

Homogén katalízis, a szintetikus kémiai kutatások nagy hatékonyságú eszköze*

KOLLÁR László^{a,b**}

^{a)}Pécsi Tudományegyetem TTK, Kémiai Intézet, Szervetlen Kémiai Tanszék és ELKH-PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6.

^{b)}Szentágothai János Kutatóközpont, Zöldkémiai Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság u. 20.

Tisztelt Osztályelnök Úr! Tisztelt Akadémikus Hölgyek és Urak! Kedves Kollégáim! Hölgyeim és Uraim!

Mielőtt a szakmai részletekről egyetlen szót ejtenék, szeretnék megemlékezni a homogén katalitikus és fémorganikus kutatások két kiváló, világszerte ismert, közelmúltban elhunyt kutatójáról, Markó Lászlóról és Horváth István Tamásról (1. ábra). Székfoglaló előadásomat akadémikus-társaink emlékének ajánlom.



Markó László
1928 – 2022



Horváth István Tamás
1953 – 2022

1. ábra. A homogén katalitikus kutatások területén dolgozó, közelmúltban elhunyt akadémikusaink

Pécsi kémikusként szinte kötelezőnek érzem, hogy két kiváló elődünkről, Zechmeister Lászlóról és Cholnoky Lászlóról is szóljak (2. ábra). Idén tavasszal egy Deli József professzor által szervezett konferencia keretében emlékeztünk meg Zechmeister halálának 50. évfordulójáról. Az évszámokból az is kitűnik, hogy 55 év elteltével választott ismét pécsi kémikusokat – Felinger Attilát és jómagamat – a Kémiai Tudományok Osztálya tagjainak sorába. Életművüket, eredményeiket ismerve biztosan érthető, miért torokszorító érzés e kiválóságok nyomdokaiba lépni.



Zechmeister László
1889 – 1972



Cholnoky László
1899 – 1967

2. ábra Pécsi kémikus akadémikusok

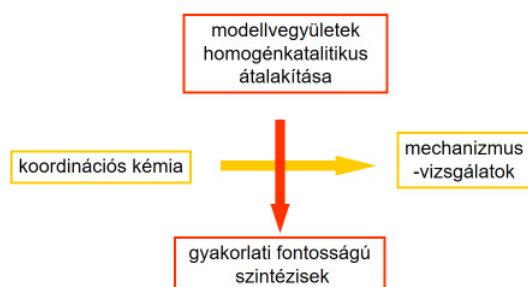
Ezen a ponton szeretnék köszönetet mondani az Osztály mindazon tagjainak, akik jelöltek a rendes tagok sorába, majd nagy többséggel támogattak. Őszinte hálával tartozom mindazoknak, akiknek köszönhetően megismerhettem az Osztály munkáját és tartalmas 6 évet tölthettem el levelező tagként.

Székfoglaló előadásomban – a levelező tagsági székfoglaló előadásomat¹ is áttekintve – az átmenetifém-kompleksek jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus reakciók térhódításáról, szintetikus kémiai fontosságáról szeretnék szólni. Míg korábban elsősorban a katalitikus aktivitással bíró átmenetifémek (palládium, platina) komplexeinek szerkezetvizsgálatával, a koordinációs szférában lejátszódó elemi reakciókkal, egyszerű modell-szubsztátumokkal végzett katalitikus reakciók szerkezet–reaktivitás, szerkezet–kemo-, regio- és enantioszelektivitás összefüggéseivel foglalkoztam, ezúttal e reakciók szintetikus jelentőségére helyezem a hangsúlyt. Jelen előadásomban döntően a szupramolekuláris kémia egyik ígéretes vegyületsaládjára, a 2-metilrezorcinnól felépíthető kavítandókra koncentrálok. Ezen alapváz funkcionálizálása, új szerkezeti elemek kiépítése kapcsán kívánom bemutatni a homogén katalízis hatékonyságát (3. ábra). (A továbbiakban a „homogén katalízis”

* A 2022. szeptember 13-án elhangzott akadémiai székfoglaló szerkesztett változata.

** Tel.: +36 72 503 600 / 24153, e-mail: kollar@gamma.ttk.pte.hu

kifejezést szűkebb értelemben, az átmenetifém-komplexek által katalizált reakciókra, a szubsztrátumot és katalizátort azonos fázisban tartalmazó rendszerekre használok.)



3. ábra A homogén katalitikus kutatások különböző aspektusai

Előjáróban, a kutatási terület csúcsteljesítményein (számos Nobel-díjasának eredményein) keresztül abból szeretnék ízelítőt adni, hogy a különböző homogén katalitikus reakciók – a hidrokarbonilezésektől a keresztkapcsolási reakciókon át a gyűrűzárásokig – milyen nagy mértékben bővítették a szintetikus kémikus eszköztárát. Ma már e reakciókat senki sem tekinti csupán valamiféle intellektuális játéknak, mint az pályám elején gyakran megtörtént. Az átmenetifémek koordinációs kémiájának – és különösen az átmenetifém-organikus vegyületek tulajdonságainak – alaposabb megismerése, a kezdeti félelmek legyőzése olyan csodálatos reakciókkal ajándékozott meg bennünket, amelyek a legváltozatosabb termék-családok szintézisében is megkerülhetetlenek.^{2,3}

Az átmenetifémek foszfinligandumokkal stabilizált komplexeinek vizsgálatában kulcsszerepe volt G. Wilkinsonnak, aki 1973-ban Fischerrel megosztva – és ez a tény talán kevésbé ismert – a szendvicskomplexek vizsgálatáért kapott Nobel-díjat.⁴ A róla elnevezett $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ („wilkinsoni”) komplex⁵ a hidrogénezési, dehidrogénezési, karbonilezési reakciók fontos katalizátor-prekursora.

Az a felismerés, hogy a királis, optikailag aktív ligandumokkal módosított átmenetifém-komplexek alkalmasak a királis információ prokirális szubsztrátumokra történő átvitelére, a 60-as évektől egyre erőteljesebben jelezte az enantioszelektív homogén katalitikus reakciók fontosságát.

E terület jeles kutatói közül hármát (Knowles, Noyori, Sharpless) 2001-ben tüntettek ki Nobel-díjjal⁶ (4. ábra).



WILLIAM S. KNOWLES



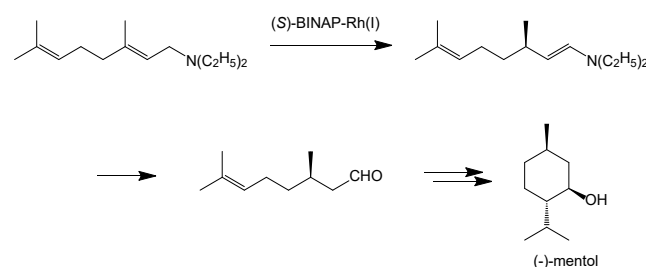
K. BARRY SHARPLESS



RYOJI NOYORI

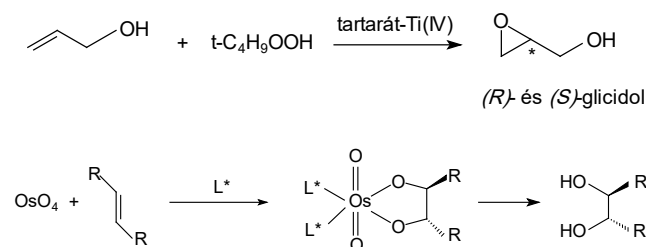
4. ábra. Kémiai Nobel-díj, 2001.

