

Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók: koordinációs kémiai vizsgálatok, modellvegyületek átalakítása, gyakorlati fontosságú származékok szintézise

SKODÁNÉ FÖLDES Rita^a és KOLLÁR László^{b,*}

^a Pannon Egyetem, Kémiai Intézet, Szerves Kémia Intézeti Tanszék, Egyetem u. 8., 8200 Veszprém

^b Pécsi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Szervetlen Kémia Tanszék, Ifjúság u. 6., 7624 Pécs

1. Előzmények

Bár legutóbbi, 2004-ben megjelent magyar nyelvű közleményeinkben csupán a királis homogén katalizátorokra vonatkozó eredményeinket,¹ valamint a homogénkatalitikus reakciók biológiailag aktív vegyületek szintézisében játszott szerepét² tárgyaltuk, — ennek megfelelően nem szerepelhettek benne az egyszerű modellvegyületekkel pl. az enoltriflátok és szintetikus analógjaik, a jódarkének homogénkatalitikus átalakításával kapott eredményeink —, terjedelmi korlátok miatt ezúttal csupán a 2005 óta végzett munka bemutatására szorítkozhatunk. Az újabb összefoglalóban az egyik legsokoldalúbb homogénkatalitikus felhasználást lehetővé tevő 'kismolekula', a *szén-monoxid komplex vegyületekkel* történő aktiválásának és különböző *szintézisekben való alkalmazásának* lehetőségét vizsgáljuk. A homogénkatalitikus reakciók széleskörű elterjedésének,³ kitűnő szelektivitásának köszönhetően azóta sem csupán a címben jelzett karbonilezési reakciók⁴ alkalmazására került sor: kapcsolási,⁵⁻⁷ hidrogénezési reakciók⁸ segítségével számos speciális építőelem, biológiai fontosságú vegyület, más kutatásainkhoz felhasznált modellvegyület előállítására is lehetővé vált, valamint e reakciók alapul szolgáltak szupramolekuláris kölcsönhatások megértéséhez.^{9,10} Jelen közleményünkben azonban ezen kutatásainkat még kivonatossan sem ismertetjük, csupán a fő mondanivalójában katalitikus (karbonilezési) jellegű munkáinkból válogatunk. Néhány fontos általános hivatkozást a fentiekben megadtunk, a konkrét részterületekhez kapcsolódó irodalmak a közleményekben megtalálhatók.

Az *első fejezetben* ismertetjük a katalizátorok vizsgálata (koordinációs kémiai alapok, reakciómechanizmus) területén elért, a *másodikban* a katalizátorrendszerek tesztelésére használt modellreakciókkal kapott legújabb eredményeinket. Az átmenetifém-komplexek gyakorlati alkalmazása azok felfedezése óta az érdeklődés homlokterében áll. A gyakorlati fontosságú vegyületek homogénkatalitikus szintézisének megoldása, így pl. a szteránvázak vegyületek (és más farmakológiai szempontból jelentős alapvázak) átalakítása, új funkciócsoportjainak kiépítése kutatómunkánk egyre hangsúlyosabb részévé vált. E terület utóbbi két évben elért eredményeiről számolunk be a *harmadik fejezetben*.

2. A karbonilezési reakciók néhány újabb prekursorának és kulcsintermedierének vizsgálata

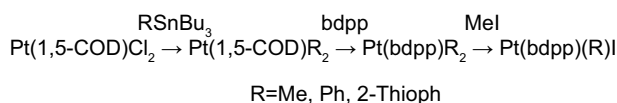
A platina-foszfán-ón(II)halogenid katalizátorrendszerek hidroformilező katalitikus aktivitása már több évtizede ismert. Különös jelentőségre tettek szert e

katalizátorok enantioszelektív hidroformilezési reakciók megvalósításában. A korábbi kutatásaink során is vizsgált királis difoszfán, a bdpp ((2S,4S)-2,4-bisz(difenilfoszfano)pentán) alkalmazása az optikai hozam látványos, elméleti szempontból is érdekes hőmérsékletfüggését eredményezte.

Részben koordinációs kémiai, részben katalitikus vizsgálatok indokolták néhány újabb bdpp-t tartalmazó platina-organikus származék előállítását.

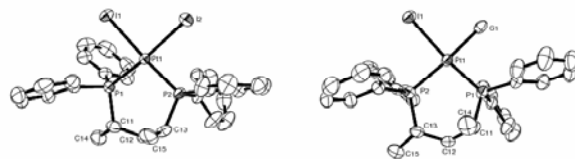
2.1. A Pt-alkil/aril komplexek szerkezete

Kiindulási komplexként — az irodalomból ismert módon előállított — Pt(CH₃)₂(bdpp) komplexet alkalmazva, metilénjodiddal, illetve metiljodiddal végzett ligandumcsere reakcióban PtI₂(bdpp) és PtI(CH₃)(bdpp) komplexet kaptunk (1. Ábra).¹¹



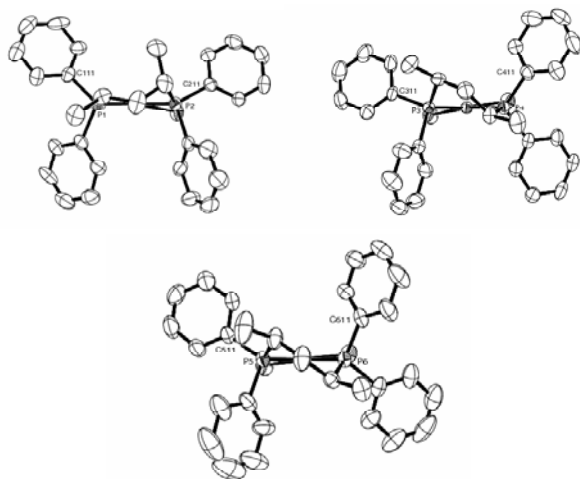
1. Ábra. Platina-jodo-alkil/aril komplexek szintézise

A röntgenkristallográfiás szerkezet-meghatározás — a várákosnak megfelelően — minimális torzulású síknégyszetes komplexek keletkezését igazolta, mint az a 'felülnézeti' szerkezetből látszik (2. Ábra). Az enantioszelektív katalitikus (hidroformilezési) reakciók szelektivitása szempontjából döntő fontosságú a Pt(bdpp) kelát szerkezeti egység konformációja. Az 'oldalnézeti' ORTEP-ábrák (3. Ábra) jól mutatják, hogy a kristályos fázis elemi celláiban a platinaciklusok változatos konformációkat vehetnek fel. A felső és középső részabrákn látható konformáció mindkét komplexnél megtalálható, az alsó csupán a PtI₂(bdpp) esetében. (Ez utóbbi, klatrátként dijódmétánt és acetitrilt tartalmazó komplex esetében a három konformer aránya 3:1:1.)



