

# Modellvegyületektől a gyakorlati fontosságú származékokig: barangolásaim a szervetlen és szerves kémia határterületein

KOLLÁR László<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>Pécsi Tudományegyetem TTK, Kémiai Intézet, Szervetlen Kémiai Tanszék és

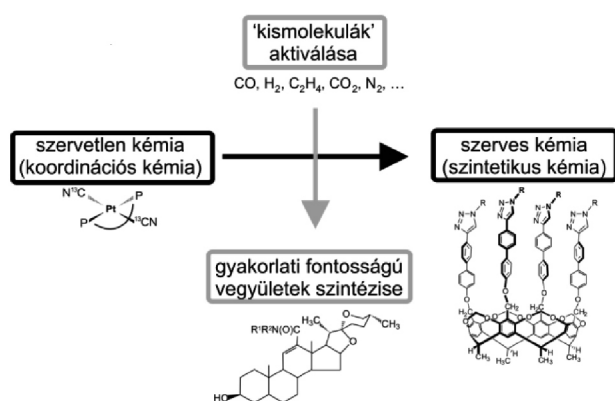
MTA-PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6

<sup>b</sup>Szentágotthai János Kutatóközpont, Zöldkémiai Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság u. 20.

Tisztelt Elnök Úr, Osztályelnök Úr! Kedves Kollégáim! Hölgyeim és Uraim!

Az első szó természetesen a köszöneté. Őszinte hálával tartozom mindazoknak, akik több fordulón keresztül nevüket adták ahhoz, hogy támogatásukkal az Osztály jelöltjei között szerepelhessek.

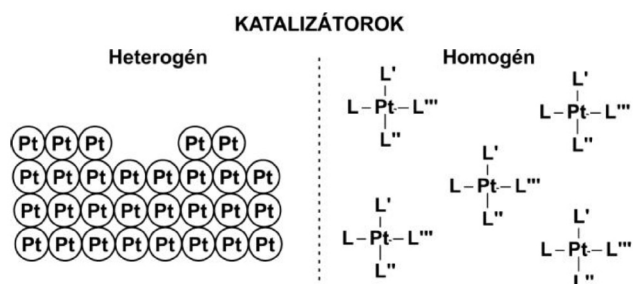
A homogén katalízis területén dolgozó kutatóként szeretném hangsúlyozni, hogy a szervetlen és a szerves kémia határterületén mozogva mind a hagyományosan szervetlen kémia területéhez sorolt koordinációs kémiában, mind a szerves szintetikus kémiában némi jártasságra van szükség. A különböző átmenetifém-komplexeiket – gyakran mint eszközöket – alkalmazzuk egyszerűbb modellvegyületek átalakulásának vizsgálatára vagy éppen nagy bonyolultságú, biológiai fontosságú alapvázak új funkciók csoportjának kiépítésére (1. Ábra). Kutatásaim egy másik vonulata is felvázolható: bár munkám egyik sarokeleme az egyszerű, néhány atomos kismolekulák aktiválása, különböző bonyolultságú struktúrákba történő beépítése, megjelennek a nagy kemo-, sztereo- és esetenként enantioszelektivitású reakciókban felépített gyakorlati fontosságú vegyületek (szteroidok, terpének, kavitandok) is.



1. Ábra A homogén katalízis mint határterületi kutatás

A fenti átalakítások döntően homogén katalitikus reakciókban történnek. Ez azt jelenti, hogy az átmenetifémek nem szilárd katalizátorként (mint pl. autóinkban)

szerepelnek ezen reakciókban, hanem oldott állapotban levő komplexek formájában. Ezt úgy érzük el, hogy a fématomok vagy fémionok ligandumokkal körülvéve fejtik ki hatásukat. Míg a heterogén fém-katalizátorok esetében a katalitikus aktivitás a fém felületének kitüntetett pontjaihoz (aktív helyeihez) köthető, addig a homogén katalizátorok esetében

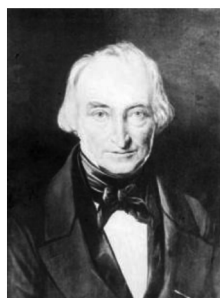


- legalábbis potenciálisan - minden fématom katalitikusan aktív centrumként jelentkezik (2. Ábra).

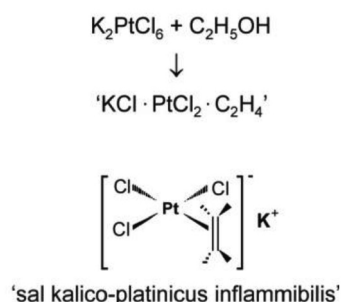
2. Ábra A heterogén és homogén katalizátorok összehasonlítása

Az ilyen, immár egyszerű szerves ligandumot is tartalmazó első átmenetifém-komplex felfedezése Zeise nevéhez fűződik.<sup>1</sup> Amint a *Poggendorff's Ann. Physik und Chemie*, majd a később megjelent *Liebigs Annalen der Chemie* folyóiratból – ha nem is egyszerűen – megállapítható, a kiváló kísérletező dán gyógyszerész kálium-[hexakloro-platinát(IV)] komplex tisztítását, átkristályosítását végezte etanolból. Az etanol kétféle szerepben is megjelenik e reakcióban: egyrészt redukálószerként a platina (IV)-et platina(II)-vé alakítja, másrészt vízvesztéssel etilént szolgáltat, amely a Pt(II) koordinációs szférájában megjelenik termékként 'éghető platinasót' (*sal kalico platinicus inflammibilis*) adva (3. Ábra). Az etilén a koordinációs szférában aktivált formában található: a szén-szén kötés megnyúlik, a hidrogén-atomok a fémtől enyhén kifelé hajlanak. A szénatom a sík ( $sp^2$  hibridállapot) jellemezhető geometriából a tetraédres ( $sp^3$  hibridállapot) felé mozdul el. Nem véletlen, hogy ez a komplex hihetetlenül részletesen vizsgált. Minden homogénkatalitikus alkén átalakítás (pl. hidrogénezés, hidroformilezés) kitűnő modellje, az alkének átmenetifémekkel történő aktiválásának tankönyvi példája.<sup>2</sup>

\* Kollár László. Tel.: 72-503600/24153; fax: 72-503518; e-mail: kollar@gamma.ttk.pte.hu; (A 2016. szeptember 20-án elhangzott akadémiai székfoglaló szerkesztett változata.)



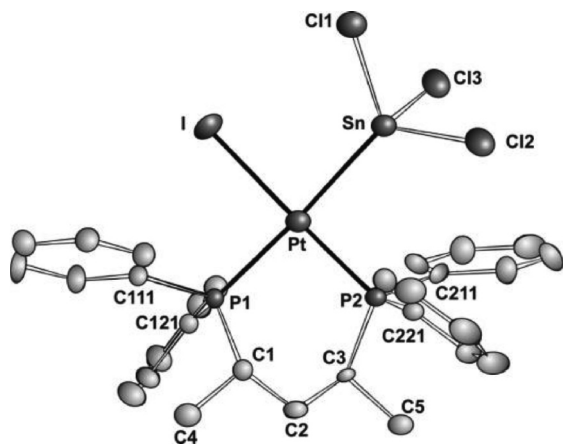
W. C. Zeise  
(1789-1847)



3. Ábra. Az átmenetifém-organikus kémia egyik alapvegyülete, a Zeise-só

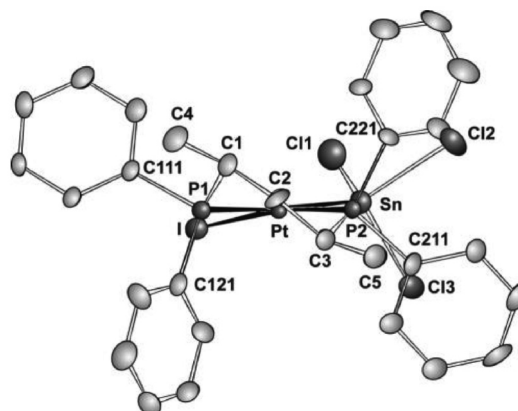
A következő percekben kutatómunkám legutóbbi eredményeiről, koordinációs kémiai és szintetikus kémiai érdekességeiről egyaránt szeretnék beszámolni.

A most bemutatásra kerülő platina(II) komplexek koordinációs kémiai vizsgálataival valójában még veszprémi kutatómunkám egyik kulcskomplexéhez kötődnek. Platina- bdpp (bdpp=2,4-bisz(difenilfoszfin)-pentán) komplexekkel végzett katalitikus és koordinációs kémiai vizsgálataink során - itt nem részletezendő nagy szelektivitású ligandum-csere reakcióban - sikerült izolálnunk a PtI(SnCl<sub>3</sub>)(bdpp) komplexet.<sup>3</sup> (Bár oldatok NMR vizsgálata alapján a Pt-Sn kötés jelenléte ismert volt, első ízben sikerült ezt krisztallográfiás úton is igazolnunk.) A várákozásnak megfelelően a komplex síknégyszetes szerkezetű, mely világosan látszik a 4. Ábrán, ahol a komplex 'felülnézeti' szerkezetét mutatom be.



