

Az NI 061591 számú, 'Szén-monoxid aktiválása: átmenetifém-karbonil komplexek és alkalmazásuk homogénkatalitikus karbonilezési reakciókban' című OTKA pályázat (2006-2009) zárójelentése
(témavezető: Kollár László)

Bevezetés

Az NI 061591sz. OTKA pályázat keretében egy rendkívül fontos 'egyszénatomos' (C1) építőelem, a szén-monoxid különböző átmenetifém-komplexekkel (Rh, Pd, Pt) történő aktiválásának és különböző alapvázakba történő beépítésének lehetőségeivel foglalkoztunk. Vizsgálataink kiterjedtek néhány átmenetifém-komplex szerkezetének és elemi reakcióinak vizsgálatára, a karbonilezési reakciók mechanizmusának felderítésére, valamint a különböző karbonilezési reakciók (hidroformilezés, aminokarbonilezés, alkoxikarbonilezés) szintetikus reakciókban történő alkalmazására.

A zárójelentésben *nem szerepelnek* azok az eredményeink (közleményeink), amelyek csak érintőlegesen kapcsolódnak a pályázatban megfogalmazott elsődleges célokhoz. Ide tartoznak azok a 'gazda-vendég' kölcsönhatás-vizsgálatok, amelyek néhány — későbbiekben átalakítandó — szerves vegyület ('vendég') különböző befogadó ('gazda') vegyülettel történő komplex-képződését célozzák. (*J. Phys. Chem. B.* 111 (2007) 7218; *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 11750; *J. Incl. Phenom.* 60 (1-2) (2008) 71; *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectr.* 70 (2008) 860; *J. Mol. Struc.* 891 (2008) 471; *J. Phys. Chem. B.* 112 (2008) 11743; *Int. J. Chem. Modelling* 1 (2) (2009) 177.)

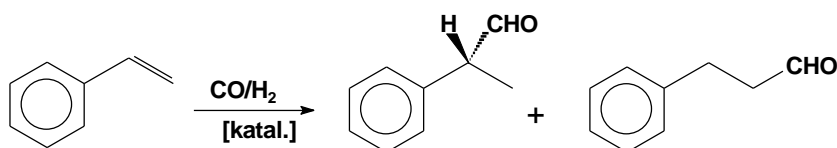
A beszámolóban csupán 'tézispontszerűen' mutatom be azokat a — *34 közleményben publikált — eredményeket, amelyek már megjelentek, illetve közlésre elfogadták* őket. Részletesebben, ábrákkal is illusztrálva foglalkozom azokkal a területekkel, amelyek eredményei még nem publikusak, a közlemény elkészítésének korábbi fázisában ('beküldve', 'beküldés előtt', vagy a közlemény írásának még korábbi szakaszában) vannak; összességében további kb. 10-12 közleményről van szó. Ezek közül csupán az *elbírálás alatt lévőköt (5 közlemény) hivatkozom, 'beküldve' megjegyzéssel, teljes címmel.* A további közlemények jelentős része is gyakorlatilag készen áll és kisebb finomítások (hiányzó analitikai adatok, közlési engedélyek beszerzése, stb.) után néhány héten/hónapon belül közzétehető. Bár a közlemények részletes bibliográfiai adatait a megadott forma szerint feltöltöttem, a közleményekre való utalások miatt szükségessé vált, hogy ezeket rövidített formában (címek nélkül, a közlemények általánosan használt hivatkozás-módjának megfelelően) e szöveges jelentés végén is feltüntessem. Mivel a konferenciákon bemutatott előadások (8 nemzetközi, 3 hazai) döntő többsége közlemények formájában is megjelent, ezek adatait — a kitöltési utasításnak megfelelően — nem töltöttem fel.

Szakmai eredmények

Az alábbiakban eredményeinket a 2005-ben benyújtott pályázatban megjelölt négy részterületnek megfelelően tárgyalom.

