

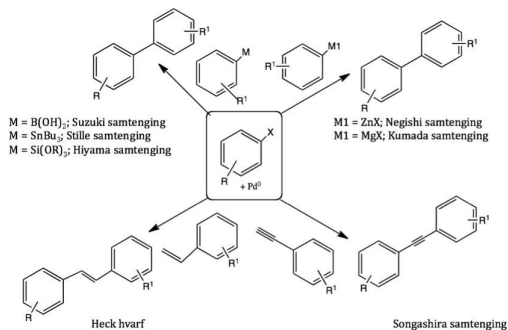
Nóbelsverðlaunin í efnafræði 2010: Notkun palladín kompleksa sem hvata til að tengja saman lífrænar sameindir

Ingvar Helgi Árnason

Raunvísindastofnun Háskólans, Háskóla Íslands

Palladín flokkast með góðmálum á borð við gull, silfur og platínu. Líkt og þeir hefur palladín verið notað í skartgripi (eitt afbrigði af hvítgulli er gull blandað palladíni). Þýðingarmeira er þó að palladín er mjög mikilvægur málmur til margvíslegra hagnýtra nota. Flestar bifreiðir eru í dag búnar svokölluðum hvarfakúti til að umbreyta skaðlegum efnum (nitroxíði, kolmónoxíði og kolvetnum) í útblæstrinum í skaðlausari efni (nitur, koldíoxíð og vatn). Palladín er meðal þeirra málma sem notaðir eru í hvarfakúta. Það hefur verið þekkt allt frá 1866 að palladín málmur getur bundið allt að 935-falt eigið rúmmál af vetnisgasi og er þéttleiki vetnis í málminum þá farinn að nálgaast þéttleika í fljótandi vetni [1]. Af þeim sökum hefur palladín ásamt öðrum málum og melmum verið rannsakaður sem mögulegur burðarfasi til að geyma vetni sem orkubera.

Sú ákvörðun Konunglegu sænsku vísindaakademíunnar að veita Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi og Akira Suzuki Nóbelsverðlaunin í efnafræði 2010 byggir þó á enn fjölbreyttari notkun palladíns sem efnahvata. Málmlífrænar komplexar, einkum komplexar hliðarmálma fóru að ryðja sér rúms sem fjölhæfir hvatar við ýmis efnahvörf upp úr miðri tuttugustu öldinni. Á sjötta áratugnum gerði Karl Ziegler þá merku uppgötvun að hægt er að nota hliðarmálmkomplexa ásamt ál-alkýlsamböndum til að hvata fjölliðun etens við miklu mildari aðstæður en áður hafði þekkt. Ári síðar tókst Natta að fjölliða própén á samræðaðan (*e. isotactic*) hátt. Áratug síðar (1963) fengu þeir Ziegler og Natta Nóbelsverðlaunin í efnafræði fyrir framlag þeirra til málmhvataðrar fjölliðunar á alkenum (Ziegler/Natta hvötun). Fyrstu hagnýtu not palladín kompleksa við hvötun fólust í framleiðslu á asetaldhýði úr eten með palladín(II) hvata, svokallað Wacker ferli (Wacker Chemie 1959-60). Vitneskja



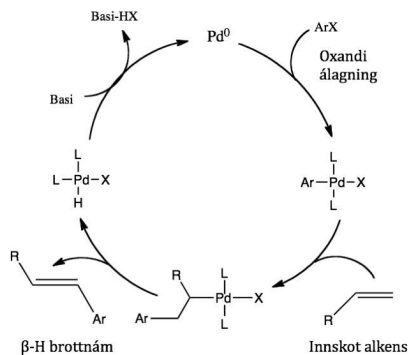
Skema 1. Yfirlit yfir helstu samtengingar með aðstoð palladín hvata. Pd⁰ er hér notað til einföldunar fyrir komplex, þar sem palladín hefur formlega oxunartölu 0.

um þetta framleiðsluferli á iðnaðarskala hefur eflaust haft áhrif á marga til að prófa nýjar leiðir, þar á meðal Richard F. Heck, sem á þeim tíma starfaði sem iðnaðarefnafræðingur hjá Hercules Corporation.

Seint á sjöunda áratugnum þróaði hann tengihvörf arylkvikasilfurssambanda í viðurvist Pd(II) kompleksa. Þessi vinna leiddi til birtingar sjö greina í samhangandi röð í JACS, sem Heck var einn höfundur að [2]. Árið 1972 birti Heck verklýsingu á samtengingu¹ jöðbensens við stýren, sem í dag er þekkt sem Heck–hvarf [3]. Tsutomu Mizoroki hafði skömmu áður birt svipaðar niðurstöður [4,5], án þess að Heck hefði vitneskju um. Mizoroki fylgdi niðurstöðum sínum þó ekki eftir og dó úr krabbameini fyrir aldur fram. Á næstu tveimur áratugum var fjöldi svipaðra samtenginga þróaður, þar sem Pd(0) málmkomplexar eru notaðir sem hvatar til að mynda ný tengi milli kolefnisatóma. Helstu hvörfin eru tekin saman í skema 1[6].

