

A PHD ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**HETEROGÉN KATALIZÁTOROK ALKALMAZÁSA
PALLÁDIUMKATALIZÁLT KAPCSOLÁSI ÉS KARBONILEZÉSI
REAKCIÓKBAN**

Készítette:

Nagy Enikő

Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola

Témavezető:

Skodáné Dr. Földes Rita

egyetemi tanár

**Pannon Egyetem
Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport**



**Veszprém
2024.**

I. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A palládiumkatalizátorok a szerves kémia kiemelkedően jelentős eszközei: változatos reakciók lejátszódását segítik elő, többek között kiváló lehetőséget biztosítanak szén-szén kötések kialakítására is. A fém egyedi tulajdonágai, valamint kimagasló katalitikus aktivitása a kutatókat újabb, aktívabb és hatékonyabb katalizátorok fejlesztésére ösztönzi. Kihívást jelent a katalizátor visszaforgatásának megvalósítása, mely lehetővé teszi a drága fém többszöri felhasználását, továbbá a termékek palládiumtartalmának minimálisra csökkentése, mely a gyógyszerkémiaili alkalmazás szempontjából kritikus tényező. A heterogén katalizátorok eleget tehetnek ezen elvárásoknak.

Kutatásom legfőbb célja heterogén palládiumkatalizátorok fejlesztése és tesztelése volt. A kutatócsoport eredményei azt támasztották alá, hogy ha szilikagél hordozót ionfolyadékokkal módosítunk, az nagyban segíti a palládium részecskék stabilizálását a felületen. Ezen tapasztalatok alapján hat katalizátort készítettem, majd hatékonyságukat aminokarbonilezési reakcióban vettem össze annak érdekében, hogy megtaláljam a legígéretesebbet.

Az újrafelhasználhatóság és a minimális fémlemosódás biztosításán túl kiemelkedő hangsúlyt fektettem annak vizsgálatára is, hogy a szilárd hordozóhoz rögzített katalizátor alkalmazható-e heterociklusos vegyületek módosítására. Az imidazo[1,2-*a*]piridinek és benzo[*b*]furánok gyógyszerkémiaili jelentősége változatos biológiai hatásukból (enzimgátló, antibakteriális, vírus- vagy tumorellenes, stb.) ered, így a váz átalakításával nyert új származékok farmakológiai potenciállal rendelkeznek. Ezen alapvázak módosítását előszeretettel vizsgálják a kutatók, ám heterogén katalizátor alkalmazására a szakirodalomban nem találunk példát.

Az imidazo[1,2-*a*]piridinekkel kapcsolatos kísérleteim során a jód szubsztituenst tartalmazó gyűrű kialakítását terveztem, majd célul tűztem ki ezek átalakítását heterogén katalitikus karbonilezési reakcióban. A benzo[*b*]furánok módosítása során a kiterjesztettem vizsgálataimat további palládiumkatalizált reakciókra is, valamint szem előtt tartottam olyan csoportok beépítését, melyek segítségével további biológiailag jelentős egységeket kapcsolhatok a molekulához.

A hibrid molekulák szintézise napjainkban nagyon népszerű, hisz a különböző heterociklusok egymással, vagy akár fémorganikus vegyületekkel történő kombinálása a biológiai hatás erősödéséhez, módosulásához vezethet. Ebből kiindulva a benzo[*b*]furán váz, valamint triazolil- és ferrocenil-csoport összekapcsolásának lehetőségét is tanulmányoztam.

II. ALKALMAZOTT KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A heterogén katalizátorok készítése és alkalmazása során nagyrészt Schlenk technikát használtam az inert körülmények biztosítása érdekében. Az aminokarbonilezési reakciókat saválló autoklávban, szén-monoxid nyomás alatt hajtottam végre.

