

Válasz Prof. Hercegh Pál, a kémiai tudomány doktora bírálataira

Ezúton is szeretném kifejezni köszönetemet Prof. Hercegh Pálnak az MTA doktori értekezésem alapos, minden részletre kiterjedő bírálatának elkészítéséért. Külön köszönöm a dolgozatban ismertetett eredményekkel kapcsolatos egyedi megjegyzéseit és kérdéseit, amelyek számos új aspektusból világítanak rá a kémiai átalakítások részleteire. A Bíráló által felvetett kérdésekre és megjegyzésekre az alábbiakban válaszolok.

„Az első fejezetben megismerhetjük az arilkloridok Sonogashira-kapcsolási reakcióit aktív szén hordozóra leválasztott palládiumkatalizátor alkalmazásával. Végezték-e olyan kvantitatív analitikai vizsgálatokat, melyek a Pd/C katalizátor fémtartalmának beoldódását, a palládium-mennyiség csökkenését követték?”

A dolgozatban bemutatott kapcsolási reakcióknál nem végeztünk analitikai vizsgálatokat a reakcióelegy és a Pd/C palládiumtartalmára vonatkozólag. Az oldat és a hordozó palládiumtartalmának változását Köhler és munkatársai nyomon követték ICP-MS mérések segítségével Pd/C katalizált Suzuki reakció vizsgálata során (Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. R.; Pietsch, J.; *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 622.). Az irodalomban szereplő adatokra támaszkodva megbízható képet kaphatunk a palládiumkatalizátorok „mozgásáról” egy-egy kapcsolási reakcióra vonatkozóan. Amit a kvalitatív kép, illetve újrahasznosításra irányuló vizsgálatok eredményei alátámasztanak. A pontos monitorozás, kvantitatív információ természetesen igényes kiegészítésül szolgálna, de a folyamatos mérési lehetőséget biztosító ICP-MS berendezés elérhetőségének hiánya nem tette lehetővé ezeket a kiegészítő analitikai vizsgálatokat.

„Nagyon jelentősnek tartom a fémszennyezők szerepének vizsgálatát a Sonogashira-reakcióban. Novák kolléga kiderítette, hogy a réz katalizátornak már ppb nagyságrendű palládiumszennyeződése teljessé teszi a reakció konverzióját. Emlékeztet ez az eredmény a Nozaki-Hiyama-Kishi reakció esetére, aminek kidolgozásában Kishinek az a megfigyelése vált fontossá, hogy a konverzió erősen függött az alkalmazott krómsó minőségétől, azaz annak nikeltartalmától. Mióta Nozaki javaslata alapján megfelelő mennyiségű nikkel-adalékot alkalmaznak, a reakció elterjedt. Szerintem a Novák-féle észlelet hasonló jelentőségű lehet. Milyen ideális palládium-réz arányt tudna javasolni e reakcióra?”

A kapcsolási reakciók nagyobb léptékű kivitelezéséhez 1 ppm Pd-katalizátor és 2-5 mol % Cu(I)-só felhasználását javaslom. Ezek azok az értékek, amelyekre vonatkozóan rendelkezésünkre állnak kísérleti tapasztalatok is.

A dolgozat 67. ábráján 15 foszfánligandum teljesítményét láthatjuk, s közülük egy kiválik a kitűnő konverziós eredménnyel. Vajon mi lehet az oka e ligandum sikerének, hiszen a katalizált reakcióban résztvevő egyszerű vegyületek sztereokémiaiilag sem bonyolultak? A Pd/C-katalizátor alkalmazásával lecsökkenthető-e a szigorú 1 ppm-re a termékek palládiumtartalma? Mi a véleménye a NaH- dimetil-szulfoxid bázisként való alkalmazásáról e reakcióban?

