

A 2021-ES KÉMIAI NOBEL-DÍJ: ORGANOKATALÍZIS, PARADIGMAVÁLTÁS A SZERVES SZINTÉZISEK ÉS A KATALÍZIS TERÜLETÉN

THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2021: ORGANOCATALYSIS, A PARADIGM SHIFT IN ORGANIC SYNTHESSES AND CATALYSIS

Soós Tibor

PhD, csoportvezető, Természettudományi Kutatóközpont Organokatalízis Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A legutóbbi, 2021-es kémiai Nobel-díjat Benjamin List és David William Cross MacMillan kapták az aszimmetrikus organokatalízis területén elért eredményeikért. Munkásságuk döntő mértékben járult hozzá egy új kutatási ág kialakulásához, az aszimmetrikus organokatalízishez. Ezáltal a katalízisnek az a része lett körülhatárolva, mely a kis molekulatömegű szerves molekulák katalizátorként való használatát tárgyalja, és ezek sajátosságait kutatja. Bár a koncepció általános jellegű, különösen nagy jelentőségre mégis az aszimmetrikus reakciók körében, azaz királis molekulák előállításában tett szert, s eredményezett paradigmaváltást a szerves kémia és a katalízis tudományterületeken. A kutatási terület kialakulása kapcsán fontos megemlíteni annak magyar vonatkozását is; Hajós Zoltán fedezte fel elsőként azt, hogy akár egy aminosav, a prolin is alkalmazható aszimmetrikus katalizátorként.

ABSTRACT

The 2021 Nobel Prize in chemistry was jointly awarded to Benjamin List and David William Cross for their achievements in the field of asymmetric organocatalysis. Their work contributed decisively to the development of a new catalytic concept; the asymmetric organocatalysis. Thus, the subfield of the catalysis that discusses the use of low molecular weight organic molecules as catalysts and investigates their properties has been delineated. Although the concept is of a general nature within chemistry, it has gained particular importance in the field of asymmetric reactions, i.e. in the production of chiral molecules, and has finally resulted in a paradigm shift in the fields of organic chemistry and catalysis. It is important to mention the Hungarian aspect of this research field; Zoltán Hajós was one of the pioneers of organocatalysis who discovered that even an amino acid, proline, can be used as an asymmetric catalyst.

Kulcsszavak: Nobel-díj 2021, kémia, organokatalízis, aszimmetrikus

Keywords: Nobel Prize 2021, chemistry, organocatalysis, asymmetric

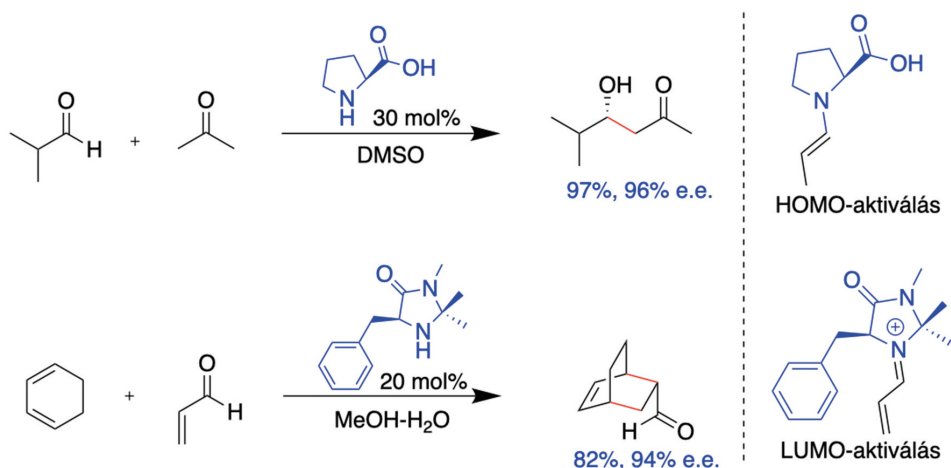
A szerves szintetikus kémia és a katalízis fejlődésének története oly szorosan fonódik össze, hogy gyakorlatilag lehetetlen őket egymástól elkülöníteni. Az első „modern” eljárásnak tekinthető szerves szintézis is katalizátor alkalmazásán alapult. A Valerius Cordus által 1540-ben felfedezett eljárásban (Leake, 1925) a kénsav mint savkatalizátor tette lehetővé az érzéstelenítőként is használható éter előállítását etanolból. Ugyancsak a két terület közös mérőföldkövének tekinthető Antoine-Augustin Parmentier 1781-ben tett azon megfigyelése (Zecchina–Califano, 2017), hogy az ecetsav felgyorsítja a keményítő egy édes anyaggá – glükózzá – történő átalakulását.

