Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók fejlesztése

a doktori értekezés tézisei

Készítette: Borsodiné Komáromi Anna

okleveles vegyészmérnök

Témavezető: Dr. Novák Zoltán

egyetemi adjunktus

Eötvös Loránd Tudományegyetem Kémia Doktori Iskola

Szintetikus kémia, anyagtudomány, biomolekuláris kémia program

Doktori iskola vezetője: Dr. Inzelt György

egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Perczel András

egyetemi tanár

Budapest, 2010.

Bevezetés

A felfedezésük óta eltelt harminc évben a keresztkapcsolási reakciók forradalmasították a szintetikus kémiát, hiszen olyan sp^2-sp^2, sp-sp^2 szénatomok közt nyílt lehetőség kötés kialakítására, amelyek a klasszikus utakon nem, vagy csak igen nehézkesen voltak elérhetők. Így számos új lehetőség nyílt meg természetes szerves vegyületek szintézisére, szupramolekuláris vegyületek építőelemeinek előállítására illetve különböző gyógyszeripari termékek gazdaságos szintézisére. A kilencvenes évek közepétől kezdődően a keresztkapcsolási reakciókat már nem csupán szén-szén, hanem szén-heteroatom kötések kialakítására is elterjedten és eredményesen használják. Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók fontosságát a szintetikus szerves kémiában jól mutatja, hogy a 2010. évi Nobel díjat a téma úttörőinek számító kutatók, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi és Akira Suzuki kapták, a palládium-katalizált reakciók kidolgozásáért. Átmenetifém-katalizált reakciókban leggyakrabban palládiumot, nikkelt, rezet és platinát használnak, ezek közül is kiemelkedő jelentőségűek a palládium-katalizált folyamatok.

A doktori kutatásaim során elsősorban Sonogashira reakció fejlesztésével foglalkoztam, amellyel sp-sp^2 szénatomok között alakítható ki kötés. Vizsgáltam továbbá szén-nitrogén kötés kialakításának lehetőségét Buchwald-Hartwig reakcióban hordozóra választott katalizátorral. A következő fejezetekben a doktori munkámhoz kapcsolódó legfrissebb irodalmi eredményeket, majd a saját fejlesztőmunka eredményeit mutatom be részletesen. Saját munkám négy részre tagolódik, amelyek a következők:

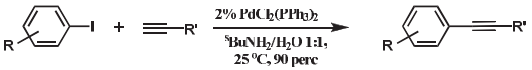
- Rézmentes Sonogashira kapcsolás vizsgálata , enyhe körülmények között, víz-amin elegyekben.
- Aril-kloridok Sonogashira kapcsolásának vizsgálata csontszénre választott palládium-katalizátorral.
- Buchwald-Hartwig reakció kivitelezése Pd/C katalizátorokkal
- Kereskedelmi forgalomban kapható csontszén katalizátorok aktivitásának összehasonlítása különböző keresztkapcsolási reakciókban

Tudományos eredmények

1. Rézmentes Sonogashira kapcsolás vizsgálata amin-víz elegyekben

Célul tűztük ki a Sonogashira reakció rézmentes körülmények között történő megvalósítását aromás jodidokon. A reakciókörülmények szisztematikus vizsgálatával igyekeztünk az átalakításhoz ideális körülményeket megtalálni.

- Elsőként különböző aminokban vizsgáltuk a reakciót, és arra a következtetésre jutottunk, hogy szekunder és tercier aminok nem voltak megfelelőek reakcióközegként, viszont primer aminokban jó konverzió érhető el.
- A reakció fontos paramétereként a ligandumokat is megvizsgáltuk és legideálisabbnak a könnyen hozzáférhető olcsó trifenilfoszfint találtuk.
- Kísérleteink során rámutattunk arra, hogy víz hozzáadása a reakcióelegyhez jelentős konverziónövekedést eredményez.
- A reakció kiterjeszthetőségét vizsgálva 18 diaril-acetilén származékot állítottunk elő jó, kiváló hozammal (78-99%).

