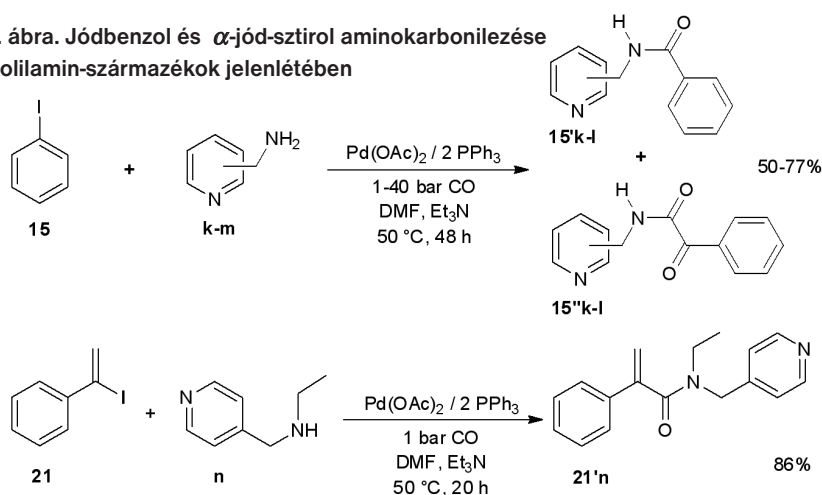


9. ábra. Dietil- α -amino-benzilfoszfonát mint *N*-nukleofil alkalmazása egyszerű modellvegyületek aminokarbonilezési reakcióiban

10. ábra. Jódbenzol és α -jódsztirol aminokarbonilezése pikililamin-származékok jelenlétében



ami a *Tropicamide* egyik szintetikus intermedijere lehet (10. ábra) [12].

Az e területen végzett munkáink során bizonyítottuk, hogy szintetikus kémiai szempontból jól használható alapreakciókról van szó. Ezek segítségével különböző alapvázakon (pl. (hetero)aromások és alkének,

szteroidok) egyszerű eszközökkel, szelektív reakciókban karbonsavamid funkciós csoportot alakítottunk ki. Megfelelő szubsztátumok esetén az aminokarbonilezés során gyűrűzárással megvalósítottuk laktámok, izoindolinonok jó hozammal történő szintézisét. Bonyolultabb szerkezetű *N*-

nukleofileket alkalmazva pedig elvégeztük gyakorlati és biológiai jelentőségű karbonsavamidok (pl. Weinreb-amidok, *N*-acilfoszfonátok) szelektív szintézisét. ●●●

Köszönetnyilvánítás. A szerző köszöni az idézett cikkekben szereplő társszerzők közreműködését, illetve az MTA Posztdoktori Kutatói Program (2015–2017) támogatását. A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú projekt keretében az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A bemutatott eredmények egy része a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

IRODALOM

- [1] M. Beller, C. Bolm, (Eds.), *Transition Metals for Organic Synthesis* (Vol. I-II.), Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [2] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* (1974) 39, 3327.
- [3] B. Cornils, W. A. Herrmann, (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 1996.
- [4] a) E. Ozawa, H. Soyama, H. Yanagihara, I. Aoyama, H. Takino, K. Izawa, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* (1985) 107, 3235.
b) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Curr. Org. Chem.* (2002) 6, 1097.
- [5] A. Takács, B. Jakab, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2007) 63, 10372.
- [6] G. Szőke, A. Takács, L. Kollár, *J. Heterocyclic Chem.* (2016) közlésre elfogadva
- [7] A. Takács, D. Marosvölgyi-Haskó, Z. Kabak-Solt, L. Damas, F. M. S. Rodrigues, R. M. B. Carrilho, M. Pineiro, M. M. Pereira, L. Kollár, *Tetrahedron* (2016) 72, 247.
- [8] A. Takács, P. Ács, L. Kollár, *Tetrahedron* (2008) 64, 983.
- [9] D. Marosvölgyi-Haskó, A. Takács, Zs. Riedl, L. Kollár, *Tetrahedron* (2011) 67, 1036.
- [10] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2010) 66, 4479.
- [11] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2008) 64, 8726.
- [12] M. Gergely, R. Farkas, A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2014) 70, 218.