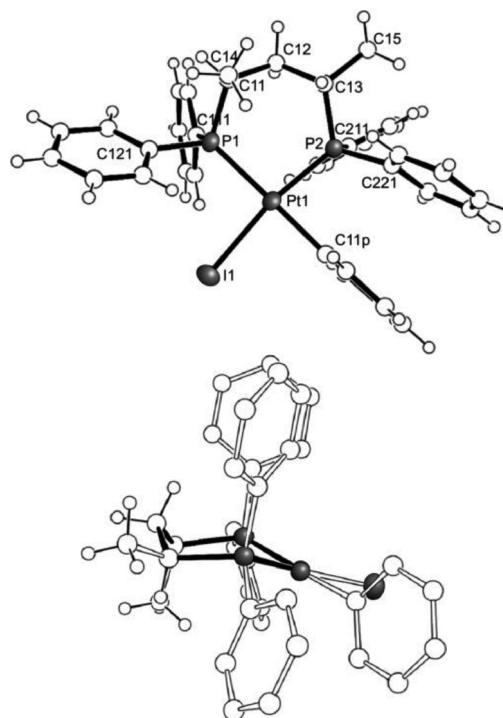
4. Ábra. A PtI(SnCl<sub>3</sub>)(bdpp) komplex röntgenkrisztallográfiával meghatározott szerkezete ('felülnézet')

A komplex 'oldalnézeti' képe több meglepetést tartogat: A Pt-bdpp hattagú kelátgyűrű több konformerét sikerült detektálnunk. A legnagyobb stabilitású, a ligandum metilcsoportjait ekvatoriális helyzetben tartalmazó δ-skew konformer (5. Ábra) mellett megjelennek az axiális-ekvatoriális metilcsoport elrendeződést mutató konformerek is.<sup>4</sup>



5. Ábra A PtI(SnCl<sub>3</sub>)(bdpp) komplex egyik kelát-konformerének röntgenkrisztallográfiával meghatározott szerkezete ('oldalnézet')

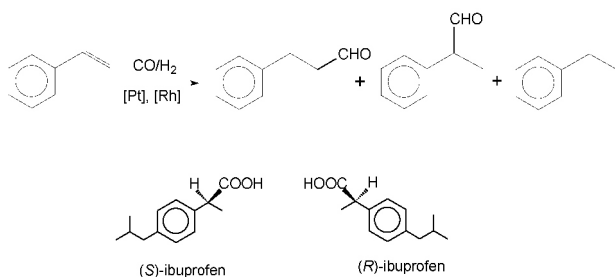
A fenti difoszfin ligandummal izolált, egykristály röntgenszerkezeti vizsgálatokból kiderült, hogy többféle ligandum-környezetben - így a platina-fenil komplexek esetében is<sup>5</sup> - megtalálható a platina-központi fématomot, a két foszforatomot és a három szénatomot tartalmazó hattagú kelátgyűrű szék konformere is (6. Ábra).



6. Ábra. A PtI(Ph)(bdpp) komplex röntgenkrisztallográfiával meghatározott szerkezete ('felülnézet' (fent), 'oldalnézet' (lent))

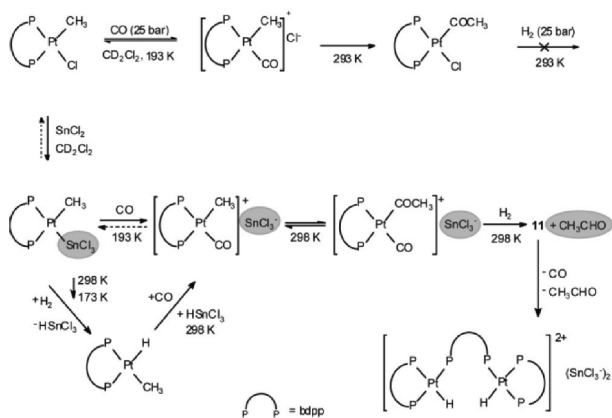
A platínakomplexekkel történt NMR (HP NMR), IR és röntgenkrisztallográfiás vizsgálatok azért kerültek érdeklődésünk homlokterébe, mert a platina-bdpp-ón(II)klorid katalizátorrendszerek nemcsak aktív katalizátornak bizonyultak, hanem a legszélesebb körben vizsgált sztírol modellvegyülettel kitűnő enantioszelektivitást is eredményeztek.<sup>6,7</sup> A

sztírol-származékok enantioszelektív hidroformilezése nemcsak az elméleti összefüggések feltárása miatt érdekes, hanem azért is, mert az elágazó királis formil-regioizomer termék, a 2-fenil-propanal az általánosan használt 'nem-szteroidális' gyulladásgátló hatású gyógyszer, az ibuprofen analóg intermedierének tekinthető.<sup>8,9</sup> Ily módon a sztírol-származékok aszimmetrikus hidroformilezése megoldást jelenthet ezen származékok enantiomerikusan tisztá formában történő előállítására. (7. Ábra).



7. Ábra Sztírol homogénkatalitikus hidroformilezése

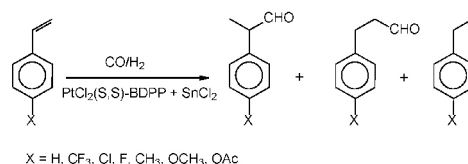
A fenti rendszerekkel végzett reakciómechanizmus-vizsgálatok közül csupán egyetlen részletet emelnék ki. HP NMR vizsgálatokkal igazolni tudtuk, hogy az ón(II)-klorid jelenléte nélkülözhetetlen a katalitikus aktivitás eléréséhez. Platina-metil modellvegyület HP NMR vizsgálata során igazoltuk, hogy a szén-monoxid koordinációja és Pt-Me kötésbe történő beékelődése ugyan ón(II)-klorid-mentes rendszerben is lejátszódik, de az acetyl komplexből nem nyerhető az acetaldehid. A vizsgálatok során komplex kationokat azonosítottunk, amelyek ellenionja a klorid ion (8. Ábra, felső reakciósor).



8. Ábra Az ón(II)-klorid szerepének vizsgálata HP NMR segítségével

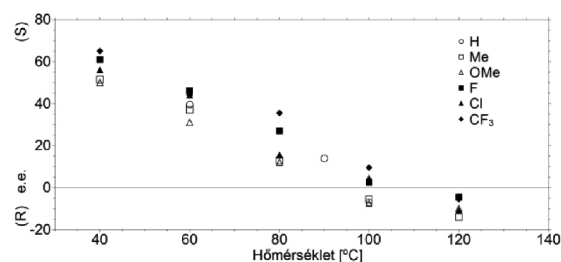
Ezzel szemben ón-klorid jelenlétében triklorosztannát-ellenion szerepel a platina-karbonil komplexek ellenionjaként. Ez az ón(II)-klorid beékelődésével nyert Pt-SnCl3 komplexből, a jó távozó triklorosztannátó ligandum disszociációjával keletkezett. Helyére szén-monoxid lép be, melynek Pt-Me kötésbe történő beékelődését egy újabb szén-monoxid molekula belépése követi. Ily módon terminális karbonil ligandumot tartalmazó acetyl-karbonil komplexet kaptunk, melynek hidrogénnel történő reakciója acetaldehidet szolgáltat (8. Ábra, alsó reakciósor).<sup>10</sup>

A sztírollal és annak *orto*- és *para*-szubsztituált származékaival (9. Ábra) Pt-bdpp-ón(II)-klorid katalizátorrendszer jelenlétében végzett enantioszelektív hidroformilezési reakciók egy alapvetően új jelenségre irányították a figyelmünket.<sup>11,12</sup> A katalitikusan aktív rendszer teljes működési tartományában végzett vizsgálatokból kiderült, hogy a (2*S*,4*S*)-bdpp-t tartalmazó katalizátorral alacsony hőmérsékleten az (*S*)-2-fenil-propanal, magasabb hőmérsékleten pedig annak (*R*)-enantiomerje képződik nagyobb mennyiségben (10. Ábra).



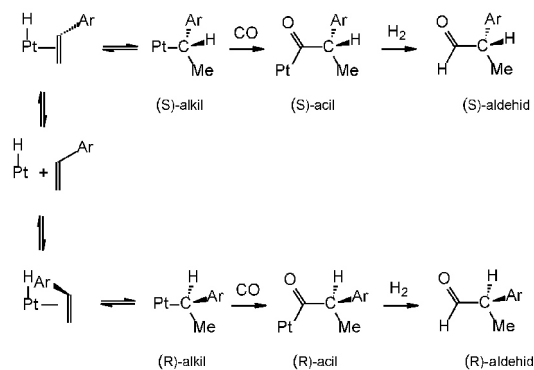
9. Ábra *para*-Szubsztituált sztírolok platina-katalizált hidroformilezése

Bár kézenfekvőnek tűnt az az elképzelés, hogy a kedvezményezett enantiomerek képződését a két konformer jelenlétével magyarázzuk, Casey és munkatársai,<sup>13</sup> valamint kutatócsoportunk eredményei arra világítottak rá, hogy egyértelműen kinetikus határról van szó.