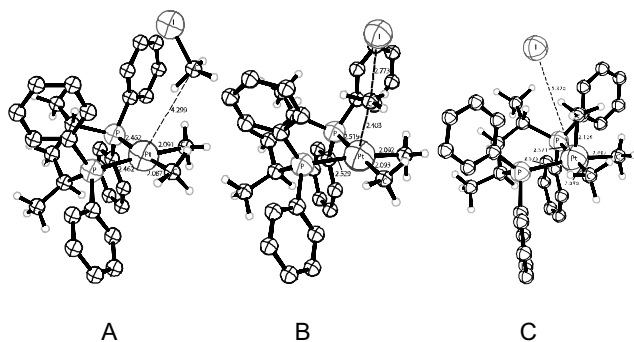
2. Ábra. PtI₂(bdpp) és PtI(CH₃)(bdpp) komplexek röntgenkristallográfiával meghatározott szerkezete

* Kollár László. Tel.: 72-503600; fax: 72-501518; e-mail: kollar@ttk.pte.hu

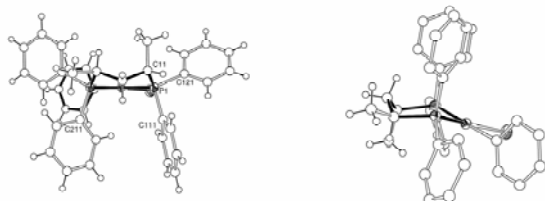
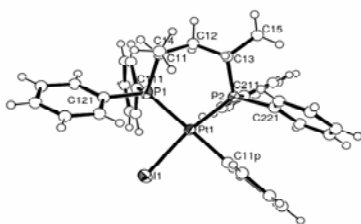


3. Ábra. A Pt(bdpp) szerkezeti egységet tartalmazó komplexek két konformációi

A $\text{Pt}(\text{CH}_3)_2(\text{bdpp})$ komplex metiljodiddal lejátszódó reakcióját kvantumkémiai módszerekkel vizsgáltuk¹². Gradiens-korrigált DFT módszerrel megállapítottuk, hogy a reakció két lényeges elemi lépése a metil-jodid oxidatív addíciója (4. Ábra), majd az etán redukzív eliminációja a keletkezett $\text{Pt}(\text{CH}_3)_3\text{I}(\text{bdpp})$ komplexből.



4. Ábra. A $\text{Pt}(\text{CH}_3)_2(\text{bdpp}) + \text{MeI}$ reakció kvantumkémiai vizsgálata (a $\text{Pt}(\text{bdpp})(\text{CH}_3)_2$ és MeI addukt (A), az oxidatív addíció átmeneti állapota (B) és a $\text{Pt}(\text{bdpp})(\text{CH}_3)_3\text{I}$ intermedier (C))



5. Ábra. A $\text{Pt}(\text{Ph})(\text{bdpp})$ komplex röntgenkristallográfiával meghatározott szerkezete ('felülnézeti' kép (felül), az 'oldalnézeti' ábrákon (alsó sor) a kelátgyűrűt vastagon jelöltük).

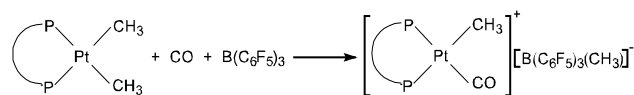
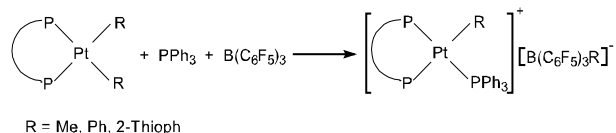
Ez utóbbi a reakció sebesség-meghatározó lépése. (Acetonitril oldószerben az aktiválási energia számított értéke 19,5 kcal/mól.) Az oxidatív addíció a $\text{Pt}-\text{CH}_3$ -I közel lineáris elrendeződése mellett (a reakcióhoz rendelhető átmeneti állapotot a középső ábra mutatja), a belépő metilcsoport központi szénatomján $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmussal játszódik le.

A karbonilezési és karbén-beékelődési reakciókban egyaránt alkalmazott $\text{PtPh}(\text{bdpp})$ szerkezetét a fenti komplexekhez hasonlóan teljesen jellemeztük.¹³ A platina központi atomhoz közvetlenül kapcsolódó fenilcsoport síkja és a 'koordinációs sík' közel merőleges; a két konformer átlagértékét tekintve $86,5^\circ$. Az elemi cellában ebben az esetben is a 3. ábrán bemutatott két platina-bdpp konformer fedezhető fel. (A korábbiakhoz képest — a kelátgyűrű konformációjának újabb oldalról történő bemutatása érdekében — az 'oldalnézeti' ábrák 90° -kal elforgatva jelennek meg.) (5. Ábra).

2.2. A Pt-alkil/aril komplexek reakciói bórvegyületekkel

A korábban alkalmazott platina-foszfán komplexek katalitikus aktivitásának kulcsa az ón(II)klorid alkalmazása. Az ón(II)klorid a $\text{PtCl}_2(\text{difoszfán})$ komplex $\text{Pt}-\text{Cl}$ kötésébe ékelődik $\text{PtCl}(\text{SnCl}_3)(\text{difoszfán})$ komplex keletkezése közben, mely jó távozó-csoportként működő triklorosztannáto ligandumot tartalmaz. Az SnCl_3 csoport kilépése lehetőséget teremt más, különböző donor vagy donor/akceptor sajátosságú ligandumok koordinációjára.

A központi fémen 'üres' koordinációs helyet alakíthatunk ki $\text{PtR}_2(\text{difoszfán})$ komplexekből kiindulva is. Trisz(pentafluorfenil)boránt (vagy bórtrifluoridot) alkalmazva R-csoport elvonással könnyen elérhető trifenilfoszfán vagy szén-monoxid koordinációja (6. Ábra),¹⁴ azaz katalitikus szempontból kulcsfontosságú ligandumok aktiválása (ld. Katalitikus alkalmazás a 3.2. fejezetben).