Farkas Gergely–Bakos József

■ PE, MK, Szerves Kémia Intézeti Tanszék | bakos@almos.uni-pannon.hu

Nagy hatékonyságú enantio-szelektív katalizátorrendszerek fejlesztése

A Pannon Egyetem Mérnöki Karának Szerves Kémia Intézeti Tanszékén több évtizede folynak aszimmetrikus katalitikus folyamatokkal foglalkozó kutató-

sok, amelyeket Markó László és Heil Bálint kezdeményezett, majd Bakos József, Vastag Sándor, Tőrös Szilárd és Kollár László folytattott. Az 1980-as évek végétől

Bakos József irányításával Tóth Imre, Orosz Árpád, Szűcsné Cserépi Stefánia, Gulyás Henrik, Hegedüs Csaba, Bucsay Ágota, Gergely Ildikó, Madarász József, Balogh Sza-



bolcs, Farkas Gergely és Császár Zsófia folytatta a kutatást. Rövid beszámolóinkban az átmenetifém-katalizált aszimmetrikus reakciók segítségével elért kiemelkedőbb eredményeket foglaljuk össze.

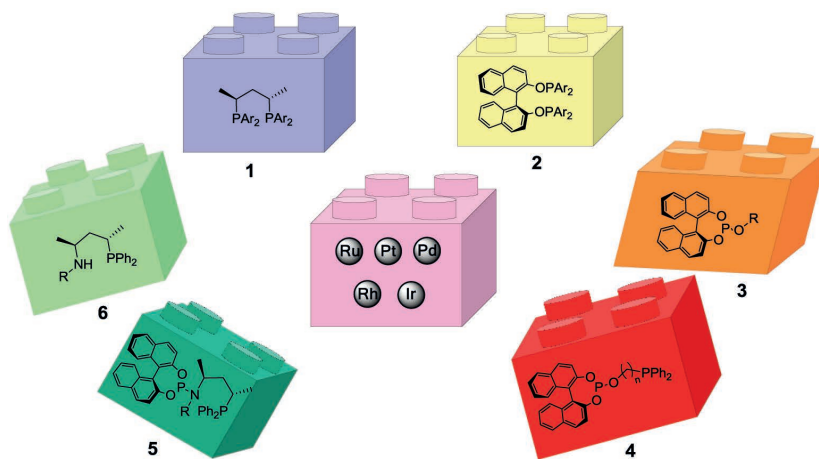
A királis ligandumokkal módosított átmenetifém-komplexek hasznosítása aszimmetrikus reakciók katalizátoraként széles körben alkalmazott megoldás biológiailag aktív vegyületek királis építőelemeinek sztereoselektív szintézisére. Az aszimmetrikus szintézisek területén végzett fejlesztések száma az elmúlt három évtized során exponenciális növekedésnek indult, hiszen a kutatást a gyakorlati alkalmazás közvetlen igénye motiválja.

A ligandum szerkezetének finomhangolásával nagy aktivitású és szelektivitású katalizátorok állíthatók elő (1. ábra). A 2,4-pentándiil-alapú ligandumcsalád első tagja, a 2,4-bisz(difenil-foszfino)-pentán (BDPP, 1) szintézisét a korábban ismert körülményes módszer helyett egyszerű háromlépéses úton valósítottuk meg (2. ábra). [1]

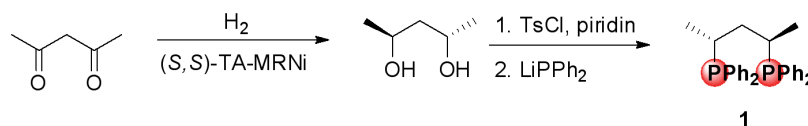
A dehidroaminosavak aszimmetrikus hidrogénezése során kapott eredményekkel azt igazoltuk, hogy a ródiummal hatagú kelátgyűrű képzésére alkalmas BDPP igen nagy enantioszelektivitású (96%) katalizátort eredményez. Az akadémiai és ipari kutatások élénk érdeklődésére a Strem Chemicals, Inc. kutatási vegyszereket forgalmazó amerikai vállalat a vegyületet felvette katalógusába és közel négy évtizede csoportunk beszállításával forgalmazza.

Kutatócsoportunk az elsők között számolt be királis szulfonált foszfinok szintéziséről. [2] Mono-, di-, tri- és tetraszulfonált BDPP-származékok ródiumkomplexeivel megvalósítottuk dehidroaminosavak vizes/szerves kétfázisú aszimmetrikus hidrogénezését kiemelkedő, 96%-os enantioszelektivitással. Bizonyítottuk, hogy a katalizátort tartalmazó vizes fázis a reakció végén újra felhasználható és recirkulálható.