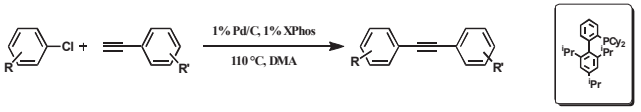


2. Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása csontszenes palládium-katalizátorral

A keresztkapcsolási reakciók térhódításával előtérbe kerülnek az ipari alkalmazások is, amelyekben előnyösebb a kapcsolást a legkönnyebben hozzáférhető, legolcsóbb illetve legkevesebb hulladékot termelő aromás kloridokat használni, melyek keresztkapcsolási reakcióban mutatott aktivitása gyenge. További szempont ipari alkalmazásokban, hogy a végtermék minél kisebb mennyiségű palládiumszennyezést tartalmazzon, továbbá hogy a drága átmenetifém újrahasznosítását megoldjuk. A továbbiakban ezeket a kérdéseket is vizsgáltam. Ha a katalizátort heterogén forrásból biztosítjuk, akkor a végtermék palládiumszennyezése csökkenthető. Hordozóként a legkönnyebben hozzáférhető csontszenet kívántuk alkalmazni. Vizsgálataink megkezdése előtt aril-

kloridok hordozóra választott palládiummal történő kapcsolására az irodalomban még volt példa.

- Irodalmi analógiák alapján a reakciókörülmények vizsgálatát a ligandumokkal kezdtük. Triaril-, és trialkilfoszfinokkal nem értünk el eredményeket, akárcsak a kétfogú ligandumokkal. Igazán jónak a nagy térkitöltésű, elektronban dús biarilfoszfinok bizonyultak.
- A többi reakciókörülmény vizsgálatával optimáltuk az átalakulást, és az alábbi kondíciók között találtuk a reakciókörülményeket ideálisnak:

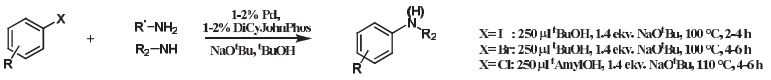


- A fenti körülmények között sikeresen valósítottuk meg különböző sztérikus és elektronikus sajátságokkal rendelkező aromás kloridok kapcsolását aromás, alifás, illetve védett acetilénszármazékokkal. 29 származékot állítottunk elő jó, kiváló termeléssel.
- Összehasonlítottuk a különböző, kereskedelmi forgalomban kapható csontszén hordozóra választott palládium-katalizátorokat és megállapítottuk, hogy katalitikus aktivitásuk jelentősen különbözik aktivitáskülönbséget mutatnak.
- Kísérletet tettünk a reakció mechanizmusának kísérleti úton történő igazolására is.

3. Buchwald-Hartwig reakció kivitelezése Pd/C katalizátorokkal

Doktori munkám során szén-nitrogén kötés kialakítására szolgáló Buchwald-Hartwig reakció megvalósítását tűztük ki célul csontszenes palládium-katalizátorral, amely az irodalomban a munka kezdetekor szintén példa nélküli volt.

- A reakciókörülmények optimálásával olyan robosztus körülményeket találtunk a reakció megvalósítására, amellyel eredményesen kapcsolhatók aril-halogenidek aromás és alifás aminokkal.



- A reakció kivitelezésére a legmegfelelőbb közeget a tercier alkoholok biztosították, aromás kloridok esetén a magasabb forráspontú *terc*-amil alkoholt használtuk a korábbi *terc*-butil alkohollal szemben.
- Bázisként a megfelelő nátrium-alkoholátot használtuk, ligandumként ismét a biarilfoszfánok bizonyultak megfelelőnek.
- Jó termeléssel nyertük a kívánt aril- illetve aralkilaminokat.
- A kapcsolást sikeresen kiterjesztettem az aril-jodidok mellett aromás bromidokra és –kloridokra is.
- A különböző, kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok között mutatkozó aktivitáskülönbségeket is tanulmányoztam.
- Vizsgáltam a különböző ligandumok aktivitását is a szilárd hordozós katalizátor minőségének függvényében, és megállapítottam, hogy a ligandum megválasztása független a Pd/C katalizátor típusától.
- A katalizátor újrahasznosíthatóságának vizsgálata során a Pd/C katalizátort öt alkalommal használtam fel Buchwald-Hartwig reakcióban, ezzel bizonyítva az újrahasznosítás lehetőségét.