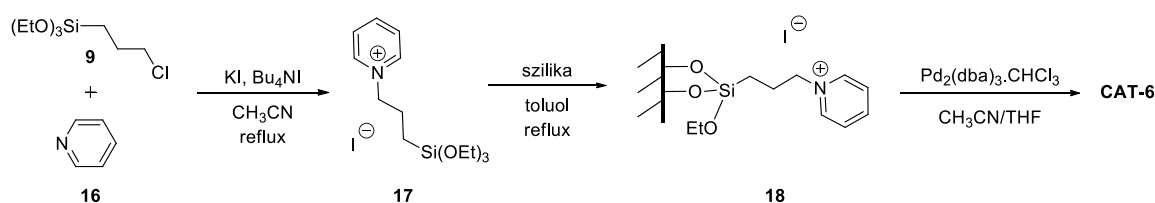
A reakciók lejátszódását vékonyréteg-kromatográfias, valamint gázkromatográfias módszerrel követtem nyomon. A reakcióelegyek feldolgozása során gyakran alkalmaztam extrakciót, a termékeket pedig oszlopkromatográfias módszerrel tisztítottam. A termékek szerkezetét ^1H - valamint ^{13}C -NMR, IR és MS módszerekkel igazoltam.

A katalizátorok és reakcióelegyek palládium tartalmát ICP-AES mérés segítségével határoztam meg. A ferrocén származékok esetében ciklikus voltametriás méréseket végeztem az elektrokémiai viselkedés feltérképezéséhez.

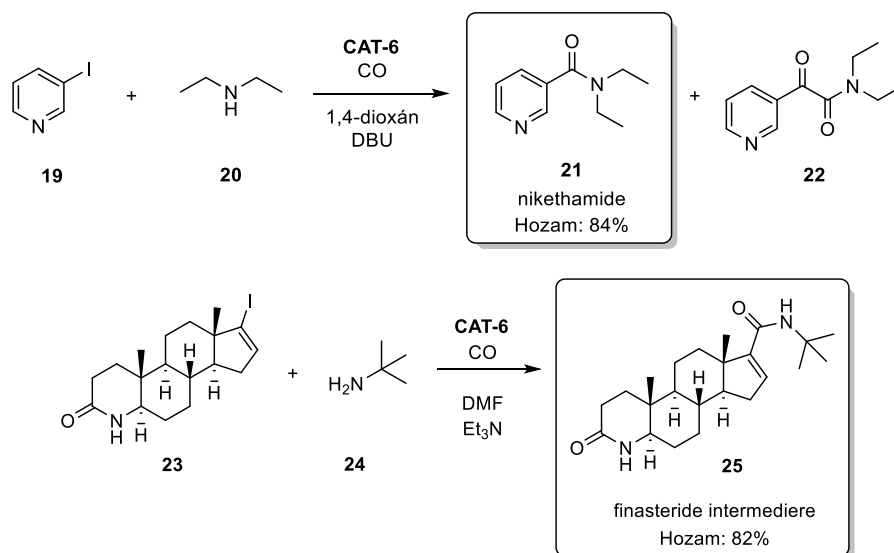
III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Három olyan heterogén palládiumkatalizátort készítettem el, melyek hordozója adszorbeált ionfolyadékkal módosított szilikagél volt, majd aktivitásukat és stabilitásukat aminokarbonilezési reakcióban hasonlítottam össze. Megállapítottam, hogy a legígéretesebb tulajdonságokkal a piridiniumionokkal módosított hordozó felhasználásával készült katalizátor rendelkezik, mely kiváló aktivitást és szelektivitást biztosított a visszaforgatás során is. Igazoltam továbbá, hogy az ionfolyadék az alkalmazott körülmények között leoldódik a felületről, ami jelentős palládiumvesztést okoz.

