



Kupai József

■ BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék | kupai.jozsef@vbk.bme.hu

Az aszimmetrikus organokatalízisért kapták a 2021-es kémiai Nobel-díjat

A Svéd Királyi Akadémia 2021. október 8-án hirdette ki, hogy kinek ítéli idén a kémiai Nobel-díjat. Ebben a rangos elismerésben David MacMillan és Benjamin List részesült az aszimmetrikus organokatalízis kifejlesztéséért. Vajon kik ezek a tudósok és mi is az az aszimmetrikus organokatalízis?

Az aszimmetrikus organokatalízis alkalmazásával leginkább a gyógyszeriparban találkozunk. Az 1950-es évek második felében történt *Contergan*-botrány óta kiemelten fontos szerepe van a különböző hatóanyagok enantiomertiszta előállításának, ugyanis egy királis molekula két enantiomerje gyakran szignifikánsan eltérő biológiai aktivitással rendelkezhet. A hatóanyagok enantioszelektív előállításának egyik lehetséges módja az aszimmetrikus szintézisek alkalmazása, amelyek során a reakcióban kialakuló királis kölcsönhatások révén az egyik enantiomer feleslegben keletkezik. Az aszimmetrikus katalízist egészen a 2000-es évek elejéig kizárólag enzim- vagy fémkatalízissel tudták megvalósítani. *List* és *MacMillan* (1. ábra) egymástól függetlenül közölték korszakal-

kotó publikációjukat, [1,2] amivel a katalízis egy harmadik lehetőségét teremtették meg: az organokatalízist.

Benjamin List 1968. január 11-én született (Frankfurt, Németország). Már az üknagyapja, *Jacob Volhard* is szerves kémikus volt, a *Hell-Volhard-Zelinszkij*-reakció névadója. Egyetemi diplomát a Berlieni Szabadegyetemen szerzett (1988–1993), PhD-fokozatot pedig a frankfurti Goethe Egyetemen (1993–1997) kapott. 1997 és 2003 között az Egyesült Államokban dolgozott kezdetben Humboldt-ösztöndíjasként, majd adjunktusként a kaliforniai Scripps Kutatóintézetben, *Carlos F. Barbas III* és *Richard Lerner* kutatócsoportjában. 2003-ban hazatért Németországba, ahol először kutatócsoport-vezető lett a mühlheimi Max Planck Intézetben, melynek immár az igazgatójaként dolgozik.

David MacMillan 1968. március 16-án született (Bellshill, Skócia, Egyesült Királyság). Alapképzéses egyetemi diplomáját a Glasgow-i Egyetemen (1986–1990) szerezte meg, majd a Kaliforniai Egyetemen folytatta mesterképzéses tanulmányait, ezután doktori fokozatát is itt szerezte meg (1990–1996). Ezt követően a Harvard Egye-

temen *David Evans*nél dolgozott poszt-dokorként, majd a Caltechen folytatta kutatásait. 2006-tól egészen napjainkig a Princetoni Egyetemen folytat intenzív kutatómunkát.

Jacob Berzelius 1835-ben először definiálta a katalízist, [3] amelynek révén megnő a reakciók sebessége, mert a katalizátor alacsonyabb energiagáttal járó utakat nyit meg, és a reakció lejártszódása után a katalizátort változatlanul visszakapjuk. Ennek köszönhetően a katalízis során jelentős mennyiségű energiát és erőforrást takarítunk meg, miközben számottevően kevesebb hulladék keletkezik. A katalizátorokat ma már rutinszerűen alkalmazza mind az ipari, mind az akadémiai szféra, és a kémiai alapanyagok legtöbb ipari átalakítása tartalmaz valamilyen katalitikus lépést. A katalízis gazdasági jelentőségét mutatja az, hogy egyes becslések szerint a világ GDP-jének több mint 35%-ához hozzájárul. [4,5] Talán ezzel magyarázható az is, hogy eddig hétszer jutalmazták Nobel-díjjal ezt a tudományterületet, legutóbb 2010-ben a palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók felfedezését.