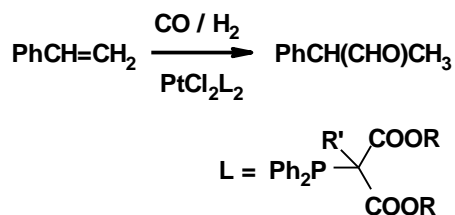
A) C=C kettőskötés tartalmazó vegyületek karbonilezése [8, 11, 23, 29]

1. Prokirális olefinként sztirolt alkalmazva 'szimmetrikus' és aszimmetrikus (enantioszelektív) hidroformilezési reakciókat valósítottunk meg ródium-foszfol, illetve királis, P-N kelátképző ligandumot (axiális kiralitású kinolinvázis származékot) tartalmazó homogén katalizátorok jelenlétében (1. séma).



1.séma. A sztirol hidroformilezése során keletkező termékek

2. Bór tartalmú Lewis-savak mint katalizátor adalékok (BF_3 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, ...)jelenlétében kitűnő hidroformilező aktivitású ónhalogenid-mentes platinakatalizátorokat nyertünk. Katalizátor prekuzorként Pt-aril/alkil komplexeket alkalmaztunk, melyekből *in situ* koordinatív telítetlen aktív katalizátor intermedierek nyerhetők (Ld. D. pont)
3. A platina-katalizált hidroformilezési reakció szerkezet—reaktivitás összefüggéseit vizsgálva újszerű, malonsav alapú, egyszerűen előállítható monofoszfínokat alkalmaztunk. Megállapítottuk, hogy — a hagyományos rendszerekkel összemérhető aktivitás mellett — a ligandumok többségénél egyidejűleg kitűnő kemo- és regioszelektivitás figyelhető meg, azaz döntően aldehid-termékekkel kell számolnunk, ezen belül az elágazó 2-fenil-propanal képződése kedvezményezett.

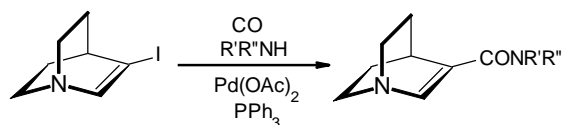


2.séma. A sztirol hidroformilezése malonsav-alapú monofoszfín ligandumok jelenlétében

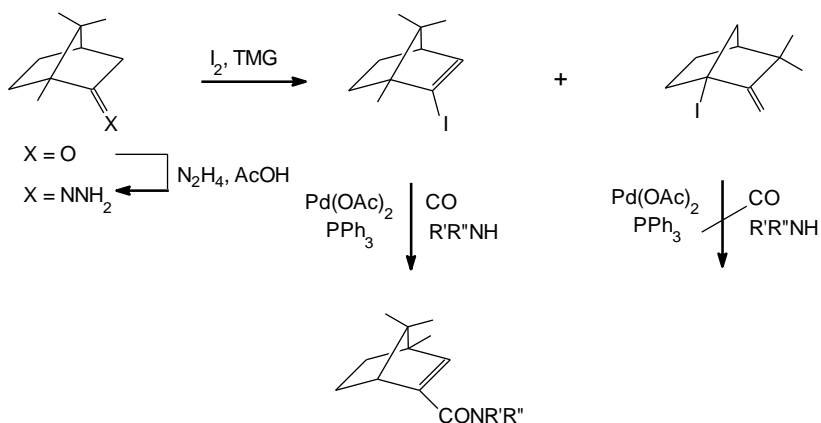
B) Jódalkének és jódarének karbonilezési reakciói [1,3,4,6,7,9,12,14-21, 24-28, 30-34, 36-39]

1. Az enol-triflátok jól kezelhető, környezetbarát szintetikus analógjainak, a jód-alkének felhasználásával elsősorban karbonilezési (alkoxi- és aminokarbonilezési) reakciókat valósítottunk meg. Szubsztrátumként 3-jód-2-tropént, 3-jód-kinuklidént (3. séma), jód-kamfént (4.séma), α -jód-sztirol és α -jód-vinil-naftalin származékokat használtunk,

melyeket keton—hidrazon—jódalkén reakcióssal állítottunk elő. Az alkaloid-származékok karbonsavamidjai közvetlen farmakológiai jelentőségűek; különösen azon újszerű származékok, amelyek aminosav észterek mint primer/szekunder aminok beépítésével állíthatók elő. (Az α -jód-vinilarén szubsztrátumokból előállítható 2-aryl-akrilamidokat további vizsgálataink során enantioszelektív hidrogénezési reakciókban kívánjuk alkalmazni.)