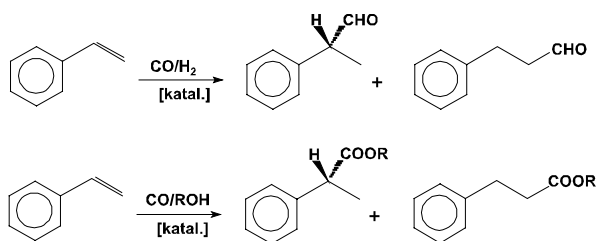


6. Ábra. A $\text{PtR}_2(\text{P}-\text{P})$ komplexek reakciója perfluor-trifenil-boránnal trifenilfoszfán, ill. szén-monoxid jelenlétében.

3. Sztírol karbonilezési reakciói

A sztírol különböző karbonilezési reakcióinak tanulmányozása azért kulcsfontosságú, mert alkalmazásukkal gyakorlati fontosságú, nem-szteroidális gyulladásgátló hatású vegyületek közeli analógjai állíthatók elő. A modellvegyület megfelelő helyettesítésével hidroformilezési, hidroalkoxikarbonilezési (7. Ábra) vagy hidrokarboxilezési reakcióban 2-aril-propionsav intermedierjei nyerhetők. Optikailag aktív katalizátorok alkalmazásával lehetőség nyílik a 2-aril-propionsav származékok biológiai aktivitással bíró enantiomereinek előállítására is. Ily módon állíthatunk

elő pl. (S)-2-(4-izobutil-fenil)-propionsavat (*S*-ibuprofent) is.

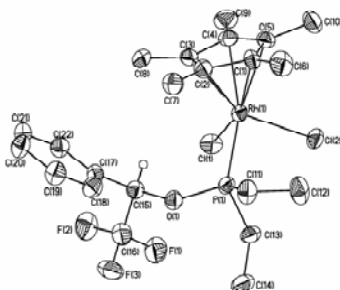


7. Ábra. Sztírol hidroformilezési, ill. hidroalkoxikarbonilezési reakciója.

3.1. Hidroformilezési reakciók ródiump komplexek jelenlétében szerves oldószerekben

A legutóbbi években e területen végzett kutatásaink újszerű, a karbonilezési reakciókban eddig nem használt ligandum-típusok katalitikus vizsgálatát, a reakció mechanizmusának részletesebb felderítését célozzák. A különböző bázicitású és térkitöltésű, egyfogú *P*-szubsztituált foszfol-származékok 'in situ' kialakított ródiump komplexei aktív katalizátoroknak bizonyultak.^{15, 16}

Gyűrűs, trifluormetilcsoportot tartalmazó foszfit, foszfin és amidofoszfin származékok 'in situ' és preparált komplexei (pl. a 8. Ábrán látható ródiump-cp* prekursorok) a jó hidroformilező aktivitás mellett kitűnő 'elágazó-regioszelektivitást' mutattak, azaz sztírol modellvegyület alkalmazásával kitűnő hozammal 2-fenil-propanal regioizomert kaptunk.^{17, 18}

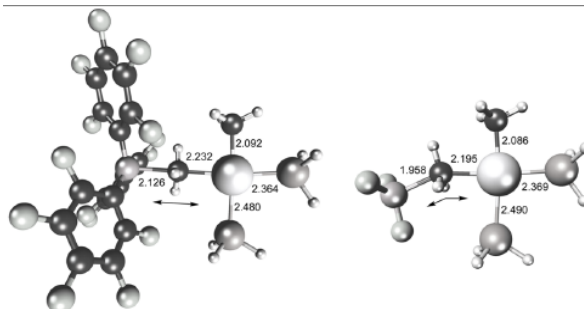


8. Ábra. A hidroformilezési reakciókban alkalmazott $\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)[\text{P}(\text{OCH}_3)_2\text{OCH}(\text{CF}_3)\text{Ph}]$ komplex szerkezete.

3.2. Hidroformilezési reakciók platínakomplexek jelenlétében szerves oldószerekben

A 2.2. fejezetben leírt komplexkémiai vizsgálataink nem egyszerűen újszerű komplexek szintézisét és néhány elemi reakciójának vizsgálatát célozták, hanem — éppen a bór-származékokkal végzett meggyőző metil-absztrakciós lépéseket látva — igazolódott a katalitikus alkalmazást célzó elképzelésünk. Elméleti szempontból is újszerű, ón(II)halogenidet nem tartalmazó platína-tartalmú katalizátorrendszer alakítható ki $\text{PtR}_2(\text{bdpp})$ (R=metil, fenil, 2-tiofenil) katalizátor-prekursorokból perfluorozott trifenilborán ($\text{B}(\text{Ar}_f)_3$, 'BARF') vagy BF_3 jelenlétében. A metil-csoport Lewis-savak hatására történő eltávolítását kvantummechanikai módszerekkel is vizsgáltuk. DFT/PCM vizsgálatok segítségével megállapítottuk, hogy a metilcsoport eltávolítása $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmussal történik. A

reakció aktiválási energiája lényegesen alacsonyabbnak mutatkozott BF_3 mint 'BARF' esetében. A két börtartalmú reagenshez rendelhető átmeneti állapot a 9. Ábrán látható.

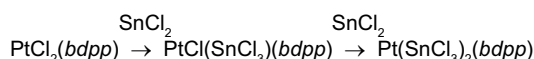


9. Ábra. A $\text{PtMe}_2(\text{PH}_3)_2 + \text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (bal oldali ábra), ill. $\text{PtMe}_2(\text{PH}_3)_2 + \text{BF}_3$ (jobb oldali ábra) reakció kvantumkémiai modellezéssel kapott átmeneti állapotai.

A fenti $\text{PtR}_2(\text{bdpp})$ komplexekkel — a korábbi platínakatalizált reakciókhoz hasonló körülmények között ($p(\text{CO})=p(\text{H}_2)=40$ bar, $50-100^\circ\text{C}$, toluol oldószer) — megvalósítottuk sztírol enantioszelektív hidroformilezését.¹⁴

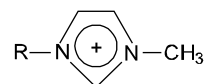
3.3. Karbonilezési reakciók ionfolyadékokban

Az ionfolyadékok mint alternatív oldószerek egyre gyakoribb használata egyrészt az elhanyagolhatóan kis tenzióval, másrészt a korábbi oldószerektől alapvetően eltérő szolvatációs sajátosságokkal magyarázható. Koordinációs kémiai és ^{31}P NMR vizsgálataink azt jelezték, hogy a platina-foszfan-ón(II)klorid rendszerek esetén $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ ionfolyadékot alkalmazva az SnCl_2 beékelődése rendkívül kedvezményezett.¹⁹ Az ón(II)klorid feleslegének jelenlétében nemcsak a (mono)triklorosztannáto-komplex, hanem a bisz(trikloro-sztannáto) komplex is előállítható (10. Ábra).