A Pd/C katalizátorral kivitelezett Buchwald-Hartwig kapcsolás esetében minket is meglepett az átalakítás hatékonyságának ilyen mértékű érzékenysége az alkalmazott ligandum megválasztására, különös tekintettel a korábban vizsgált, aril-kloridokkal megvalósított Sonogashira reakcióval való összevetésre. A bifenilfoszfán alapú Buchwald-féle ligandumok forradalmasították a keresztkapcsolási reakciókat. Ezeknek a ligandumoknak az elektronikus (elektronikus ligandumok) és szterikus (nagy térkitöltés) tulajdonságai kiemelkedő katalitikus aktivitást biztosítanak a palládium-alapú katalizátoroknak. A ligandum bifenil részletének módosításával számos származék elérhető kereskedelmi forgalomban. A ligandumok szerkezetének a finomhangolásával a különböző reakciókhoz gyorsan megtalálható a leghatékonyabb ligandum. A Sonogashira reakció esetében az XPhos ligandumok bizonyultak kiemelkedőnek. Ez még kevésbé meglepő, hiszen ezek a ligandumok biztosították a leghatékonyabb átalakítást a homogén katalitikus körülmények között kivitelezett kapcsolási reakcióban is, feltehetően a bifenil részlet alsó gyűrűjén elhelyezkedő három izopropil csoport elektronküldő karakterének és nagy térkitöltésének köszönhetően. Az elektrondús foszfán ligandum elősegíti az oxidatív addíciós lépést, ami az aril-kloridok esetében kulcsfontosságú. A kérdésben szereplő Buchwald-Hartwig reakció esetében az izopropil csoportok nélküli JohnPhos ligandum (**130**) bizonyult a leghatékonyabbnak. Ebben az esetben feltételezhető, hogy az elektronikus tényezők mellett a szterikus hatások befolyásolják a reakciót. Minden bizonnyal a Pd/C katalizált folyamat különbözik az általában Pd₂dba₃-val végrehajtott kapcsolástól, hiszen a homogén katalitikus folyamatban az XPhos ligandumok (**33**, **131**) kiválóan működnek ebben az átalakításban is. Az eltérő viselkedést azzal lehetne magyarázni, hogy a Pd/C katalizált folyamatban a homogén fázisban valójában nem egy palládiumatom végzi az átalakítást, hanem néhány Pd atomból álló nanoklaszter, aminek más a térkitöltése. A kérdés feltevése jogos, és ennyi idő elteltével is felveti a további kísérletek szükségességét. Érdekes lenne megvizsgálni, hogy a ligandumok szerkezete hasonlóképpen befolyásolja-e az aril-jodidok, -bromidok és kloridok kapcsolási reakcióját (ezt korábban nem vizsgáltuk; a ligandum kiválasztását az aril-jodidok kapcsolási reakcióinak vizsgálata során végeztük el). Figyelembe véve az eddig rendelkezésre álló kísérleti adatokat, melyek szerint a kapcsolási reakció ennyire érzékeny a ligandum szerkezetének kismértékű megváltozására, lehetséges, hogy ha a nagyméretű jó helyett

csak a kisebb klór kapcsolódik a palládiumhoz az oxidatív addíciót követően, akkor a rendszer összességében kevésbé lesz érzékeny az izopropil csoportok jelenlétére.

A 1 mol % Pd/C használatával még nem érhető el az 1 ppm-es követelmény. Irodalmi adatokra támaszkodva azt lehet mondani, hogy a Pd/C katalizátorok alkalmazásával egy nagyságrenddel csökkenthető a termékek palládiumtartalma az azonos mennyiségű palládiummal megvalósított homogén katalitikus körülmények között kivitelezett reakciókhoz képest. A heterogén katalizátorok kutatásának és fejlesztésének célja természetesen az olyan tökéletes katalizátor megalkotása, amelynek használata során egyáltalán nem történik meg a fém leoldódása.

DMSO-ban nem végeztünk kísérleteket, azonban a hasonló poláris aprotikus oldószerekben (DMA, DMF, MeCN) a kapcsolási reakció egyáltalán nem játszódott le. NaH bázisként történő alkalmazását kerülném ebben az átalakításban. A NaH-et nehéz reprodukálhatóan bemérni egy reakcióhoz, a hidrid jelenléte elősegítheti az aromás halogenid dehalogéneződését, amely veszteséghez vezetne. Az amin deprotonálását el lehetne végezni külön reakcióedényben, de a létező palládiumkatalizált reakciókhoz képest ez a megoldás kevésbé lenne praktikus.

