



Kollár László

■ MTA–PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport, Pécsi Tudományegyetem, Kémiai Intézet, Szervetlen Kémiai Tanszék és Szentágotthai Kutatóközpont

| kollar@gamma.ttk.pte.hu

# Reakciók platina- és palládium-komplexekkel: koordinációs kémia, homogén katalízis, szintetikus kémia

## Bevezetés

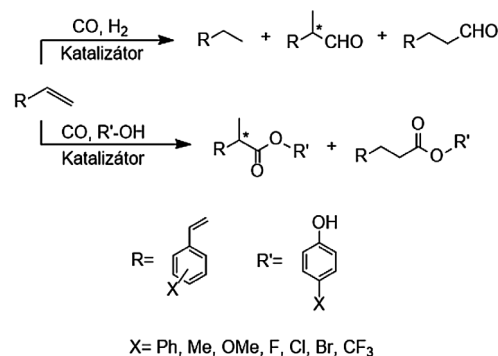
A homogénkatalitikus kémiai vizsgálatok két évtizeddel ezelőtt kezdődtek a Pécsi Tudományegyetem (akkor még Janus Pannonius Tudományegyetem) Természettudományi Karán. Kutatómunkánk főbb irányai ma is ugyanazok: vizsgálataink kiterjednek a különböző átmenetifém-komplexek szintézisére és szerkezetvizsgálatára, modellreakciókban (döntően karbonilezési reakciókban) való alkalmazására, e reakciók mechanizmusának, a katalitikus ciklus lépéseinek felderítésére, valamint gyakorlati fontosságú vegyületek új szintetikus módszerekkel történő szintézisére, biológiai jelentőségű alapvázak új funkciócsoportjainak nagy szelektivitású reakciókban történő kiépítésére („funkcionalizálására”).

A fenti időszak eredményeiből – mind területi okok, mind a tartalmi változottság miatt – szinte lehetetlen egy alaposabb összefoglaló megírása. Valószínűleg felesleges is, hiszen a szélesebb szakmai közvélemény számára időről időre összefoglaló közleményekkel jelentkeztünk hazai folyóiratokban [1–4], vezető nemzetközi folyóiratokban pedig egy-egy részterületen elért eredményeinket mutattuk be a szűkebb szakterület kutatói számára. [5, 7] Kutatómunkánkat 2012-től a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával (MTA–PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport) is végezzük. A fentiek fényében kézenfekvőnek tűnt, hogy jelen közleményünkben az ezen időszakban született munkákból mutassunk be néhányat.

## Hidroformilezési modellreakciók, komplexkémiai vizsgálatok

A hidroformilezés valószínűleg a legrészletesebben vizsgált, ipari jelentőségű homogénkatalitikus reakció. Mind a reakció mechanizmusa és annak lépései, mind a különböző típusú szubsztrátumok átalakításának részletei, az ily módon elérhető egyszerű formilvegyületek („szintetikus építőelemek”) ma már magyar nyelvű tankönyvekben is megtalálhatók. [8] Az elmúlt évtizedekben döntően sztirol szubsztrátummal végeztünk katalitikus vizsgálatokat különböző ligandumokkal alkotott ródiium- és platinaprekurzorok jelenlétében (**1. ábra**). Közismert, hogy a katalizátor kemo- és regio szelektivitására – azaz az aldehidtermékekre és azon belül az elágazó aldehid-regioizomerre vonatkoztatott szelektivitásra – döntő hatással van a ligandum szerkezete. Hazai és nemzetközi együttműködésben vizsgáltuk alapvetően új szerkezetű egyfogú *P*-heterociklusos ligandumok [9, 10], valamint *R,N*- és *R,N,P*-ligandumok [11, 12] platinakomplexeinek aktivitását és szelektivitását. Megállapítottuk, hogy a ligandumok szerkezetének „finomhangolásával” a korábbi kemo- és regio szelektivitás értékekkel összemérhető eredmények érhetők el.