Bár a savkatalízis jelentősége egyáltalán nem csökkent a szerves reakciók körében, a vegyészek felismerték, hogy fémek és azok komplexei is alkalmazhatók katalizátorként, s általuk egészen új lehetőségek adódnak a szintetikus kémiában. A katalízis így nagymértékben hozzájárult az elérhető kémiai tér (Kirkpatrick–Ellis, 2004) elmúlt évtizedekben tapasztalt exponenciális bővüléséhez. Különösen nagy hatás gyakorolt a szerves szintézisek fejlődésére a szén-szén kötés új típusú létrehozására alkalmas fémkatalizált eljárások felfedezése, amely teljesítményt többször is Nobel-díjjal ismertek el. Így például Richard F. Heck, Szuzuki Akira (Akira Suzuki) és Negisi Ei-icsi (Ei-ichi *Negishi*) 2010-ben a palládium katalizált keresztkapcsolásokért, Yves Chauvin, Robert H. Grubbs és Richard R. Schrock 2005-ben az olefin metatéziséért kapta meg a díjat.

A szerves molekulák különösen fontos osztályát képezik az ún. királis vegyületek, azaz a tükörképükkel fedésbe nem hozható, ún. aszimmetrikus molekulák (hasonló tükörképi viszonyban vannak, mint a jobb és a bal kezünk). Mivel a biológiai folyamatokban szerepet játszó molekulák jellemzően királisak, érthető, hogy a gyógyszerkutatás és az agrokémia területén különösen fontos a királis, aszimmetrikus vegyületek hatékony előállítása. A királis vegyületek szintézise azonban komoly kihívást jelent, és nagyon sokáig tartotta magát az a nézet, hogy katalitikus módon történő előállításuk csak enzimekkel vagy megfelelő fémkomplexekkel valósítható meg (Nobel-díj 2001: K. Barry Sharpless, Nojori Riodzsi [Ryoji Noyori], William S. Knowles).

A 2000-es évek elején azonban Benjamin List és David William Cross MacMillan felfedezései rámutattak arra, hogy létezik egy harmadik általános lehetőség. E megközelítésben kis méretű, fémet nem tartalmazó királis szerves molekulákat mint „mikroenzimeket” használnak katalizátorként. List és MacMillan számos példával demonstrálták, hogy még kis méretű molekulákkal is hatékony módon lehet királis indukciót elérni, s az új katalitikus elv stratégiai jelentőségű szén-szén kötés kialakítására képes reakciók körében is alkalmazható (például: aldol-, Mannich-, Michael- és Diels–Alder-reakciók). Maga az organokatalízis kifejezés is – amit MacMillan vezetett be – ezután vált általánosan elfogadottá, növelve a paradigma iránti elkötelezettséget. A Nobel-díjjal kitüntetett két kutató azonban nemcsak az organokatalízis elindításában, hanem a terület kibontakozásában is

kiemelkedő szerepet játszott. Munkásságuk széles spektrumot ölel fel, így többek között új, nagy hatékonyságú katalizátorok kifejlesztése, különleges és a korábbiaktól eltérő aktiválási elvek felismerése és kiaknázása, a fotoredox kémia integrálása, valamint komplex természetes vegyületek divergens szintézise szerepel benne.