A Noyori-csoportban kifejlesztett, axiális kiralitáselemet tartalmazó BINAP ligandum-család számos aszimmetrikus átalakításban alkalmazható sikeresen. Az egyik legjelentősebb „tankönyvi” példa a Takasago International Co. cég-nél allilaminok átalakítására kifejlesztett reakció, a geranilaminok (pl. az ábrán feltüntetett *N,N*-diethyl-geranilamin) enantioszelektív izomerizációja, amely a több ezer tonna/év mennyiségben előállított (-)-mentol szintézisének kulcs-lépése (5. ábra).⁷



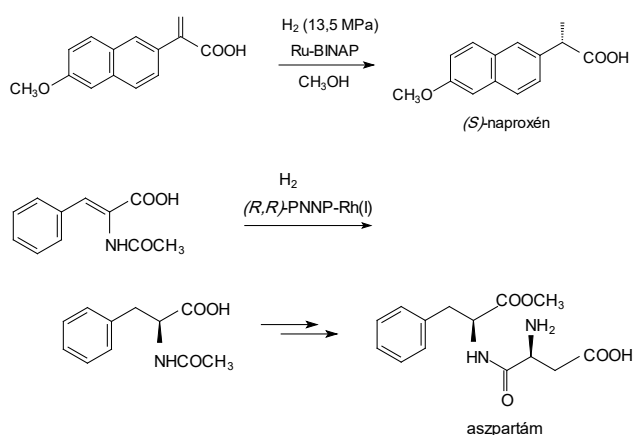
5. ábra. Jellemző enantioszelektív reakciók a 2001-ben kitüntetett kutatók eredményeiből I. (enantioszelektív izomerizáció).

Mind az enantioszelektív epoxidálás, mind a dihidroxilálás széles körben alkalmazott reakció egyszerű királis építőelemek és bonyolultabb szerkezetű, gyakorlati fontosságú termékek előállításában.⁸ A dihidroxilálási reakcióban alkalmazott mérgező ozmium-tetraoxid kiváltása a zöldkémia alapelvei által megkövetelt komoly kihívás (6. ábra).⁹



6. ábra. Jellemző enantioszelektív reakciók a 2001-ben kitüntetett kutatók eredményeiből II. (enantioszelektív epoxidálás, dihidroxilálás).

A szén-szén kettőskötést tartalmazó prokirális funkcionális aril-alkének aszimmetrikus hidrogénezése megoldást jelenthet sok farmakológiai fontosságú vegyület előállítására. A 2-aril-akrilsavak (vagy azok származékainak) aszimmetrikus hidrogénezése révén 2-aril-propionsav származékokhoz (nem-szteroidális gyulladásgátló hatású szerekhez, például az ábrán látható naproxénhez) juthatunk.¹⁰ Az α -amino-fahéjsav származékok (vagy gyakrabban az α -acetamido-fahéjsav származékok) enantioszelektív hidrogénezése olyan gyakorlati fontosságú vegyületek szintézisének alaplépése, mint az édesítőszerként ismert aszpartám vagy a Parkinson-kór kezelésében használt levodopa, mely az enantioszelektív szintézisek ipari alkalmazásának (Monsanto) első példája (7. ábra).¹¹



7. **ábra.** Jellemző enantioszelektív reakciók az 2001-ben kitüntetett kutatók eredményeiből III. (enantioszelektív hidrogénezés).

Régóta ismert, hogy a molibdén-, wolfrám- és ruténium-komplexek katalizálják az alkének metatézis reakcióját. Abban, hogy az alkén-metatézisről ma már mint szintetikus fontosságú reakció-családról beszélhetünk, meghatározó szerepe van a kémiai Nobel-díj 2005. évi kitüntetettjeinek (8. ábra).¹²



Y. Chauvin



R. H. Grubbs

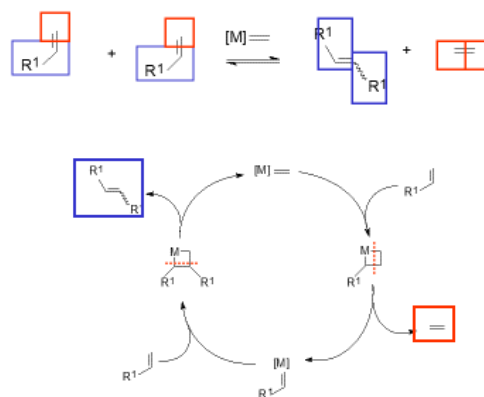


R. R. Schrock

8. **ábra.** Kémiai Nobel-díj, 2005

A Grubbs és Schrock nevéhez köthető jellemző katalizátor-prekursorok és újabb generációs származékaik viszonylag jól ismertek.^{13,14} A reakció mechanizmusának felderítésében meghatározó szerepet játszott Chauvin, aki a metallaciklobután katalitikus intermedier fontosságának felismerésével, a reakció mechanizmusának („Chauvin-mechanizmus”) felderítésével utat nyitott a különböző típusú metatézis reakciók értelmezéséhez.¹⁵

Az alábbi katalitikus ciklusban a legegyszerűbb metatézis reakció, a kereszt-metatézis (CM) legfontosabb lépéseit mutatom be. A kulcslépés az átmentifém-karbén komplex és az „egyik” alkén (2+2) típusú, metallaciklobutánt eredményező cikloadíciós reakciója, melynek (2+2) típusú cikloeliminációs reakcióban történő bomlása kétirányú lehet: a) visszkapjuk a kiindulási karbént és alként, b) a termékképző lépésben keletkezik az egyik alkén céltermék és a reakciót továbbvivő karbénkomplex. Utóbbi a „másik” alkénnel reagál és megismétlődnek a fenti lépések, melynek eredménye a másik alkén céltermék (9. ábra).



9. **ábra.** Az alkén-metatézis egyszerűsített katalitikus ciklusa

A szén-szén kötések kialakításában ma már megkerülhetetlenek azok a széles körben, szinte minden szintetikus kémikus által használt reakciók, amelyek felfedezéséért a 2010. évi kémiai Nobel-díjat ítéltek oda (10. ábra).¹⁶



