

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Kémia Doktori Iskola

**SZÉN-MONOXID ÉS SZÉN-MONOXID ANALÓGOK
BEÉKELŐDÉSI REAKCIÓI:
ELMÉLETI ÉS SZINTETIKUS TANULMÁNY**

A doktori értekezés tézisei

Pálinkás Noémi

Témavezető:

Dr. Kégl Tamás

tudományos főmunkatárs



Pécs

2019

1. Bevezetés

A szintetikus szerves kémiában igazi áttörést jelentenek a különböző fémorgani-kus vegyületek alkalmazásán alapuló eljárások. A korábban megoldhatatlannak tűnő szelektív szintézisek megvalósíthatóvá váltak a fémorganikus reagensek alkalmazásával. A fenti átalakítások döntően homogénkatalitikus reakciókban mennek végbe. A katalitikus ciklus egyik alapvető lépése a kismolekulák akti-válása beékelődési reakciókban, melynek során az említett molekula belép a fém-szén kötésbe.

A karbonil-komplexek egyik legelterjedtebb alkalmazási területe a karbonil-csoport bevitele szerves molekulákba, ezáltal új szén-szén, vagy szén-heteroatom kötések kialakítása. A szén-monoxid beépítésével különböző karbonilvegyületek és karbonsavszármazékok állíthatók elő laboratóriumban, illetve ipari eljárások során. Az így szintetizált vegyületek a gyógyszer-, festék- és növényvédőszeripar fontos intermedierei vagy termékei.

Az amidin funkciós csoportot tartalmazó vegyületek szintén nagy jelentőséggel bírnak a szintetikus kémia számos területén. A biológiai aktivitással rendelkező vegyületek előállításakor rendkívül fontos prekursoroknak tekint-hetők. A nukleobázisok biológiai fontosságát ismerve nem meglepő, hogy az amidin tartalmú vegyületeket a gyógyszerkémia alapvető elemeinek tekintik, és számos hatóanyagban előfordul a fent említett szerkezeti egység.

A heterokumulén molekulák átmenetifém-komplexeit az elmúlt évtizedek során széles körben tanulmányozták, és megállapították, hogy a szén-dioxid és kéntartalmú analógjai számos átmenetifém koordinációs övezetében aktiválhatók és inzerciós, dimerizációs, illetve diszproporcionálódási reakcióba vihetők ily módon.

A fent említett kismolekulák koordinációs tulajdonságainak megismerésével számos értékes információhoz juthatunk, amelyek segítségével célzottabb és hatékonyabb katalitikus rendszerek fejleszthetők ki. A koordinálódó ligandum sztérikus és elektronikus paramétereinek, a koordináció és viszontkoordináció donor-akceptor kölcsönhatásainak feltérképezéséhez az elméleti kémia különféle módszerei rendkívül hatékonyan alkalmazhatók.

2. Célok

- Palládium-katalizált alkil-izonitril beékelődéssel járó reakciók alkalmazásával új típusú modellvegyületek előállítása, izolálása, illetve teljes-körü analitikai jellemzése.
- Az alkalmazott reakciókörülmények (alkil-izonitril jellege, mennyisége; egyfogú-, illetve kétfogú foszfinok; bázis; aril-halogenid) reaktivításra, illetve kemoszelektivitásra gyakorolt hatásának vizsgálata.
- 4-Szubsztituált jódbenzolok imidoilatív kapcsolási reakcióba vitele annak érdekében, hogy a szubsztituens reaktivításra és szelektivitásra kifejtett hatását tanulmányozhassuk.
- Elméleti kémiai számításokkal a kéntartalmú kismolekulák koordinációs sajátságainak, valamint a katalitikus szempontból jelentős fém-komplexek elektronszerkezetének vizsgálata.
- Az aminokarbonilezési reakció főbb lépéseinek meghatározása, majd a mechanizmus vizsgálata kvantumkémiai számítások segítségével.
- Az oxidatív addíció sebességének és az elektronszerkezeti paraméterek összefüggésének Hammett-konstanssal történő vizsgálata.

3. Alkalmazott módszerek

3.1. Kísérleti módszerek

A laboratóriumi munkák során párhuzamos reaktorokat alkalmaztam, a reaktánsokat argon ellenáram alatt mértem be, majd az elegyet 105 °C-on 72 órán át keverttem. A terméket oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottam, majd nagyműszeres analitikai módszerekkel vizsgáltam (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, GC-MS).