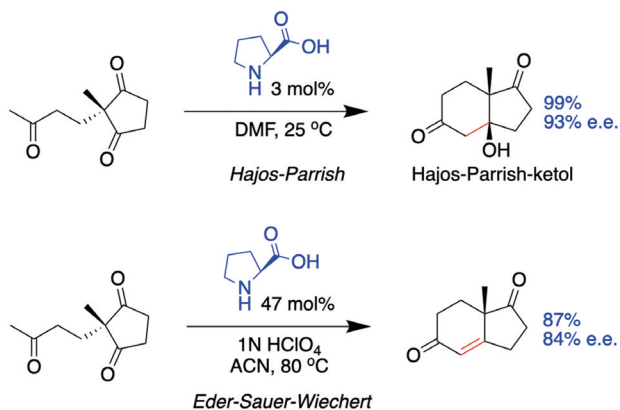


1. ábra. Organokatalitikus alapreakciók és aktiválási elvek (List et al., 2000 és Ahrendt et al., 2000 alapján)

Végeredményben a 2000-es évek elején egy paradigmaváltás következett be a szintetikus kémiában és a katalízis területén, s napjainkra e módszer a mindennapi kutatási, fejlesztési gyakorlatot irányító tudásrend részévé vált. Bár az organokatalízis megjelenése, definiálása kezdetben több vitát indukált, mégis számos tudós kezdett el foglalkozni e diszciplínával, s így rövid idő alatt nagyon sok és ugyanakkor jelentős eredményeket felvonultató publikáció jelent meg. A kutatási terület fejlődésére azonban más külső tényezők is hatással voltak. Az organokatalízis felfutása szinte egybeesett a zöld és a fenntartható kémiai irányzatok megjelenésével, s mivel az organokatalízis alapvetően egy „zöld” megközelítés, a kutatási terület elfogadottságát és támogatottságát ezen környezettudatos kezdeményezések is tovább erősítették. Mindemellett érdemes megemlíteni a királis analitikai módszerek területén a 2000-es évek körül bekövetkezett változásokat. Ekkor vált igazán könnyen elérhetővé és olcsóvá a módszerfejlesztésekhez szükséges királis analitika, s ezért viszonylag jelentős számú fiatal kutató tudta elindítani a királis módszerek, különösen az organokatalitikus módszerek kutatását.

Természetesen az az elgondolás, hogy szerves molekulákat katalizátorként hasznosítsanak, már korábban is felvetődött, bár kezdetben az akirális módszerek kaptak főbb hangsúlyt, s erről *Die Organischen Katalysatoren und ihre Bezie-*

hungen zu den Fermenten címmel már 1935-ben egy összefoglaló könyvet írt Wolfgang Langenbeck (1935). Az első királis kísérlet Georg Bredighez és Paul Southard Fiskéhez kötődik, a két tudós 1912-ben publikálta azt, hogy egyes királis alkaloidok, nevezetesen a kinin és a kinidin, használhatók a mai fogalmaink szerint királis organokatalizátorként (Bredig–Fiske, 1912). A HCN benzaldehidre történő addíciójában tapasztalt némi királis indukció (10% ee) azonban messze elmarad a gyakorlati szempontból elvárt mértéktől (> 90% ee).¹ Közel négy évtized múlva Horst Pracejus már szintetikus szempontból is értelmezhető mértékű enantioszelektivitást (74% ee) tudott elérni 1 mol% O-acetilkinin katalizátor segítségével (Pracejus, 1960). A reakcióban metanolt addicionált fenilmetil-keténre, s értékes királis (-) α -fenil metilpropionáthoz jutott. Végül, 1970 körül sikerült átlépni a kritikus határt, s ezzel igazolni, hogy a királis szerves molekulák aszimmetrikus reakciókban katalizátorként való alkalmazása már nem csupán elvi lehetőség, hanem a szintetikus gyakorlatban is alkalmazható megoldás. Felfedezték, hogy az (S)-prolin csupán 3 mol% mennyisége képes a szteroidok szintézisének kulcsvegyületét nagy optikai tisztaságban előállítani (3 mol% katalizátor, 93% ee). A kis méretű aminosav, a prolin, tehát meglepően hatékony királis katalizátornak bizonyult ebben a reakcióban, mivel a 90%-os enantiomer felesleg eléréséhez a két enantiomerhez vezető út gátja közti különbségnek nagyobbak kell lennie, mint 1,5 kcal/mol.