Richard F. Heck



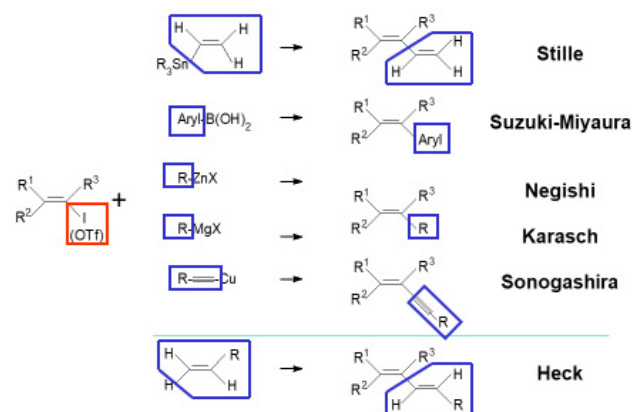
Ei-ichi Negishi



Akira Suzuki

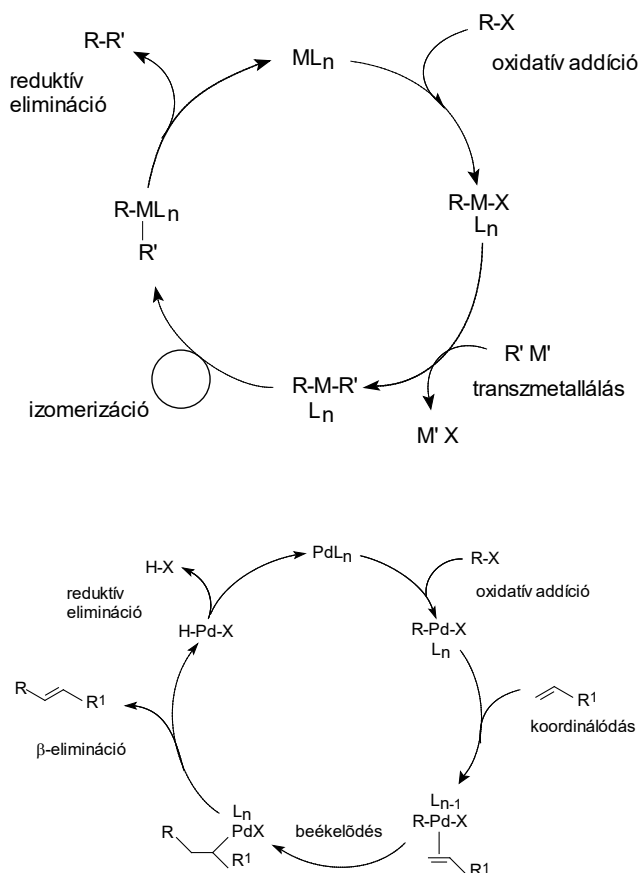
10. **ábra.** Kémiai Nobel-díj, 2010

A névvel jelölt keresztkapcsolási reakciók listája további nevekkel is bővíthető, de a legfontosabbak a 11. ábrán láthatók. A reakció szubsztrátuma leggyakrabban jód- vagy bromaromás vegyület, vagy ennek aril-szulfonát analógja (leggyakrabban a fenol-számazék triflát észtere). Hasonlóképpen sikeresen alkalmazhatók szubsztrátumként a jódalkén származékok vagy az enol-triflát analógok. A kapcsolókomponens valamilyen fémorganikus (félfém-organikus) vegyület.



11. **ábra.** Keresztkapcsolási reakciók

A reakciók egyszerűsített katalitikus ciklusát vizsgálva is kitűnik, hogy a Heck-reakció – bár a termék szerkezetét illetően nem látunk lényeges különbséget – nem illeszkedik a többi reakció sorába. A Heck-reakciót kivéve minden esetben megtalálható az oxidatív addíciót követő transzmetallálás (és a két szerves ligandumot tartalmazó komplex *transz-cisz* izomerizációja), ezzel szemben a Heck-reakcióban alkén-beékelődés figyelhető meg. Míg a reakciók döntő többségénél a termékképző lépés a redukatív elimináció, a Heck reakciónál β -hidrid elimináció figyelhető meg (12. ábra).¹⁷

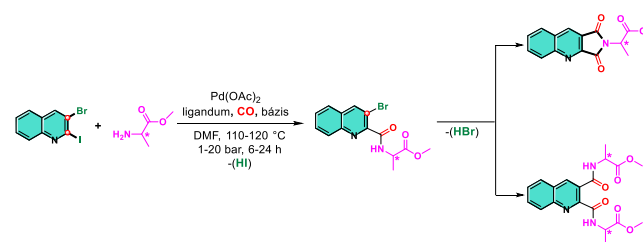


12. ábra. A keresztkapcsolási reakciók egyszerűsített katalitikus ciklusa

A fenti hosszú, homogén katalitikus reakciók bemutatására szolgáló bevezető legfőbb oka az, hogy előadásomban egy, a szupramolekulák vegyületsaládjába tartozó alapváz felépítését mutatom be. E viszonylag bonyolult, újszerű struktúrák kialakításában (az alapváz funkcionálisálásában) alapvető fontosságúak – a hagyományos, gyakorlatilag teljes átalakulást lehetővé tevő reakciók mellett – az utóbbi évtizedekben kifejlesztett átmenetifém-komplexeik által katalizált nagy szelektivitású reakciók.

A kavitand alapváz funkcionálisálásában elért eredmények bemutatása előtt még egy reakciót meg kell említenem, amely a kiválasztott alapváz átalakításában kulcsszerepet játszik. A karbonilezési reakciók talán leghatékonyabban alkalmazható típusa az aminok mint *N*-nukleofilek jelenlétében lejátszódó aminokarbonilezés. E reakciót egy éppen publikálás alatt levő új eredményünkkel, a 2-jód-3-bróm-kinolin amino-karbonilezésén keresztül mutatom be (13. ábra).¹⁸

Ezen szubsztátum aminokarbonilezése lehetőséget nyújt az aril-halogenidek átalakításának több szempontból történő elemzésére. a) A gyűrűben levő nitrogénhez képest *orto* helyzetben található jód-szubsztituens esetében nem figyelhető meg kettős CO beékelődés, azaz 2-ketoamid képződése (miként az egyszerű jódaromásoknál általánosan megfigyelhető), ily módon az amidot kaphatjuk nagy kemoselektivitással. b) Egyértelműen látható a jódaromás és a brómaromás funkciós csoport nagy reaktivitás-különbsége: a 3-amid csak a 2-amid származékából, konzekutív reakcióban képződik. c) Primer aminokkal végzett aminokarbonilezés esetén a 2-amid NH csoportja nukleofilként viselkedik és a 3-acil intermediérral intramolekuláris reakcióban imidet ad.

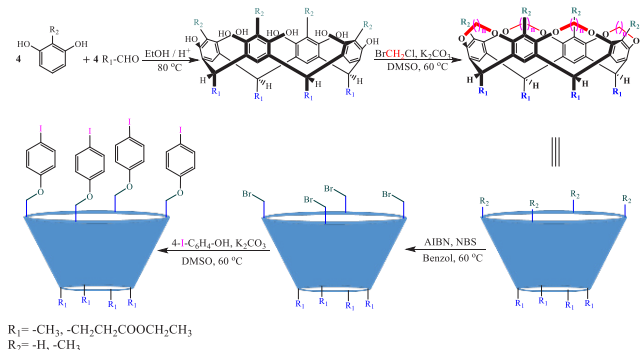


13. ábra. A 2-jód-3-bróm-kinolin aminokarbonilezése

A reakció három termékének (2-amid-3-jód, 2,3-diamid, imid) képződése jól magyarázható a 14. ábrán látható három, egymáshoz illeszkedő katalitikus ciklussal. A Ciklus-1-ben megadott lépésekkel (jódaromás oxidatív addíciója, CO beékelődés, amin aktiválása amid ligandum formában, majd az acil-amid komplexből a termék redukatív eliminációja) egyszerűen értelmezhető a monokarbonsavamid képződése. A Ciklus-3 hasonló lépésein keresztül megtörténik a brómaromás funkciós csoport aminokarbonilezése, tehát az 1,2-diamid képződése.