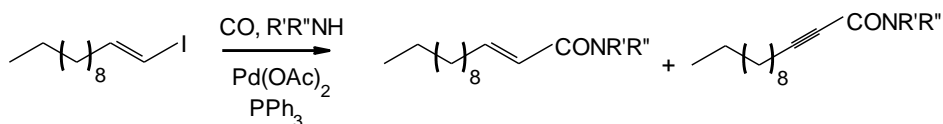


3.séma. Jód-kinuklidén palládium-katalizált aminokarbonilezése



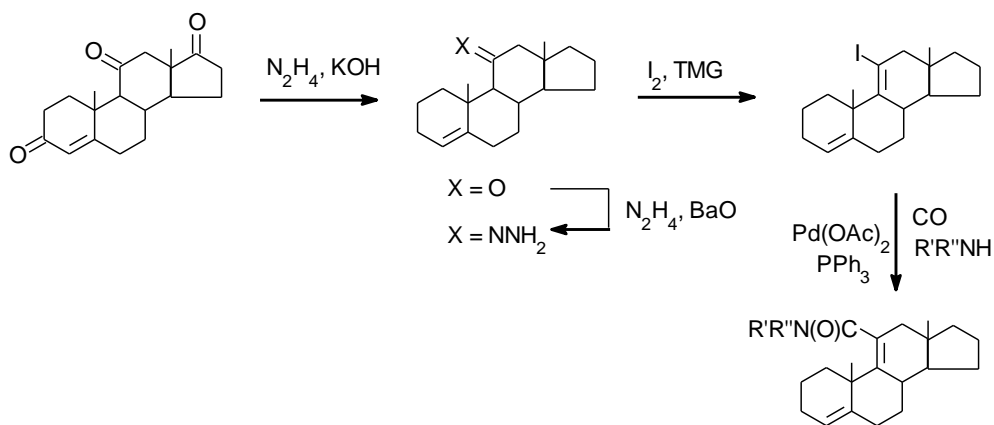
4.séma. Kámforból nyerhető jód-kamfén palládium-katalizált aminokarbonilezése

2. Egyszerű, véghelyzetben jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó szubsztrátumok esetén legjelentősebb eredményünknek a páros szénatom-számú karbonsavakból/aldehidekből előállítható jódalkének aminokarbonilezési (5. séma) és alkoxikarbonilezési reakcióit tartjuk, hiszen ily módon kitűnő hozammal páratlan szénatom-számú telítetlen karbonsav-származékokhoz jutunk. Melléktermékként megjelenik — a nyíltláncú jódalkéneknél minden esetben — az analóg szén-szén hármaskötést tartalmazó származék is.