2. ábra. A Hajós–Parrish- és az Eder–Sauer–Wiechert-reakciók, valamint Hajós Zoltán írógépe, amelyen az úttörő cikk íródott

E tudománytörténeti szempontból jelentős felfedezés kapcsán azonban érdemes megemlíteni annak magyar vonatkozását is; ugyanis ezt a tudományos áttörést

¹ Az ee jelentése: enantiomer felesleg. A teljesen optikai tiszta vegyület 100% ee, a 90%ee R vegyület 95% R és 5% S sztereoizomer-vegyületet tartalmaz.

az 1956-ban emigrált Hajós Zoltán érte el a Hoffmann-La Roche cég munkatársaként (Hajos–Parrish, 1974). Az első kísérletet 1968. december 31-én végezte el Nutleyban (New Jersey, USA) David Parrishsel, majd módszerüket szabadalmaztatták. Később a szintén ipari kötődésű Wiechert csoportja (Eder et al., 1971) a Schering AG-nál szintén prolinra alapuló, de gyengébb hozammal járó eljárásról számolt be. E reakció végül az organokatalitikus terület emblemikus reakciójává vált, s napjainkban sokszor összevonva, Hajos–Parris–Eder–Sauer–Wiechert-reakcióként ismeri a szakirodalom. Külön érdekességként megemlítendő, hogy ez az egyetlen olyan névreakció a szerves kémia területén, amelyben öt kutató neve szerepel (egyéb esetekben maximum három név fordul elő), amely tény közvetett módon is igazolja a reakció jelentőségét.

A már Nobel-díjjal is elismert kutatási terület kapcsán az elmúlt két évtizedben gyakran felmerülő kérdés volt, hogy miért nem kapott akkor megfelelő visszhangot Hajós és később Rudolf Wiechert felfedezése. Ez azért is releváns, mert Hajós nem csupán előfutára volt egy területnek, hanem már akkor egyértelműen felismerte a felfedezésük elvi és gyakorlati jelentőségét, a jelenleg elfogadott mechanizmushoz hasonló mechanizmusra tett javaslatot, sőt, felvetette azt is, hogy a prolin mint egy enzim viselkedik a reakcióban. Az ipari kutatók eredményei azonban láthatóan nem tudták áttörni az 1970-es és 1980-as évek uralkodó paradigmáját, a királis katalizátorok fejlesztésének fókusza ugyanis a fémorganikus és enzimatiszikus módszerek irányába tolódott. Ettől függetlenül az akkori kor kiemelkedő szerves vegyészeti ismerték Hajós munkásságát, s többek között a Nobel-díjas Robert Burns Woodward is kiaknázta a módszer szintetikus potenciálját, s egy prolinkatalizált aldol-reakciót használt az Erythromycin aszimmetrikus szintézisében.

Az áttörés, s tulajdonképpen a terület újrafelfedezése és önálló diszciplínává válása a 2000-es években történt meg, ami nem csökkenti a Nobel-díjazott List és MacMillan érdemeit. Ugyanakkor nem véletlenül hiányolták sokan Hajós Zoltán nevét az ideai kémiai Nobel-díj kihirdetésekor.

IRODALOM

- Ahrendt, 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, 17, 4243–4244. DOI: 10.1021/ja000092s
- Bredig, G. – Fiske, P. S. (1912): Durch Katalysatoren bewirkte asymmetrische Synthese. *Biochemische Zeitschrift*, 46, 7. <https://www.research-collection.ethz.ch/handle/20.500.11850/136453?show=full>
- Eder, U. – Sauer, G. – Wiechert, R. (1971): New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angewandte Chemie International Edition*, 10, 496–497.
- Hajos, Z. G. – Parrish, D. R. (1974): Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, 39, 12, 1615–1621. DOI: 10.1021/jo00925a003

- Kirkpatrick, P. – Ellis, C. (2004): Chemical Space. *Nature*, 432, 823. DOI: 10.1038/432823a, <https://www.nature.com/articles/432823a>
- Langenbeck, W. (1935): *Die Organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*. Springer
- Leake, C. D. (1925): Valerius Cordus and the Discovery of Ether. *Isis*, 7, 14–28. <https://www.journals.uchicago.edu/doi/pdfplus/10.1086/358296>
- List, B. – Lerner, R. A. – Barbas, C. F. (2000): Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 122, 10, 2395–2396. DOI: 10.1021/ja994280y
- Pracejus, H. (1960): Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-propionsäureestern. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 634, 1, 9–22.
- Zecchina, A. – Califano, C. (2017): *The Development of Catalysis: A History of Key Processes and Personas in Catalytic Science and Technology*. Hoboken: Wiley