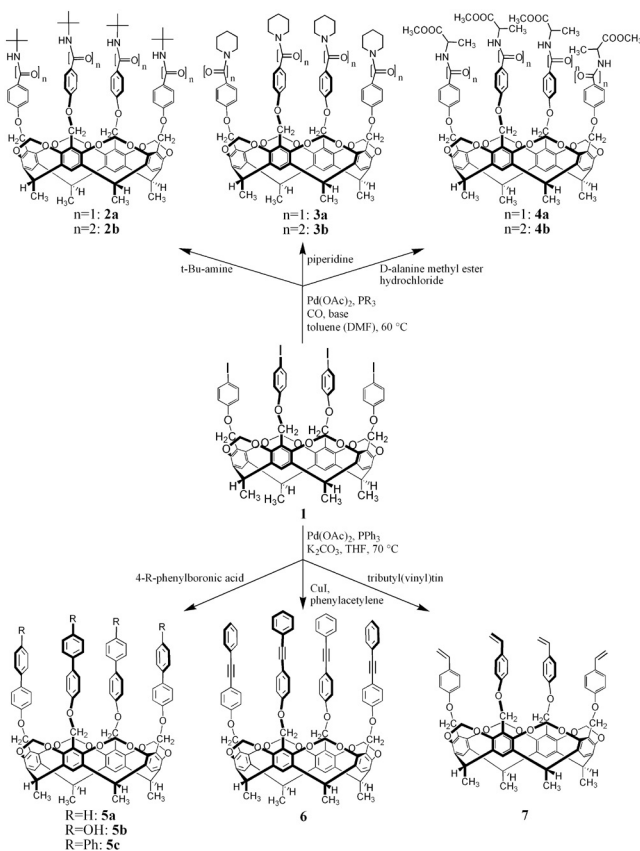
A Ciklus-2 következő lépéseivel értelmezhető az imid képződése: a Ciklus-3 lépései között már említett oxidatív addíció terméke (G) a szén-monoxid Pd-aril kötésbe történő beékelődése után acil-komplext ad (H), amely nemcsak a hozzáadott aminnal, hanem – intramolekuláris reakcióban – a szomszédos helyzetben levő szekunder amid NH csoportjával is reagálhat (I), melyből redukatív eliminációval keletkezik az imid (J) termék.

(valamivel pontosabb elnevezéssel tetrakis(4-jód-fenoxi) származék) nyilvánvalóan palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók tömegének alkalmazását, változatos szintetikus felhasználását teszi lehetővé (16. ábra).



16. ábra. A kavitand alapváz kialakítása és a 4-jód-fenoxi „emelet” ráépítése

A négy jódaromás szerkezeti elem – a várakozásnak megfelelően – kitűnő reaktivitást mutat különböző primer és szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési, Stille- és Sonogashira-kapcsolási reakciókban (17. ábra).²⁰

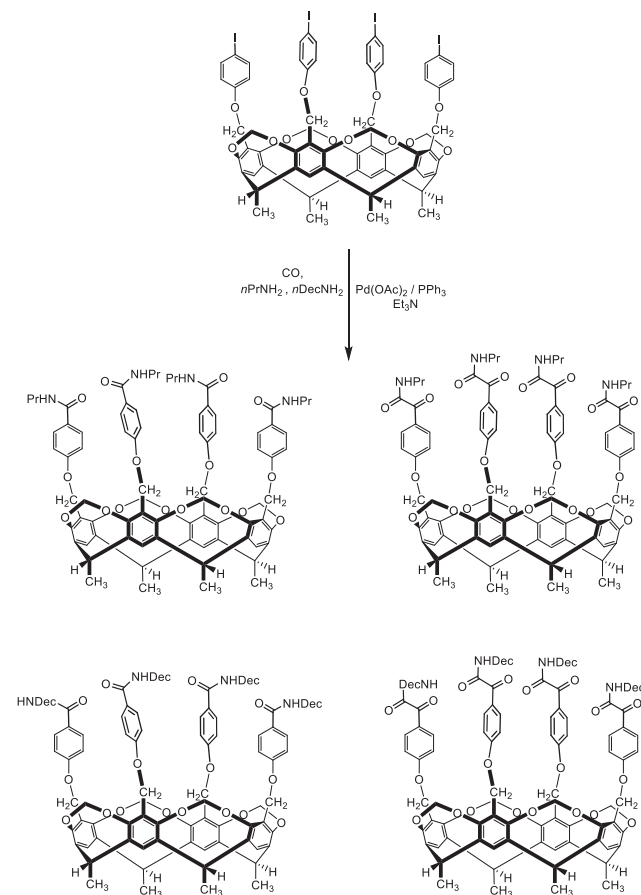


17. ábra. A tetrajód-kavitand aminokarbonilezése és keresztkapcsolási reakciói.

Meglepetésként szolgált, hogy két különböző amin egyidejű alkalmazásával olyan tetraamidok és tetrakis(2-oxoamidok) keletkeztek, amelyekben kizárólag az egyik amin szerepelt (18. ábra). (A mindkét ament tartalmazó kavitan-dok mennyisége az NMR kimutathatósági határ alatt marad, biztosan kevesebb, mint 3%.)

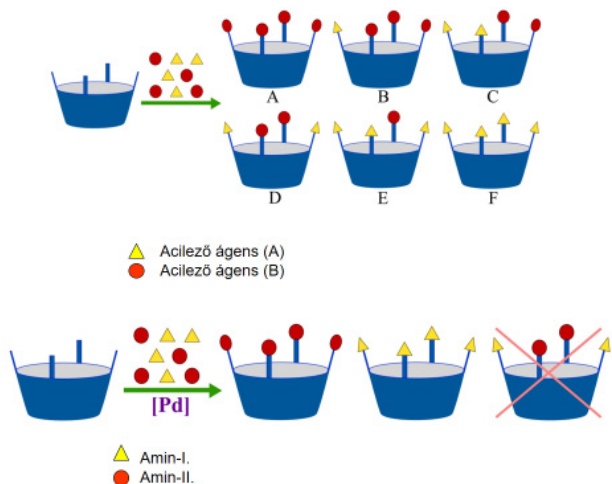
A nagyfokú szelektivitás akkor is megfigyelhető, ha az aminok szerkezete hasonló (pl. két alifás amin egyidejű alkalmazása mellett, továbbá az amin nukleofilek a sztöchiometria által megkívánt mennyiségben (vagy csupán minimális mértékben afölött) találhatók a reakcióelegyen. Megjegyzést érdemel, hogy az 1H és ^{13}C NMR mind a reakcióelegy összetételének megállapításánál, mind a szerkezetek azonosításában alapvető fontosságúnak bizonyult. A szimmetrikus, négy azonos kart tartalmazó származékok spektruma hihetetlenül egyszerű, ugyanakkor a szimmetria minimális megbomlása mind a felső perem láncaihoz rendelhető jelek, mind az alapvázhoz rendelhető jelek tartományában azonnal szembetűnő.

A nagyfokú tetraszelektivitás tehát két formában is megnyilvánul: a) vagy négy amid (egy-egy szén-monoxid beékelődés a négy jódaromás esetében), vagy négy ketoamid (két-két szén-monoxid beékelődés) funkciós csoport található a felső peremen, b) egy kavitand molekulán belül mindig azonos aminok találhatók.²¹



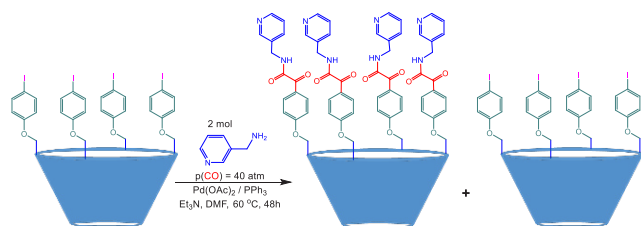
18. ábra. A 4-jód-fenil-kavitand aminokarbonilezése két amin nukleofil jelenlétében.