10. Ábra. Az ón(II)klorid Pt-Cl kötésbe történő beékelődési reakciója.

A jó távozó ligandum $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ ionfolyadékban elősegíti újszerű 'PtP₃' komplex kationok kialakulását²⁰, valamint sztírol hidroformilezését²¹, illetve hidroalkoxikar bonilezését²². A hagyományos 'BMIM' típusú ionfolyadék mellett jónéhány általunk előállított új ionfolyadékot is teszteltünk (11. Ábra).



$[\text{BMIM}]^+$	R = $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$
$[\text{acetonil-MIM}]^+$	R = $\text{CH}_3\text{COCH}_2-$
$[\text{cianobutil-MIM}]^+$	R = $\text{CN}(\text{CH}_2)_3-$
$[\text{dodecil-MIM}]^+$	R = $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-$
$[\text{benzil-MIM}]^+$	R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
$[\text{butilén-MIM}_2]^{2+}$	R = $\text{MIM}(\text{CH}_2)_4-$

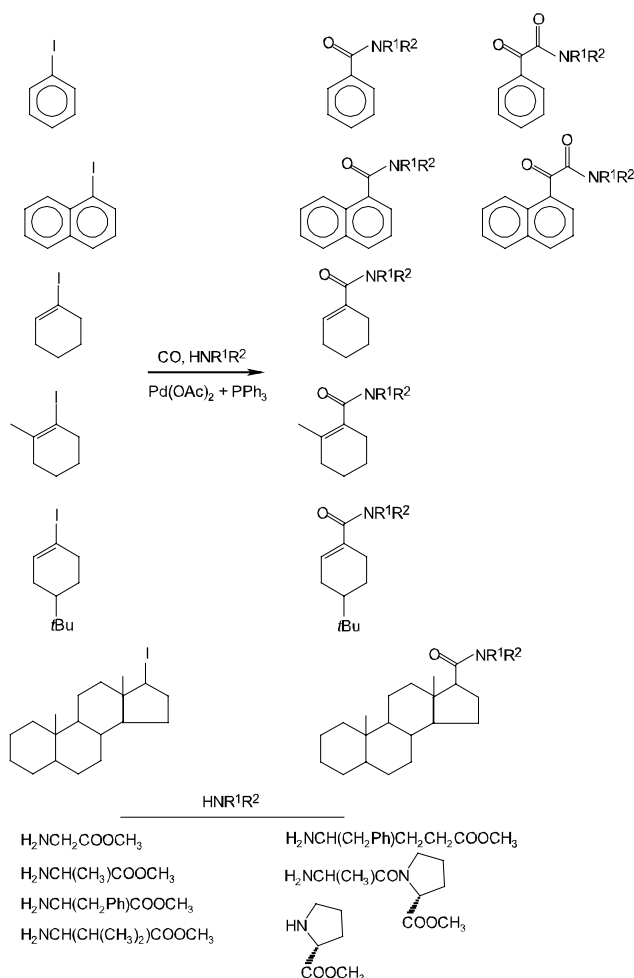
11. Ábra. Karbonilezési reakciókban használt BMIM-alapú ionfolyadékok.

4. Amino- és alkoxikarbonilezési reakciók

A jódkének és jódaromások homogénkatalitikus kapcsolási reakciókban történő alkalmazása közismert.²³ Ezeket a szubsztrátumokat a szintetikus analógnaként használt enoltriflátokkal és ariltriflátokkal összehasonlítva megállapítható, hogy nemcsak drága és környezeti szempontból aggályos fluortartalmú trifluormetilszulfonát szerkezeti egységet nem tartalmaznak, de szintézisük is egyszerű és 'tisztá' reakcióban, könnyen feldolgozható reakcióelegyet eredményeznek.

4.1. Egyszerű jódkének és jódaromások karbonilezési reakciói

Korábbi kutatásaink során, jódkének és jódaromások egyszerű aminokkal végzett karbonilezési reakcióinak áttekintése,²³ valamint ionfolyadék oldószerekben történő alkalmazása²⁴ után vizsgáltuk primer aminocsoportot tartalmazó aminosav-észterek és dipeptidek mint *N*-nukleofilek reakcióit. A jódaromások és a jódkének aminokarbonilezési reakciói során tapasztalt legalapvetőbb különbség az, hogy míg jódaromások esetében még kis szén-monoxid parciális nyomás esetén is a két szén-monoxid beékelődésével keletkező ketokarbonsavamid típusú termékek képződése kedvezményezett, addig jódkénekkel kizárólag a karbonsavamidok képződtek.²²

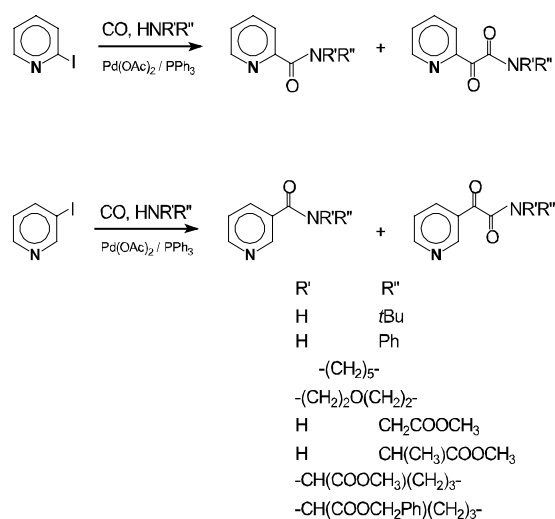


12. Ábra. Jódaromások és jódkének aminokarbonilezése aminosavszármazékokkal 'in situ' kialakított palládium-katalizátorok jelenlétében.