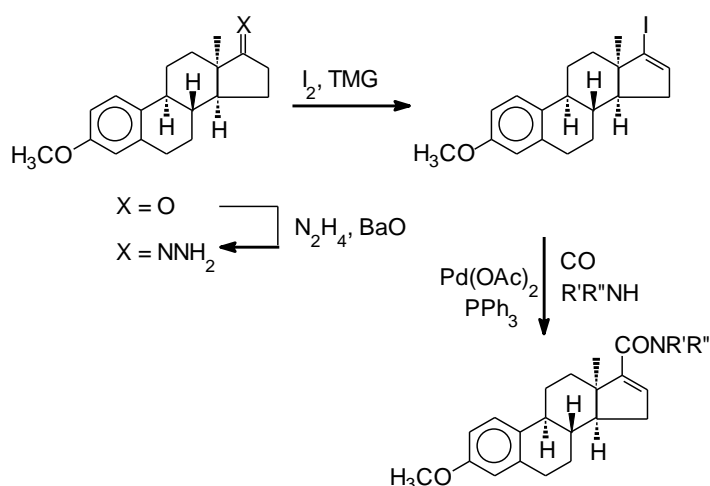


5.séma. 1-Jód-1-dodecén aminokarbonilezési reakciója

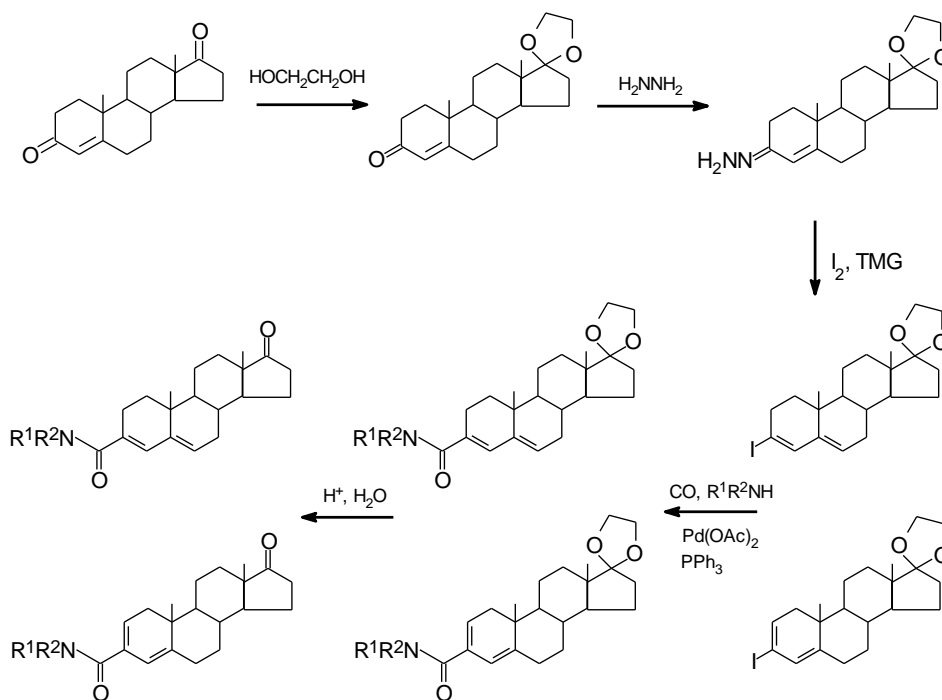
3. A szteránvázas származékok karbonilezési reakciók segítségével történő funkcionálizálása területéről három eredményünket emelném ki: *a)* a szterikusán gátolt 11-es és 12-es pozícióban új funkciós csoportok kiépítését a megfelelő 11-jód-9(11)-én (6. *séma*), valamint 12-jód-11-én szerkezeti részletet tartalmazó modellvegyületek és további funkciós csoportokat tartalmazó biológiailag aktív származékok (pl. hecogenin) karbonilezésével, *b)* a korábbi munkáink szerves folytatásának tekinthető 17-jód-16-én származékok funkcionálizálását a 'nem-természetes', 13 α -epimer vegyület-sorban (7. *séma*), és *c)* az androszta-4-én-3,17-dion 3-as és 17-es, valamint az androszta-4-én-3,11,17-dion 3-as, 11-es és 17-es pozícióban történő szelektív funkcionálizálását (8. *séma*), mely lehetővé teszi a 'maradó' karbonil-csoportok további széleskörű átalakítását mind hagyományos, mind átmenetifém-katalizált reakciókban.