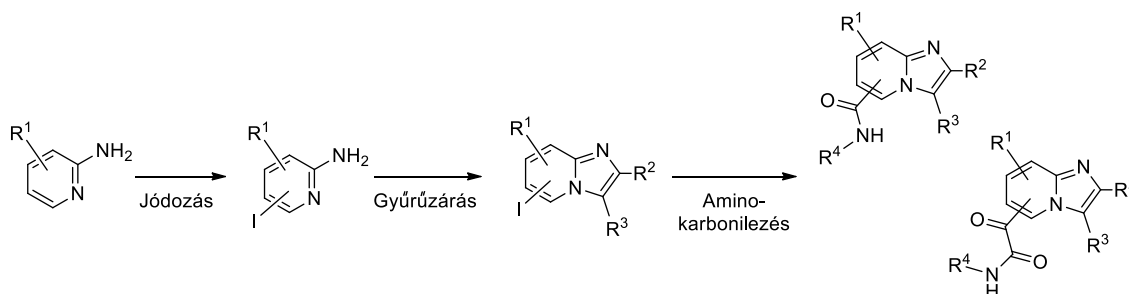
2. A heterogén katalizátor stabilitásának javítása érdekében az ionfolyadékok kovalens rögzítésével szintén három katalizátort állítottam elő. Az imidazolium-, foszfónium-, valamint piridiniumionokat tartalmazó katalizátorok közül utóbbi (**CAT-6**) felhasználásakor tapasztaltam a legkiemelkedőbb aktivitást és szelektivitást több egymást követő körben is, valamint a palládiumleemosódása is minimális volt (az első körben 0,2%, a továbbiakban 0,13% alatt).



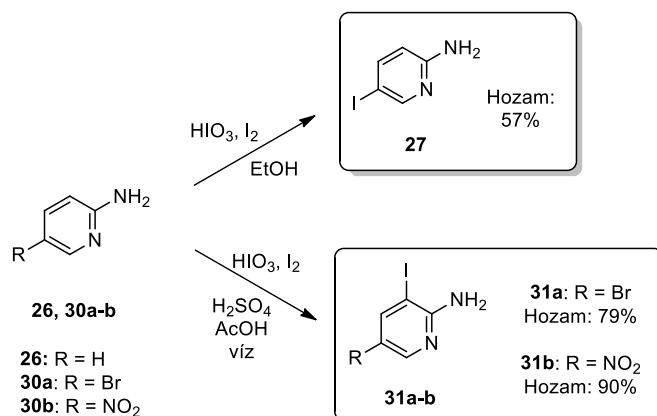
3. A **CAT-6** katalizátort sikeresen alkalmaztam két farmakológiailag jelentős molekula előállításában. A nikethamid szintézise során kiváló, 95% feletti szelektivitást értem el, a hozam pedig 84%-nak adódott. A finasteride intermedier esetében a körülmények optimalizálását követően kívánt terméket 82%-os hozammal izoláltam. Bizonyítottam továbbá, hogy a **CAT-6** katalizátor mindkét vegyület esetében legalább öt körben visszaforgatható.



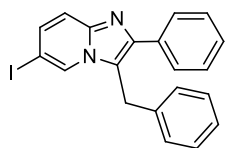
4. Különböző szerkezetű imidazo[1,2-*a*]piridin-vázás vegyületek szintézisét, illetve továbbalakítását hajtottam végre háromlépéses reakcióúton.



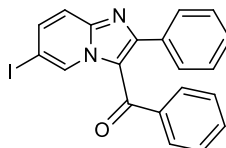
a) 2-Aminopiridin-származékok jódózásával 2-amino-5-jódpiridinhez (**27**), 2-amino-5-brom-3-jódpiridinhez (**31a**) és 2-amino-3-jód-5-nitropiridinhez jutottam (**31b**).



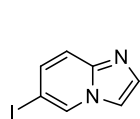
b) Az imidazo[1,2-*a*]piridin gyűrű kialakításakor megállapítottam, hogy míg a jódszubsztituens nem tartalmazó 2-aminopiridinek változatos körülmények között, könnyen gyűrűzárási reakcióba vihetők, addig a jódtartalmú analogonjaik átalakítása nehezebb. Két imidazo[1,2-*a*]piridin-származékot (**43**, **46**) gyenge (30-41%), további hármat (**48**, **49**, **50**) pedig jó hozammal (84-91%) állítottam elő.