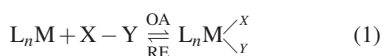
Við skulum í framhaldinu skoða nánar þær samtengingar, sem kenndar eru við nóbelsverðlaunahafana þrjá. Áður en við gerum það þurfum við þó að skoða nánar þau lykilhvörf sem hvatavirknin byggir á. Málmlífrænar komplexar geta tekið þátt í margvíslegum hvörfum svo sem skiptihvörfum, oxun, afoxun, álgningu, brotnámi og umröðun. Hvörf sem við þurfum hér að skoða sérstaklega eru oxandi álgning og afoxandi brotnám, en þau eru ávallt samtengd (jafna 1). Oxandi álgning (*e. Oxidative Addition, OA*) felst í því að hækkan á girðitölu málsins verður samhliða hækkan á formlegri oxunartölu hans. Ef hvarfið gerist í hina áttina (jafna 1 lesin frá hægri til vinstri), þá er um afoxandi brotnám (*e. Reductive Elimination, RE*)

¹ Í þessari umfjöllun verða notuð íslensku heitin *tengi-hvarf* fyrir enska heitið *coupling reaction* og *samtenging* fyrir enska heitið *coupling*.



Skema 2. Hvarfgangur á almennu formi fyrir Heck-hvarf.

að ræða. L_n er n fjöldi tengla (e . Ligands) sem ekki taka þátt í hvarfinu. Önnur hvörf sem koma við sögu í ferlunum að neðan munu vonandi skýra sig sjálf.



Heck-hvarf

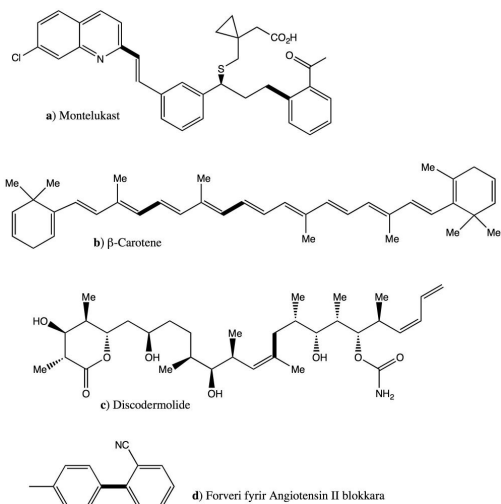
Í dæmigerðu Heck-hvarfi eru aryl-, alkenyl- og bensyl-X efni ($X =$ halíð, OTf, OTs, COCl, SO₂Cl o.fl.) hvörfuð við alken í viðurvist palladín hvata og út úr hvarfinu kemur sem myndefni alken setið af hópnum sem áður tengdist X. Hvarfgangur er almennt talinn vera eins og sýnt er á skema 2 fyrir aryl-X hvarf-efni.

Í fyrsta skrefi verður oxandi álagning aryl-X á palladín(0) kompleks, sem til einföldunar er táknaður sem Pd⁰. Í næsta skrefi verður innskot alkens í Ar-Pd tengið, sem svo er fylgt eftir með brottnámi β-prótónu. Við það losnar alkenið aftur frá málminum, en er nú setið með Ar hópnum og prótónan tengist málminum. H og X eru síðan klofin frá með basa en við það endurnýjast hvatinn og getur tekið þátt í hvarfinu á nýjan leik.

Sem dæmi um hagnýtingu Heck-hvarfs við efna-smíðar má nefna asma- og ofnæmislyfið montelukast (lyfjaheiti Singulair). Bygging þess er sýnd á skema 3, þau tengi sem hafa orðið til með Heck-hvarfi eru auðkennd með feitletrun. Annað dæmi er smíði á krabbameinslyfinu taxol.

Negishi-samtenging

Í rannsóknarhópi Ei-ichi Negishi voru könnuð grundvallaratriði sem varða samtengingu á margvíslegum málmlífrænum afleiðum málma á borð við ál, magnesín, sink og sirkon við arylhalíð með Pd eða Ni hvata [7]. Þegar talað er um Negishi-samtengingu

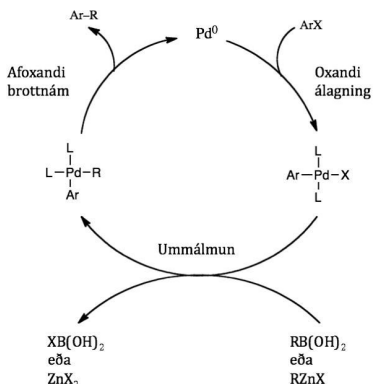


Skema 3. Dæmi um mikilvæg efni smíðuð með Pd-hvötuðum tengihvörfum. C?C tengi sem myndast hafa við samtengingar eru feitletruð.