6.séma. Adrenoszteronból nyert, 11-jód-androszta-4,9(11)-dién modellvegyület aminokarbonilezése

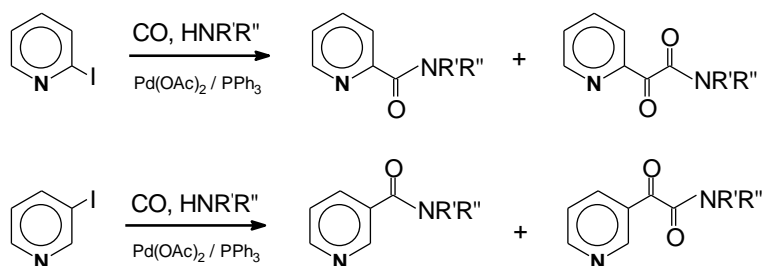


7.séma. 13 α -Epiöszttronból nyert 17-jód-16-én származék aminokarbonilezése

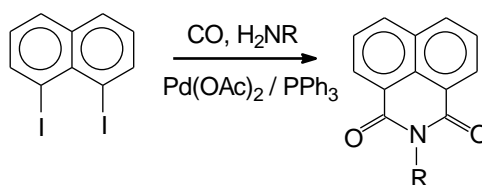


8.séma. Androszta-4-én-3,17-dion 3-as helyzetben történő szelektív aminokarbonilezése a 17-es pozíció ketál formában történő védésével

4. 2-Jód- és 3-jód-piridin, jódferrocén és 2-jód-tiofén palládium-katalizált aminokarbonilezése nem egyszerűen gyakorlati fontosságú termékekhez (pl. 3-jód-piridinből szubsztituált nikotinsav-amidokhoz, 9. séma) vezető szintetikus jelentőségű reakciónak bizonyult, hanem a reakció mechanizmusa (szén-monoxid beékelődés, aminolízis) szempontjából is alapvető megállapításokat tett lehetővé. Szintetikus szempontból nagy jelentőségűek a kettős szén-monoxid beékelődéssel keletkező α -ketokarbonsav-származékok, melyek a reakciókörülmények optimalizálásával főtermékké tehetők. 1,8-Dijód-naftalin szekunder aminok jelenlétében a várakozásnak megfelelően dikarbonsavamidokat (illetve részben ketokarbonsavamidokat), primer aminok jelenlétében gyűrűzárási reakcióban jó hozammal 1,8-naftalimideket szolgáltatott (10. séma).



9.séma Jódpiridinek aminokarbonilezése egyszeres és kétszeres szén-monoxid beékelődéssel



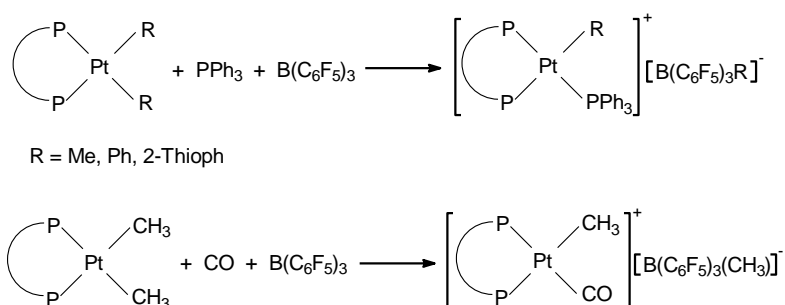
10.séma 1,8-dijód-naftalin gyűrűzárással járó aminokarbonilezése

C) Homogén katalízis ionfolyadékokban [5, 38]

1. Ionfolyadékok homológ sorait állítottuk elő metil-imidazol, ill. 1,2-dimetil-imidazol alapvegyület klór-karbonsav észtereivel történő alkilezéssel. A tetrafluoroborát és hexafluorofoszfát ellenionnal rendelkező imidazolium-sók esetén megvalósítottuk véghelyzetű hidroxil-alkil származékok szintézisét. Megkezdjük ezen újszerű, vízben kitűnően oldódó ionfolyadékok további alkalmazási lehetőségeinek kidolgozását.
2. Sztéránvázás vegyületek 2,3-epoxidjainak (mind a 2 α ,3 α , mind a 2 β ,3 β vegyületsorban) ionfolyadékokban történő gyűrű-nyitásával új hidroxil-szulfidokat és hidroxil-aminokat állítottunk elő, amennyiben nukleofilként tiolokat, illetve primer aminokat használtunk.