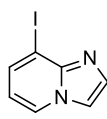
43
Hozam: 30%



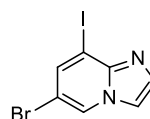
46
Hozam: 41%



48
Hozam: 91%



49
Hozam: 84%



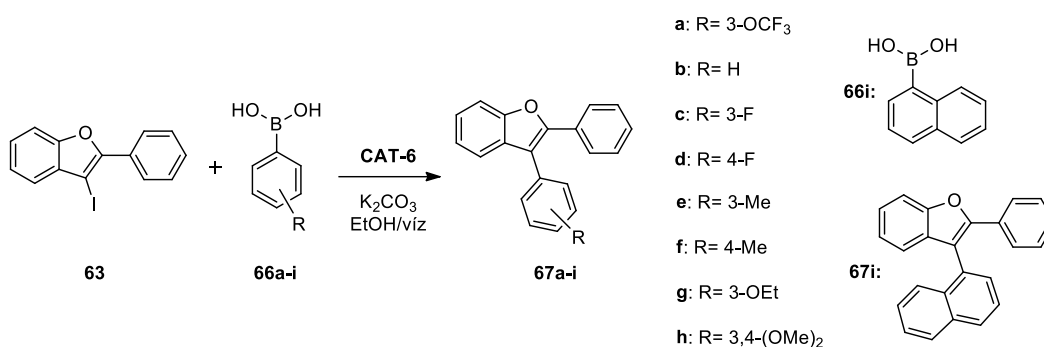
50
Hozam: 86%

c) A jódtartalmú imidazo[1,2-*a*]piridin-származékok aminokarbonilezési reakcióit a **CAT-6** heterogén katalizátor jelenlétében vizsgálva megállapítottam, hogy a dikarbonilezéshez az alacsonyabb hőmérséklet-nagyobb nyomás pár (100 °C, 30 bar), továbbá a DMF oldószer és trietil-amin bázis alkalmazása optimális, mely körülmények között a katalizátor tíz egymást követő körben teljes konverziót biztosított. Bizonyítottam, hogy a hőmérséklet növelése és a nyomás csökkentése, valamint az oldószer és a bázis cseréje toluolra és DBU-ra, az amidképződés irányába tolja el a szelektivitást. Kivételt képeztek a vártak megfelelően az aromás amin reagenst tartalmazó reakciók, ahol a termék minden esetben a monokarbonilezett származék volt. A 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridinek aminokarbonilezése során a ketoamid-típusú termék kialakítása a körülmények változtatásával még alifás aminok esetén sem volt megvalósítható. Összesen 17 aminokarbonilezett származékot – 12 amidot és 5 ketoamidot – állítottam elő jó hozammal (64-91%).

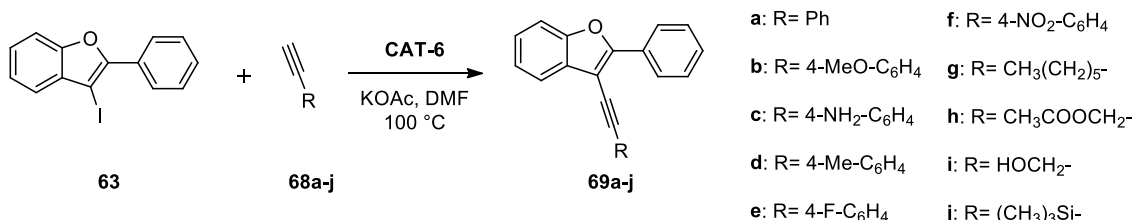
5. A heterogén katalizátort (**CAT-6**) sikeresen alkalmaztam 2-fenil-3-jódbenzo[*b*]furán átalakítására is, egyszerűbb szerkezetű aminok, acetilének és boronsavak jelenlétében, azaz bizonyítottam, hogy a katalizátor nemcsak aminokarbonilezésben, de Suzuki- és Sonogashira-kapcsolás során is kiválóan alkalmazható.

a) A jódbenzo[*b*]furán-származék és propargil-amin aminokarbonilezési reakciójában kiváló átalakulást és hozamot értem el tíz egymást követő körben.