Az egyszerű modellvegyületek aminokarbonilezése mellett nagy kemoszelektivitású reakciót kaptunk a 'jódvinil' szerkezeti egységet tartalmazó szteroidokkal, így pl. 17-jód-androszta-16-énnel és funkcionizált származékaival is (12. Ábra). A szubsztrátum/katalizátor molarány az ábrán látható esetek döntő többségében (és a további ábrákon szereplő reakcióknál is) 1/40, néhány esetben 1/100 volt. Az aminokarbonilezési reakció széleskörű alkalmazhatóságát jól mutatja, hogy a primer amino csoportot tartalmazó származékok mellett prolinészterekkel is lehetőség nyílik a megfelelő karbonsavamidok szintézisére.²⁵

Bizonyítottuk, hogy az ionfolyadékban lejátszódó karbonilezés aminosav nukleofilek jelenlétében is lehetővé teszi a katalizátor többszöri felhasználását.²⁵⁻²⁷

2-Jód-piridin és 3-jód-piridin aminokarbonilezési reakciójában nemcsak gyakorlati fontosságú származékok (pl. nikotinsavamidok) állíthatók elő (13. Ábra), hanem a két szubsztrátummal kapott jelentős szelektivitásbeli különbséget a katalitikus ciklusban képződő, koordinált 2-piridil szerkezeti egységet tartalmazó stabilis komplex képződésével sikerült értelmeznünk is.²⁸

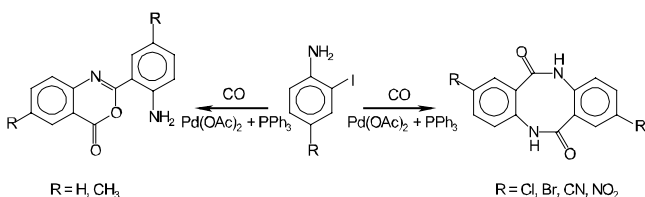


13. Ábra. 2-Jód- és 3-jód-piridin aminokarbonilezési reakciója.

Bár 3-jód-piridin esetén a karbonsavamid/ketokarbonsavamid szelektivitás valamelyest változtatható a reakcióörülményekkel, a ketokarbonsavamid képződése kedvezményezett. 2-Jód-piridin szubsztrátum felhasználásával az utóbbi termék csak nyomokban képződik; jó hozammal izolálhatók viszont a megfelelő pikolinsavamidok. Megállapítható, hogy míg 3-jód-piridin aminokarbonilezési reakciójában az egyszerű karbociklusos jódaromásokhoz hasonlóan a 'szabályos' ketokarbonsavamidok keletkeznek, addig 2-jód-piridinnel a szomszédos helyzetű nitrogén koordinációjának köszönhetően nincs lehetőség 'második' szén-monoxid molekula beépülésére.

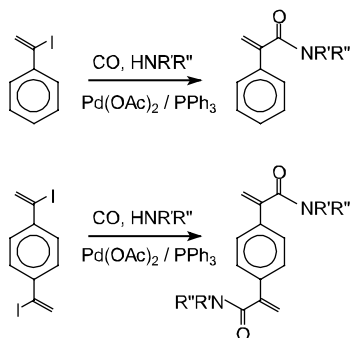
2-Jód-anilinek szén-monoxid jelenlétében — más *N*- vagy *O*-nukleofilek kizárásával — két, alapvetően különböző intramolekuláris aminokarbonilezési reakcióban reagálnak. Az aminocsoporthoz képest para-helyzetben található szubsztituens meghatározza a két szén-monoxid beépülésével járó reakció kemoszelektivitását: metil

vagy hidrogén esetében 2-aryl-benzo[d][1,3]oxazin-4-on származékok keletkeznek, a klór, bróm, ciano vagy nitro csoportok jelenléte dibenzo[b,f][1,5]-diazocin-6,12-dion származékok képződéséhez vezet²⁹ (14. Ábra).



14. Ábra. 2-Jódanilin-származékok reakciói szén-monoxid jelenlétében

Rendkívül nagy reaktivitású, aktivált jódkéneket (α -jód-sztírolt és α,α' -dijód-1,4-divinilbenzolt) állítottunk elő acetofenonból, illetve 1,4-diacetil-benzolból. Ezek a szubsztátumok nem csupán mint modellvegyületek fontosak, hanem belőlük *N*-nukleofilek egész sorával kiváló hozammal gyakorlati fontosságú fenilakrilamid származékok állíthatók elő³⁰ (15. Ábra). A telítetlen karbonsavamidok enantioszelektív hidrogénezési reakciók szubsztátumai vagy — a (funkcionalizált) amin megfelelő megválasztásával — más farmakológiai jelentőségű termékek intermediereiként szolgálhatnak.



15. Ábra. α -Jód-sztírolt és α,α' -dijód-divinilbenzol aminokarbonilezése (R' és R'' azonos a 13. ábrán feltüntetettel).

Primer amidok és ketoamidok karbonilezés útján történő előállítása általában nehézségeket okoz. Ilyen típusú vegyületek szintézisét két lépésben, *tert*-butil-amin jelenlétében lejátszódó karbonilezéssel, majd a képződő karbonsavamidok/ketokarbonsavamidok TBDMSOTf (TBDMS = *tert*-butil-dimetilszilil) segítségével történő hasításával oldottuk meg.³¹ Az aril-jodidok karbonilezése során 100°C-on a karbonsavamid típusú termék képződött nagyobb mennyiségben, míg a viszonylag alacsonyabb hőmérséklet a ketoamidok keletkezésének kedvezett. A kétféle termékből kromatográfias szétválasztást követően TBDMSOTf jelenlétében történő melegítéssel általában jó hozammal (74-90%) jutottunk a primer származékokhoz.

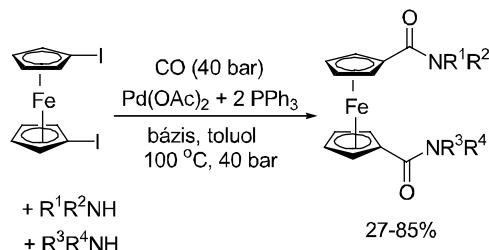
4.2. Jódferrocének karbonilezési reakciói

A ferrocént és származékait kedvező elektrokémiai tulajdonságaik miatt gyakran alkalmazzák ionok³² vagy neutrális molekulák³³ detektálására. Különböző biomolekulákhoz: aminosavakhoz, peptidekhez, szteroidokhoz kapcsolva bioszenzorként szolgálnak.³⁴ Egyes képviselőik kedvező gyógyszerkémiai tulajdonságokkal

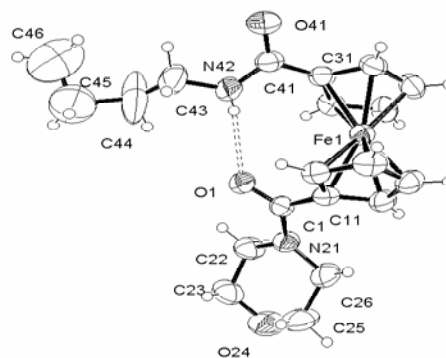
(pl. antibakteriális vagy maláriellenes hatással) is rendelkeznek.³⁵

A jódferrocén nyomás alatt lejátszódó karbonilezési reakciója alkalmasnak bizonyult különböző ferrocenil-amidok, köztük ferrocén-aminosav konjugátumok előállítására.³⁶ Az aril-jodidok reakciójához hasonlóan kettős karbonilezés lejátszódása itt is megfigyelhető, a reakció szelektivitása a megfelelő bázis megválasztásával befolyásolható.