A 19. ábrán a hagyományos (pl. acilezés, észterhidrolízis) és a palládium-katalizált reakciók összehasonlítása látható: míg előző esetben bonyolult összetételű izomer-elegyeken keresztül jutunk el a végtermékig, a katalitikus reakciók nagy tetra-szelektivitást mutatnak.



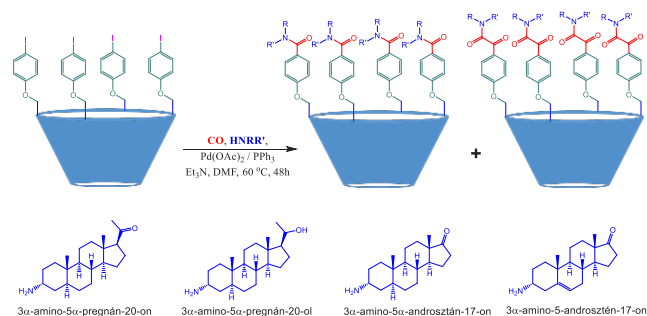
19. ábra. Kavítand alapvázon lejátszódó hagyományos (felső séma) és átmenetifém-katalizált (alsó séma) reakciók összehasonlítása.

A fentieket igazolja a következő, valószínűleg legmeglepőbb kísérleti eredmény is. Amennyiben a négy jódaromás szerkezeti elemet tartalmazó kavítandhoz a sztöchiometrikusnál kisebb mennyiségben adunk N-nukleofilt, a tetraamid származék mellett megfigyelhető a tetrajód-kavítand (kiindulási vegyület) jelenléte.^{22,23} Ily módon, ha a szükséges négy ekvivalens amin helyett mindössze két ekvivalenst adunk, izolálható a tetraamid termék, a kiindulási tetrajód-származék közel fele visszanyerhető (20. ábra).



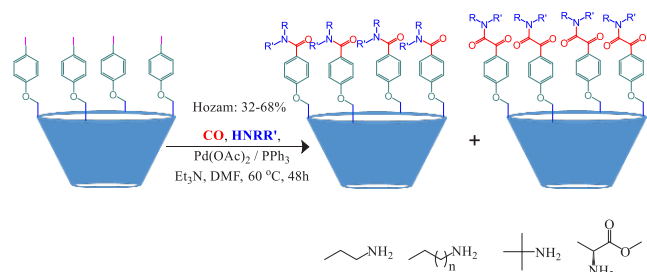
20. ábra. A kavítand alapváz aminoszubsztituálása a sztöchiometrikusnál kisebb mennyiségű amin jelenlétében.

A királis vegyületek molekuláris felismerése felvetette királis felső perem kialakítását. Ennek egy lehetséges módja az aminoszubsztituálást tartalmazó szteroidok mint nukleofilek alkalmazása aminoszubsztituálási reakcióban. 3-Amino-androsztánok és 3-amino-pregnánok felhasználásával jó hozammal izoláltuk a megfelelő tetraamidot (21. ábra).²⁴



21. ábra. Aminoszteroidok mint N-nukleofilek alkalmazása tetrajód-kavítand aminoszubsztituálási reakciójában

Négy különböző amin különböző párokban történő alkalmazásával kísérleti úton bizonyítottuk a nagy kemoselektivitást, a nagyfokú intramolekuláris önszerveződést (22. ábra).²⁵

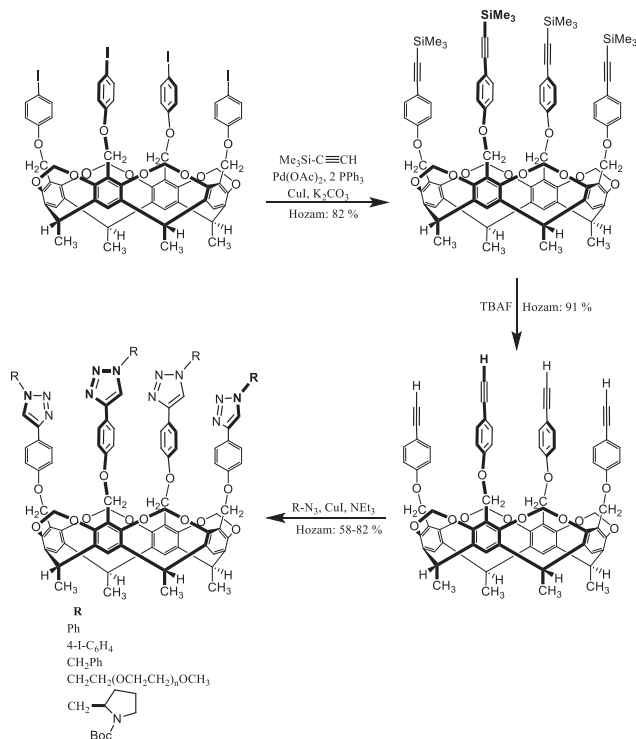


22. ábra. Önszerveződés tetrajód kavítand aminoszubsztituálási reakciójában

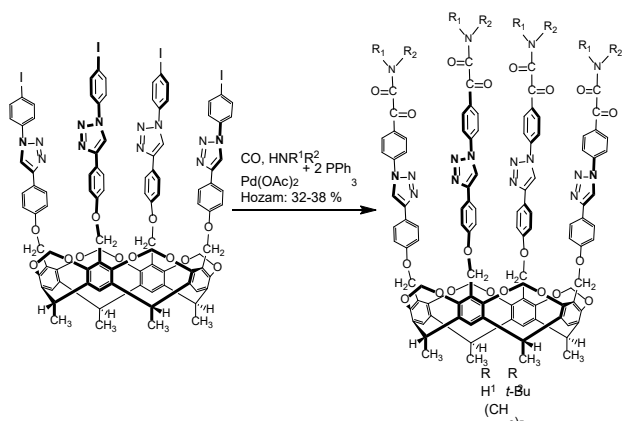
A tetrajód-kavítand etinil-trimetilszilánal történő kapcsolása, majd a trimetilszilil védőcsoport eltávolítása után egy sokoldalúan használható tetraetinil kavítandhoz jutunk, melynek legegyszerűbb szintetikus felhasználása a rézkatalizált (3+2) típusú azid-alkin cikloaddíció (CuAAC).

A záró lépés reakciója, melyet egyszerűsége és gyorsasága miatt többnyire csak 'klikk reakcióként' emlegetünk, lehetővé teszi egyrészt a triazol-gyűrű feletti emeleten a vendégmolekula jellegének megfelelő elektronikus sajátosság és téregényű csoportok elhelyezését, másrészt – például megfelelő funkciós csoporttal rendelkező benzil- vagy fenilazid alkalmazásával – további, funkcionálisra (újabb 'emeletek' ráépítésére) alkalmas csoportok bevitelét.