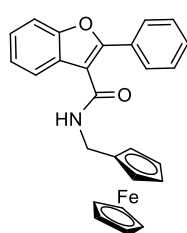
b) Suzuki-reakcióban optimális körülményként az etanol/víz oldószerkeletet és kálium-karbonát bázist azonosítottam, így a fémlemosódás minimalizálásának (0,1-0,9%) biztosítása mellett a visszaforgatásra is kiváló lehetőség adódott. A módszert kilenc különböző arilbenzo[*b*]furán-származék kialakításában alkalmaztam, a hozam 80-95% közötti volt.



c) Sonogashira-reakcióban a legtöbb esetben kálium-acetát bázist és 100 °C hőmérsékletet alkalmazva értem el a legjobb eredményeket. Összevetve a réz-jodid kokatalizátor jelenlétében és távollétében végrehajtott kísérleteket megállapítottam, hogy kokatalizátor hiányában hosszabb reakcióidőre van szükség a teljes átalakulás eléréséhez, azonban ezen körülmény előnyösebb **CAT-6** stabilitása, visszaforgatása, sőt a palládiumlemosódás szempontjából is (1-2%). Sonogashira-reakcióban tíz alkinilbenzo[*b*]furán-származékot állítottam elő 50-92% közötti hozammal.

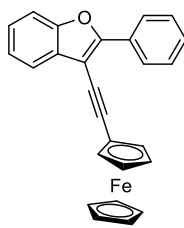


6. Igazoltam, hogy a **CAT-6** katalizátor felhasználható hibrid molekulák előállítására is. Három vegyület esetén (**75**, **77**, **81**) sikeresen kombináltam a benzo[*b*]furánvázat és a ferrocenilcsoportot. Palládium-, majd réz-katalizált reakciókat alkalmazva egy benzo[*b*]furán-triazol (**83b**) és két benzo[*b*]furán-triazol-ferrocén (**83a**, **84**) hibridet is kialakítottam. Egyes hibridek humán emlőrákos sejtvonalakra (MCF7, MDA-MB-231) gyakorolt hatását vizsgálva megállapítottam, hogy a ferrocenilcsoporton kívül az amid- és triazolilcsoportok is jelentősen hozzájárulnak a biológiai hatáshoz.