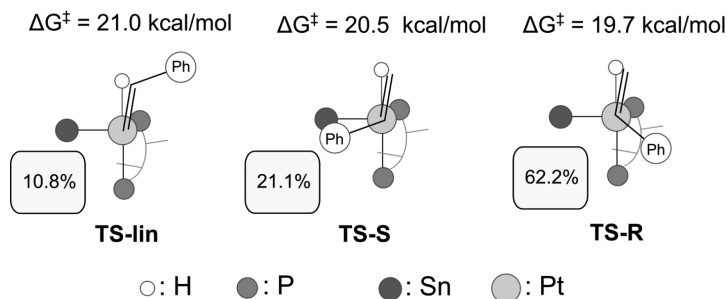
A sztirol modellvegyülettel és származékaival végzett enantioszelektív hidroformilezési reakciók egyik „hajtóereje” nyilvánvalóan abban keresendő, hogy a keletkező 2-aril-propanal-származékok egyszerű oxidációjával nemszteroidális gyulladásgátló hatású vegyületekhez jutunk. Ezen



**1. ábra.** Hidroformilezés (felső reakció) és hidroariloxikarbonilezés (alsó reakció) reakciósémája

túl az a korábbi felismerés is motivált bennünket, hogy két ligandummal, a BDPP-vel (2,4-bisz(difenilfoszfino)pentán) és a BINAP-pal (2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil) végzett kísérletek során a katalizátor „működési tartományában” (20–130 °C) az enantioszelektivitás szokatlan hőmérsékletfüggést mutatott: míg alacsonyabb hőmérsékleten az egyik, magasabb hőmérsékleten az elágazó (királis) aldehid másik enantiomerjének képződése válik kedvezményezetté. 4-Szubsztituált sztirolok Pt-BDPP-katalizált [13], valamint 2- és 4-szubsztituált sztirolok Pt-BINAP-katalizált [14] hidroformilezése során megállapítottuk, hogy a 2-aril-propanal-származékok (*S*)- és (*R*)-enantiomerjének keletkezését meghatározó reakció kinetikája, a Pt-alkén → Pt-alkil reakció reverzibilitása jól magyarázható a szubsztituensek Hammett-konstantaival ( $\sigma_p$ ).

Vizsgálatokat végeztünk a hidroformile-



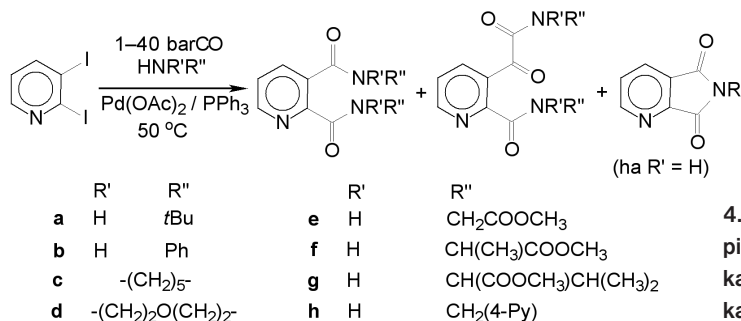
2. ábra. A sztirol platina-difoszfín-ón(II)halogenid katalizátorrendszerrel végzett hidroformilezése során fellépő átmeneti állapotok számított szerkezete (PBEPBE)

zési reakció környezetbarát körülmények között történő végrehajtására, a jó aktivitást, elágazó-regioszelektivitást és jó enantioszelektivitást biztosító aromás oldószer (pl. toluol) kiváltására. A  $\gamma$ -valerolakton megfelelő „zöld” oldószer-helyettesítőnek tűnik, mert – bár a katalizátor aktivitása csökken – a szelektivitás adatok szinte azonosak a toluol oldószerben kapottakkal. [15]

