

**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.)

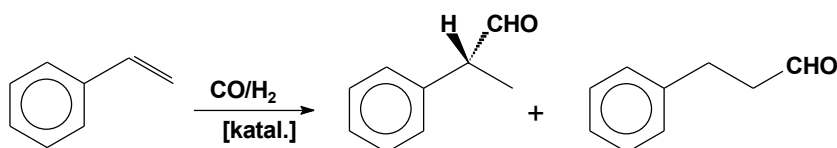
A beszámolóban csupán 'tézispontszerűen' mutatom be azokat a — 34 közleményben publikált — eredményeket, amelyek már megjelentek, illetve közlésre elfogadták őket. Részletesebben, ábrákkal is illusztrálva foglalkozom azokkal a területekkel, amelyek eredményei még nem publikusak, a közlemény elkészítésének 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 lévők*et (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.

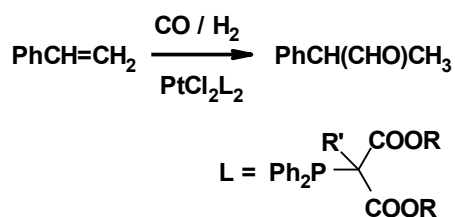
### A) C=C kettőskötés tartalmazó vegyületek karbonilezése [8, 11, 23, 29]

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 ( $\text{BF}_3$ ,  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ , ...)jelenlétében kitűnő hidroformilező aktivitású ónhalogenid-mentes platinakatalizátorokat nyertünk. Katalizátor prekuzorként Pt-aril/alkil komplexeket alkalmaztunk, melykből *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.

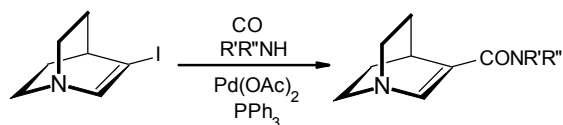


2.séma. A sztirol hidroformilezése malonsav-alapú monofoszfín ligandumok jelenlétében

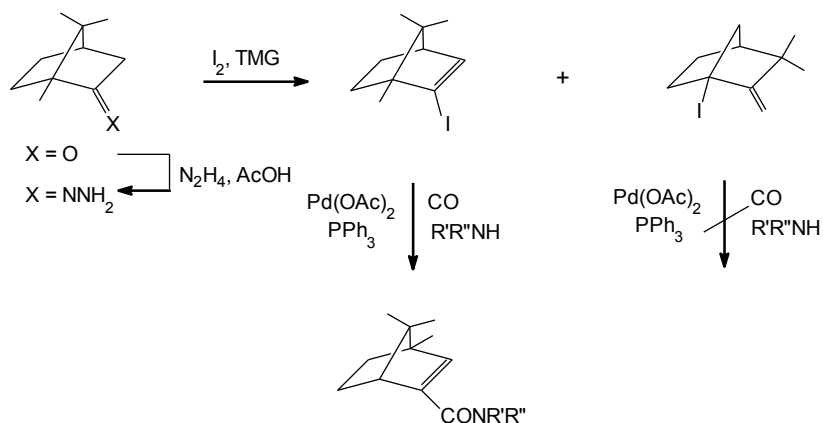
### B) Jódalkének és jódarének karbonilezési reakciói [1,3,4,6,7,9,12,14-21, 24-28, 30-34, 36-39]

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),  $\alpha$ -jód-sztirol és  $\alpha$ -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  $\alpha$ -jód-vinilarén szubsztátumokból előállítható 2-aryl-akrilamidokat további vizsgálataink során enantioszelektív hidrogénezési reakciókban kívánjuk alkalmazni.)