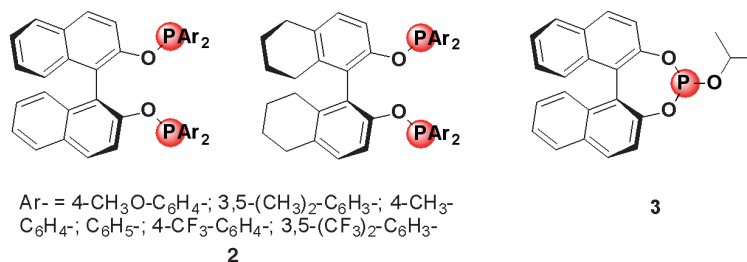
Axiális kiralitású H_0 - és H_8 -binaftil-vázat tartalmazó, C_2 szimmetriájú ditercier-



1. ábra. Királis átmenetifém-katalizátorok



2. ábra. Optikailag aktív 2,4-bisz(difenilfoszfino)-pentán (1) szintézise ((S,S)-TA-MRNI = (S,S)-borkósavval módosított Raney-Ni katalizátor)

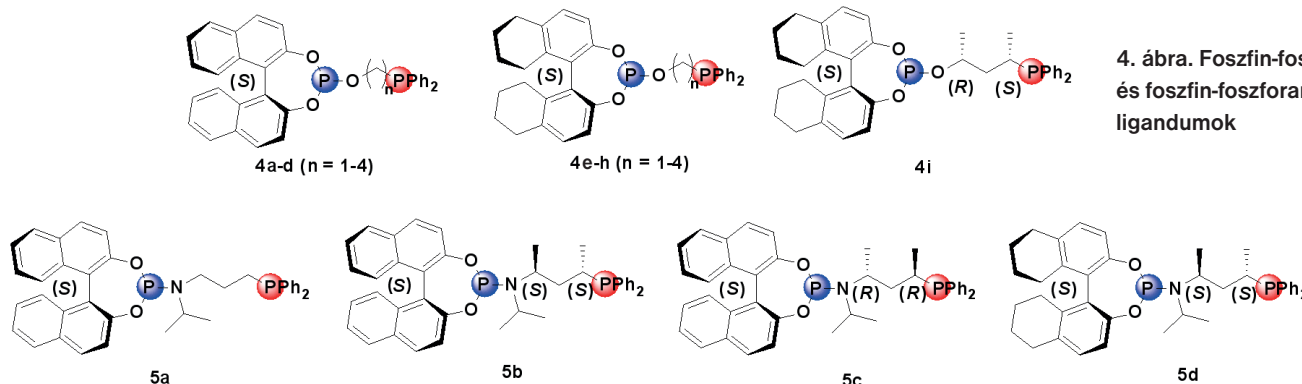


3. ábra. Binaftil-vázal rendelkező bisz-foszfinit (2) és foszfit (3) ligandumok

foszfinit ligandum-könyvtárát (2) állítottunk elő a Degussa AG, Projecthause Catalyse német vállalattal együttműködésben (3. ábra). Dimetil-itakonát és (Z)-N- α -acetamido-fahéjsav-metil-észter hidrogénezési reakciójában megállapítottuk, hogy az arilcsoport elektronküldő sajátosságának növelésével a katalitikus reakció optikai hozama és aktivitása is monoton nő. Az előbbi szubsztátum esetében 94%-os, míg az utóbbi hidrogénezésekor 99%-os enantioszelektivitást kaptunk. Kiemelkedő ered-

ményt értünk el a megfelelő foszfit (3) ródiumkomplexét használva, dimetil-itakonát hidrogénezése során. Nagy szubsztátum/katalizátor molarány ($S/C = 40000$) és 15 perc reakcióidő mellett a 2-metil-borostyánkősavat 73%-os hozammal és 96%-os enantioszelektivitással nyertük (3. ábra). [3]

Foszfin-foszfit típusú ligandumokat (4) a megfelelő hidroxialkil-foszfin és klórfoszfit reakciójában nyertük (4. ábra). [4] A (Z)- α -acetamido-fahéjsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában

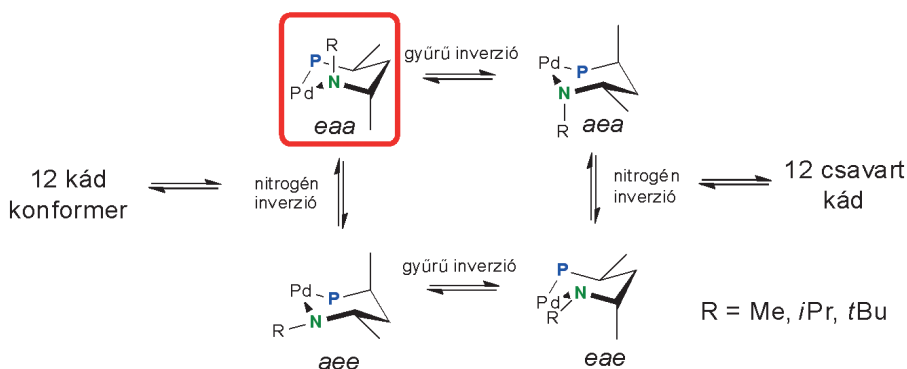


4. ábra. Foszfin-foszfit és foszfin-foszforamidit ligandumok



R = H (99,1% ee), Et (91,9% ee), *i*Pr (99,3% ee), *n*Bu (95,2% ee), Ph (89,1% ee), 4-MeO-C₆H₄ (89,5% ee)

5. ábra. α , β -telítetlen enol-észter-foszfónátok aszimmetrikus hidrogénezése



6. ábra. Foszfín-amin-ligandumok koordinációjának sztereokémiája

elsőként sikerült egyértelmű összefüggést megállapítani e ligandumok hidrossza és a katalitikus reakció aktivitása és szelektivitása között: a ligandum hidrosszájának növekedésével mind a reakció aktivitása, mind pedig az enantioszelektivitása nő (4a–d és 4e–h). [4] Hasonló összefüggést figyeltünk meg palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. [5]

Alifás vázú, axiális kiralitású biaril-csoporttal rendelkező foszfín-foszforamidit ligandumokat állítottunk elő (4. ábra, 5), melyek ródiumpkomplexei nagy szelektivitású és aktivitású katalizátorok C=C kötést tartalmazó prokirális szubsztitúciós reakcióiban. [6] A ligandumok és komplexeik hidrolízissal és oxidációval szemben nem érzékenyek, ezért a katalitikus reakció a környezetre kevésbé ártalmas, protikus oldószerekben (pl. alkoholokban) is végrehajtható. Az új katalizátorok a környezetbarát ciklikus karbonátokban is kimagasló enantioszelektivitással használhatók. [6]

A biológiai hatásuk miatt jelentős α -hidroxifoszfónátok előállításához vizsgálatainkat kiterjesztettük az aromás vagy alifás csoportokkal β -helyzetben szubsztituált α -benzoiloxi-foszfónát-származékok aszimmetrikus hidrogénezésére (5. ábra). A korábbi tapasztalatok alapján a reakcióhoz ligandumként a részlegesen telített binaftol-származékokat és oldószerként etilénkarbonátot választottunk. A környezetbarát oldószerekben végrehajtott reakció teljes átalakulás mellett nagy optikai tisztaságú terméket eredményezett.

A zöld kémiai alapelveknek megfelelő

eljárást dolgoztunk ki a Parkinson-kór kezelésére használt *L*-DOPA elővegyület szintézisére. A szabad savat 99,6%-os enantioszelektivitással hidrogénezettük az 5b ligandum ródiumpkomplexével propilénkarbonátban, és a reakció végén a terméket egyszerű szűréssel választottuk el az oldószertől. A katalizátor ilyenkor az oldószerekben marad. A dimetil-itaconát oldószerek nélküli hidrogénezésében 2500-as szubsztitúciós/katalizátor arány és 99,5%-os enantioszelektivitás mellett teljes konverziót értünk el.

A homogén katalitikus körülmények között kiváló aktivitást és szelektivitást biztosító ródiumpkomplext alumínium-oxid/heteropolisav hordozón immobilizáltuk. Az így nyert katalizátort a ThalesNano Nanotechnológia Zrt.-vel együttműködve folyamatos átáramlásos mikroreaktorban teszteltük. A kidolgozott szintetikus stratégia hatékonyságát igazolja, hogy (*Z*)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter hidrogénezési reakciójában 6 órás folyamatos üzemidő után is közel teljes átalakulás mellett, 99%-os enantioszelektivitással nyertük a reakció termékét.