Az 1,1'-dijód-ferrocén két nukleofil reagens együttes jelenlétében lejátszódó karbonilezésével különböző heterodiszubsztituált származékok szintézisét teszi lehetővé. Reakciópartnerként aminok³⁷ és aminosavak³⁸ egyaránt alkalmazhatók (16. Ábra). A heterodiszubsztituált vegyületek mellett melléktermékként képződtek szimmetrikusan helyettesített származékok is. Míg aminosav reakciópartnerek esetében a termékek mindig a statisztikusan várható 1:2:1 arányban keletkeztek, addig aminoknál ettől jelentős eltéréseket is tapasztaltunk. Az aminok arányának megfelelő megválasztásával akár 85%-os hozammal jutottunk a nem szimmetrikusan szubsztituált vegyületekhez. Az egyszerű aminok reakciójában nyert, egy szekunder és egy terciér amidcsoportot tartalmazó vegyületek mind oldatban, mind szilárd állapotban a szekunder amidcsoport hidrogénatomjának és a terciér amidcsoport oxigénatomjának részvételével intramolekuláris hidrogénhid kialakítására képesek (17. Ábra).³⁷



16. Ábra. 1,1'-Dijód-ferrocén aminokarbonilezése kétféle amin együttes jelenlétében.

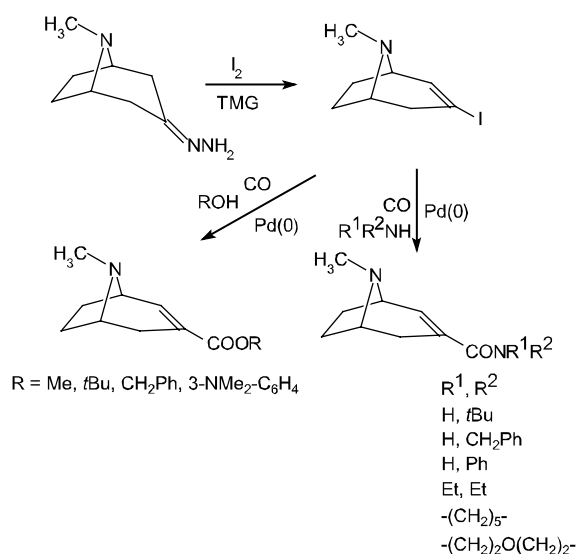


17. Ábra. Az 1'-((*N'*-butil-karbamoil)-morfolino)-ferrocénkarboxamid röntgenszerkezete.

4.3. 3-Jód-2-tropén karbonilezési reakciói

Az amino- és alkokikarbonilezési reakciók számos biológiai fontosságú alapváz (így pl. a tropánváz) új funkciós csoportjainak kiépítésére is alkalmasak.³⁹⁻⁴¹ A karbonilezési reakciókban használt 3-jód-2-tropént tropinonból állítottuk

elő a más szubsztrátumoknál is alkalmazott keton—hidrazon—jódalkén reakcióssal. Mind a változatos szerkezetű alkoholokkal végrehajtott alkoxikarbonilezési, mind a primer és szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók jó hozammal szolgáltatták a megfelelő telítetlen karbonsavésztereket, illetve karbonsavamidokat⁴² (18. Ábra). Érdeemes megjegyezni, hogy primer és szekunder amino csoportot tartalmazó aminosavakkal ugyancsak teljes átalakulás és 80 % feletti kitermelés érhető el,⁴³ lehetővé téve ezzel két biológiai fontosságú szerkezeti elem (tropán-váz, ill. α -aminosav) karbonilezési reakcióban történő összekapcsolását. A legaktívabb katalizátornak a palládium(II)-acetáttól és trifenilfoszfínból előállított, palládium(0) komplexeket tartalmazó, 'in situ' rendszerek bizonyultak.



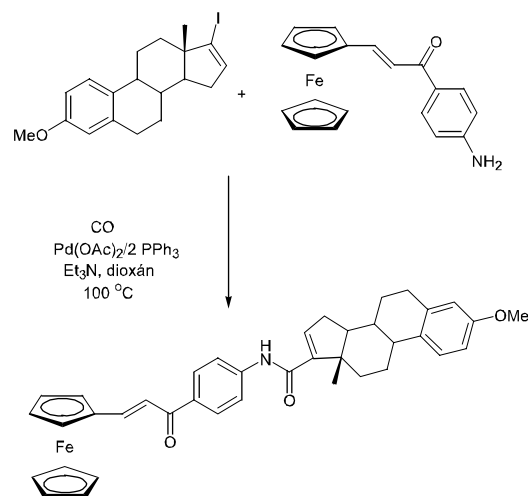
18. Ábra. 3-Jód-2-tropén aminokarbonilezése.

4.4. Jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó szteroidok funkcionálizálása

A homogénkatalitikus reakciók szteránvázas vegyületek átalakítására, új funkciós csoportok bevitelére is alkalmasak, mint erről összefoglaló munkákban is beszámoltunk.^{44,45} Az utóbbi időben szteroidális epoxidokkal gyűrűfelynyitási reakciókban nyert aminoalkoholok,⁴⁶ valamint Stille és hetero-Diels-Alder reakció 'egy-edényes' alkalmazásával nyert, D-gyűrűhöz anellált tetrahidropiridazin-származékok⁷ homogén-katalitikusreakciók fontos szubsztrátumai lehetnek. Az androsztán-váz 16 α pozíciójában difenilfoszfín-csoportot tartalmazó származékok szteránvázas foszfán-ligandumok prekursoraiként szolgálhatnak⁵.