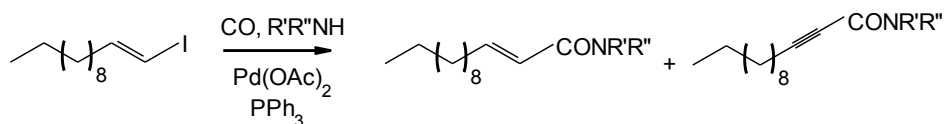


3.séma. Jód-kinuklidén palládium-katalizált aminokarbonilezése



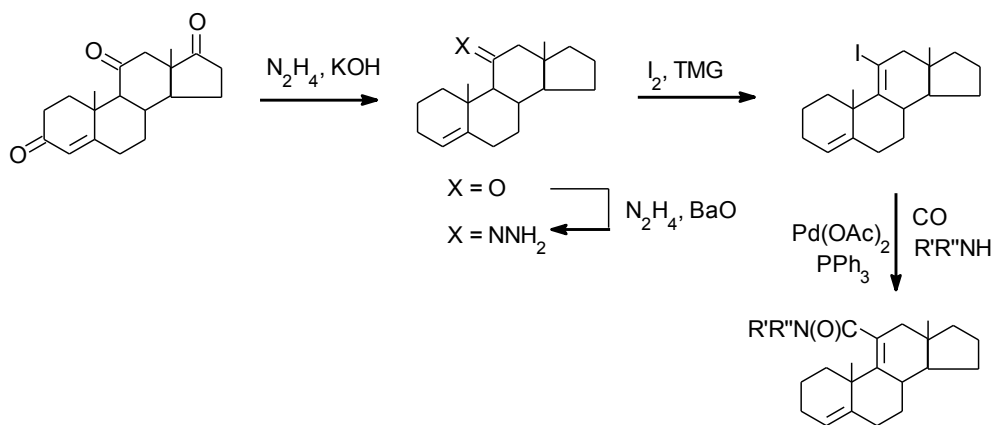
4.séma. Kámforból nyerhető jód-kamfén palládium-katalizált aminokarbonilezése

2. Egyszerű, véghelyzetben jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó szubsztátumok 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.