A Ni-komplexekkel végzett számítások tapasztalatait [16] felhasználva kvantumkémiai (DFT) vizsgálatokat végeztünk a platina-difoszfín-ón(II)klorid katalizátorrendszer működésének tisztázására. A Pt-CHIRAPHOS katalizátorral (CHIRAPHOS: 2,4-bisz(difenilfoszfino)bután) végrehajtott sztirol-hidroformilezés regio- és enantioszelektivitása kitűnően leírható a Pt-(PH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(PH<sub>2</sub>) rendszerrel végzett számításokkal. [17] Mint látható, a számítások végrehajtása érdekében – az általános gyakorlatnak megfelelően – a difenilfoszfino-csoportokat foszfino- (PH<sub>2</sub>) csoportokra kell cserélnünk. A 2. ábrán csak a legkisebb aktiválási szabadentalpiával rendelkező átmeneti állapotokat tüntettük fel. (A „hiányzó” 5,7% a nagyobb szabadentalpiájú, kevésbé preferált átmeneti állapotokhoz rendelhető.) A TS-lin, a TS-S és a TS-R átmeneti állapotok rendre a lineáris aldehid regioizomer, az (S)-elágazó és az (R)-elágazó regioizomer keletkezéséhez vezető átmeneti állapotokat jelentik. Az ezen adatokból számítható regio-szelektivitás-értékek jó, az enantioszelektivitás-értékek kitűnő egyezést mutatnak a kísérleti eredményekkel.

### Aminokarbonilezési reakciók jódalkének és jódaromások felhasználásával

Az elmúlt öt éves időszakban folytattuk az aminokarbonilezési reakciók [18, 19] területén végzett korábbi, szubsztátumszerkezet-reaktivitás és szubsztátumszerke-



zet-szelektivitás összefüggések felderítésére irányuló vizsgálatainkat.

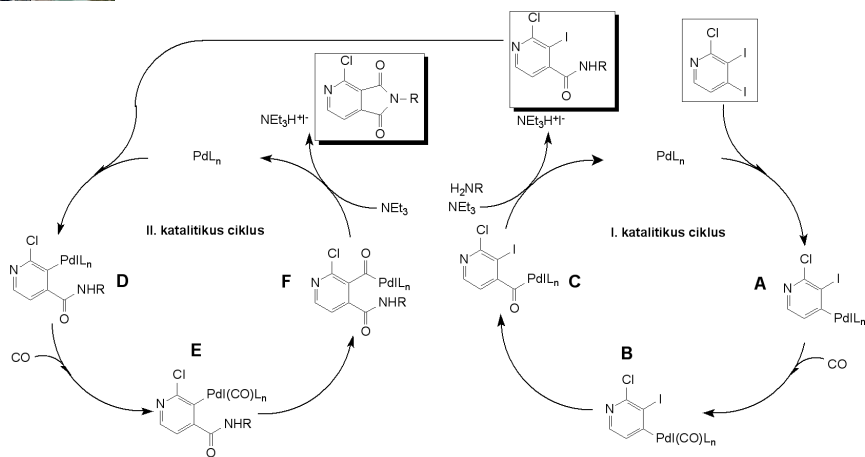
Nagy reaktivitású jódalkén szubsztátum (1-jód-3,4-dihidronaftalin) állítható elő 1-tetralonból a keton hidrazonján keresztül. A jódalkén-származék változatos szerkezetű karbonsavamidok szintézisét teszi lehetővé különböző primer és szekunder aminok mint N-nukleofilok felhasználásával. [20] 4-Szubsztituált jódaromások sorozatát vizsgáltuk palládium katalizált aminokarbonilezési reakcióban (3. ábra). Bár a Hammett-konstans ( $\sigma_p$ ) nem mutatott jó lineáris összefüggést sem a megfelelő szubsztátumokkal mért reakció sebességével, sem kemoszelektivitásával, megállapítható volt, hogy az elektronküldő szubsztituensek a karbonsavamid (egy karbonilligandum-beékelődés), az elektronszívó szubsztituensek a 2-ketoamid (két karbonilligandum-beékelődés) keletkezését segítik elő. [21] A „zöld” oldószernek minősülő  $\gamma$ -valerolaktonban végzett vizsgálataink hasonló eredményre vezettek. [22]