10. Ábra Az enantioszelektivitás változása a hőmérséklet függvényében *para*-szubsztituált sztírolok platina-bdpp-ón(II)-klorid katalizátorrendszerrel történő hidroformilezése során.

A Pt-alkil intermedier képződése irreverzibilis alacsony hőmérsékleten, azaz a  $\beta$ -hidrid elimináció nem kedvezményezett (11. Ábra, felső sor). A beékelődés reverzibilis magas hőmérsékleten, azaz szabad sztírolt eredményez, amely a másik enantióddal koordinálódva és a Pt-H kötésbe ékelődve a másik enantiomerhez vezető platina-alkil komplexet eredményezi (11. Ábra, alsó sor).

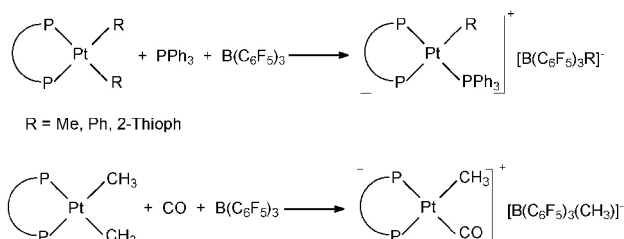


11. Ábra. Az alken Pt-H kötésbe történő beékelődése

A különböző *para*-szubsztituált sztírolokkal végzett hidroformilezési reakciók eredményei a fenti mechanizmussal a következőképpen magyarázhatók.

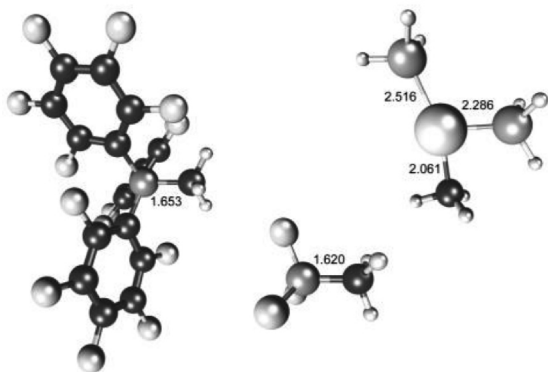
Az elektronküldő szubsztituensek (pl. metil, metoxi) növelik a Pt-alkil kötés képződés reverzibilitását, ily módon csökken az enantioszelektivitás-váltás hőmérséklete ( $T_{rev}$ ). Ezek a szubsztituensek növelik az (*S*)-alkil intermedier Pt-szén kötésének elektronsűrűségét. A  $\beta$ -hidrid elimináció kedvezményezett a szén-monoxid beékelődéshez képest. Sztírol 'újraépződése' játszódik le, melynek Pt-H kötésbe történő beékelődése az (*R*)-enantiomert eredményezi. Az elektron-akceptor szubsztituensek (pl. trifluormetil) csökkentik a Pt-alkil kötés képződésének reverzibilitását, ily módon nő az enantioszelektivitás-váltás hőmérséklete ( $T_{rev}$ ).

Szakmai fórumokon gyakran felvetődött a kérdés: valóban csak a platina-kloro komplexek szerepelhetnek katalizátor-prekursoroként ön-halogenidek jelenlétében? Különböző platina(II)-aril és -alkil komplexeket bór-trifluorid és trisz(pentafluorfenil)borán ('BARF') Lewis-savak jelenlétében reagáltatva ugyancsak komplex kationokhoz jutunk. A borán-származékok a semleges diaril (vagy dialkil) komplexek egyik aril (vagy alkil) csoportjával borátokat képeznek, ily módon üres koordinációs helyeket létesítenek a síknégyzetes komplexben, ahova különböző típusú ligandumok (szén-monoxid, foszfinok, alkének) koordinálódhatnak (12. Ábra). A borán-származékok kitűnő homogénkatalitikus hidroformilező aktivitással rendelkeznek. Sztírol hidroformilezése során az ön-klorid kokatalizátort tartalmazó rendszerekkel összemérhető aktivitást, valamint kemo-, regio- és enantioszelektivitást kaptunk.



12. Ábra Platina-alkil/aril komplexek reakciói  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  jelenlétében

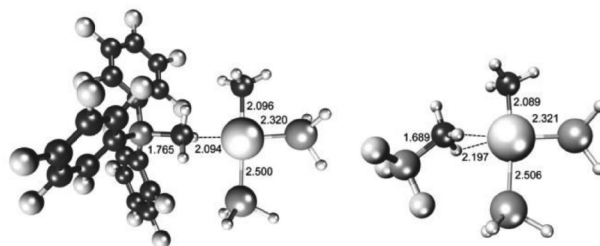
A  $\text{Pt}(\text{PH}_3)_2\text{Me}_2$  komplex esetében a metil-ligandum elvonásának mechanizmusát kvantumkémiai számításokkal is vizsgáltuk (13. Ábra). Megállapítottuk, hogy a metil-ligandum disszociációjának aktiválási szabadentalpiája lényegesen kisebb  $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{CH}_3)]^+$  esetében, mint  $[\text{BF}_3(\text{CH}_3)]^+$  keletkezése során.<sup>14</sup>



13. Ábra. A  $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{CH}_3)]^+$ , a  $[\text{BF}_3(\text{CH}_3)]^+$ , valamint a  $[\text{PtMe}(\text{PH}_3)_2]^+$  kation számított szerkezete (BP86/LANL2DZ)

A reakció mechanizmusa a szénvegyületek kémiájából jól ismert  $\text{S}_{\text{N}}2$  mechanizmusra emlékeztet: a Pt-metil kötés gyengülését (megnyúlását) a B-metil kötés kialakulása (erősödése) kíséri (14. Ábra).

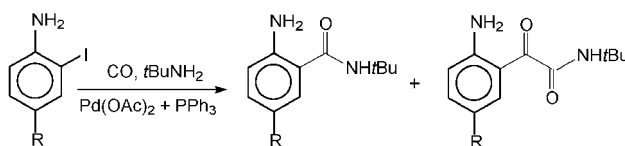
A metil-absztrakciós lépés átmeneti állapotának vizsgálata során kiderült, hogy a Pt-C-B elrendeződés BARF alkalmazása esetén közel lineáris (bal oldali ábra), bórtrifluorid esetében (jobb oldali ábra) a három atom 154.-os szöget zár be.



14. Ábra. A  $[\text{PtMe}_2(\text{PH}_3)_2]$  komplex reakciója  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ , illetve  $\text{BF}_3$  reagenssel (átmeneti állapotok számított geometriái; BP86/LANL2DZ)

A platina(II) katalizátor-prekursorok karbonilezési (kitüntetetten hidroformilezési) reakciókban történő alkalmazásának ismeretében nem meglepő a palládiumkomplexek karbonilező aktivitása. A következőkben jórészt az aril-jodidok és alkenil-jodidok aminokarbonilezési reakcióval foglalkozom. Jól ismert a szintetikus analógokak tekinthető aril-triflátok és enol-triflátok mint szubsztrátumok aminokarbonilezési reakciókban történő alkalmazása. A jódszármazékok alkalmazása mellett a 'tisztá' szintetikus reakciók, a termékek könnyebb izolálása, a fluormentes reagensek előnyben részesítése szól.)

Jódaromások, így 2-jód-anilin különböző aminokkal végzett aminokarbonilezése során általában két termék képződése figyelhető meg: a két szén-monoxid beékelődésével nyerhető 2-ketoamid és az egy szén-monoxid beékelődésével keletkező amid<sup>15</sup> (15. Ábra).



15. Ábra 2-Jód-anilin-származékok aminokarbonilezése

Amennyiben nem alkalmazunk primer vagy szekunder aminokat N-nukleofilként, a bifunkciós szubsztrátum amino-csoportja maga is betöltheti ezt a szerepet. A termékek szerkezete erősen függ az amino-csoporthoz képest para-helyzetben található szubsztituenstől. Elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó 1-jód-anilinekkel (és az alapvegyülettel) 2-aril-benz[d][1,3]oxazin-4-on, elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó származékokkal intermolekuláris kettős cikloaminokarbonilezési reakcióban dibenzo[b,f][1,5]-diazocindion ('diantranilid') típusú termékek keletkeznek (16. Ábra).