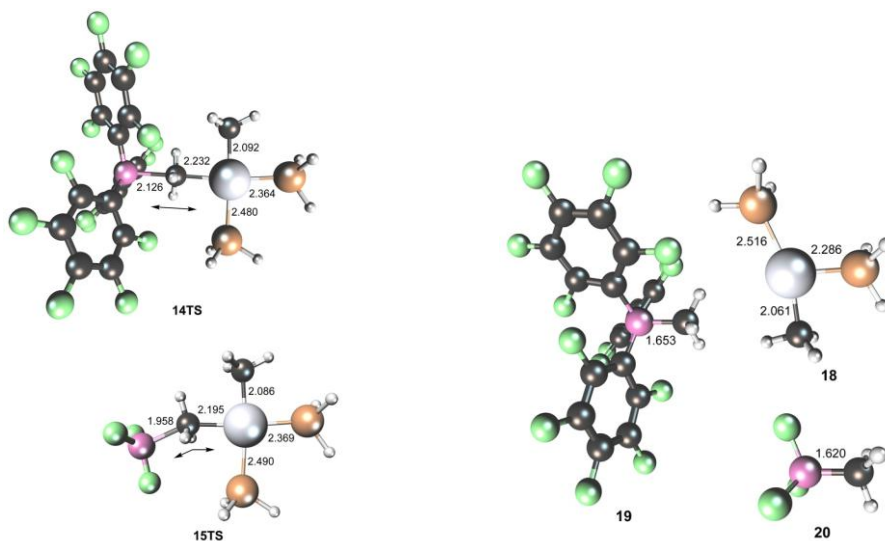
D) A hidroformilezés mechanizmusának vizsgálata [2,10,13,22,35]

1. Platina-foszfín katalizátorrendszerek mechanizmus-vizsgálata területén legfontosabb eredményünknek az ón(II)halogenidet nem tartalmazó platina-alkil komplexek által katalizált hidroformilezési reakció intermediereinek részletes (elsősorban NMR) karakterizálását és elemi reakciókkal történő jellemzését tartjuk. A felismerés lényege az, hogy bór-származékok (pl. B(C₆F₅)₃) alkalmazásával metil-absztrakció érhető el, azaz a platina központi fémen 'üres' koordinációs hely keletkezik. Ezen üres helyre a katalízis szempontjából fontos kismolekulák (alkének, szén-monoxid, foszfín, stb.) koordinálódhatnak (11.séma).



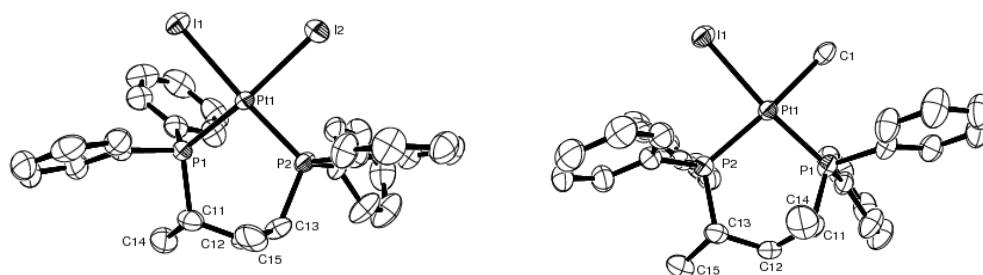
11.séma Pt-dialkil/diaril komplexek reakciói B(C₆F₅)₃ jelenlétében