A foszfín-foszforamidit ligandumok szintéziséhez használt aminoalkil-foszfín intermedierek is alkalmazhatók átmenetifém-katalizált szintézisekben. [7] A vegyületek foszfor- és nitrogénatomjának koordinációja révén hattanagú kelátgyűrű alakul ki. Az előállított vegyületek érdekes tulajdonsága, hogy sztereogén nitrogénatommal rendelkeznek, melynek konfigurációja a fématomhoz történő koordináció révén rögzül. Figyelembe véve a hattanagú kelátgyűrű C₁ szimmetriáját és lehetséges

konformációs viszonyait (szék, kád és csavart kád), illetve a nitrogén kétféle konfigurációját, összesen 28 féle szerkezet kialakulásával számolhatunk (6. ábra). A ligandumok palládium-dikloro-komplexeinek infravörös és NMR-spektroszkópiái, röntgendiffrakciós és elméleti kémiai (DFT) módszerekkel történő vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a lehetséges izomerek közül csupán egy keletkezik az *N*-izopropil- és *N*-*tert*-butil-csoportot tartalmazó vegyületekkel (6. ábra, *aea* izomer), míg kétféle szerkezet a metilamino-származék esetében (6. ábra, *eea* és *aea*). Bizonyítottuk, hogy allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban a sztereoselektív koordináció döntő jelentőségű az enantioszelektivitás tekintetében: míg az *N*-izopropil-származékkal 94%-os, addig a nem sztereoselektíven koordináló *N*-metil-vegyülettel 24%-os *ee*-t értünk el.

Összefoglalásként megállapítható, hogy a nagy hatékonyságú katalitikus rendszerek kidolgozása egyaránt eleget tett az alap- és alkalmazott kutatás támasztotta elvárásoknak. A kifejlesztett katalizátorok szerkezeti finomhangolása jelentős gyógyszer- és növényvédőszer-komponensek előállításához járult hozzá.

Köszönetnyilvánítás. Kutatásainkat az OTKA (projektazonosító: NKFIH, K 115539) támogatta.

IRODALOM

- [1] (a) Gulyás, H., Bakos, J. Trivalent Phosphorus Compounds in Asymmetric Catalysis, Synthesis and Applications, Ed. Armin Börner, 8.4. Chiral Ligands Made by Asymmetric Catalysis, Wiley-VCH, 2008, 1244–1277. (b) Gergely, I., Hegedűs, C., Bakos, J. Catalysis for the Fine Chemical Industry. Volume 5, Regio- and Stereo-Controlled Oxidations and reductions, Eds. S. T. Roberts, J. Whittall, John Wiley & Sons Ltd, New York, 2007, 36–41.
- [2] (a) Bakos, J. Chiral Sulfonated Phosphines in Enantioselective Catalysis. NATO ASI Series Volume: Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis, Eds. I. T. Horváth, F. Joó, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands. 1995, 231–245. (b) Ding, H., Hanson, B. E. and Bakos, J. Angew. Chem. (1995) 107, 1728.
- [3] Gergely, I., Hegedűs, C., Gulyás, H., Szöllősy, Á., Monsees, A., Riermeyer, T., Bakos, J. Tetrahedron Lett. (2003) 14, 1087.
- [4] (a) Farkas, G., Balogh, S., Madarász, J., Szöllősy, Á., Darvas, E., Úrge, L., Gouygou, M., Bakos, J. Dalton Trans. (2012) 41, 9493. (b) Bakos, J., Farkas, G., Édes, B., Úrge, L., Darvas, F. Novel phosphine-phosphite compounds and their use for preparation of new catalysts. P1000225, SZTNYH, 2010.
- [5] Farkas, G., Császár, Z., Balogh, S., Szöllősy, Á., Gouygou, M., Bakos, J. Catal. Commun. (2013) 36, 94.
- [6] (a) Balogh, S., Farkas, G., Madarász, J., Szöllősy, Á., Kovács, J., Darvas, E., Úrge, L., Bakos, J. Green Chem. (2012) 14, 1146. (b) Farkas, G., Császár, Z., Balogh, S., Bakos, J. Tetrahedron Lett. (2014) 55, 4120. (c) Bakos, J., Balogh, S., Úrge, L., Darvas, F. Novel chiral phosphorus ligands and the use thereof in the production of optically active products. P10000569, SZTNYH, 2010.
- [7] Császár, Z., Farkas, G., Bényei, A., Lendvai, G., Tóth, I., Bakos, J. Dalton Trans. (2015) 44, 16352.