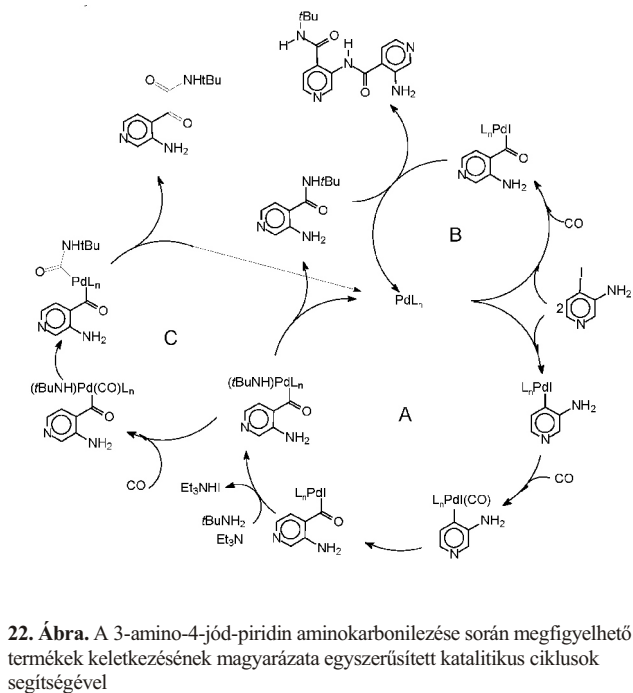


szén-monoxid terminális ligandumként történő megkötése után - a szén-monoxid beékelődésével - acil-jodo-palládium(II) komplexet eredményez. Az amin koordinációját trietilamin jelenlétében HI elvonás követi.

Az ily módon keletkező acil-amido komplexből redukzív eliminációval nyerjük a karbonsavamidot (A ciklus).

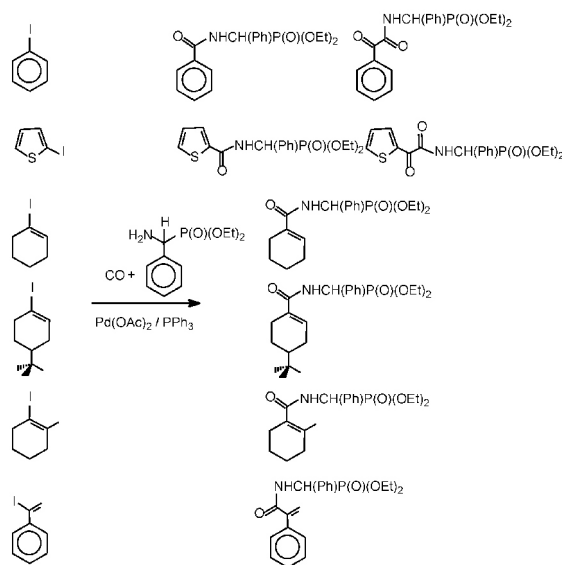
Az acil-amido-palládium(II) komplex kulcsfontosságú, hiszen további ('második') szén-monoxid aktiválásával és annak Pd-N kötésbe történő beékelődésével acil-karbamoil komplexhez jutunk. A 2-ketoamid típusú termék ebből redukzív eliminációval keletkezik (B ciklus).

A 3-amino-4-karbonsavamid (az A ciklus terméke) N-nukleofilként is viselkedhet, amely egy második 3-amino-4-jód-piridinből – oxidatív addíció, szén-monoxid koordináció és beékelődés révén – keletkező acil-komplexszel reagálva adja a 'vegyes' (*N-terc-butil-amid* és *N-piridil-amid* funkciók csoportot tartalmazó) diamidot (C ciklus)

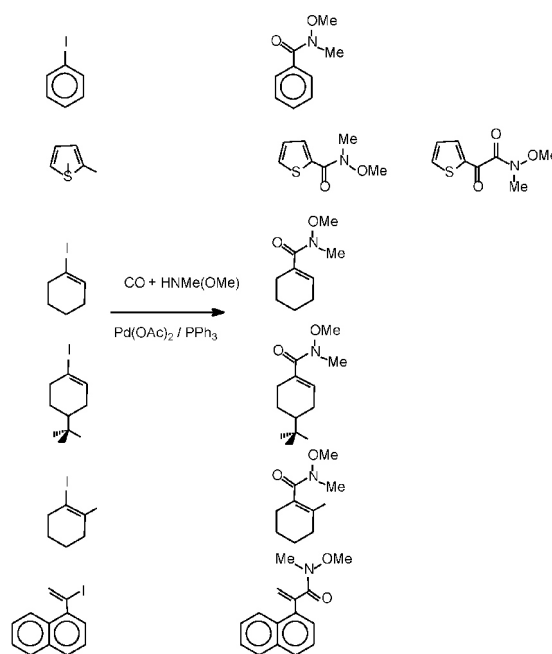


22. Ábra. A 3-amino-4-jód-piridin aminokarbonilezése során megfigyelhető termékek keletkezésének magyarázata egyszerűsített katalitikus ciklusok segítségével

Általában elmondható, hogy a jódaromások és jódalkének aminokarbonilezési reakciója alapvetően abban különbözik, hogy míg előbbi esetben mindig számolni kell mindkét karbonilezett termék (amid, ketoamid) keletkezésével, a jódalkének aminokarbonilezése kizárólag  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavamidokat eredményez. Ez figyelhető meg *N*-aminobenzilfoszfonát mint primer amin<sup>19</sup> (23. Ábra) és *N,O*-dimetil-hidroxilamin<sup>20</sup> (24. Ábra) alkalmazása esetén is. Ily módon az egyszerűen előállítható jódalkénekből jó hozamú, egylépéses reakcióban gyakorlati fontosságú amid-foszfonátok, illetve széleskörű alkalmazással bíró szintetikus építőelemek (Weinreb-amidok) nyerhetők.

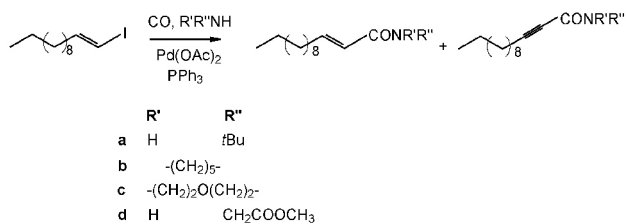


23. Ábra. Jódaromások és jódalkének aminokarbonilezése dietil- $\alpha$ -aminobenzilfoszfonát mint N-nukleofil jelenlétében



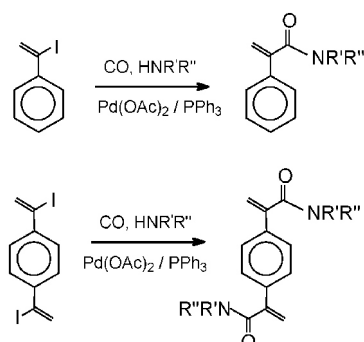
24. Ábra. Jódaromások és jódalkének aminokarbonilezése *N,O*-dimetil-hidroxilamin mint N-nukleofil jelenlétében

Az aminokarbonilezési reakció a páratlan szénatomszámú karbonsavszármazékok könnyű elérhetőségét is biztosítja. A páros szénatomszámú, természetben nagyobb mennyiségben megtalálható aldehidekből (pl. dodekanalból) előállítható a *transz*-jódalkén származék, melynek aminokarbonilezésével nyerhető a 'láncosszabbított' amid<sup>21</sup> (25. Ábra). A termékegyben nyomokban – feltehetően az alkenil-palládium komplex dehidrogénezése révén – amido-csoportot tartalmazó alkin is kimutatható.

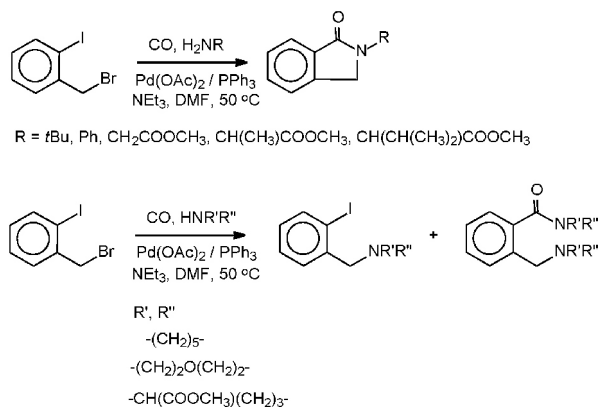


25. Ábra. 1-Jód-dodec-1-én aminokarbonilezése

Gyakorlati fontosságú szintetikus építőelemek előállítását teszi lehetővé a fenti reakciókban is alkalmazott keton-hidrazon-jódalkén-amid reakciósor. Az acetofenonból, illetve 1,4-diacetilbenzoltól előállított 1-jód-vinil csoporto(ka)t tartalmazó szubsztátumok kitűnő kemoselektivitású aminokarbonilezése aril-akrilamid típusú termékekhez vezet<sup>22,23</sup> (26. Ábra).