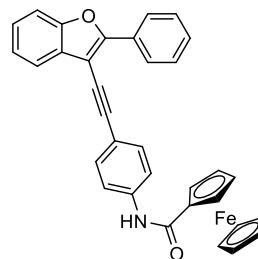
75

Hozam: 61%



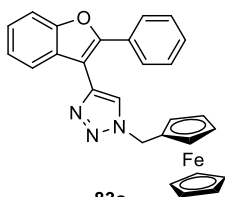
77

Hozam: 83%



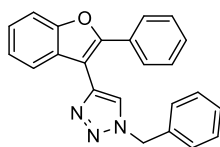
81

Hozam: 98%



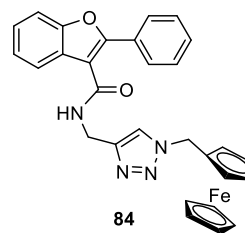
83a

Hozam: 74%



83b

Hozam: 78%



84

Hozam: 80-83%

IV. A KUTATÁS JELENTŐSÉGE

Kutatómunkám eredményei hozzájárulnak a heterogén palládium katalizátorok tulajdonágainak, alkalmazhatóságának feltérképezéséhez. A hordozó kialakításánál alkalmazott módszerek közül az ionfolyadék kovalens kötással való rögzítése eredményezte a nagyobb stabilitású katalizátort. A különféle fázisok összehasonlítása azt is egyértelművé tette, hogy piridiniumionokat tartalmazó ionfolyadék felhasználásával kialakított katalizátor segítségével érhető el a maximális átalakulás és szelektivitás, úgy, hogy a visszaforgatás és a minimális fémlemosódás is biztosítható legyen. Legjobb tudásom szerint elsőként alkalmaztam heterogén palládium katalizátort imidazo[1,2-*a*]piridin-, valamint benzo[*b*]furán-származékok átalakítására, mely során mind aminokarbonilezés, mind Suzuki- és Sonogashira-kapcsolás esetén kiváló eredményeket értem el. Igazoltam, hogy a katalizátor felhasználható hibrid molekulák előállítására is. Összesen 17 amidot, 7 ketoamidot, 9 aril- és 10-alkinilbenzo[*b*]furán-származékot, valamint 6 hibrid molekulát állítottam elő.

V. A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPEZŐ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

Publikációk

Béla Urbán, **Enikő Nagy**, Petra Nagy, Máté Papp, Rita Skoda-Földes: Double carbonylation of iodoarenes in the presence of a pyridinium SILP-Pd catalyst, *J. Organomet. Chem.* **2020**, *918*, 121287.

IF: 2.37 (2020)

Bernadett Adamcsik, **Enikő Nagy**, Béla Urbán, Péter Szabó, Péter Pekker, Rita Skoda-Földes: Palladium nanoparticles on a pyridinium supported ionic liquid phase: a recyclable and low-leaching palladium catalyst for aminocarbonylation reactions, *RSC Adv.* **2020**, *10*(40), 23988-23998.

IF: 3.36 (2020)

Enikő Nagy, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Máté Fonyó, Rita Skoda-Földes: Synthesis of 3-Aryl- and 3-Alkynylbenzofurans in the Presence of a Supported Palladium Catalyst, *Synthesis*, **2023**, *55*(01), 131-140.

IF: 2.6 (2022)

Enikő Nagy, Márk Váradi, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Krisztina Kovács, Kitti Andreidesz, Ágnes Gömory, Nikolay Tumanov, Johan Wouters, Rita Skoda-Földes: Synthesis of Novel Ferrocene-Benzofuran Hybrids via Palladium- and Copper-Catalyzed Reactions, *Inorganics*, **2022**, *10*(11), 205.

IF: 2.9 (2022)

Enikő Nagy, Attila Máriás, Margit Kovács, Rita Skoda-Földes: Aminocarbonylation of iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives in the presence of a heterogeneous palladium catalyst (*összeállítás alatt*)

Poszterek

Enikő Nagy, Bernadett Adamcsik, Máté Papp, Béla Urbán, Rita Skoda-Földes: Aminocarbonylation in the presence of supported palladium catalyst, 6th International Conference on New Trends in Chemistry, Kyrenia (Ciprus), online, 2020. április 16-18.

Enikő Nagy, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Rita Skoda-Földes: Synthesis of different benzofuran derivatives in the presence of a supported palladium catalyst, ECHC - XXIX European Colloquium on HETEROCYCLIC CHEMISTRY, online, 2021. április 26-28.

Enikő Nagy, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Rita Skoda-Földes: Synthesis of different benzofuran derivatives in the presence of a supported palladium catalyst, International Symposium on Synthesis and Catalysis, Évora (Portugália), 2021. augusztus 31. – szeptember 03.

Enikő Nagy, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Rita Skoda-Földes: Synthesis of different benzofuran derivatives in the presence of a supported palladium catalyst, XXXVIII Biennial Meeting - Spanish Royal Society of Chemistry (RSEQ), Granada (Spanyolország), 2022. június 27-30.

A disszertáció témájához nem kapcsolódó további közlemények

Nagy Enikő, Maksó Lilla, Ispán Dávid, Hancsók Jenő, Skodáné Földes Rita: Több mint egyszerű oldószer – ionfolyadékok alkalmazása katalitikus reakciókban, *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2021**, 127, 103-109.