Az organokatalizátorok rendszerint kis-



1. ábra. A két kémiai Nobel-díjas: Benjamin List (balra) és David MacMillan (jobbra)

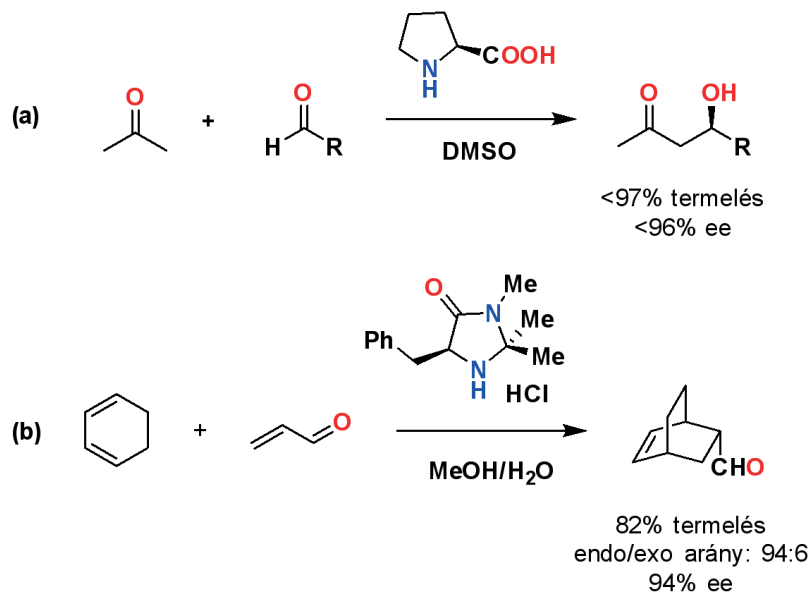


méretű, a reakciócentrumban fématomot nem tartalmazó szerves molekulák, amelyek képesek megnövelni különböző kémiai átalakulások reakciósebességét. Az első ismert organokatalitikus reakciót Liebig publikálta 1860-ban, [6] melynél acetaldehidet mint Lewis-sav katalizátort alkalmazott a dician oxálamiddá történő hidrolízisében.

Az organokatalizátorok speciális fajtáját alkotják az aszimmetrikus organokatalizátorok, melyek kifejlesztéséért nyerték el idén a kémiai Nobel-díjat. Ezek segítségével aszimmetrikus reakciókban lehet elérni sztereoselektivitást. Annak ellenére, hogy már 1912-ben ismertek olyan reakciókat, ahol egy szerves katalizátor segítségével az egyik enantiomer feleslegben keletkezik, [7] egészen a 70-es évek elejéig kellett várni, amikor *Hajós és Parrish*, [8,9] valamint *Eder, Sauer és Wiechert* [10] csoportjai egymástól függetlenül közölték úttörő eredményüket az aszimmetrikus katalízissel kapcsolatban. *Hajós Zoltán*éknak sikerült egy intramolekuláris aldolreakcióban a *Wieland–Miescher*-ketont előállítani 95% enantiomerfelesleggel, és ehhez csupán 0,3 mol% L-prolin katalizátort kellett alkalmazniuk. A jelentős felfedezés ellenére a szerzők nem dolgoztak ki általános eljárást, aminél enaminkatalízissel lehet királis aminokat előállítani, ezért a kémikus társadalom sem fedezte fel az ebben rejlő hatalmas potenciált.

A terület az ezredfordulót követően vált igazán népszerűvé, amikor *List*, [1] illetve *MacMillan* [2] és kutatócsoportjaik munkásságát publikálták. Míg előbbi rámutatott, hogy a kisméretű szerves molekulák képesek utánozni az enzimeknél megfigyelt katalitikus aktivitást és mechanizmust, addig utóbbi megalkotta az organokatalízis fogalmát, és egy általános aktiválási módot is bemutatott, ami több szerves kémiai átalakítás során is alkalmazható.

List a Scripps Kutatóintézetben *Barbas* posztdoktoraként katalitikus antitestekkel foglalkozott. Normál esetben az antitestek a szervezetünkben lévő idegen vírusokhoz, illetve baktériumokhoz kötődnek, de *Barbas* csoportja úgy módosította ezeket, hogy kémiai reakciókat tudjanak katalizálni. *List* kezdetben a katalitikus antitesteket az aldoláz I enzim utánzására használta fel. [11] A vizsgált enzim több száz aminosavból épült fel, és bár több enzim működéséhez fém jelenléte is szükséges, néhány esetben fém nélkül is mutatott katalitikus aktivitást. Az aktív centrumában található lizin aminosav csoportja enamint képezett a szubsztráttal, amelyet ezután az aldehid-



2. ábra. Példák aminkatalízisre: (a) prolin-katalizált intermolekuláris aldolreakció aceton és aldehidek között; (b) imidazolidinon-katalizált aszimmetrikus Diels–Alder-reakció [1]

hez adagolt, és végül lejátszódott az aldolreakció.