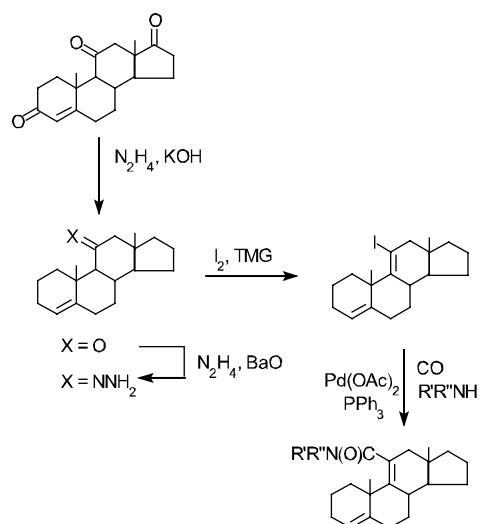
A karbonilezési reakció kitűnő eszköz lehet a gyógyszerkutatókban gyakran alkalmazott módszer, a két kedvező biológiai hatással rendelkező alapváz összekapcsolásával keletkező ún. hibrid vegyületek szintézisére. Ilyen hibridnek tekinthetők a 4.1. fejezetben ismertetett szteroid-aminosav származékok, de hasonló módon szteroid-ferrocén konjugátumokat is előállítottunk. (A szteránváz beépítése révén a lipofil jelleg növekedésével várható az eredeti ferrocénszármazék biológiai hatásának intenzitás-növekedése, másrészt a ferrocénváz jelenlétében lehetővé válik a hozzákapcsolt szteroidok elektrokémiai

detektálása.) Az (*E*)-1-(*p*-amino-fenil)-3-ferrocenil-prop-2-én-1-on jelenlétében lejátszódó karbonilezés mind szteránvázas alkenil-jodidok, mind enoltriflátok esetén megfelelő hozammal és szelektivitással szolgáltatta a kívánt hibrideket (19. Ábra).⁴⁷



19. Ábra. 17-jód-3-metoxi-ösztira-1, 3, 5 (10), 16-tetraén karbonilezése (*E*)-1-(*p*-amino-fenil)-3-ferrocenil-prop-2-én-1-on jelenlétében.

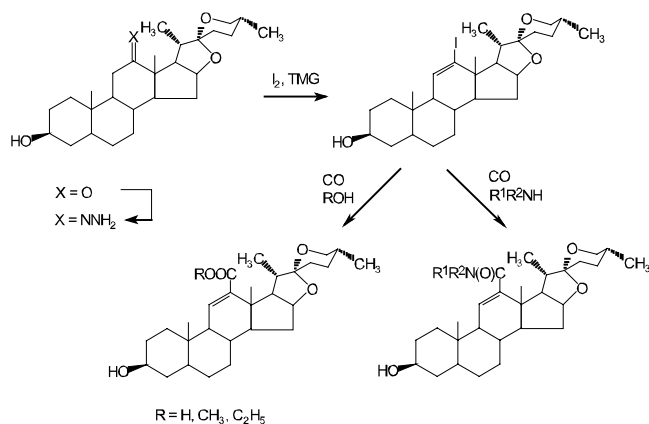
A karbonilezési — és más homogénkatalitikus reakciókban — eddig döntően a szteránváz A- és D- gyűrűjének átalakítását vizsgálták. Legutóbbi munkáinkban a C-gyűrű szterikusán gátolt 11 és 12 pozíciójának funkcionálizálását tűztük ki célul. Adrenoszteronból (androszt-4-én-3,11,17-trion) hagyományos szintetikus módszerekkel modellvegyületként jól kezelhető 11-jód-androszt-4,9(11)-diént alakítottunk ki, amely aminokarbonilezési reakciókban kitűnő hozammal változatos szerkezetű karbonsavamidokká alakítható át⁴⁸ (20.Ábra).



20. Ábra. Adrenoszteronból kialakított 11-jód-9(11)-én modellvegyület aminokarbonilezési reakciója (R' és R'' azonos a 13. ábrán feltüntetettel).

Egy növényi eredetű szteroid-szapogenin, a 12-keto csoportot tartalmazó hekogenin — védőcsoportok kialakítása és más szerkezeti módosítások nélkül — a fent vázolt keton—hidrazon—jódalkén reakcióssal közvetlenül 12-jód-11-én származékká alakítható, amelyből közepes, illetve

kitűnő hozammal nyerhetők alkoxikarbonilezési reakcióban a különböző egyszerű észterek, ill. aminokarbonilezési reakcióban a változatos szerkezetű karbonsavamidok ⁴⁹ (21. Ábra).



21. Ábra. Hekogeninből kialakított 12-jód-11-én aminokarbonilezése ⁴⁹ és R¹ azonos a 13. ábrán feltüntetettel).

5. Befejezés

A szén-monoxid mint gyakorlati fontosságú 'kismolekula' átmenetifém-komplexekkel történő aktiválása, egyszerűbb szerkezetű modellvegyületekbe vagy biológiai fontosságú alapvázakba történő beépítése egyre szélesebb körű kutatások tárgya. Ródiom-és platinakomplexekkel katalizált hidroformilezési és hidroalkoxikarbonilezési reakciókban sztirol átalakítását vizsgáltuk, 'in situ' kialakított, katalitikusan aktív palládium-komplexekkel pedig arilcsoportot tartalmazó ketokarbonsavamidokat és biológiai fontosságú alapvázakat (tropán, szerán) tartalmazó karbonsavamidokat állítottunk elő. A szintetikus munka — e helyen kevéssé részletesen elemzett — alapja a katalizátorok, illetve katalizátor-prekursorok szerkezetének, elemi reakcióinak, a karbonilezési reakciók mechanizmusának vizsgálata.