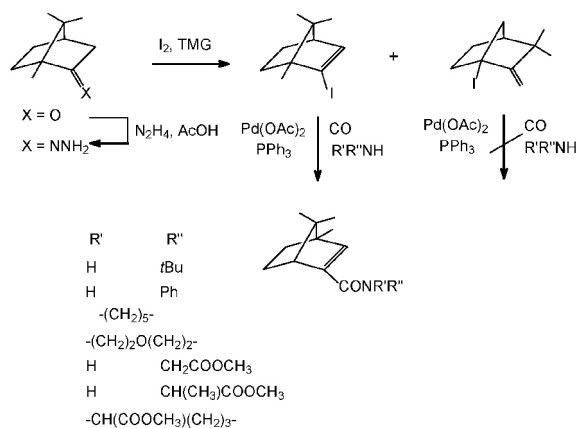
26. Ábra.  $\alpha$ -Jódstírol és 1,4-bisz(1'-jód-etenil)-benzol aminokarbonilezése

Az intramolekuláris aminokarbonilezési reakciók egyik kiváló modell-szubsztátuma a 2-jód-benzilbromid. Primer aminokkal 'in situ' benzilezési reakció játszódik le, majd az így kapott szekunder amin mint N-nukleofil reagál a jódaromás funkciós csoportból keletkező palládium-acil intermediérral laktám-képzési reakcióban (27. Ábra). Szekunder aminokkal 2-dialkilaminometil-benzamidokat kapunk, ugyanis a szekunder amin benzilezése tercier amin eredményez, mely N-nukleofilként gyűrűzárási reakcióra nem képes. A jódaromás funkciós csoport szekunder aminnal végzett karbonilezési reakciója a várt tercier amid funkciós csoportot eredményezi.<sup>24</sup>

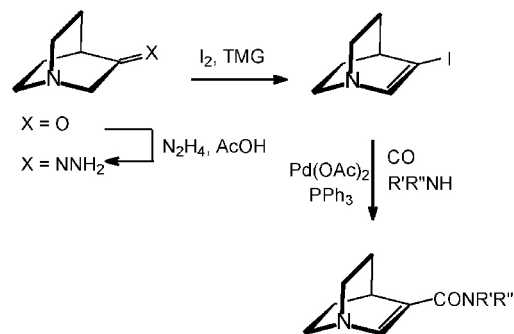


27. Ábra. 2-Jód-benzilamin aminokarbonilezése

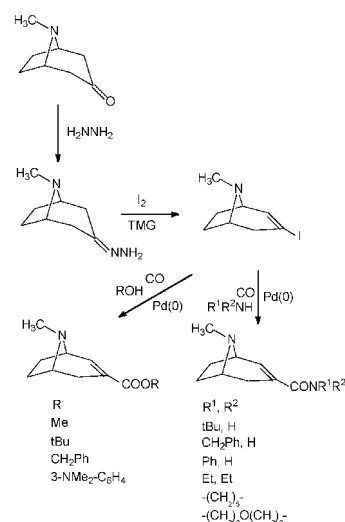
Gyakorlati fontosságú amidok előállítása is egyszerűen megvalósítható a fenti szintetikus stratégiával. A kámforból (28. Ábra), kinuklidinonból<sup>25</sup> (29. Ábra) vagy tropinonból<sup>26</sup> (30. Ábra) kialakított jódalkén szubsztátumok aminokarbonilezésével kitűnő hozammal nyerhetők a megfelelő karbonsavamidok. (Említést érdemel, hogy a kámforból kiinduló szintézis során a jódbornén mellett a hídfőszénatomon jódot tartalmazó jódkámfén is keletkezik, amely nem vihető homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakcióba.)



28. Ábra. 2-Jód-bornén aminokarbonilezése.

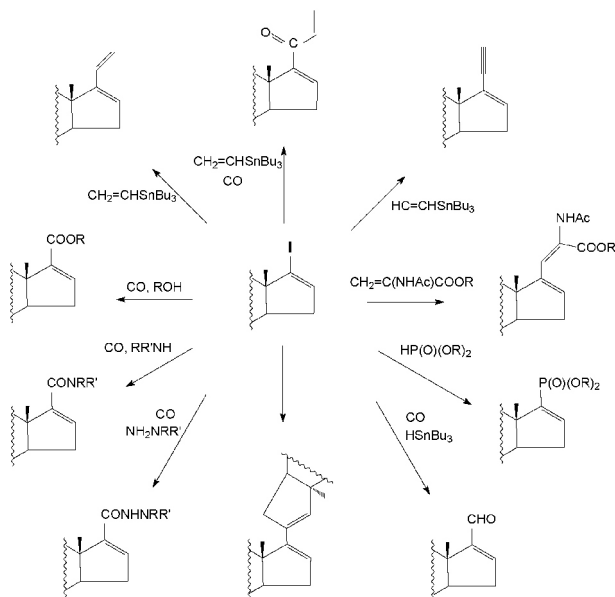


29. Ábra. 2-Jód-kinuklidén aminokarbonilezése (az aminok megegyeznek a 28. Ábrán feltüntetettekkel)



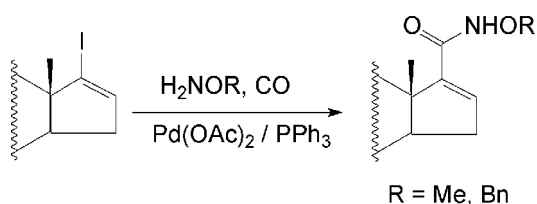
30. Ábra. 3-Jód-2-tropén aminokarbonilezése.

A ketoszteroidokból kialakított jódalkének funkcionálizálási reakciói a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., valamint az SZTE TTK Szerves Kémiai Tanszékének kutatóival folytatott együttműködésünk alapját képezik. A hihetetlenül változatos, különböző intermediereket eredményező reakciók (Stille-, karbonilatív Stille- Heck-, foszfonálási, formilezési, hidrazino-karbonilezési, aminokarbonilezési, alkoxi-karbonilezési reakciók) (31. Ábra) közül a következő néhány ábrán csupán a karbonilezési reakciókkal nyerhető származékokból adok ízelítőt.<sup>27</sup>



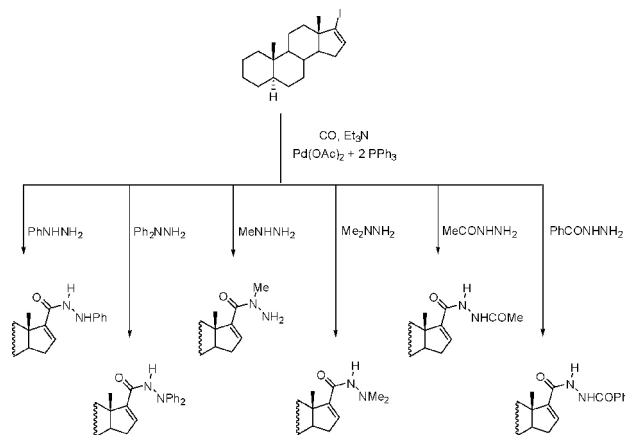
31. Ábra. Sztéránvázis jódalkének homogénkatalitikus átalakítása

*O*-Metil- és *O*-benzil-hidroxilaminnal mint *N*-nukleofilekkel hidroxamátok állíthatók elő kiváló hozammal.<sup>28</sup> (32. Ábra).



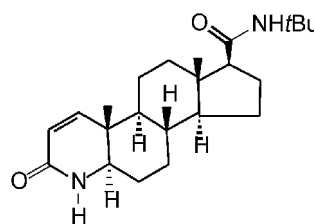
32. Ábra. Sztéránvázis jódalkének karbonilezési reakciói hidroxilamin származékokkal.

A hidrazinokarbonilezési reakciókban látványos szelektivitást eredményez a hidrazin nitrogénatomjainak különböző bázicitása: míg fenilhidrazin esetében a palládium-(sztéránvázis)acil komplex a  $\beta$ -nitrogénen, addig metilhidrazin esetében az  $\alpha$ -nitrogénen acilez. *N,N*-difenil-hidrazinnal és *N,N*-dimetil-hidrazinnal a várokozásnak megfelelően a  $\beta$ -nitrogénen acilezett származék keletkezett<sup>29</sup> (33. Ábra).



33. Ábra. Sztéránvázis jódalkének karbonilezési reakciói hidrazinok jelenlétében.

Szteroidokkal végzett kutatásaink egyik gyakorlati szempontból is fontos része az  $5\alpha$ -reduktáz inhibitorok szintézisének több konvencionális reakciót kiváltó, nagyhatékonyságú szintézise. A Finasterid<sup>30</sup> (34. Ábra) analóg származékainak szintézise során megfigyelhető, hogy olyan aminokkal is végrehajtható a reakció, amelyek hagyományos acilező ágensekkel nem oldhatók meg.