Az utóbbi időben figyelmünk egyre inkább az N-nukleofilek szerkezetének aminokarbonilezési reakcióhozamára és szelektivitására gyakorolt hatása felé fordult, mivel ily módon számos olyan gyakorlati fontosságú amid szintézise válik elérhetővé, amelyre például a hagyományos karbonsav-karbonsavklorid-amid reakcióút nem nyújt lehetőséget. Pikolilaminok [23] és 1,1-diszubsztituált hidrazinok ((S)- és (R)-1-amino-2-metoximetil-piperidin (SAMP/RAMP),

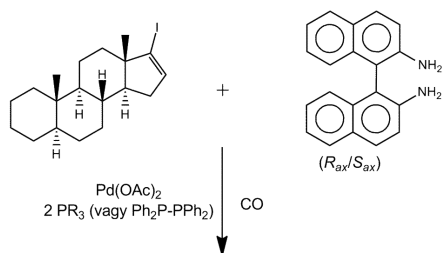
valamint 3-amino-3-azabicyclo[3.3.0]oktán [24] alapvetően új karbonsavhidrazid struktúrák szintézisét teszik lehetővé. Az amidok stabilis gyök formában történő jelzését valósítottuk meg 4-amino-TEMPO mint N-nukleofil alkalmazásával. [25]

N-Heterociklusos jódaromás szubsztátumok aminokarbonilezésével gyakorlati fontosságú piridin-karbonsavamidok (pl. nikotinsavamid-származékok) [26], indol [27] és piridazinvas [28] amidok szintetizálhatók. A reakciókörülmények megfelelő megválasztásával a kemoszelektivitás (azaz a karbonsavamid/ketoamid arány) széles tartományban változtatható. Mint az a korábbi jódpiridin szubsztátumok aminokarbonilezési reakciója alapján várható volt, a 2,3-dijódpiridin (4. ábra) és 2,5-dijódpiridin aminokarbonilezése során a két jódaril szerkezeti részlet reaktivitása látványosan különbözőnek bizonyult. Ennek következtében lehetőség nyílt „vegyes” karbonsavamidok (azaz a két pozícióban két különböző amid, illetve ketoamid funkciós csoport) kialakítására. [29]

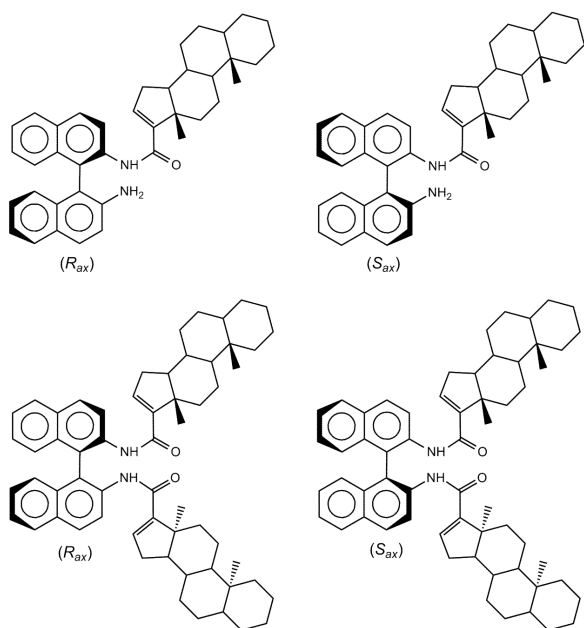
A 2,3-dijódpiridinnel végzett aminokarbonilezési reakció egyszerűsített katalitikus ciklusát mutatjuk be az 5. ábrán. A szubsztátum 4-jód-aromás szerkezeti elemének oxidatív addíciójával palládium(II)-aril-jodo-komplexet (A) kapunk, mely szén-monoxid aktiválásával terminális karbonilkomplexszé (B) alakul. A szén-monoxid Pd-aril kötésbe történő beékelődése palládium-acil-komplexet (C) szolgáltat, mely a



5. ábra. 2-Klór-3,4-dijód-pridin aminokarbonilezésének egyszerűsített katalitikus ciklusa