Hivatkozások

- Petz, A.; Kollár, L. *Magyar Kém. Lapja* **2004**, *59*, 382-387.
- Skodáné Földes, R., Kollár L. *Magy. Kém. Foly.* **2004**, *109-110*, 21-28.
- Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320-1367.; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W. (Eds.) *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1982**.; Cornils, B., Herrmann, W. A. (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.; Beller, M., Bolm, C. (Eds.) *Transition Metals for Organic Synthesis (Vol. I-II)*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.; Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*, Wiley, New York, **1998**.
- Markó, L. Asymmetrische Hydroformylierung, in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4th Ed., Vol. E 18, Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **1986**, pp. 180-230.; Ojima, I., Tsai, C.-Y., Tzamarioudaki, M., Bonafoux, D., The hydroformylation reaction (Chapter 1), in Overman, L. E. (Ed.) *Organic Reactions*, J. Wiley & Sons, Inc.; **2000**, Vol. 56, pp. 1-354.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2825-2832.
- Petz, A.; Péczely, G.; Pintér, Z.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2006**, *255*, 97-102.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Synthesis* **2006**, 2939-2943.
- Nunes, R. M. D.; Peixoto, A. F.; Axet, M. R.; Pereira, M. M.; Moreno, M. J.; Kollár, L.; Claver, C.; Castellón, S. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2006**, *24*, 7275-282.
- Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Bitter, I.; Nagy, G.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, *109*, 5237-5242.
- Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Desbat, B.; Bruneel, J.-L.; Bitter, I.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, *111*, 7218-7223. (és az itt közölt további hivatkozások)
- Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2846-2852.
- Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1852-1858.
- Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *Trans. Met. Chem.* **2007**, *32*, 746-752.
- Jánosi, L.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* (beküldve)
- Odinets, I. L.; Vinogradova, N. M.; Matveeva, E. V.; Golovanov, D. D.; Lyssenko, K. A.; Keglevich, G.; Kollár, L.; Roesenthaler, G.-V.; Mastryukova, T. A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2559-2570.
- Odinets, I., Körtvélyesi, T.; Kégl, T.; Kollár, L.; Keglevich, G. *Trans. Met. Chem.* **2007**, *32*, 299-303.
- Odinets, I.; Kégl, T.; Sharova, E.; Artyushin, O.; Goryunov, E.; Molchanova, G.; Lyssenko, K.; Mastryukova, T.; Roesenthaler, G.-V.; Keglevich, G., Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3456-3464.
- Artyushin, O.; Odinets, I.; Goryunov, E.; Goryunova, I.; Fedyanin, I.; Lyssenko, K.; Mastryukova, T.; Roesenthaler, G.-V.; Kégl, T.; Keglevich, G.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5547-5559.
- Rangits, G.; Petőcz, G.; Berente, Z.; Kollár, L. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *353*, 301-305.
- Rangits, G.; Berente, Z.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Coord. Chem.* **2005**, *58*, 869-874.
- Rangits, G.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2005**, *242*, 156-160.
- Rangits, G.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2006**, *246*, 59-64.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119
- R. Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *Green Chem.* **2003**, *5*, 643-645.
- Müller, E.; Péczely, G.; Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Kokotos, G.; Bellis, E.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 797-802.
- Takács, E.; Skoda-Földes, R.; Ács, P.; Müller, E.; Kokotos, G.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 62-67.
- Skoda-Földes, R. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2007**, *90*, 159-165.
- Takács, A.; Jakab, B.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10372-10378.
- Ács, P.; Müller, E.; Rangits, G.; Lóránd, T.; Kollár, L.: *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051-12056.
- Takács, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2007** (beküldve)
- Takács, E.; Varga, Cs.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2453-2456.
- Beer, P. D.; Hayes, E. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *240*, 167-189.
- Westwodd, J.; Cloes, S. J.; Collinson, S. R.; Gasser, G.; Green, S. J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Tucker, J. H. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 946-951.
- Degani, Y.; Heller, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2615-2620.
- (a) Wu, X.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2299-2302. (b) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1-9.

36. Kuik, Á.; Skoda-Földes, R.; Balogh, J.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3237-3242.
37. Kuik, A.; Skoda-Földes, R.; Bényei, A. C.; Rangits, G.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3037-3042.
38. Kuik, A.; Skoda-Földes, R.; Jánosi, L.; Kollár, L. *Synthesis* **2007**, *10*, 1456-1458.
39. Kollár, L.; Törös, S.; Heil, B.; Markó, L. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *255*, 377-384.
40. Koh, J. S.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4494-4495.
41. Cheng, J.; Moore, Z.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5433-5436.
42. Horváth, L.; Berente, Z.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 124-127.
43. Horváth, L.; Berente, Z.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 236-238.
44. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4095-4129.
45. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Polish J. Chem.* **2006**, *80*, 587-604.
46. Horváth, A.; Skoda-Földes, R.; Horváth, J.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2006**, *71*, 706-711.
47. Balogh, J.; Zsoldos-Mády, V.; Frigyes, D.; Bényei, A. C.; Skoda-Földes, R.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1614-1618.
48. Ács, P.; Jakab, B.; Takács, A.; Kollár, L. *Steroids* **2007**, *72*, 627-632.
49. Ács, P.; Müller, E.; Czira, G.; Mahó, S.; Pereira, M.; Kollár, L. *Steroids* **2006**, *71*, 875-879.

Homogeneous catalytic carbonylation reactions: coordination chemistry background, reactions with model compounds and synthesis of derivatives of biological importance

This review comprises the results of the past two years obtained by the application of carbon monoxide as simple C1-source. The investigation of carbonylation reactions ranges from coordination chemistry studies including x-ray structures of various Pt-diphosphine complexes and NMR studies on platinum-borane systems to novel synthetic procedures for the functionalization of skeletons of biological importance. Selected examples are given for all topics.

Several platinum-alkyl-diphosphine complexes have been synthesised. The conformations of the platinum-diphosphine chelate have been studied by x-ray crystallography as well. The formation of iodo-alkyl complexes from the corresponding dialkyl complexes has been studied by quantum chemical modelling.

The role of boron additives including boron trifluoride and perfluoro-triphenylborane as alkyl-group acceptor has been studied by NMR. It has been proved that the abstraction of an alkyl or aryl group could provide a vacant coordination site. This fact made these systems of catalytic importance, since facile activation of carbon monoxide has been observed.

Novel phosphites, phosphinites and amidophosphinites have been used in rhodium-catalysed hydroformylation. High chemo- and

regioselectivities towards 2-phenylpropanal have been achieved in the hydroformylation of styrene. The branched aldehyde regioisomer has been also synthesised in enantioselective platinum-catalysed hydroformylation in the presence of tin(II) halide-free 'in situ' platinum systems based on the above methyl/aryl ligand abstraction. Hydroformylation and hydroalkoxycarbonylation reactions have been also carried out in novel imidazolium-based ionic liquids.

The short review illustrates, that iodo-aromatics and iodoalkenes can be easily functionalised in palladium-catalysed amino- and alkoxy-carbonylation reactions. These reactions have gained importance in the functionalization of ferrocenes, tropenes and steroidal compounds. The aminocarbonylation of iodo- and 1,1'-diiodo-ferrocene with several primary and secondary amines including amino acids provided amides of unprecedented structure. From the other side, ferrocenyl moiety could be introduced as marker into oligopeptides possessing amino termini. Skeletons of biological importance like tropene were functionalised in high-yielding alkoxy- and aminocarbonylation reaction by using 3-iodo-2-tropene as substrate. The rather hindered positions of the steroidal skeleton, position 11- and 12 were functionalised by the same synthetic strategy.