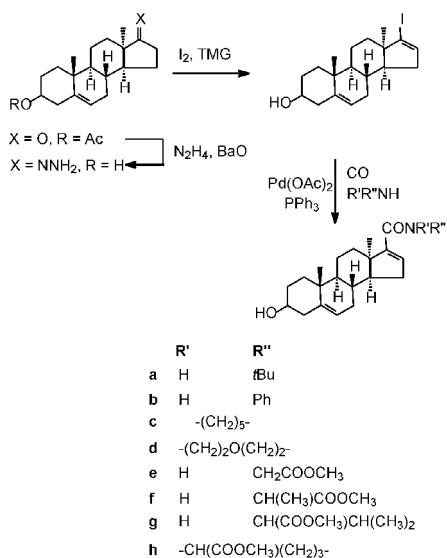


34. Ábra. A sztéránvázis 17-karbonsavamidok egyik farmakológiai fontosságú vegyülete, a Finasterid

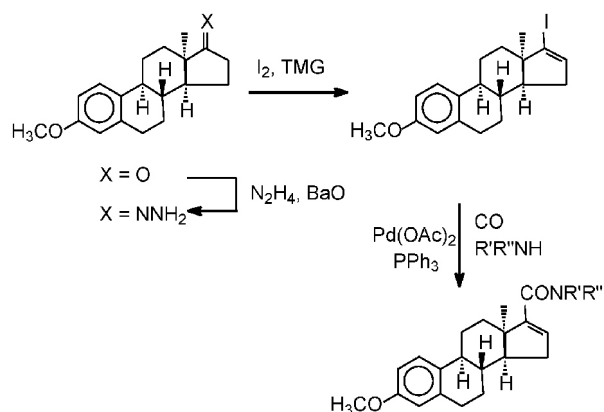
A 17-ketoszteroidokból kialakított 17-jód-16-én csoport karbonsavamidokká alakítása jó hozamú reakcióban hajtható végre akkor is, ha a 13-as szénatomon található anguláris metil-csoport 'nem-természetes',  $\alpha$ -térállású. Számos primer és szekunder amin jelenlétében oldottuk meg mind  $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszta-5-én<sup>31</sup> (35. Ábra), mind 3-metoxi- $13\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién<sup>32</sup> (36. Ábra) alapváz funkcionálizálását.

A palládium-katalizált aminokarbonilezés amid-szintézisben megfigyelt hatékonysága akkor mutatkozik meg a leglátványosabban, amikor a sztéránváz olyan sztérikusan gátolt pozíciójában szeretnénk karbonilezési reakciót végrehajtani, ahol a konvencionális reakciók hatástalanok. A sztéránváz 11-es és 12-es pozíciója tipikusan ilyen. A spirostán alapvázon (hegogeninből) kialakított 12-jód-11-én funkciós csoport mind alkoxikarbonilezési, mind aminokarbonilezési reakcióban egyetlen terméket ad; az észtereket közepes, az amidokat kitűnő hozammal<sup>33</sup> (37. Ábra).

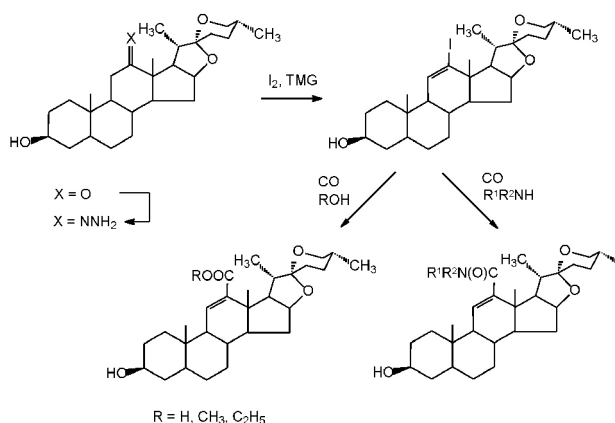




35. Ábra. 'Nem-természetes' androsztánvázis amidok szintézise aminokarbonilezési reakció mint kulcsreakció felhasználásával



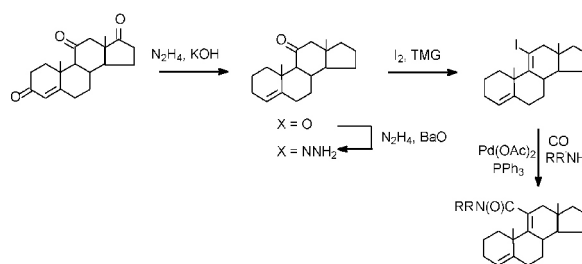
36. Ábra. 'Nem-természetes' ösztránvázis amidok szintézise aminokarbonilezési reakció mint kulcsreakció felhasználásával



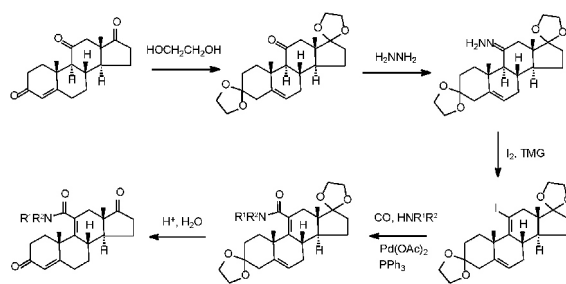
37. Ábra Spirosztán alapvázis vegyületek funkcionálizálása.

A 11-karbonsavamidok szintézisét modellvegyületekkel is megvalósítottuk. Androszt-4-én-3,11,17-trion (adrenoszteron) 3- és 17-keto-csoportját (itt nem részletezett) standard reakciókkal redukáltuk, majd a 11-on csoportból kialakított 11-jód-11-én aminokarbonilezésével a megfelelő karbonsavamidot nyertük<sup>34,35</sup> (38. Ábra). A 11-karbonsavamidok

kiépítését a 3-keto és a 17-keto csoportok védelme után is megvalósítottuk a 11-keto-csoportból kialakított 11-jód-11-én aminokarbonilezésével<sup>36</sup> (39. Ábra).

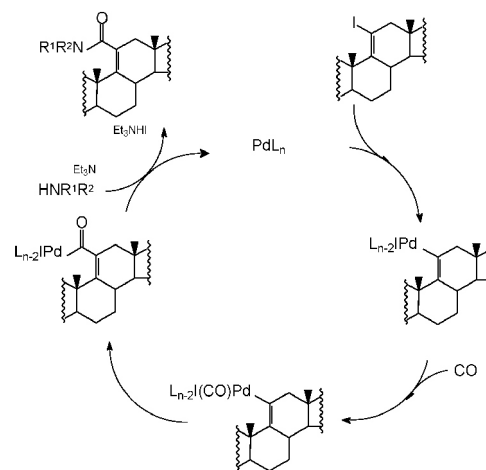


38. Ábra. 11-Karbonsavamidok szelektív szintézise adrenoszteron alapvegyületből kiindulva I.



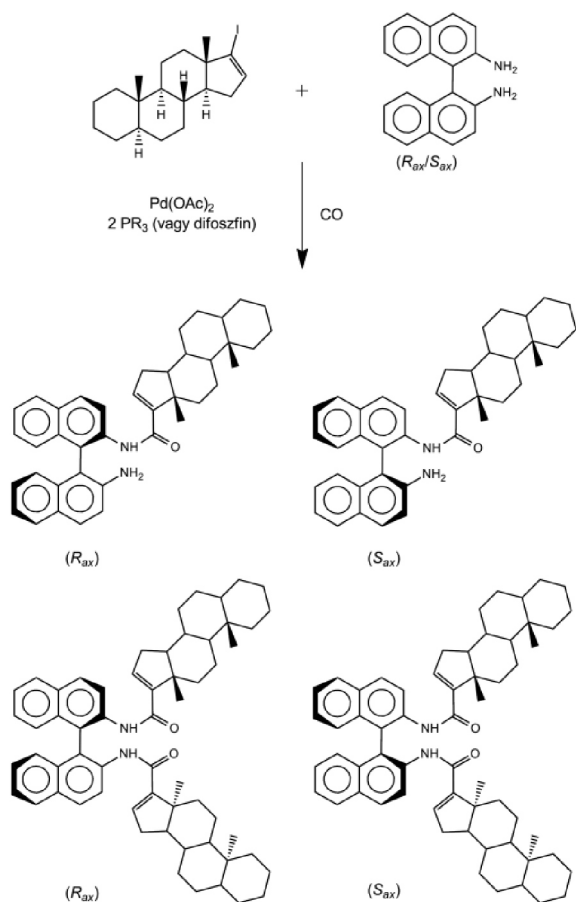
39. Ábra. 11-Karbonsavamidok szelektív szintézise adrenoszteron alapvegyületből kiindulva II.