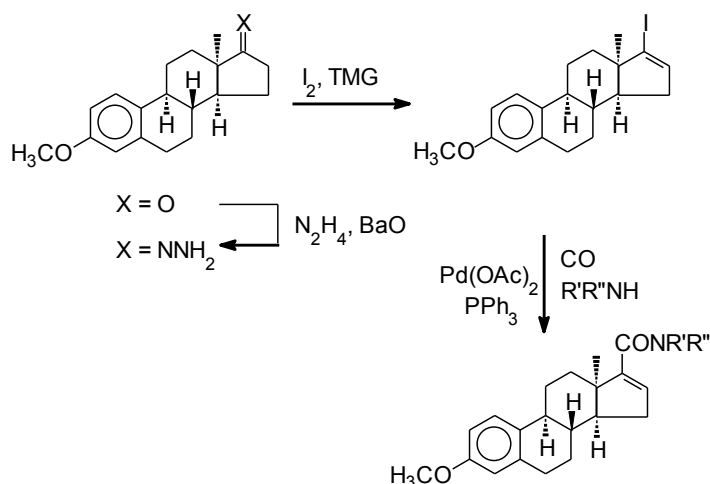


5.séma. 1-Jód-1-dodecén aminokarbonilezési reakciója

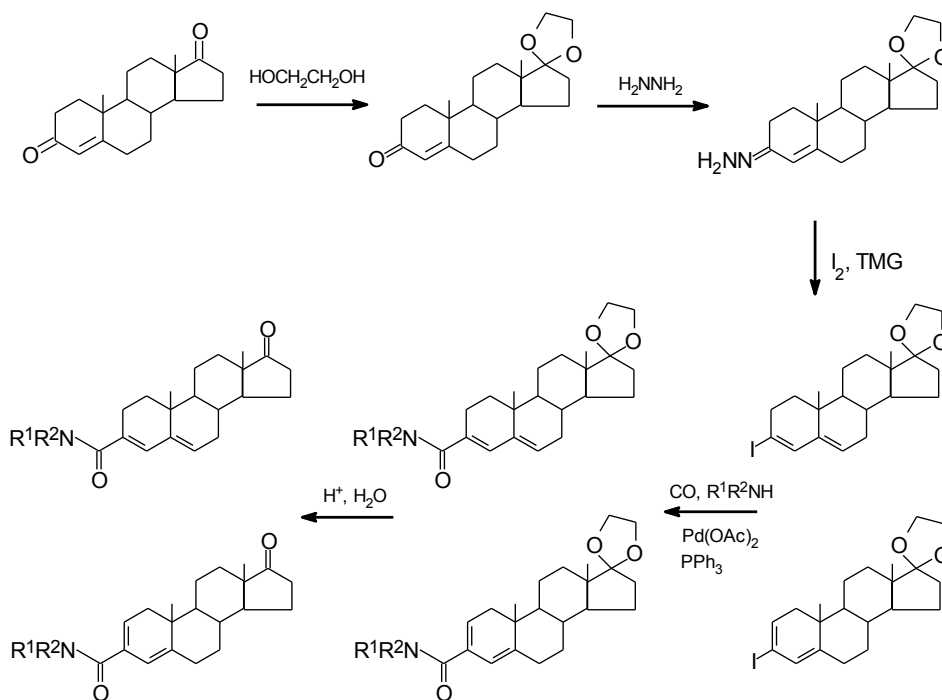
3. A szteránvázas származékok karbonilezési reakciók segítségével történő funkcionálizálása területéről három eredményünket emelném ki: *a)* a szterikusán gátolt 11-es és 12-es pozícióban új funkciós csoportok kiépítését a megfelelő 11-jód-9(11)-én (6. *séma*), valamint 12-jód-11-én szerkezeti részletet 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 $\alpha$ -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

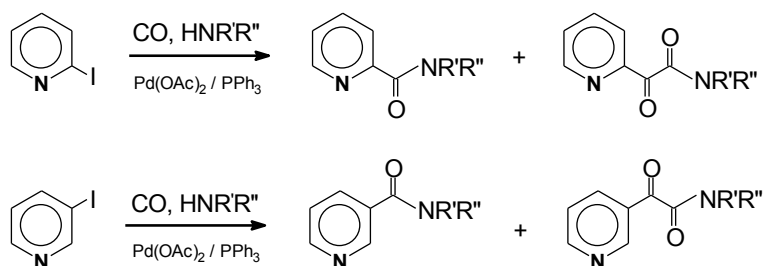


7. *séma.* 13 $\alpha$ -Epiöszttronból nyert 17-jód-16-én származék aminokarbonilezése

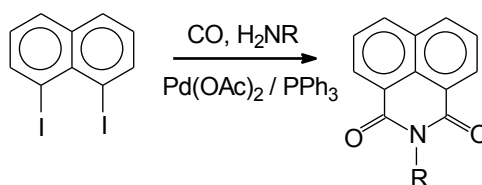


8.séma. Androszta-4-én-3,17-dion 3-as helyzetben történő szelektív aminokarbonilezése a 17-es pozíció ketál formában történő védésével

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  $\alpha$ -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



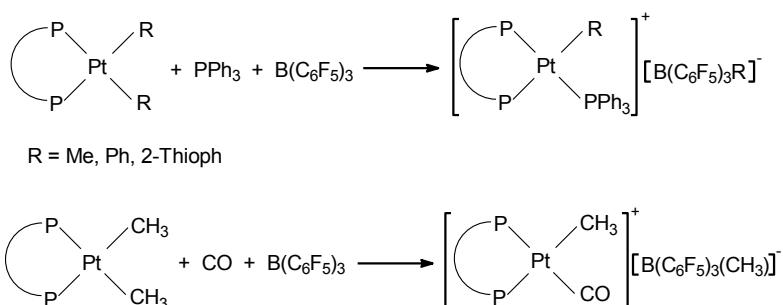
10.séma 1,8-dijód-naftalin gyűrűzárással járó aminokarbonilezése

### 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  $2\alpha,3\alpha$ , mind a  $2\beta,3\beta$  vegyületsorban) ionfolyadékokban történő gyűrű-nyitásával új hidroxil-szulfidokat és hidroxil-aminokat állítottunk elő, amennyiben nukleofilként tiolokat, illetve primer aminokat használtunk.