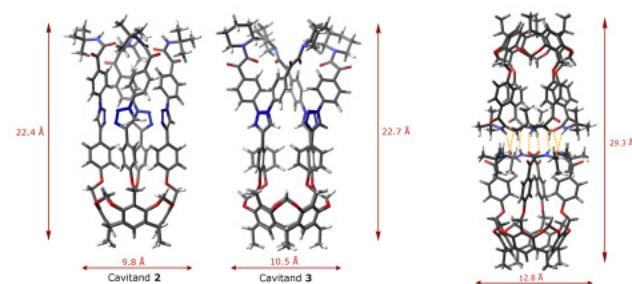
A kavítand fentiek szerint kialakított triazol-alapú második emelete a kvantumkémiai számítások és NMR vizsgálatok alapján is stabilis „zsákszerű” struktúrát képez (23. ábra).²⁶



A kavitand ürege tovább mélyíthető, ha azid komponensként 4-jód-fenilazidot használunk. Ily módon a kavitand negyedik emeletének kiépítése is lehetővé válik: nagy szén-monoxid nyomáson minden aril-jodid pozícióban két szén-monoxid molekula ékelődik be, lehetővé téve a tetra-kisz(2-oxoamid) felső perem kialakítását (24. ábra).²⁷



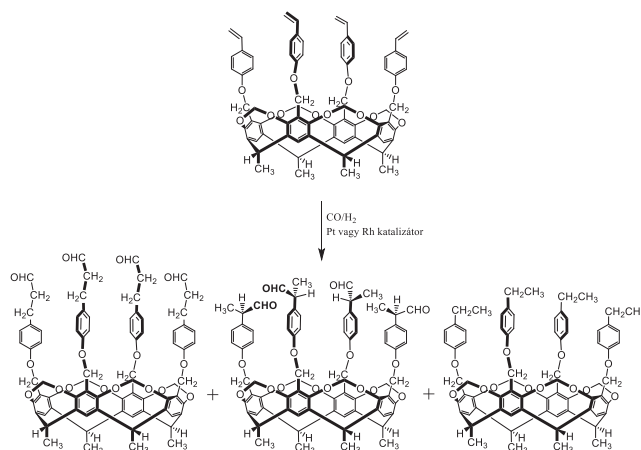
A fenti reakcióban nyert ketoamidok ismereteink szerint a leghosszabb mély üregű szupramolekulák (25. ábra).



25. ábra. Mély üregű kavitandok szerkezete (kvantumkémiai számítások)

A korábban, a 17. ábrán már bemutatott, Stille-reakcióban kapott tetravinil-kavitand hidroformilezési reakcióját vizsgáltuk ródium- és platina-tartalmú *in situ* katalizátorok alkalmazásával. Az eredmények értékeléséhez érdemes a vinilaromás hidroformilezése során kapott kemo- és regio-szelektivitás értékekhez fordulni.

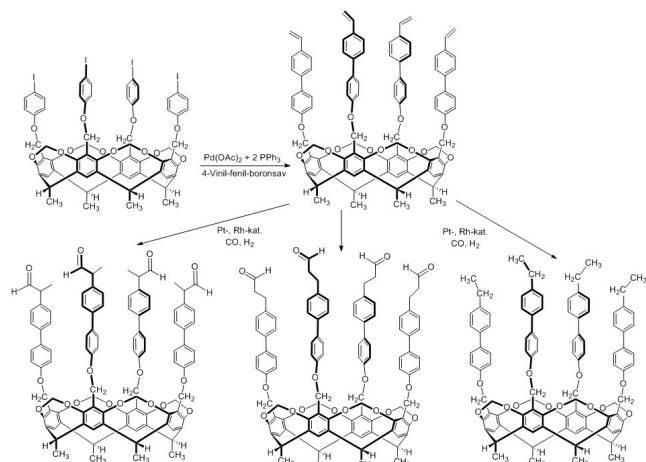
Két aldehid terméket sikerült jó hozammal izolálnunk: a 2-formiletil-szubsztituenseket tartalmazó (lineáris) regioizomert és az 1-formil-etil szubsztituenseket tartalmazó (elágazó) regioizomert (26. ábra). A reakció érdekessége, hogy nem találunk olyan („vegyes”) termékeket, amelyek a három szubsztituenset különböző arányban tartalmazzák, amint az a sztirol hidroformilezése során nyert adatokból a valószínűségi számítás egyszerű eszközeivel számítható. A számított termeloszlások a reakciócentrumok független reakcióját feltételezik. A vegyes termékek teljes hiánya, a négy azonos szubsztituenset tartalmazó három termék arra utal, hogy a vinilaromás szerkezeti egységek nem függetlenül reagálnak, hanem működik egy önszerveződés, a négy reakciócentrum intramolekuláris „kommunikációja”.²⁸



26. ábra. A tetravinil-kavitand hidroformilezése

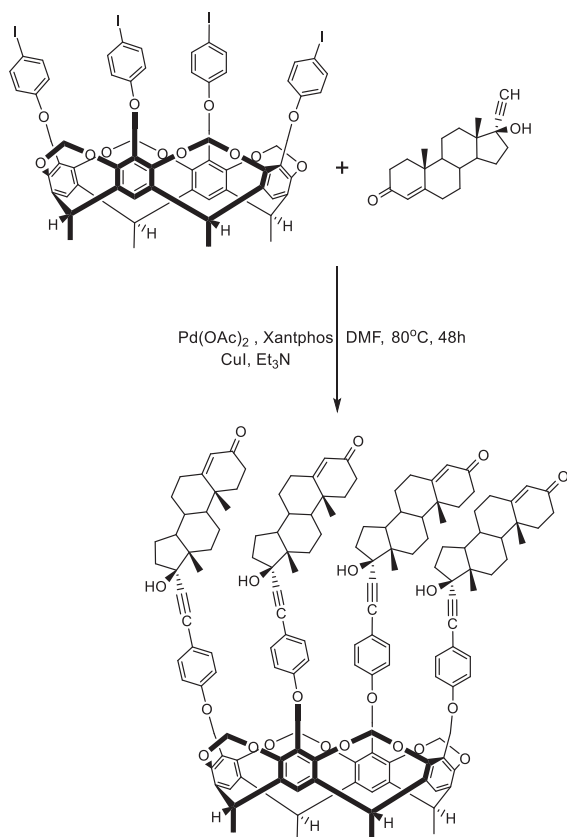
Bár a regio-szelektivitás értékek valamelyest különböznek, hasonló jelenség figyelhető meg a további emeletekkel ellátott, a felső peremen vinilaromás szerkezeti elemeket tartalmazó kavitand esetében is (27. ábra). A korábbiaknak

megfelelően itt is három termék képződése figyelhető meg: a tetraetil-kavitand (hidrogénezett termék), a tetrakis(2-formiletil)-kavitand (lineáris formil regioizomer) és a tetrakis(1-formiletil)-kavitand (elágazó formil regioizomer).

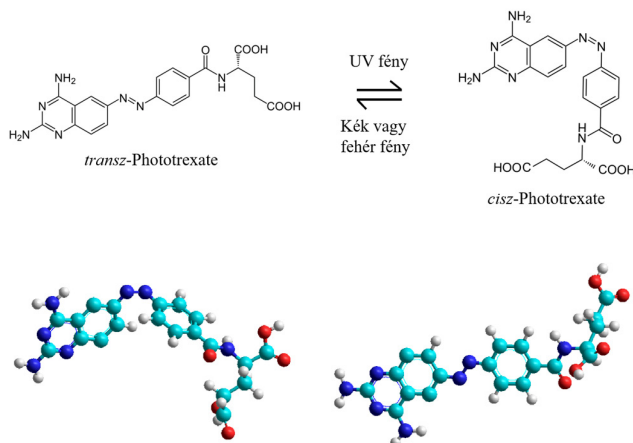


27. ábra. A négyemeletes („nyújtott”) tetravinil-kavitand hidroformilezése.