Az aminokarbonilezési reakció egyszerűsített mechanizmusát az utóbbi jódalkén funkciós csoport aminokarbonilezésének segítségével mutatjuk be (40. Ábra). A jódalkén oxidatív addícióját a szén-monoxid koordinációja és palládium-alkenil kötésbe történő beékelődése követi. A palládium(II)-acil-komplex a reakció egyik kulcsintermedijere: a koordinációs kémiában kevésbé járatosak bátran tekinthetnek erre a komplexre mint egy - karbonsav-kloridnál nagyságrendekkel nagyobb aktivitású - acilező ágensre. Az amin koordinációját, a HI eliminációval keletkező amid-acil-palládium(II) komplex kialakulását az amid redukatív eliminációja követi a nagy reaktivitású, koordinatív telítetlen palládium(0) komplex keletkezése közben.



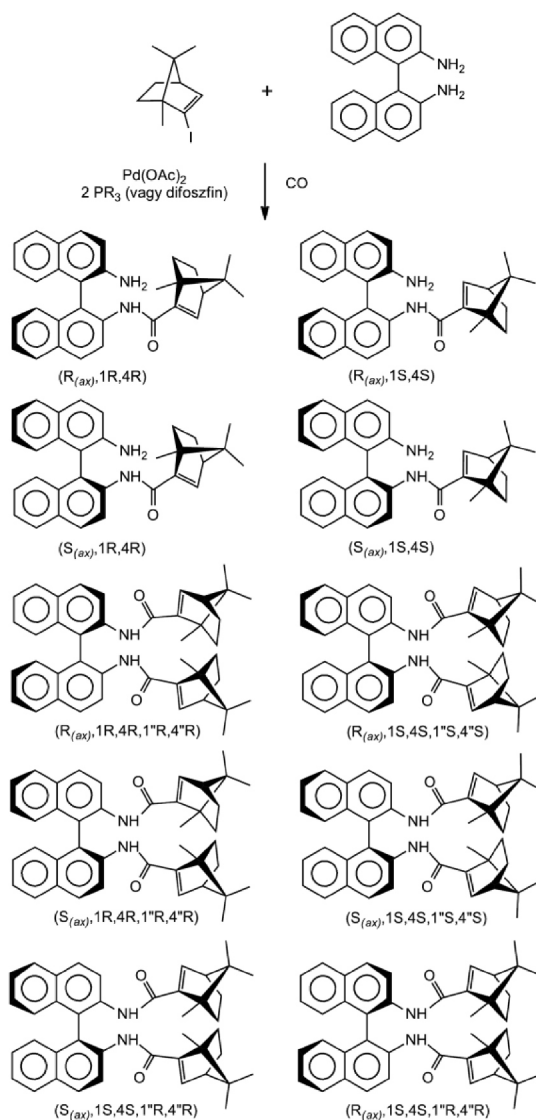
40. Ábra. 11-Karbonsavamidok keletkezését leíró egyszerűsített katalitikus ciklus

Első ízben vizsgáltuk jódkének diasztereoselektív aminokarbonilezését. Enantiomer-tiszta jódkéncént 17-jód-androszt-16-ént ('ANDJÓD'-ot), aminként az axiális kiralitáselemet tartalmazó 2,2'-diamino-1,1'-binaftil ('BINAM') enantiomerjeit, illetve racém elegyét használtuk<sup>37</sup> (41. Ábra). Az (*R*<sub>ax</sub>)-BINAM-mal és (*S*<sub>ax</sub>)-BINAM-mal preparált amid-epimerek birtokában részletes NMR vizsgálatokkal meghatároztuk a racém BINAM-mal kapott elegyek diasztereomer-összetételét. Bár jódkén esetében kettős szén-monoxid beékelődéssel (2-ketokarbonsav-keletkezésével) nem kellett számolnunk, a monoamid mellett a dikarbonsavamid képződése bonyolította az értékelést.



41. Ábra. ANDJÓD diasztereoselektív aminokarbonilezése BINAM mint *N*-nukleofil felhasználásával

A fenti reakciósort megismételtük olyan jódkéncel, amelynek mindkét enantiomerjét egyszerűen elő tudtuk állítani. A kámforból kiinduló jódkén-szintézis során nagy tisztaságban nyertük a két enantiomerikusan tiszta jódkéncet, amelyek BINAM-mal végzett aszimmetrikus aminokarbonilezése monoamidok és diamidok disztereomer elegyét eredményezte<sup>38</sup> (42. Ábra). Különböző akirális (PPh<sub>3</sub>, 1,3-bis(difenilfoszfin)propán) és királis (DIOP, BDPP, BINAP) ligandumokkal végzett kísérletek során viszonylag kismértékű (10% körüli) diasztereoselektivitás értékeket kaptunk.

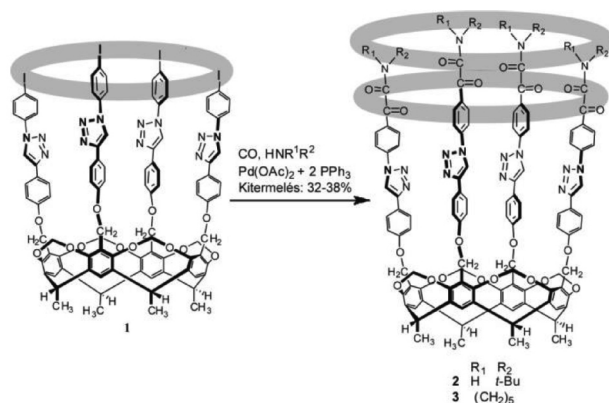


42. Ábra. 2-Jód-bornén diasztereoselektív aminokarbonilezése BINAM mint *N*-nukleofil felhasználásával

A korábbiakhoz hasonlóan folytattuk azokat a vizsgálatainkat, amelyek bonyolultabb struktúrák nagyhatékonyságú szintézisét tűzték ki célul. 2-Metil-rezorcin alapú kavitandok felső peremének funkcionálálása során elsősorban nagy szelektivitást és aktivitást biztosító homogénkatalitikus reakciókra támaszkodtunk.

Tekintettel az idő rövidségére, az előadás szakmai részének zárásaként csupán egy tetrakis(2-ketoamid)-kavitand származék szintézisének legérdekesebb részletére szeretnék rámutatni. A kavitand 'alap-kosár' kialakítása acetaldehid és 2-metil-rezorcin kondenzációs reakciójában, majd ezt követően klór-bróm-metán alkalmazásával, a felső perem dioximetilén-hidas zárásával történt. A nagy üreggel rendelkező kavitand 'emeleteinek' kialakítását (benzil-helyzetű bromozás, 4-jód-fenollal történő éterképzés, palládium-katalizált etinilezés és ezt követő, 4-jód-fenil-aziddal történő azid-alkin (3+2) cikloaddíció) nem részletezem.<sup>39</sup>

Az aminokarbonilezési reakció során nyert tetrakis(2-ketoamid) származék szintézise során szokatlanul nagymértékű kemoszelektivitást tapasztaltunk. Nem jódaromás/amid/ketoamid funkciók csoportok 'statisztikus' elegyét kaptuk termékként, hanem nagy kemoszelektivitással ('tetra-szelektivitással') nyertük a tetrakis(2-ketoamidot) (vagy más reakciókörülmények között a tetraamidot)<sup>40,41</sup> (43. Ábra). A reakció részleteinek tisztázása (ön-felismerés, kommunikáció a négy reakciócentrum között) a következő évek munkájának vélhetően egyik legizgalmasabb feladata lesz.



43. Ábra. Nagy szelektivitású aminokarbonilezési reakció 2-metil-rezorcín alapú kavítandokkal

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 Szerves Kémia Tanszékén (és MTA Petrolkémiai Tanszéki Kutatócsoportjában), Piero Pino a zürichi ETH professzoraként jelentett számomra meghatározó példát.

Heil Bálint kutatócsoportjában, Törös Szilárddal kezdtem meg diákkörös kutatásaimat, akik számos munkatársukkal együtt nagy türelemmel segítettek munkámat. Mindig nagy örömmel és némi nosztalgiával gondolok a veszprémi és a zürichi kutatócsoportokban eltöltött évekre.

Húsz évvel ezelőtt kerültem Pécsre, ahol lehetőségem nyílt - végtelenül szerény alapokról indulva - önálló kutatócsoport

felépítésére. Ebben meghatározó szerepe volt a TTK akkori dékánjának, Tóth József professzornak, és két, velem együtt a Kémiai Intézetbe került professzornak, Nagy Gézának és Kilar Ferencnek. Talán ők is egyetértenek velem abban, ha nem sikerült volna ezt a bátor személyi fejlesztést megvalósítani, valószínűleg nem tartanánk itt. Abban viszont egészen bizonyos vagyok, hogy én nem állhatnék akadémiai levelező tagként Önök előtt.

Köszönetemet szeretném kifejezni minden kollégámnak, volt és jelenlegi hallgatómnak, PhD hallgatómnak, akikkel a bemutatott (és idő hiányában be nem mutatott) szakmai eredményeket sikerült elérnem. Pécsi kollégáim közül szeretném kiemelni Kégl Tamás, Kunsági-Máté Sándor, Csók Zsolt, Takács Attila, Pongrácz Péter segítségét. Skodané Földes Rita nevét a korábbi, veszprémi együttműködőket bemutató ábrán is feltüntettem; talán a leghosszabb ideje velem dolgozom együtt.