Kérdés: „Mivel kísérletei jól igazolják a különböző Pd/C katalizátorok egymástól eltérő hatékonyságát, vajon nem volna-e létjogosultsága egy saját leválasztási módszer kidolgozásának?”

A saját katalizátor fejlesztése irányában csak néhány kísérletet folytattunk. Ezek során is inkább a hordozó megválasztására fordítottunk figyelmet, nem pedig a leválasztás módszerére. A kereskedelmi forgalomban kerestünk lehetőleg minél nagyobb fajlagos felülettel rendelkező csontszenet, valamint többfalú szén-nanocsövet (MWCNT) és ezekre választottunk le meglévő módszerrel (Beck, I.; Jákfalvi, E.; Simonyi, I.; Halmos, J.; Dietz, A.; Tungler, A.; Máthé, T. HU Patent 198,017, 1988; Chem. Abstr., 1988, 109, 128839.) palládiumot..

Kérdés: Ugyancsak rendkívül érdekes eredmény az ariljodidok rézkatalizálta trifluormetilézési reakciója is. A 62. oldalon található a reagens termogravimetriás görbéje, mutatván a vegyület stabilitását. Mivé bomolhat e reagens? A B(OR)₃ szerkezeti képletű vegyületek nem boránok, hanem borátok, azaz borát észterek.

A termogravimetriás analízis során a reagensből származó bomlástermékeket TG-MS csatolt technika segítségével próbáltuk azonosítani. A mérési módszer az illékonyabb komponensek azonosítását tette lehetővé. Megállapítottuk, hogy a frissen készült só adszorbeált THF-t tartalmaz, amely 50-100°C között távozik a mintából. Érdekes, hogy 120-150°C között, a só bomlásával egybekötve, feltehetően a kristályrácsban kötött THF egy második lépcsőben távozik. A 110°C

körül bekövetkező intenzív bomlás pillanatában Me-CF₃, CF₃-OMe, Me-O-Me, B(OMe)₃ és CF₃H jelenlétét azonosítottuk az MS spektrumok alapján.

Kérdés: A katalitikus azid-alkin 1,3-dipoláris cikloaddíciós click-reakció számára Novák kolléga elsőrangúan működő új réztartalmú katalizátort fejlesztett ki. Mi is kipróbáltuk egy mintáját, s mi is kiválónak találtuk. Kapható-e valamilyen vegyszercégnél e vegyület?

Az általunk kifejlesztett katalizátor forgalmazására nem fordítottunk figyelmet. Legjobb tudomásom szerint nem kapható a katalizátor kereskedelmi forgalomban.

Kérdés: Rendkívül szellemes a vas hordozóra leválasztott réz katalizátor használata a click reakcióban, hiszen mágnes segítségével egyszerűen meg lehet szabadulni a katalizátortól a feldolgozás során. Sajnos dimetil-formamidban alig működik e click-katalizátor. Ugyanakkor enamionok és pirazolok előállításánál előnyös volt a DMF oldószer. Vajon van-e minde erre magyarázat?

A Cu(I)-katalizátorral homogén katalitikus körülmények között megvalósított CuAAC reakcióban is azt tapasztaltuk, hogy az apolárisabb közeg kedvezőbb a triazolok kialakulásával járó reakciónak. A Cu/Fe katalizátor alkalmazása során *in situ* kialakuló rézkatalizátorok hatékonyságát feltehetően rontja, ha az azidon és az alkinen kívül a nagy feleslegben jelenlevő oldószer is koordinálódik a fémcentrumhoz.

Kérdés: „Érdekes vizsgálatokról számol be a dolgozat az aromás aldehidek és anilidek enyhe körülmények között végrebajtható CH-aktiválásos oxidatív kapcsolási reakcióiról. Az igen sokoldalúan tanulmányozott reakciótípus fontos aminobenzofenon származékok egyszerű szintéziséhez vezet. Van-e gyakorlati alkalmazhatósága a méregdrága fluorfenilboránoknak a bórt trifluorid-éteráttal szemben?”