Szteroidokkal módosított királis felső perem kialakítására alkalmas reaktánsok az etinil-csoportot tartalmazó szteroidok (pl. a 17 α -etinil-tesztoszteron, 17 α -etinil-ösztadiol), melyek Sonogashira reakcióban jó hozammal kapcsolhatók a kavitand alapvázhoz (28. ábra).^{29,30}

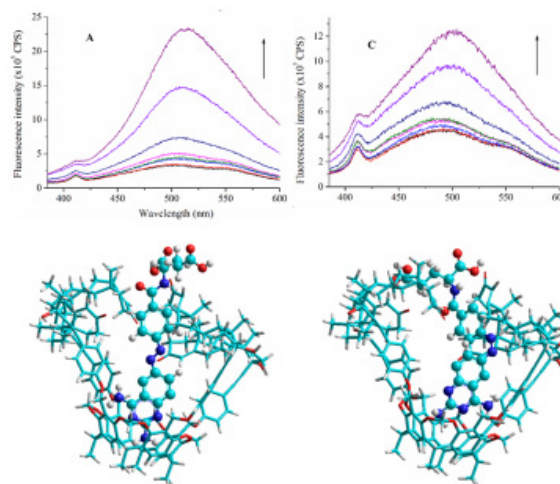


28. ábra. Királis felső perem kialakítása etinil-szteroid Sonogashira kapcsolási reakciójában



29. ábra. A fototrexát *cis/trans* izomerizációja.

A fenti kavitand gazda-vendég komplexképző sajátosságait farmakológiai fontosságú *cis*- és *trans*-fototrexáttal vizsgáltuk (29. ábra). Fotolumineszcenciás mérésekkel igazolható volt a két geometriai izomer 30. ábrán látható különböző típusú kötődése.



30. ábra. Fotolumineszcenciás vizsgálatok fototrexáttal mint vendég-molekulával.

A különböző céloknak megfelelően tervezett kavitandokat széles körben alkalmaztuk: a tetra-ferrocenil-származékokat elektrokémiai vizsgálatokban,^{31,32} a karbonsavamidokat – többek között – hidroxikarbonsavakkal való kölcsönhatás kimutatására,³³ fémionok fluoreszcenciás viselkedésének leírására.³⁴

Köszönetnyilvánítás

Őszinte hálával tartozom mindazoknak, akik kutatómunkám során támogattak. Elsőként annak a két nagyformátumú, iskolateremtő tudósnak szeretnék köszönetet mondani, akik elkötelezettségükkel, a kutatómunka iránti mérhetetlen alázatukkal példaként szolgálnak generációk számára. Markó László, a Veszprémi Vegyipari Egyetem és Piero

Pino, a zürichi ETH professzora szakmai pályám meghatározó tudósai.

Hálával és tisztelettel gondolok a Veszprémi Vegyipari Egyetem Szerves Kémia Tanszékének és az MTA Petrolkémiai Tanszéki Kutatócsoportjának minden munkatársára. Külön köszönettel tartozom a Heil Bálint kutatócsoportjában dolgozóknak, akik nagy türelemmel segítettek munkámat. Hasonlóképpen hálával és nosztalgiával gondolok az ETH-n, a Pino-csoportban eltöltött időszakra, a sok segítségére.

Éppen negyed századdal ezelőtt kerültem Pécsre, ahol ugyan végtelenül szerény anyagi alapokról indulva, de kiváló kollégákkal körülvéve lehetőségem nyílt önálló kutatócsoport felépítésére. Ebben meghatározó szerepe volt a két, velem egy időben a TTK Kémiai Intézetébe került professzornak, Nagy Gézának és Kilár Ferencnek. A szerencsével (és persze embertelenül sok munkával) megvalósult kutatási infrastruktúra-fejlesztésnek, valamint a Természettudományi Karon és az Általános Orvostudományi Karon dolgozó munkatársak széleskörű segítségének köszönhetően terveimet sikerült oly mértékben megvalósítani, amire valóban csak legmerészebb álmaimban gondolhattam.

Köszönetemet szeretném kifejezni minden kollégámnak, volt és jelenlegi hallgatónak, PhD hallgatónak, akikkel a bemutatott (és idő hiányában be nem mutatott) szakmai eredményeket sikerült elérnem. A legnagyobb köszönet azokat a kollégákat illeti, akik – többen már az akadémiai doktori címet is megszerezve – hosszú időn keresztül segítettek kutatómunkámat. Skodáné Földes Rita, Kégl Tamás, Kunsági-Máté Sándor, Csók Zsolt, Takács Attila, Pongrácz Péter nagyszerű szakmai munkája nélkül biztosan nem állhatnék Önök előtt.

Köszönöm Wölfling Jánosnak, Schneider Gyulának (SzTE) és Tuba Zoltánnak, Mahó Sándornak (Richter Gedeon Vegyészeti Gyár NyRt.), hogy a homogénkatalitikus reakciók hatékonyságát nemcsak modellvegyületeken, hanem farmakológiai fontosságú szteroidokon is megmutathattam. Keglevich György és munkatársai révén számos új foszfor-ligandum koordinációs és katalitikus kémiájával ismerkedhettem meg.

A külföldi együttműködők közül Mariette Pereira és Serafino Gladiali segítségét és barátságát emelném ki, amellyel nagyban hozzájárultak munkám sikeréhez.

Őszinte hálával tartozom középiskolám, a Kaposvári Táncsics Mihály Gimnázium tanárainak, különösképpen matematika-fizika tagozatos osztályunk osztályfőnökének, Gál Józsefnének és kémiatanáromnak, Szántó László tanár úrnak, aki legnagyobb öröömre személyesen is jelen van.

Végezetül köszönöm szüleimnek, testvéreimnek, és szűkebb családomnak, feleségemnek és fiaimnak, hogy mun-

kám minden percében élvezhettem támogatásukat és végtelen türelmüket.

Köszönöm a figyelmet!

Hivatkozások

1. Kollár, L. *Magy. Kém. Foly.* **2017**, *123*, 113–123. <https://doi.org/10.24100/MKF.2017.03.113>
2. Faigl, F.; Kollár, L.; Kotschy, A.; Szepes, L. *Szerves fémvegyületek kémiája*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.
3. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1320–1367. <https://doi.org/10.1002/anie.199013201>
4. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1973/summary/>
5. Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*. **1966**, 1711–1732. <https://doi.org/10.1039/j19660001711>
6. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/>
7. Tani, K.; Yamagata, T.; Otsuka, S.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Tahaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 600–601. <https://doi.org/10.1039/c39820000600>
8. Klunder, J. M.; Onami, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1295–1304. <https://doi.org/10.1021/jo00267a014>
9. Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265. <https://doi.org/10.1021/ja00532a050>
10. Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020617\)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020617)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4)
11. Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952. <https://doi.org/10.1021/ja00460a018>
12. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/summary/>
13. Schrock, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796–6797. <https://doi.org/10.1021/ja00828a061>
14. Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538–2540. <https://doi.org/10.1021/ja00762a073>
15. Hérissón, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176. <https://doi.org/10.1002/macp.1971.021410112>
16. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>
17. Johansson Seechurn, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085. <https://doi.org/10.1002/anie.201107017>
18. Chniti, S.; Kollár, L.; Takács, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, (nyomdában) <https://doi.org/10.1002/ejoc.202201374>
19. Sorrell, T. N.; Pigge, F. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 784–85. <https://doi.org/10.1021/jo00055a044>
20. Csók, Z.; Takátsy, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2657–2661. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.065>
21. Nagymihály, Z.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2555–2560. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.009>
22. Nagymihály, Z.; Caturelles, N. A. M. S.; Takátsy, A.; Kollár, L.; Albuquerque, R. Q.; Csók, Z. *J. Org. Chem.* **2017**, *89*, 390–396. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02472>