4. Kereskedelmi forgalomban kapható csontszén katalizátorok aktivitásának összehasonlítása különböző keresztkapcsolási reakciókban

- Doktori kutatásaim utolsó fejezeteként készítettem egy szén-nanocső hordozóra választott palládium-katalizátort.
- Ennek aktivitását összehasonlítottam a kereskedelmi forgalomban kapható, azonos fémtartalmú katalizátorok keresztkapcsolási reakciókban mutatott hatékonyságával.

- Megállapítottam, hogy a katalizátorok aktivitásában jelentős különbségek észlelhetők, a saját készítésű katalizátor minden esetben összemérhető konverziót ért el a kereskedelmi forgalomban kapható katalizátorokkal.

A dolgozat témájához kapcsolódó publikációk

Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények:

1. Anna Komáromi, Zoltán Novák: „Efficient Copper-free Sonogashira Coupling of Aryl Chlorides with Palladium on Charcoal" *Chemical Communications,* **2008**. 4968-4970.

2. Anna Komáromi, Gergely L. Tolnai, Zoltán Novák: „Copper-free Sonogashira coupling in amine-water solvent mixtures" *Tetrahedron Letters* **2008**, *49(51)* 7294-7298.

3. Anna Komáromi, Zoltán Novák: „Examination of aromatic amination catalyzed by palladium on chacoal" *Advanced Synthesis and Catalysis,* **2010**, *352*, 1523-1532.

4. Anna Komáromi, Fruzsina Szabó, Zoltán Novák; „Activity of Palladium on Charcoal catalysts in Cross-Coupling Reactions" *Tetrahedron Letters,* **2010**, *51*, 5411-5414.

Szóbeli előadások:

1. Komáromi Anna, Csincsi Ádám, Daru János, Szabó Fruzsina, Novák Zoltán: Pd/C alkalmazása keresztkapcsolási reakciókban *Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2009.*

Poszterelőadások:

1. Anna Komáromi, Zoltán Novák: Efficient copper free Sonogashira coupling of aryl-chlorides with palladium on charcoal *Balticum Organicum Syntheticum, Vilnius (Lithuania), 2008.*

2. Komáromi Anna, Novák Zoltán : Aril-kloridok hatékony rézmentes Sonogashira kapcsolása csontszenes palládiummal, *Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008.*

3. Tolnai Gergely László, Lengar Alenka, Komáromi Anna, Novák Zoltán: Xanthopappinok totálszintézise, *Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008.*

4. Anna Komáromi, János Daru, Zoltán Novák: Applications of Pd/C in cross coupling reactions, *XIV. International Symposium on relationships between homogenous and heterogenous catalysis, Stockholm (Sweden), 2009.*

Egyéb publikációk:

Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények:

1. Márta Porcs-Makkay, Anna Komáromi, Gyula Lukács, Gyula Simig: Lithiation of 2-(chloroaryl)-2-aryl-1,3-dioxolanes with butyllithium activated by N,N,N',N",N" – pentamethyldiethylenetriamine *Tetrahedron* **2008**. *64*, 1029-1033.

2. Gyula Lukács, Márta Porcs-Makkay, Anna Komáromi, Gyula Simig: Microwave assisted synthesis of benzophenone and acetophenone ethylene ketals *ARKIVOC* **2008**. *iii*, 17-24.

Szóbeli előadások:

1. Anna Komáromi, Ágnes Proszenyák, Béla Ágai: Environment-friendly synthesis of benzylpiperidines *XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár (Románia), 2005.*

2. Gyula Lukács, Márta Porcs-Makkay, Anna Komáromi, Gyula Simig: Microwave assisted synthesis of benzophenone ethylene ketals *XII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíkszereda (Románia), 2006.*

Poszterelőadások:

1. Anna Komáromi, Ágnes Proszenyák, Béla Ágai: Environment-friendly synthesis of benzylpiperidines *1st European Chemistry Congress, Budapest (Hungary), 2006.*