í dag, þá er átt við víxlaða samtengingu (e . cross coupling) lífrænna sink sambanda við lífræn halíð með aðstoð palladín (eða nikkell) hvata.

Eins og fram kemur á skema 1 er Kumada-samtenging nákyld Negishi-samtengingu, nema Kumada-samtenging notar lífræn magnesín sambönd. Hvað varðar praktísk atriði við efna-smíðar, þá er Negishi-samtenging fjölhæfari, þar sem lífrænu sink samböndin eru stöðugri miðað við hliðstæð magnesín sambönd. Þetta lýsir sér m.a. í því að hvarfefnin geta borið margvíslega virka hópa, sem taka ekki þátt í Negishi-samtengingu, en myndu taka þátt í hliðarhvörfum ef Kumada samtenging væri reynd. Til viðbótar því að tengja saman tvö sp^2 svigrúmablönduð C atóm, þá gefur Negishi-samtenging einnig möguleika á að mynda $C(sp^3)-C(sp^2)$ og $C(sp^3)-C(sp^3)$ tengi.

Sem dæmi um afurðir Negishi og féлага má nefna β-caroten (skema 3) sem þeir smíðuðu í þremur skrefum, tvö þeirra byggðust á Negishi-samtengingu. Annað dæmi, sem einnig er sýnt á skema 3, er smíði á handverfuhreinu discodermolide, efni sem einangrað hefur verið úr *Discodermia dissolute*, svampi sem finnst í Karabíska hafinu, en discodermolide er talið geta hamlað vaxtarhraða krabbameinsfrumna. Discodermolide hefur verið smíðað á grammskala með því að nota Negishi-samtengingu sem lykilskef.



Skema 4. Hvarfgangur á almennu formi fyrir Negishi- og Suzuki-samtengingar.

Suzuki-samtenging

Suzuki-samtenging er líklega mikilvægasta aðferðin í dag til að smíða alls kyns biaryl efni. Hvarfgangur fyrir Negishi- og Suzuki-samtengingar er í meginatriðum eins og við skulum líta á hann áður en lengra er haldið (skema 4).

Hvarfið hefst, líkt og Heck-hvarf, með oxandi álagningu arylhalíðs á Pd hvatann. Næsta skref felst í ummálmun (*e.* Transmetalation) þannig að skipti verða á halíðinu X, sem tengist Pd hvatans og lífræna hópnum R í $RZnX$ ef um Negishi samtengingu er að ræða eða $RB(OH)_2$ ef um Suzuki-samtengingu er að ræða. Í næsta skrefi verður afoxandi brotttnám (jafna 1 frá hægru til vinstri). Að því loknu hafa Ar og R hóparnir tengst saman og hvatinn endurnýjast, þannig að hvarfið getur hafist á nýjan leik.

Það hefur ýmsa kosti að nota lífrænar bórsýrur (eða bórsýru estera) til að yfirfæra R hóp yfir á Pd hvatann (aðrir möguleikar eru sýndir á skema 1). Lífrænar bórsýrur eru aðgengilegar með Grignard-hvörfum eða lífrænum litín samböndum, þær eru stöðugar gagnvart lofti og raka, eru ónæmar gagnvart mörgum virkum hópum og eru lítt eitradar. Þar sem biaryl einingar eru algengar í byggingu náttúru efna, lyfjafna, efna til notkunar í landbúnaði og efna í raf-eindaiðnaði, þarf ekki að koma á óvart að Suzuki-samtengingar eru ekki aðeins mikið notaðar í akademískum rannsóknum heldur einnig í iðnaðarferlum. Eitt dæmi er sýnt á skema 3.

Um verðlaunahafana

Richard F. Heck (Sjá mynd 1) fæddist 1931 í Springfield, Massachusetts. Hann útskrifaðist með BS gráðu í efnafræði 1952 frá Kaliforníuháskólanum í Los Angeles (UCLA) og MS gráðu í efnafræði frá



Richard F. Heck

Ei-ichi Negishi

Akira Suzuki

Mynd 1. Nóbelsverðlaunahafar í efnafræði 2010

sama skóla 1954. Hann var svo styrkþegi við ETH í Zürich í eitt ár og er skráður kennari í efnafræði við UCLA 1955-57 en lýkur ekki doktorsprófi. Áður hefur verið minnst á starfsferil hans í efnafræðinum hjá Hercules, en þar starfaði hann 1957-71. Heck var frumkvöðull í þróun áður óþekktra leiða til að mynda ný C-C tengi. Hann var ráðinn prófessor við háskólann í Delaware 1971 og gengdi því starfi til 1989 þegar hann lét af störfum og hefur verið prófessor emeritus við háskólann í Delaware síðan. Ástæða þess hve snemma hann fór á eftirlaun var sú að honum var neitað um áframhaldandi styrki til að stunda rannsóknir, nokkuð sem Heck tók óstínt upp. Haft hefur verið eftir honum "I'm not doing any chemistry anymore, but I think I've done my share" [9]. Því virðist Nóbelsnefndin hafa verið sammála.