A későbbiekben megvizsgálta, hogy egyetlen aminosav is képes-e aszimmetrikus reakciót enantioszelektíven katalizálni. Ismerve az L-prolinnak a 70-es évek elején bemutatott katalitikus aktivitását intramolekuláris aldol-reakcióban, kipróbálta katalizátorként az aceton és különböző aldehidek reakciójában. Meglepő módon kiemelkedő enantioszelektivitással (<math><96\%</math> ee) kapta az aldol terméket (2.a ábra). A korábbi kutatóktól eltérően *List* nemcsak bemutatta, hogy a prolin hatékony katalizátor, hanem megtalálta benne a potenciált is. Szemben az enzimekkel, illetve fémkatalizátorokkal ez nagyon egyszerű, olcsó és környezetbarát módon alkalmazható molekula. Már a 2000 februárjában közölt publikációjában [1] úgy mutatta be a szerves molekulákkal végzett aszimmetrikus katalízist, hogy felhívta a figyelmet az ebben rejlő lehetőségekre is.

Amíg Benjamin *List* az enzimek tanulmányozása során jutott el az organokatalizátorokhoz, addig *David MacMillan* kezdetben fémkatalizátorokat alkalmazott aszimmetrikus katalízisre. A Harvard Egyetemen *Evans* kutatócsoportjában Lewis-sav típusú bisz(oxazolin)réz(II)-komplexekeket alkalmazott enantioszelektív aldol-, illetve Diels–Alder-reakciókban. 1998-ban önálló kutatócsoportot alapított a Berkeley Egyetemen, és új kutatási területbe kezdett, ami fémet nem tartalmazó szerves vegyületek katalitikus alkalmazására épült. Azért váltott témát, mert az akkoriban alkalmazott fémkatalizátoroknak korláto-

zott volt az ipari alkalmazhatósága a nedvességre és a levegő oxigénjére való érzékenyséjük miatt. Új katalizátorának szintézisének, melyet a későbbiekben róla neveztek el *MacMillan*-katalizátornak, *List*-hez hasonlóan egy aminosav-származékból, az L-fenilalanin metilészteréből indult ki, amelyet három lépésben alakított a megfelelő imidazolidinonszármazékká. Ezt a katalizátort kiváló enantioszelektivitással (94% ee) alkalmazta aszimmetrikus Diels–Alder-reakcióban (2.b ábra). *MacMillan* felismerte a fémentesen végzett, csak szerves vegyületet alkalmazó aszimmetrikus katalízis újdonságát, és korszakalkotó publikációjában [2] el is nevezte ezt a területet organokatalízisnek.

A preparatív kémikusok korán felismerték azokat az előnyöket, amelyeket az organokatalízis területe nyújthat a laboratóriumi szintű munka során. Az alacsony költség, könnyű hozzáférhetőség, nehézségek nélküli alkalmazás, ami nem igényel speciális eszközöket vagy körülményeket, és a számos új módosítási lehetőség mind hozzájárultak ahhoz, hogy mára több kutatócsoport is foglalkozik a területtel. Az organokatalitikus témában született publikációk számának alakulása a 3. ábrán látható.

Az aszimmetrikus organokatalizátorok napjainkban az aromák, illatanyagok, bioaktív molekulák és gyógyászati szerek szintézisében játszanak szerepet.

A gyógyszerkémiaiában való alkalmazásuk létjogosultsága megkérdőjelezhetetlen, hiszen rák-, illetve vírusellenes, parazitaellenes, antibakteriális, neuroprotektív, valamint szív- és érrendszervédő szerek gyár-



3. ábra. Évenkénti és összes organokatalízis témájú publikáció (keresőmotor: Web of Science; kulcsszó: organocatalysis; 2021. 11. 30.)



4. ábra. Aszimmetrikus organokatalízissel előállított, forgalomban lévő gyógyszerek

tásában alkalmazzák őket. Konkrét példákat említve az immunhiányos vírusfertőzés kezelésére szolgáló *efavirenz*, az A és B típusú influenza megelőzésére és kezelésére szolgáló vírusellenes szer, az *oseltamivir*, a cytomegalovírus ellen ható vírusellenes szer, a *letemovir*, a baktériumellenes szer *levofloxacin*, illetve a neurotranszmitter inhibitor (*R*)-*baklofen* előállítására alkalmaznak aszimmetrikus organokatalízist (4. ábra). [13]

Az organokatalizátorok további előnye, hogy vizes vagy oldószermentes közegben, illetve folyamatos rendszerekben is alkalmazhatók, amivel a keletkező hulladék mennyiségét lehet csökkenteni, így környezetbarátabb alternatívát kínálnak mind az ipari, mind az akadémiai szférának.