3.2. Elméleti módszerek

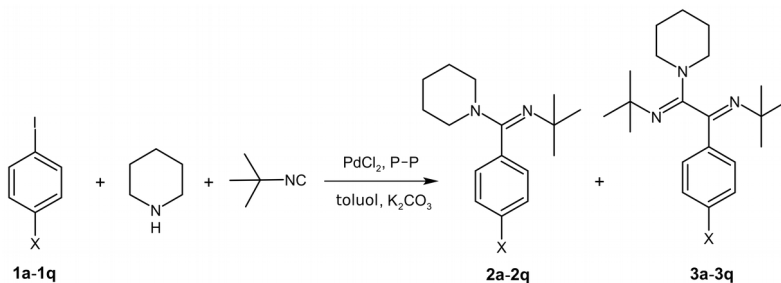
Az aminokarbonilezési reakció mechanizmusának energia- és geometria-számításait az ORCA 4.0.1 programmal végeztük M06//B97-D3 módszerrel, solvatációs korrekció mellett. A palládium és a jód esetében az Ahlrichs és munkatársai által kidolgozott def2-TZVP, a többi atomnál pedig def2-SVP báziskészlet felhasználásával. A Bader-analízishez az AIMAll szoftvert, az NBO analízishez a

GENNBO 5.0 programot használtuk. Az ETS-NOCV számításokat az ADF 2012, az NCI számítást az NCIPLLOT programokkal hajtottuk végre.

Az $M(\text{PH}_3)_2(\text{CE}^1\text{E}^2)$ rendszereket PBEPBE funkcionállal, def2-TZVP báziskészlettel számoltuk.

4. Tézisek

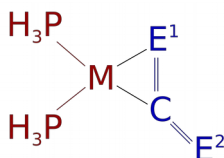
- Amidint és ketimin-amidint állítottam elő *tert*-butil-izonitril beékelődési reakciójával aril-halogenidekből kiindulva a katalizátorrendszerben lévő foszfin változtatásával. Mind az egy-, mind a kétfogú foszfinok használata-kor a kettős izonitril beékelődéssel járó termékek keletkeztek nagyobb arányban.
- para*-Szubsztituált jódbenzolok felhasználásával a korábbival megegyező módon új típusú vegyületeket szintetizáltam (**I. ábra**). Elektronszívó szubsztituens alkalmazásakor jobb konverziót sikerült elérni. Megállapítható továbbá, hogy nincs lineáris összefüggés a szubsztituens Hammett-konstans értéke és a kemoszelektivitás között.



X: H (a), NH₂ (b), OH (c), OMe (d), *t*Bu (e), Me (f), *i*Pr (g), Ph (h), F (i), Cl (j), Br (k), COOMe (l), COOH (m), C(O)Me (n), CF₃ (o), CN (p), NO₂ (q).

I. ábra: *para*-Szubsztituált jódbenzolok reakciója *tert*-butil-izonitrillel és piperidinnel ^{in situ} kialakított Pd(0) komplexek jelenlétében

3. A kétfogú foszfinligandumokat tartalmazó palládium-komplexek számításon vizsgálata rámutatott arra, hogy a kelátszög növekedésével és a központi fém parciális töltésének csökkenésével nő a konverzió.
4. Az $M(\text{PH}_3)_2(\text{CE}^1\text{E}^2)$ ($\text{E}^1, \text{E}^2 = \text{O}, \text{S}$; $M = \text{Ni}, \text{Pd}, \text{Pt}$) komplexek esetén az elméleti kémiai vizsgálatok $\eta^2\text{-}(\text{E}^1\text{-C})$ koordinációt és sík szerkezetet mutattak (2. *ábra*). Az $M\text{-C}$ távolság a nikkell-komplexek esetén a legrövidebb, és a palládium központi fémeket tartalmazó komplexeknél a leghosszabb. Az E^1CE^2 kötésszögek a palládium-komplexeknél a legkisebb, míg a nikkell-tartalmúaknál a legnagyobb.

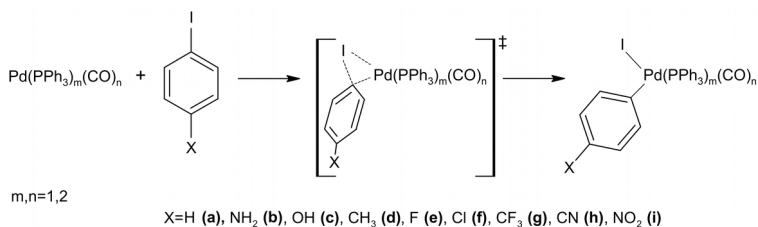


2. *ábra*: $M(\text{PH}_3)_2(\eta^2\text{-L})$ komplexek szerkezete

5. A koordináció és vizontkoordináció jellemzésére használt különböző kvantumkémiai módszerekkel kapott eredmények rávilágítottak arra, hogy a koordinációban a ligandum $\pi_{\text{E}^1\text{-C}}$ pályája mellett a C-E^1 σ kötéséből kiinduló orbitál is részt vesz. A vizontkoordinációban a fématom d orbitáljáról kerülnek elektronok a ligandum π^* pályájára. Ezen felül a foszforatomtól kiinduló elektronpár is részt vesz a vizontkoordinációs kölcsönhatásban.
6. Az aminokarbonilezési reakció mechanizmusának számításához az M06//B97-D3; SMD (DMF) funkcionálokat választottam, úgy, hogy a kapott eredményeket kísérleti adatokhoz hasonlítottam. A $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ komplexből kiindulva ligandumdisszociációs lépések során meghatároztam azokat a komplexeket, melyek szóba jöhetnek mint aktív katalizátorok. A jódbenzol ezen komplexekre bekövetkező oxidatív addícióját leíró átmeneti állapotok aktiválási szabadentalpiáit és a reakció-szabadentalpiákat tekintve