23. Csók, Z.; Szuroczki, P.; Kollár, L.; Ngo, H. M.; Ledoux-Rak, I.; Caturelles, N. A. M. S.; Albuquerque, R. Q. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 12608–12615.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b03047>
24. Nagymihály, Z.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *ChemistrySelect* **2020**, *23*, 6933–6938.
<https://doi.org/10.1002/slct.202001728>
25. Nagymihály, Z.; Csók, Z.; Kollár, L. *Mol. Catal.* **2018**, *444*, 70–75.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.10.031>
26. Csók, Z.; Kégl, T.; Li, Y.; Skoda-Földes, R.; Kiss, L.; Kunsági-Máté, S.; Todd, M. H.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8186–8190.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.07.044>
27. Li, Y.; Szuroczki, P.; Csók, Z.; Kollár, L.; Kiss, L.; Kunsági-Máté, S. *Anal. Chim. Acta* **2013**, *799*, 51–56.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.09.013>
28. Szuroczki, P.; Takátsy, A.; Csók, Z.; Kégl, T. R.; Kollár, L. *Mol. Catal.* **2023**, *535*, 112837.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2022.112837>
29. Preisz, Z.; Nagymihály, Z.; Lemli, B.; Kollár, L.; Kunsági-Máté, S. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 4345.
<https://doi.org/10.3390/ijms21124345>
30. Preisz, Z.; Nagymihály, Z.; Kollár, L.; Kálai, T.; Kunsági-Máté, S. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 10764.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910764>
31. Filotás, D.; Nagy, L.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Nagy, G. *Electroanalysis* **2015**, *27*, 38–41.
<https://doi.org/10.1002/elan.201400429>
32. Filotás, D.; Nagy, L.; Kégl, T. R.; Csók, Z.; Kollár, L.; Nagy, G. *Electroanalysis* **2015**, *27*, 799–807.
<https://doi.org/10.1002/elan.201400429>
33. Czibulya, Z.; Horváth, É.; Nagymihály, Z.; Kollár, L.; Kunsági-Máté, S. *Supramol. Chem.* **2016**, *28*, 582–588.
<https://doi.org/10.1080/10610278.2016.1147566>
34. Secenji, G.; Matisz, G.; Csók, Z.; Kollár, L.; Kunsági-Máté, S. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, *657*, 60–64.
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.05.045>

Homogeneous catalysis: an efficient tool in synthetic chemistry

The results of the past decade achieved by the author and his colleagues in the field of the functionalization of cavitands via homogeneous catalytic reactions are summarised in this review on the occasion of his inauguration as an ordinary member of the Hungarian Academy of Sciences.

The first part of this paper comprised the most important results in homogeneous catalysis. Several Nobel Prizes as major milestones indicate that transition metal catalysed reactions have become an indispensable tool in synthesis. The Nobel Prize of G. Wilkinson ('wilkinson-complex', 1973) was followed by that of K. B. Sharpless, R. Noyori and W. S. Knowles (enantioselective homogeneous catalysis, 2001), R. F. Schrock, R. H. Grubbs and Y. Chauvin (alkene metathesis, 2005) and A. Suzuki, E.-I. Negishi and R. F. Heck (cross-coupling reactions, 2010).

In addition, the key features of the carbonylation of aryl and alk- enyl halides (and their triflate surrogates) were illustrated by the most recent work of the authors. The aminocarbonylation of 2-iodo-3-bromoquinoline substrate resulted in the formation of both carboxamides and the imide products. The latter can be explained by the activation of the 'amide-hydrogen'. A brief summary of the mechanistic aspects (including the rationalization of the catalytic cycles) was also rendered to each of the above reactions.

The second part of this lecture focused on the synthesis of tetra-iodo-cavitand. The benzylic bromination of the methyl group followed by the reaction with 4-iodophenol (Williamson ether synthesis) provided the 'tetraiodo-cavitand' as versatile substrate, the starting compound for several further homogeneous catalytic transformations. As expected, most known cross-coupling (Suzuki, Stillle, Sonogashira) and carbonylation reactions provided the perfectly symmetrical tetrafunctionalized cavitands. However, as the first aminocarbonylation reactions have shown, perfect tetraselectivity regarding carboxamide and 2-ketocarbox- amide formation, *i.e.*, either 4 or 8 carbon monoxide molecules were inserted. No 'mixed' cavitands containing carboxamide and 2-ketocarboxamide functionalities in the same molecule were detected.

With these information in hand, the third part of this lecture comprised the synthesis of unprecedented structures of supra- molecular importance. The efficiency of the combination of the

high-yielding conventional reactions and the transition metal cata- lysed coupling and carbonylation reactions was shown by the up- per rim functionalization of 2-methylresorcinol-based cavitand.

The aminocarbonylation of higher tetraiodo-cavitand substrate was carried out in the presence of two (or even four) different amine nucleophiles including aminoacid esters as well. The self-sorting ("narcissistic") effect was observed, that is, the tet- racarboxamides containing the same amine moiety was obtained with high selectivity.

The above high tetraselectivity was also observed in terms of the reactivity of the iodoaryl fragments of the upper rim: in case of reacting either a lower or higher tetraiodocavitand with only two equivalents of amine (instead of the stoichiometrically required four equivalents) tetracarboxamide was obtained. That is, half of the substrate was converted only and half of the tetraiodo sub- strate was recovered.

A chiral inlet (upper rim) of the cavitand was formed in two different catalytic reactions by using steroids as chiral coupling agents: i) various aminosteroids bearing amino group in position-3 of the androstane or pregnane skeleton were used as *N*-nucleophiles in aminocarbonylation, ii) ethinylsteroids were used in Sonogashira coupling. Both lower ("two level") and higher ("four level") tetravinyl cavitands were synthesized and hydroformylated in the presence of platinum and rhodium catalysts. All of the four vinyl groups are either hydrogenated or hydroformylated. Beyond that, the hydroformylation of all vinyl groups is perfectly regioselective resulting in either a cavitand with four 1-formylethyl or with four 2-formylethyl groups. Based on these high chemo- and regiose- lectivities, a cooperation between the four reaction centers was supposed. From mechanistic point of view, the insertion of the four alkene moieties into transition metal-hydride bonds leading to either branched or linear alkyl intermediate, and subsequently, to branched or linear acyl intermediate, should occur in a reaction where all the four transition metal centers are cooperating. This may result a symmetry-driven, kinetically controlled synchro- nous reactions at all the four vinyl functionalities.

Finally, examples were shown for the analytical application of various 'tailor-made' cavitands as host compounds in various 'host-guest' interactions.