Ei-ichi Negishi fæddist 1935 í Changchun í Kína, sem á þeim tíma var undir yfirráðum Japana. Negishi lagði stund á lífræna efnafræði í háskólanámi sínu og útskrifaðist með BS próf frá háskólanum í Tokyo 1958 og lauk doktorsprófi frá háskólanum í Pennsylvaníu 1963. Hann starfaði hjá Teijin efnasamsteypunni í Japan í nokkur ár fyrir og eftir doktorsnámið og er sagður hafa unnið þar tvöfalda vinnuskyldu sína. Árið 1966 vendir hann kvæði sínu í kross og fer fyrst sem styrkþegi í tvö ár til Purdue háskóla til að rannsaka lífræn bórsambönd og er síðan ráðinn sem aðstoðarmaður Herbert C. Brown við Purdue 1968-72. Brown var á þessum tíma að þróa nýstárlegar efnasmíðar með bórönnum, svokallaða bórvetnun (*e.* hydroboration) og fékk Nóbelsverðlaun í efnafræði 1979 fyrir framlag sitt til lífrænna efnasmíða (ásamt Georg Wittig). Negishi flutti sig um set til Syracuse Háskóla og var þar 1972-79 en var þá ráðinn prófessor í lífrænni efnafræði við Purdue og gegndi þeirri stöðu 1979-99. Frá 1999 hefur hann gegnt stöðu "Herbert C. Brown Distinguished Professor of Chemistry" við Purdue Háskóla. Negishi rannsakaði á ferli sínum hvernig margs konar málmlífræn efni taka þátt í tengihvörfum og 1977 lýsti hann hvarfinu, sem í dag er þekkt sem Negishi-samtenging [10].

Akira Suzuki er fæddur 1930 á Hokkaido í Japan. Hann hefur lengstum haldið tryggð við heimaslóðir

sínar. Suzuki stundaði nám í efnafræði við Hokkaido háskóla í Sapporo, tók BS próf 1954 og doktorspróf 1959. Hann hóf akademiskan feril sinn eftir doktorsprófið í Hokkaido og var skipaður prófessor í hagnýtri efnafræði í Hokkaido 1973 og gegndi þeirri stöðu til 1994. Inn á milli dvaldist Suzuki í tvö ár sem nýdoktor við Purdue (1963-65). Hann var prófessor við Okayama háskóla 1994-1996 og síðan við Kurashiki háskóla 1995-2002. Hann er nú prófessor emeritus við Hokkaido háskóla í Sapporo. Merkasta framlag Suzukis er að nota lífrænar afleiður af bórsýru ásamt palladíni hvata til að tengja saman tvær aryl einingar og smíða þannig fjölbreytt biaryl efni, hvarf sem hefur hlotið heitið Suzuki samtenging.

Saman fá þessir þrír vísindamenn Nóbelsverðlaunin í efnafræði 2010 – með orðum Konunglegu sænsku akademíunnar á ensku – “for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis”.

Niðurlag:

Við þessa samantekt hefur höfundur stuðst við nýlega “Highlights“ grein í *Angew. Chem.* [6]. Varðandi ítarlegri upplýsingar er lesandanum bent á yfirlitsgrein um C–C samtengingar [8]. Höfundur þakkar Guðmundi G. Haraldssyni prófessor fyrir yfirllestur handrits og góðar ábendingar.

Heimildir

- [1] Greenwood, N. N. and A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*, Second Edition, Elsevier Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997, p. 1150.
- [2] Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5518; 5526; 5531; 5535; 5538; 5542; 5546.
- [3] Heck, R. F. and J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* (1972) 2320.
- [4] Mizoroki, T., K. Mori and A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44** (1971) 581.
- [5] Mizoroki, T., K. Mori and A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 1505.
- [6] Wu, X.-F., P. Anbarasan, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (2010) 9047.
- [7] Negishi, E., Q. Hu, Z. Huang, M. Qian and G. Wang, *Aldrichchimica Acta* **38** (2005) 71.
- [8] Nicolaou, K. C., P. G. Bulger and D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 4442.
- [9] NNDB
<http://www.nndb.com/people/943/000254181/>
- [10] Negishi, E., A. O. King and N. Okukado, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 1821.