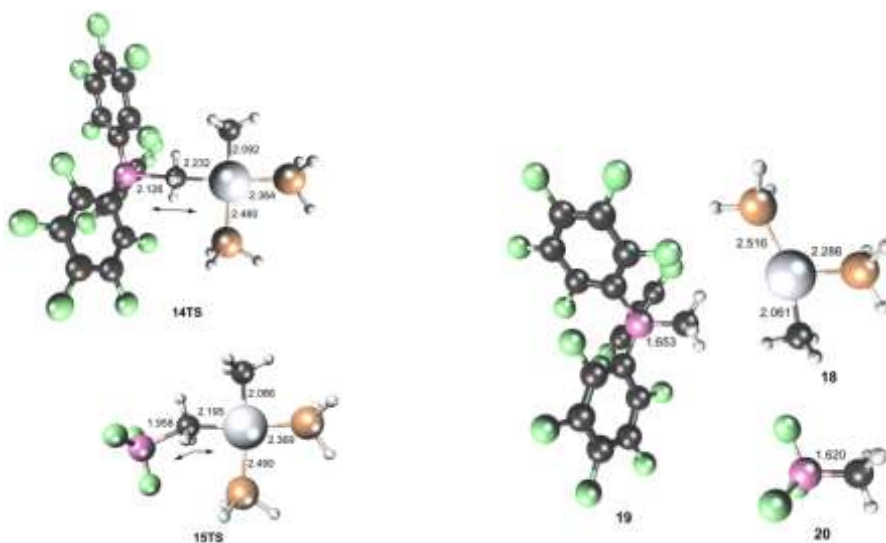
### D) A hidroformilezés mechanizmusának vizsgálata [2,10,13,22,35]

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.  $B(C_6F_5)_3$ ) 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).



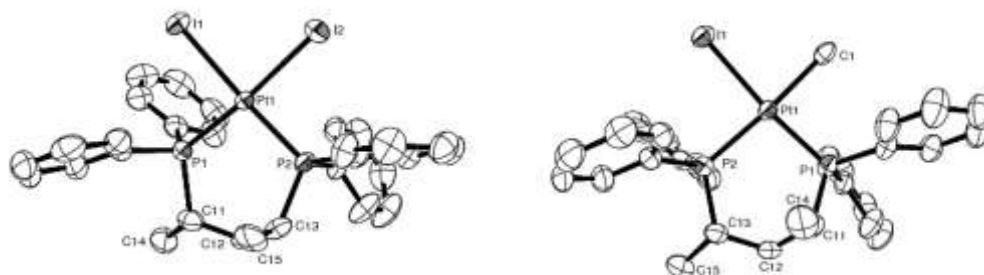
11.séma Pt-dialkil/diaril komplexek reakciói  $B(C_6F_5)_3$  jelenlétében

- Részletesen vizsgáltuk platina-alkil/aryl komplexek szén-monoxid, illetve karbén beékelődési reakcióját. Utóbbi esetben enantiomerikusan tiszta foszfinok jelenlétében az etil-diazoacetátból *in situ* keletkező karbén diasztereoselektív beékelődését észleltük.
- 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-aryl 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 triaryl-metil-borát, ill. trifluor-metil-borát anionok szerkezete (jobb oldali ábra) (A számítások egyszerűsítése érdekében a difoszfin ligandumot két  $PH_3$  ligandummal helyettesítettük.)

- 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 meghatározni 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 érezteti 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)