kovalentni organokatalizatorji **L-prolin**, imidazolidinon **A** in prekursor karbena **B** ter nekovalentna organokatalizatorja na osnovi alkaloida kinina **C** in cikloheksandiamina **D**.



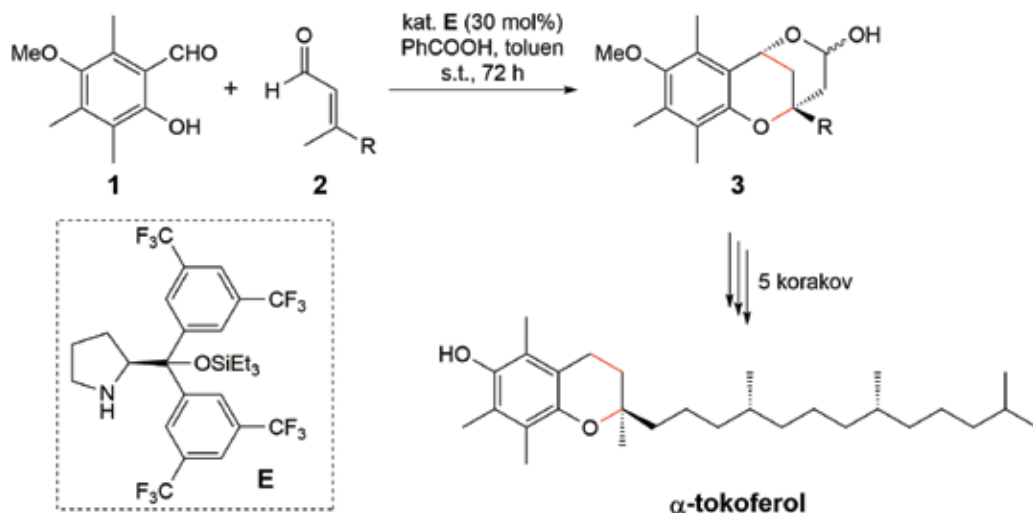
uspešno dopolnjujejo. Izrazita prednost organokatalize je uporaba majhnih organskih molekul, ki ne vsebujejo potencialno strupenih kovin ter so obstojne v prisotnosti kisika in vlage, kar bistveno olajša njihovo praktično uporabo v sintezi. V večini primerov so organokatalizatorji sintezno lahko dostopni iz naravnih spojin kiralnega bazena, kot so ogljikovi hidrati, terpeni oziroma terpenoidi in aminokislina (Torres, 2013).

S primernim načrtovanjem lahko asimetrično organokatalizo uporabimo za sintezo kompleksnih molekul, kot so biološko pomembne naravne spojine, farmacevtske učinkovine ter kmetijske kemikalije (pesticidi) in njihovi strukturni analogi. V ta namen uporabimo tako imenovane kaskadne reakcije (Torres, 2013; Grondal, Jeanty, Enders, 2010; Parella, Jakkampudi, Zhao, 2021; Hughes, 2018), kjer produkt prvega reakcijskega koraka predstavlja izhodno spojino za naslednji sintezni korak, vse pa poteka v eni reakcijski posodi brez dodatnih operacij čiščenja vmesnih produktov posameznih reakcijskih stopenj. Eleganten primer je sinteza α -tokoferola (vitamina E): ključna stopnja je enantioselektivna organo-

katalizirana kaskadna reakcija med aromatskim aldehidom **1** in α,β -nenasičenim aldehidom **2**, ki ob katalizi z derivatom prolina **E** vodi do nastanka spojine **3**. Sledi še pet sinteznih korakov do vitamina E (shema 4) (Liu, Chougnnet, Woggon, 2008).