a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ és a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)(\text{CO})$ kiindulási komplexek bizonyultak a legvalószínűbb aktív katalizátoroknak.

7. *para*-Szubsztituált jódbenzolok oxidatív addíciójának (3. ábra) vizsgá-latakor megállapítható, hogy annak aktiválási- és reakció-szabadentalpiája, illetve a palládium atommagjában számított elektrosztatikus potenciál érté-kek és a szubsztituensek Hammett-konstans értéke között jó lineáris korreláció van.



3. ábra: *para*-Szubsztituált jódbenzolok oxidatív addíciója

8. A mechanizmus következő lépése a szén-monoxid beékelődése, mely kis szabadentalpia gáton keresztül, gyors lépésben megy végbe. A karbonsavamid termékhez vezető lépéseket áttekintve meghatározhatók a legvalószínűbb útvonalak: hidrid-komplex keletkezésével, illetve nukleofil támadással zajló mechanizmusok. Megállapítottam továbbá, hogy a ketokarbonsavamid termékhez a karbamoil-komplex keletkezésén át vezet az út: a redukív eliminációs lépésben a karbamoil ligandum az acil ligandummal összekapcsolódva adja a várt terméket.

5. A dolgozat alapjául szolgáló közlemények:

1. N. Pálinkás, L. Kollár, T. Kégl: Nature of the Metal-Ligand Interactions in Complexes $\text{M}(\text{PH}_3)_2(\eta^2\text{-L})$ ($\text{M}=\text{Ni}, \text{Pd}, \text{Pt}$; $\text{L}=\text{CO}_2, \text{COS}, \text{CS}_2$): A Theoretical Study. *Chemistry Select*, **2017**, 5740-5750.

2. N. Pálincás, L. Kollár, T. Kégl: Mechanism of the Oxidative Addition of Iodobenzene to Palladium(0)-Triphenylphosphine-Carbonyl complexes: a Theoretical Study. *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 15789-15802.
3. N. Pálincás, L. Kollár, T. Kégl: Palladium-Catalyzed Synthesis of Amidines via *tert*-Butyl Isocyanide Insertion. *ACS Omega*, **2018**, 3, 16118–16126.

6. Egyéb közlemények:

1. P. Ács, A. Takács, M. Kiss, N. Pálincás, S. Mahó, L. Kollár: Systematic investigation on the synthesis of androstane-based 3-, 11-, 17- carboxamides via palladium-catalyzed aminocarbonylation. *Steroids*, **2011**, 76, 280-290.
2. M. Kiss, N. Pálincás, A. Takács, S. Mahó, L. Kollár: A systematic approach to the synthesis of androstane-based 3,17-dicarboxamides (homo- and mixed dicarboxamides) via palladium-catalyzed aminocarbonylation. *Steroids*, **2013**, 78, 693-699.
3. T. R. Kégl, N. Pálincás, L. Kollár, T. Kégl: Computational Characterization of Bidentate P-Donor Ligands: Direct Comparison to Tolman's Electronic Parameters. *Molecules*, **2018**, 23, 3176-3187.

7. Az értekezés témájához kapcsolódó konferenciák:

- N. Pálincás, L. Kollár, T. Kégl: Jódbenzol palládium(0)-trifenilfoszfin- karbonil komplexekre történő oxidatív addíciójának vizsgálata elméleti kémiai számításokkal, Vegyészkonferencia; Hajdúszoboszló, poszter szekció, 2017. 06. 19-21.
- N. Pálincás, L. Kollár, T. Kégl: Investigation of isonitril insertion in palladium catalyzed carbonylation reactions, 23rd International Conference on Chemistry; Deva (Romania), 2017. 10. 25-28.
- N. Pálincás, L. Kollár, T. Kégl: Amidinek előállítása palládium-katalizált reakciókban, MTA Szervetlen és Fémorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés; 2017. 12. 15.
- N. Pálincás, L. Kollár, T. Kégl: Palladium-Catalyzed Synthesis of Amidines via *tert*-Butyl Isocyanide Insertion, 24rd International Conference on Chemistry; **Sovata (Romania) poster session**, 2018. 10. 24-27.