A fluorfenilboránok alkalmazása kifejezetten a mechanizmusvizsgálatok kedvéért kerültek a kísérletsorozatba. Ezen molekulák segítségével tudtunk Lewis savas bórcentrumot vinni a reakcióelegybe, annak érdekében, hogy vizsgálhassuk a katalitikus rendszer, valamint a reakciópartnerek kölcsönhatásait a Lewis savval. BF₃-OEt₂ esetében csak Lewis sav-bázis adduktot alkalmazhatunk, azonban ennek az aktivitása legtöbb esetben hasonló a perfluorfenilboránokéhoz, így, ha adott esetben a hatás megegyező, akkor természetesen gazdaságosabb BF₃-OEt₂-ot alkalmazni a szintézisek során. A triarilboránok továbbá hasznosnak bizonyultak az említett kölcsönhatások NMR mérésekkel történő vizsgálatához, melyek jelenleg is folyamatban vannak.

Kérdés: Iminobenzoxazinok és kromenokinolinok jodóniumsók segítségével kiváltott rézkatalizált szintézisének mechanisztikus vizsgálatával foglalkozik a következő fejezet. Milyen biológiailag aktív vegyületek előállítására lehetnek alkalmasak e reakciók?

Konkrét célmolekulák szintézisét nem valósítottuk meg ezeknek az átalakításoknak a vizsgálata során. A benzoxazin vázas vegyületek közül ismertek olyanok, amelyeknek korábban vizsgálták biológiai aktivitását (Gilmore, J. L.; Hay, S. S.; Caprathe, W.; Lee, C.; Emmering, R.; Michael, W. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 679-682; Selby, T. B., Birch, L. D. WO Patent 03/032731 A1, 2003, Chem. Abstr. 2003, 138:316207.). A kromenokinolin vázas vegyületek is ismertek az irodalomban, azonban biológiai alkalmazási területük szűkebb, mint a benzoxazin származékok esetében (Vu, A. T.; Campbell, A. N.; Harris, H. A.; Unwalla, R. J., Manas, E. S.; Mewshaw, R. E. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 4053-4056). Az általunk kidolgozott szintézisek előnyös tulajdonsága nem csak a két molekulacsalád moduláris előállíthatóságára vonatkozik, hanem maga a gyűrűzárási elv kínál lehetőséget változatos heterociklusos struktúrák kialakítására. Az új szerkezetek pedig új biológiai tulajdonságokat hordozhatnak magukban.

Kérdés: „A jodóniumsók szintetikus felhasználásának szép példáját láthatjuk indolszármazékok, acetanilidek és arilkarbamidok új trifluoretilezési reakcióinak ismertetésénél. Vajon a módszerek alkalmasak lehetnek-e nagyobb szénatomszámú, perfluoralkilcsoportok hasonló bevitelére is, fluoros vegyületek előállítása céljából?”

Igen, ezek a módszerek alkalmasak más fluoros láncok beépítésére is. Természetesen ennek vannak szerkezetből adódó limitáló tényezői, de ezek megismerésével jól tervezhetők az új jodónium típusú reagensek, és alkalmazásukkal változatossá tehetők az ismert szintetikus kémiai módszerek, valamint új kémiai átalakítások kidolgozására nyílik lehetőség. A dolgozatban ismertetett vegyületeken túl, már számos más fluoralkil és fluoralkenil láncot tartalmazó jódvegyület szintézisét valósítottuk meg és alkalmaztuk őket különböző reakciókban.

Ismételnem szeretném megköszönni Prof. Hercegh Pálnak az értekezéséről írt rendkívül részletes véleményét, a bírálatban megfogalmazott hasznos, és elgondolkodtató kérdéseit, a kutatócsoport eddigi munkájának ilyen mértékű elismerését, és a tudományos eredményekről írt kitüntető szavait. Végezetül nagyon szépen köszönöm az „MTA doktora” cím odaítélésének támogatását.

Budapest, 2018. július 30.

Novák Zoltán
docens