2. Részletesen vizsgáltuk platina-alkil/aril komplexek szén-monoxid, illetve karbén beékelődési reakcióját. Utóbbi esetben enantiomerikusan tiszta foszfinok jelenlétében az etil-diazoacetátból *in situ* keletkező karbén diasztereoselektív beékelődését észleltük.
3. Platina-foszfin-ón(II)halogenid rendszerek koordinációs kémiai vizsgálata során kvantumkémiai eszközökkel tanulmányoztuk a jodo- és a metil-ligandum cseréjének mechanizmusát. Megállapítottuk, hogy a reakció a platina-központi fémen S_N2 típusú mechanizmussal játszódik le (1. ábra). Mind a karbén-beékelődés, mind a szén-monoxid Pt-aril kötésbe történő beékelődését vizsgálva tisztáztuk az eddig kissé elhanyagolt mellékreakciók (pl. PtX_2P_2 típusú komplexek keletkezése) jelentőségét.



1. ábra A metil-absztrakciós lépés átmeneti állapotát ábrázoló szerkezet $B(C_6H_5)_3$, ill. BF_3 alkalmazásával (bal oldali ábra); a képződött triaril-metil-borát, ill. trifluor-metil-borát anionok szerkezete (jobb oldali ábra) (A számítások egyszerűsítése érdekében a difoszfin ligandumot két PH_3 ligandummal helyettesítettük.)

4. A Pt-bdpp kelát konformációs viselkedésének szempontjából jelentős eredménynek tűnik, hogy számos jódtartalmú Pt-bdpp komplex szerkezetét ($Pt(bdpp)I_2$, $Pt(bdpp)I(Me)$ (2. ábra), $Pt(bdpp)I(Ph)$) sikerült meghatároznunk röntgenkristallográfiás úton is.



2. ábra Pt-bdpp szerkezeti egységet tartalmazó komplexek röntgenkristallográfiás szerkezete

A fenti OTKA támogatás felhasználásával a pályázatban megjelölt valamennyi kutatási részterülettel foglalkoztunk. A 'hangsúly-eltolódások' az időközben megjelent közleményeknek, — különösen a szintetikus alkalmazások területén — újabb ötletek és lehetőségek felmerülésének köszönhetőek. A pályázati támogatás – a folyamatban lévő közleményekkel is igazolhatóan – a következő egy(két) évben még biztosan érezhető jótékony hatását.