[14] Érdemes kiemelni a redoxaktív aszimmetrikus organokatalizátorokat (más néven fotoorganokatalizátorokat), [15] melyeket fényel (egy megújuló, nem veszélyes és környezetbarát reagenssel) lehet aktiválni, és mind gazdaságossági, mind környezetvédelmi szempontból nézve is vonzó megoldásnak számít. Az aszimmetrikus organokatalízis további jelentősége, hogy növelte a gyógyszergyártás hatékonyságát, illetve zöld kémiai jellegét az *egyedényes*, [16] illetve többlépéses dominó- (vagy kaszkád-) [17] reakciókkal (5. ábra). Amíg a hagyományos szakaszos megközelítésnél klasszikus szerves szintézis történik, melynél a köztitermékeket izolálni és tisztítani kell minden reakciólépés után, addig az ún. dominóreakciónál az összes

5. ábra. A klasszikus szakaszos reakciósor, illetve a dominóreakció összehasonlítása



szükséges reagenst összekeverjük ugyanabban a lombikban, és egymás utáni reakciók mennek végbe anélkül, hogy további reagenseket kellene beadagolnunk. Ez a megoldás feleslegessé teszi az intermedierek izolálását, illetve tisztítását minden reakciólépés után. Az organokatalizátorok jelenlétében végzett kaszkádreakciók segítségével egyszerű építőelemekből komplex vázak építhetők fel enantio-, illetve diastereoselektív módon akár grammos mennyiségben is.

Mint láthattuk, az aszimmetrikus organokatalízis létrejöttében egy magyar kutatónak is kulcsszerepe volt, hiszen Hajós Zoltán intramolekuláris aldolreakcióban elért eredményei fontos előzményét képezte List prolinkatalizálta aldolreakciójának. Egy másik kiemelkedő magyar kutató, Soós Tibor 2005-ben egy hidrogénkötés-donor típusú cinkona-tiokarbamid organokatalizátort kiváló enantiomerfelesleggel alkalmazott nitroalkánok kalkonokra történő Michael-addíciójában. [18] Katalizátorának jelentőségét mi sem bizonyítja jobban, hogy több publikációban is „Soós-katalizátor”-ként hivatkozzák.

Összefoglalva, az organokatalizátorok széles körű alkalmazhatóságát, illetve ezek környezetbarát megvalósítását látva vitathatatlan, hogy a 2021-es kémiai Nobel-díj a lehető legjobb kezekbe került. Gratulálunk!

IRODALOM

- [1] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, J. Am. Chem. Soc. (2000) 122, 2395–2396.
- [2] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. (2000) 122, 4243–4244.
- [3] J. Trofast, The Concept of Catalysis. In Perspectives in Catalysis - In Commemoration of Jöns Jacob Berzelius; Larsson, R., Ed.; Gleerup:Lund, 1981; 9–17.
- [4] J. Hagen, Ind. Catal. Pract. Appr. (2015) 459–462.
- [5] <https://www.nobelprize.org/uploads/2021/10/advanced-chemistryprize2021-3.pdf>
- [6] J. von Liebig, Liebigs Ann. Chem. (1860) 113, 246–247.
- [7] G. Bredig, W. S. Fiske, Biochem. Z. (1912) 46, 7–23.
- [8] Z. G. Hajós, D. R. Parrish, German Patent DE2102623, July 29, 1971.
- [9] Z. G. Hajós, D. R. Parrish, J. Org. Chem. (1974) 39, 1615–1621.
- [10] U. Eder, G. Sauer, R. Weichert, Angew. Chem. Int. Ed. (1971) 10, 496–497.
- [11] T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas, J. Am. Chem. Soc. (1998) 120, 2768–2779.
- [12] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, Angew. Chem. Int. Ed. (2008) 47, 6138–6171.
- [13] B. Han, X.-H. He, Y.-Q. Liu, G. He, C. Peng, J.-L. Li, Chem. Soc. Rev. (2021) 50, 1522–1586.
- [14] S. B. Tsogoeva, N. Engl. J. Med. (2021), doi: 10.1056/NEJMcibr2116228
- [15] J. J. Murphy, D. Bastida, S. Paria, M. Fagnoni, P. Melchiorre, Nature (2016) 532, 218–222.
- [16] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, Angew. Chem. Int. Ed. (2009) 48, 1304–1307.
- [17] C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, Nat. Chem. (2010) 2, 167–178.
- [18] B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, Org. Lett. (2005) 7, 1967–1969.