Leto 2000 označuje začetek sodobnih raziskav organokatalize, področja, ki je pritegnilo veliko pozornost raziskovalne skupnosti, kar je sprožilo nesluteni razvoj, ki še vedno traja. Raziskovalno področje je izredno široko, saj poleg enaminske in iminijeve katalize vključuje še druga področja kovalentne in nekovalentne organokatalize, fotoredoks in (organo)kovinsko katalizo. Danes pa je organokataliza dozorela v orodje, ki se rutinsko uporablja pri načrtovanju in izvedbi mnogih sintez, tako v industriji kot v akademskih krogih. V prihodnosti lahko pričakujemo razvoj novih, učinkovitejših in bolj »zelenih« organokatalizatorjev, njihovo pospešeno vključevanje v sintezne procese v industriji ter nadaljevanje povezovanja organokatalize z različnimi področji organske sinteze in katalize.

Shema 4: Organokatalizirana sinteza spojine **3**, prekursorja α -tokoferola.



Slovarček:

Enamin. Nenasičena spojina, ki vsebuje konjugirani alken in aminska skupino. Običajno nastane pri kondenzaciji aldehida ali ketona s sekundarnim aminom.

Enantiomer. V kemiji eden od dveh stereozomerov, ki sta zrcalni podobi drug drugega. Enantiomerov ne moremo popolnoma prekriti (superponirati). Izraz kiralnost izvira iz starogrške besede za roko (*kheir*, χειρ), saj za levo in desno roko velja, da sta zrcalni podobi.

HOMO. Najvišja zasedena molekulska orbitala (angleško *Highest Occupied Molecular Orbital*).

Kaskadna reakcija. Kemični proces, ki obsega vsaj dve zaporedni reakciji, kjer produkt prvega reakcijskega koraka predstavlja izhodno spojino za naslednji sintezni korak, vse pa poteka v eni reakcijski posodi. Vsak korak kaskadne reakcije se zgodi zaradi funkcionalnih skupin, oblikovanih v predhodnem koraku. Pri kaskadnih reakcijah izolacija vmesnih produktov ni potrebna, saj se vsaka reakcija, ki sestavlja zaporedje, zgodi spontano. V najstrožji definiciji izraza se reakcijski pogoji med zaporednimi koraki kaskade ne spreminjajo in se po začetnem koraku ne dodajajo nobeni novi reagenti.

Katalizator. Snov, ki sodeluje pri kemijski pretvorbi in znižuje aktivacijsko energijo za pretvorbo ter tako poveča hitrost kemijske reakcije. Katalizator kot tak se pri reakciji ne porablja in po reakciji ostane nespremenjen.

LUMO. Najnižja nezasedena molekulska orbitala (angleško *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*).

Organokataliza. Uporaba majhnih organskih molekul, sestavljenih iz ogljika, vodik, dušika, žvepla in fosforja (brez kovine kot pospeševalca, promotorja katalize) kot katalizatorjev za pospeševanje in usmerjanje organskih reakcij.

Racemna zmes. Zmes, ki vsebuje enako količino levosučnega in desnosednega enantiomera neke kiralne spojine.

Teratogenost. Lastnost določene snovi oziroma dejavnika (na primer elektromagnetnega sevanja), da povzroča strukturne, funkcijske, presnovne in vedenjske nepravilnosti pri zarodku oziroma plodu, če je nosečnica izpostavljena takemu dejavniku.

Literatura:

- K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, 2000: *New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction*. *Journal of the American Chemical Society*, 122: 4243–4244.
- G. Bredig, W. S. Fiske, 1912: *Beiträge Zur Chemischen Physiologie und Pathologie*. *Biochemische Zeitschrift*, 46: 7–23.
- D. Enders, T. Balensiefer, 2004: *Nucleophilic Carbenes in Asymmetric Organocatalysis*. *Accounts of Chemical Research*, 37: 534–541.
- C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, 2010: *Organocatalytic cascade reactions as a new tool in total synthesis*. *Nature Chemistry*, 2: 167–178.
- U. Grošelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchamaru, 2009: *Structures of the Reactive Intermediates in Organocatalysis with Diarylprolinol Ethers*. *Helvetica Chimica Acta*, 92, 1225–1259.
- U. Grošelj, S. Ričko, 2017: *Vzpon in razcvet organokatalize*. *Proteus*, 80: 132–137.
- J. Hagen, 2015: *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, 459–462.
- D. L. Hughes, 2018: *Asymmetric Organocatalysis in Drug Development—Highlights of Recent Patent Literature*. *Organic Process Research & Development*, 22: 574–584.
- M. E. Jung, W. D. Vaccaro, K. R. Buszek, 1989: *Asymmetric Diels-Alder reactions of chiral alkoxy iminium salts*. *Tetrahedron Letters*, 30: 1893–1896.
- C. Y. Lai, N. Nakai, D. Chang, 1974: *Amino acid sequence of rabbit muscle aldolase and the structure of the active center*. *Science*, 183, 1204–1206.
- K. Liu, A. Choungnet, W.-D. Woggon, 2008: *A Short Route to α -Tocopherol*. *Angewandte Chemie International Edition*, 47, 5827–5829.
- B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, 2000: *Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions*. *Journal of the American Chemical Society*, 122: 2395–2396.
- J. P. Malerich, K. Hagibara, V. H. Rawal, 2008: *Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts*. *Journal of the American Chemical Society*, 130: 14416–14417.

P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, 2008: *Asymmetric Aminocatalysis—Gold Rush in Organic Chemistry. Angewandte Chemie International Edition*, 47: 6138–6171.

T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, 2003: *Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. Journal of the American Chemical Society*, 125: 12672–12673.

R. Parella, S. Jakkampudi, J. C. G. Zhao, 2021: *Recent Applications of Asymmetric Organocatalytic Methods in Total Synthesis. ChemistrySelect*, 6: 2252–2280.

D. Seebach, U. Großelj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, 2008: *Isolation and X-ray structures of reactive intermediates of organocatalysis with diphenylprolinol ethers and with imidazolidinones. A survey and comparison with computed structures and with 1-acyl-imidazolidinones: the 1,5-repulsion and the geminal-diaryl effect at work. Helvetica Chimica Acta*, 91: 1999–2034.

Thalidomide. Dostopno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>.

The Nobel Prize in Chemistry 2021, 2021. Dostopno na: <https://www.nobelprize.org/uploads/2021/10/advanced-chemistryprize2021-3.pdf>.

R. R. Torres, 2013: *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.*

J. Trofast, 1981: *The Concept of Catalysis. In Perspectives in Catalysis: In Commemoration of Jöns Jacob Berzelius.*

R. Larsson, ur. Lund: Gleeerup, str. 9–17.

Za vse podeljene Nobelove nagrade za kemijo glej: <https://www.nobelprize.org/prizes/list/all-nobel-prizes-in-chemistry/>.



Uroš Großelj je leta 2000 diplomiral, leta 2004 pa doktoriral (podiplomski študij organske kemije) na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Jurija Sveteta. Po doktoratu se je zaposlil na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo kot raziskovalec v raziskovalni skupini prof. dr. Branka Stanovnika. Po podoktorskem izpopolnjevanju v skupini prof. dr. Dieterja Seebacha na Švicarski državni tehniški visoki šoli Zürich (ETH-Zürich) v Švici (2008–2009) se je na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo zaposlil kot asistent za področje organske kemije (2014), nato pa leta 2017 kot visokošolski učitelj za področje organske kemije. Je prejemnik Krkine nagrade (2004) in nagrade Futurum (2006). Je avtor več kot 140 znanstvenih in preglednih člankov. Njegova raziskovalna zanimanja vključujejo sintezo in pretvorbe heterocikličnih sistemov, stereoselektivno sintezo, kemijo terpenskih enamionov, cikloadicije, organokatalizo in medicinsko kemijo.