Közlemények

1. R. M. D. Nunes, A. F. Peixoto, M. R. Axet, M. M. Pereira, M. J. Moreno, L. Kollár, C. Claver, S. Castellón, *J. Mol. Catal. A. Chem.* 247 (2006) 275-282.
2. L. Jánosi, L. Kollár, P. Macchi, A. Sironi, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 2846-2852.
3. A. Petz, G. Péczely, Z. Pintér, L. Kollár, *J. Mol. Catal. A. Chem.* 255 (2006) 97-102.
4. A. Kuik, R. Skoda-Földes, A. C. Bényei, G. Rangits, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 3037-3042.
5. A. Horváth, R. Skoda-Földes, J. Horváth, S. Mahó, L. Kollár, *Steroids* 71 (8) (2006) 706-711.
6. R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Synthesis* (2006) 2939-2943.
7. P. Ács, E. Müller, G. Czira, S. Mahó, M. Pereira, L. Kollár, *Steroids* 71 (2006) 875-879.
8. O. Artyushin, I. Odinets, E. Goryunov, I. Goryunova, I. Fedyanin, K. Lyssenko, T. Mastryukova, G.-V. Röschenhaler, T. Kégl, G. Keglevich, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 5547-5559.
9. P. Ács, E. Müller, G. Rangits, T. Lóránd, L. Kollár, *Tetrahedron* 62 (2006) 12051-12056.
10. T. Kégl, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 1852-1858.
11. I. Odinets, T. Körtvélyesi, T. Kégl, L. Kollár, G. Keglevich, *Trans. Met. Chem.* 32 (2007) 299-303.
12. E. Takács, Cs. Varga, R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 2453-2456.
13. L. Jánosi, L. Kollár, P. Macchi, A. Sironi, *Trans. Met. Chem.* 32 (2007) 746-752.
14. A. Kuik, R. Skoda-Földes, L. Jánosi, L. Kollár, *Synthesis* 10 (2007) 1456-1458.
15. P. Ács, B. Jakab, A. Takács and L. Kollár, *Steroids* 72 (2007) 627-632.
16. L. Horváth, Z. Berente, L. Kollár, *Lett. Org. Chem.* 4 (2007) 236-238.
17. A. Takács, B. Jakab, A. Petz and L. Kollár, *Tetrahedron* 63 (2007) 10372-10378.
18. Skodáné Földes R., Kollár L., *Magyar Kémiai Folyóirat* 113 (2007) 169-176.
19. A. Takács, A. Petz, B. Jakab and L. Kollár, *Lett. Org. Chem.* 4 (2007) 590-594.
20. A. Takács, P. Ács, L. Kollár, *Tetrahedron* 64 (2008) 983-987.
21. A. Takács, R. Farkas, A. Petz and L. Kollár, *Tetrahedron* 64 (2008) 61-66.
22. L. Jánosi, L. Kollár, *Trans. Met. Chem.* 33 (2008) 317-321.
23. L. Jánosi, T. Kégl, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* 693 (2008) 1127-1135
24. P. Ács, A. Takács, A. Szilágyi, J. Wölfling, G. Schneider, L. Kollár, *Steroids* 73 (2008) 669-675
25. A. Takács, A. Petz and L. Kollár, *Tetrahedron* 64 (2008) 8726-8730.
26. J. Balogh, S. Mahó, V. Háda, L. Kollár, R. Skoda-Földes, *Synthesis* (2008) 3040-3042.
27. A. Takács, P. Ács, R. Farkas, G. Kokotos, L. Kollár, *Tetrahedron* 64 (2008) 9874-9878.
28. A. Takács, A. R. Abreu, A. F. Peixoto, M. Pereira, L. Kollár, *Synth. Commun.* 000 (2009) 000 (accepted)
29. G. Petőcz, G. Rangits, M. Shaw, H. de Bod, D. B. G. Williams, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 219-222.
30. P. Ács, A. Takács, A. Szilágyi, J. Wölfling, G. Schneider and L. Kollár, *Steroids* 000 (2009) 000 (accepted)
31. J. Balogh, Z. Berente, D. Frigyes, L. Kollár, R. Skoda-Földes, *Synth. Commun.* 39 (2009) 887-895.
32. A. Szilágyi, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 000 (2009) 000 (accepted)
33. E. Takács, Z. Berente, L. Kollár, S. Mahó, V. Háda, R. Skoda-Földes, *Tetrahedron* 000 (2009) 000 (accepted)
34. A. Takács, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 000 (2009) 000 (accepted)
35. A. Bedekovits, L. Kollár, T. Kégl, Mechanistic investigation of platinum-catalysed hydroformylation of propene: a density functional study. *Inorg. Chim. Acta* (submitted)
36. L. Horváth, A. Petz, L. Kollár, Iodoalkene-based approach towards carboxamides of biological importance: aminocarbonylation of 2-iodo-bornene and 3-iodo-2-quinuclidene. *Tetrahedron Lett.* (submitted)
37. C. Fehér, Á. Kuik, L. Márk, L. Kollár, R. Skoda-Földes, A two-step synthesis of ferrocenyl pyrazole and pyrimidine derivatives based on carbonylative Sonogashira coupling of iodoferrocene. *Synthesis* (submitted)
38. A. Horváth, D. Frigyes, S. Mahó, Z. Berente, L. Kollár, R. Skoda-Földes, Facile Synthesis of Steroidal 1-Hydroxy-2-Sulfides via the Reaction of Steroidal Epoxides with Thiols in the Presence of an Ionic Liquid. *Synthesis* (submitted)
39. P. Ács, A. Takács, L. Kollár, A systematic investigation on the synthesis of androstane-based 3-, 11- and 17-carboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation. *Steroids* (submitted)