6. ábra. 17-Jód-androszta-16-én és (racém) BINAM aminokarbonilezési reakciója



primer aminnal való reakcióban (az ábrán nem bemutatott) palládium(II)-acil-amid-komplexet eredményezi. A „termékképző” reduktív eliminációs lépésben visszkapjuk a koordinatív telítetlen palládium(0)-komplexet. A terméként kapott 2-klór-3-jód-4-amid-származék (vastagon keretelve) egy következő ciklusba lépve – a fentiekhez hasonlóan – aril- (D), karbonil- (E) és acil- (F) komplexet képez. Az utóbbi komplex – a szomszédos pozícióban található szekunder amid NH-csoportjának mint nukleofil ágensnek az alkalmazásával – hidrogén-jodid kilépése mellett – imidet (vastagon bekeretezett termék) szolgáltat.

### Diasztereoszektív aminokarbonilezési reakciók

Az aminokarbonilezési reakciók körében az aszimmetrikus szintézisek érintetlen területnek számítottak. A szakirodalom tanúsága szerint első ízben csoportunk hajtott végre ilyen típusú reakciót királis („enantiomer-tiszta”) szteránvázas jódal-kén és axiális kiralitás-elemet tartalmazó racém diaminnal, 2,2'-diamino-1,1'-binaftil (BINAM) mint N-nukleofil alkalmazásával (6. ábra). [30] Bár a diasztereoszektív-tás-értékek mind akirális, mind királis ditercier foszfinok alkalmazásával alacsonyok maradtak, enantiomer-tiszta reaktánsok

alkalmazásával a monoamid és diamid diasztereomer termékeket analitikai tisztaságban előállítottuk.

A kámfor enantiomerjeiből keton-hidrazon-jódalkén úton előállított szubsztátummal ugyancsak diasztereoszektív aminokarbonilezési reakciót valósítottunk meg. Ily módon nemcsak az axiális kiralitás-elem (BINAM nukleofil), hanem a centrális kiralitás-elem (jódbornén szubsztátum) diasztereoszektívására gyakorolt hatását is vizsgálhattuk bornén-binaftil konjugátumok esetén. [31]

### Szteroidok funkcionálizálása

Az androsztánvázas 17-karbonsavamidok között nagy számban található farmakológiai fontosságú 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitor-származékok. [5] Az utóbbi időben – a 3- és 17-karbonsavamidok szintézisének szisztematikus tanulmányozása után [32] – 17, 17'-dikarbonsavamid „távtartó elem” beépítésének módjait vizsgáltuk (7. ábra). [33, 34]

### Kavitandok nagy hatékonyságú homogénkatalitikus szintézise

Az átmenetifém katalizált homogénkatalitikus, modellvegyületeken és gyakorlati fontosságú alapvázakon végzett reakciók vizsgálata során szerzett ismeretekre alapozva új stratégiát alkalmaztunk a szupramolekuláris kémia egyik vegyületszármazékjának, a 2-metil-rezorcinarén-alapú kavitandoknak a szintézisére. Munkánk középpontjában olyan új, nagy üreggel rendelkező kavitandok szintézise áll, amelyek „gazda-vendég” kölcsönhatásokban és szenzorkémiai alkalmazásokban vizsgálhatók. [3, 35–39]

Ezen összeállításban a többlépéses szintézis valamennyi érdekességére nem térhetünk ki, azonban a különböző „mélységű” („emeletszámú”) tetrajód-kavitandok palládium katalizált karbonilezési reakciókban való viselkedése külön figyelmet érdemel. Számos modellen igazoltuk, hogy az aminokarbonilezési reakció szokatlanul nagy kemoszektívítást mutat egyrészt a szén-monoxid beékelődését, másrészt a nukleofil viselkedését illetően. [40–42] Ismeretes, hogy a jódaromások aminokarbonilezése során mind egyszerű, mind kettős CO beékelődés lejátszódhat karbonsavamidot, illetve 2-ketoamidot eredményezve. Az általunk vizsgált kavitandok esetében nagy szelektivitással képződik a tetrakarbonsavamid, illetve a tetrakis(2-ketoamid). További érdekessége ezen reakció-