Köszönöm Szegedi Tudományegyetem professzorainak, Wölfling Jánosnak, Schneider Gyulának és munkatársaiknak, valamint a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár NyRt. vezető kutatóinak, Tuba Zoltánnak, Mahó Sándornak és munkatársaiknak, hogy a szteroidkémia területén sok izgalmas problémával foglalkozhattam. Keglevich György és munkatársai révén számos új foszfor-ligandum koordinációs és katalitikus kémiájával ismerkedhettem meg, amiért őszinte hálával tartozom.

A számos külföldi együttműködő közül Mariette Pereira és Serafino Gladiali segítségét 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 örömmre személyesen jelen van a székfoglalón.

Végezetül köszönöm szüleimnek, testvéreimnek, és szűkebb családomnak, feleségemnek és fiaimnak, hogy munkám minden percében élvezhettem támogatásukat és végtelen türelmüket.

Köszönöm a figyelmet!

## Hivatkozások

1. Zeise, W. C. *Poggendorf's Ann. Phys. Chem.* **1831**, 97, 497-541.
2. Faigl, F.; Kollár, L.; Kotschy, A.; Szepes, L. *Szerves fémvegyületek kémiája*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.
3. Farkas, E.; Kollár, L.; Moret, M.; Sironi, A. *Organometallics* **1996**, 15, 1345-1350. <https://doi.org/10.1021/om9509406>
4. Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2846-2852. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.02.026>
5. Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *Trans. Met. Chem.* **2007**, 32, 746-752. <https://doi.org/10.1007/s11243-007-0236-0>
6. Kollár, L.; Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 350, 277-284. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(88\)80383-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(88)80383-8)
7. Kollár, L.; Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 370, 257-261. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(89\)87289-4](https://doi.org/10.1016/0022-328X(89)87289-4)
8. Gladiali, S.; Bayón, J. C.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 1453-1474. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00178-R](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00178-R)
9. Agbossou, F.; Carpentier, J-F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2485-2506. <https://doi.org/10.1021/cr00039a008>
10. Tóth, I.; Kégl, T.; Elsevier, C. J.; Kollár, L. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5708-5712. <https://doi.org/10.1021/ic00103a017>
11. Pongrácz, P.; Papp, T.; Kollár, L.; Kégl, T. *Organometallics* **2014**, 33, 1389-1396. <https://doi.org/10.1021/om401104g>
12. Pongrácz, P.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* (nyomdában)
13. Casey, C. P.; Martins, S. C.; Fagan, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5585-5592. <https://doi.org/10.1021/ja0318479>
14. Jánosi, L.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 1127-1135. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.01.018>
15. Ács, P.; Müller, E.; Rangits, G.; Lóránd, T.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12051-12056. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.076>
16. Takács, A.; Ács, P.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 983-987. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.10.026>
17. Takács, A.; Jakab, B.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10372-10378. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.07.017>
18. Szóke, G.; Takács, A.; Berente, Z.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2016**, 72, 3063-3067. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.04.030>
19. Takács, A.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8726-8730. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.06.096>
20. Takács, A.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4479-4483. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.076>
21. Takács, A.; Ács, P.; Farkas, R.; Kokotos, G.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9874-9878. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.08.022>
22. Szilágyi, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4484-4489. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.012>
23. Takács, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.10.102>
24. Marosvölgyi-Haskó, D.; Takács, A.; Riedl, Z.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1036-1040. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.11.099>
25. Horváth, L.; Petz, A.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 54-60. <https://doi.org/10.2174/157017810790534048>
26. Horváth, L.; Berente, Z.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 236-238. <https://doi.org/10.2174/157017807781024345>
27. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4095-4129. <https://doi.org/10.1021/cr020075g>
28. Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1945-1953. <https://doi.org/10.1080/00397910008087244>
29. Skoda-Földes, R.; Szarka, Z.; Kollár, L.; Dinya, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2134-2136. <https://doi.org/10.1021/jo9819842>
30. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. SmithKline Beecham Co.; EP. 0 343 954 A2, **1989**; *Chem. Abstr.* 1990; 112, 198890n.
31. Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2009**, 74, 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.12.009>
32. Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2008**, 73, 669-675. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.02.002>
33. Ács, P.; Müller, E.; Czira, G.; Mahó, S.; Pereira, M.; Kollár, L. *Steroids* **2006**, 71, 875-879. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.05.019>
34. Kiss, M.; Pálkás, N.; Takács, A.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2013**, 78, 693-699. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.02.013>
35. Carrilho, R. M. B.; Almeida, A. R.; Kiss, M.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Dabrowski, J. M.; Moreno, M. J. S. M.; Pereira, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1840-1847. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403444>
36. Ács, P.; Takács, A.; Kiss, M.; Pálkás, N.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2011**, 76, 280-290. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.11.008>
37. Mikle, G.; Boros, B.; Kollár, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2014**, 25, 1527-1531. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.10.013>
38. Mikle, G.; Boros, B.; Kollár, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2016**, 27, 377-383. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.03.010>
39. Csók, Z.; Takátsy, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2657-2661. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.065>
40. Nagymihály, Z.; Caturelles, N. A. M. S.; Takátsy, A.; Kollár, L.; Albuquerque, R. Q.; Csók, Z. *J. Org. Chem.* (accepted)
41. 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>



**From model compounds to derivatives of practical importance: wandering on the border of organic and inorganic chemistry (a personal account)**

The results of the past two decades achieved by the author and his colleagues are summarised in this review on the occasion of his inauguration as a corresponding member of the Hungarian Academy of Sciences.

Homogeneous catalysis has become an indispensable tool in synthesis. Since the early discovery of the Zeise-salt, potassium-[trichloro-ethylene-platinate(II)], the first transition metal-organic compound, the exploitation of homogeneous catalytic reactions in organic synthesis resulted in a real 'break-through' of the chemistry of the last decades. The deeper understanding of the formation of the transition metal-carbon bond, the recognition of their properties and the mechanistic investigations of the most widely used catalytic reaction (including rationalization of the catalytic cycles) have rendered many of the transition metal-catalysed reactions as a solution of practical syntheses.

The first part of this lecture comprised the results on the coordination chemistry of platinum with special focus on platinum-diphosphane-tin(II) halide systems. Both solution and crystal structures of  $[\text{PtX}(\text{SnCl}_3)(\text{diphosphane})]$  type complexes ( $\text{X}=\text{Cl}, \text{I}$ ; diphosphane = 2,4-bis(diphenylphosphano)pentane or similar chiral diphosphanes possessing central or axial element of chirality) were discussed. The unexpected phenomenon, the strong temperature dependence of the optical yields in the hydroformylation of styrene derivatives, was rationalised. The reversal of the favoured absolute configuration was explained by the highly different reactivity of the two diastereomeric transition states, i.e., coordinating the prochiral alkene either from the *si* or *re* enantiosites and the reversibility of the platinum-alkyl bond formation.

In the second part of the presentation the application of palladium-catalysed carbonylation reactions was shown with special focus on aminocarbonylation of iodoaromatics

and iodoalkenes. Structure-reactivity and structure-chemoselectivity relations were shown using several series of iodoaromatics (iodoaniline derivatives, iodoindoles, iodopyridines, etc.) The formation of two types of products obtained in aminocarbonylation of iodoaromatics (carboxamides and 2-ketocarboxamides obtained by single and double carbon monoxide insertion, respectively) were rationalised by providing catalytic cycles. The aminocarbonylation of various iodoalkenes resulted in the exclusive formation of carboxamide.

The exploitation of the above results obtained with model substrates was discussed in the third part of the presentation. Compounds with practical (pharmaceutical) importance were synthesised using homogeneous catalytic reactions (mainly various carbonylations and cross-coupling reactions). The high-yielding synthesis of isoindolinones can be carried out in intramolecular aminocarbonylation reaction using 2-iodobenzylamine derivatives (or their precursor, 2-iodononyl bromide) substrates. 3-Carboxamido-2-tropene, 2-carboxamido-2-quinuclidene and 2-carboxamidobornene derivatives were synthesised in palladium-catalysed aminocarbonylation. Simple and functionalised amines (for instance, amino acid esters) were used as N-nucleophiles. The efficiency of these reactions was shown in the functionalisation of steroids. The high reactivity of the palladium-acyl catalytic intermediate enabled the synthesis of otherwise hardly (or non) available products. For instance, facile functionalisations can be carried out at the sterically most hindered C-11 and C-12 positions.

Finally, examples were shown for palladium-catalysed diastereoselective aminocarbonylation using an N-nucleophile with axial chirality (2,2'-diamino-1,1'-binaphthathene, both in racemic and enantiomerically pure form) and 17-iodo-16-androstene or 2-iodobornene as substrates.