



KUNGL.
VETENSKAPS-
AKADEMIEN

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES



ქიმიაში 2010 წლის ნობელის პრემიის სამეცნიერო მიმოხილვა

პალადიუმ კატალიზური ჯვარადინი შეულღების რეაქცია ორგანულ სინთეზში

თარგმანი: კროფ. ელიზბარ ელიზბარაშვილი

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES has as its aim to promote the sciences and strengthen their influence in society.

BOX 50005 (LILLA FRESCATIVÄGEN 4 A), SE-104 05 STOCKHOLM, SWEDEN
TEL +46 8 673 95 00, FAX +46 8 15 56 70, INFO@KVA.SE * HTTP://KVA.SE

Nobel Prize® and the Nobel Prize® medal design mark
are registered trademarks of the Nobel Foundation



პალადიუმ კატალიზური ჯვარედინი შეუღლების რეაქცია ორგანულ სინთეზში

მიმდინარე წელს ნობელის პრემია განაწილდა სამ მეცნიერს შორის. ეს მეცნიერები არიან პროფესორი **რიჩარდ ფ. ჰეკი** დელავერის უნივერსიტეტიდან, ნევარკი, დელავერი, აშშ; პროფესორი **ეი-იჩი ნეგიში** პერდიუს უნივერსიტეტიდან, ვესტ ლაფაიეტი, ინდიანა, აშშ და პროფესორი (ემერიტუსი) **აკირა სუზუკი** ჰოკაიდოს უნივერსიტეტიდან, საპორო, იაპონია. მათ შვედეთის მეცნიერებათა სამეფო აკადემიამ ნობელის პრემია მიანიჭა „პალადიუმ კატალიზური ჯვარედინი შეუღლების რეაქციისათვის ორგანულ სინთეზში“. სამი ორგანიკოს ქიმიკოსის აღმოჩენამ უდიდესი როლი ითამაშა აკადემიურ კვლევებში, ახალი მედიკამენტებისა და მასალების შემუშავებაში და გამოიყენება მრავალ საწარმოო პროცესებში სხვადასხვა ფარმაცევტული მასალებისა და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზში.

შესავალი

მიმდინარე წელს ნობელის პრემია ეძღვნება პალადიუმით კატალიზირებულ ნახშირბად-ნახშირბად ბმის წარმოქმნის ე.წ. ჯვარედინი შეუღლების რეაქციის მეთოდის შემუშავებას. ნახშირბად-ნახშირბად ბმის ფორმირებას ორგანულ სინთეზში ერთ-ერთი ცენტრალური მნიშვნელობა უკავია და აუცილებელი წინაპირობაა დედამიწაზე ყველანაირი სიცოცხლის არსებობაში. თეორიულად, შესაძლებელია ნახშირბად ატომების ერთ ჩონჩხად გაერთიანება და რთული, ე.წ. სიცოცხლის მოლეკულების მიღება. ნახშირბად-ნახშირბად ბმის წარმოქმნის მნიშვნელობა ნობელის პრემიების სახით მრავალჯერ იქნა აღნიშნული: გრინიარის რეაქცია (1912), დისალდერის რეაქცია (1950), ფიტციგის რეაქცია (1979), ოლეფინების მეტათეზისი ი. ჩაუვინის, რ.ჰ. გრუბის და რ.რ. შროკოს მიხედვით (2005).

გარდამავალი მეტალები სინთეზურ ორგანულ ქიმიაში

მეოცე საუკუნის მეორე ნახევრის განმავლობაში, გარდამავალმა მეტალებმა დაიწყეს მნიშვნელოვანი როლის თამაში ორგანულ სინთეზში, რამაც მიგვიყვანა საკმაოდ დიდი რაოდენობის გარდამავალი მეტალებით კატალიზირებულ ორგანული ნაერთების მიღების რეაქციებამდე. გარდამავალ მეტალებს გააჩნიათ მრავალი ორგანული ნაერთის აქტივირების უნიკალური თვისება და ეს აქტივაცია საშუალებას იძლევა კატალიზირება გაუწიოს ახალი ბმების წარმოქმნას. ერთი მეტალი, რომელიც ადრევე იქნა გამოყენებული კატალიზურ ორგანულ გარდაქმნებში, იყო პალადიუმი. ერთ-ერთი მომენტი, რამაც სტიმული მისცა ორგანულ ქიმიაში პალადიუმის გამოყენების კვლევებს, იყო ეთილენის პალადიუმის კატალიზატორზე ჰაერთით დაჟანგვის რეაქცია აცეტალდეჰიდში, რომელიც შემდგომ წარმოებაშიც დაინერგა ვაკერის პროცესის სახით¹. პალადიუმით კატალიზირებულმა კარბონილირების რეაქციის შემდგომმა კვლევებმა მიგვიყვანა

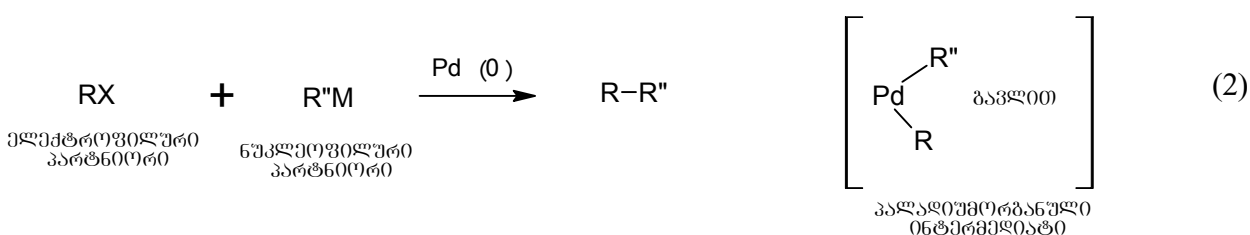
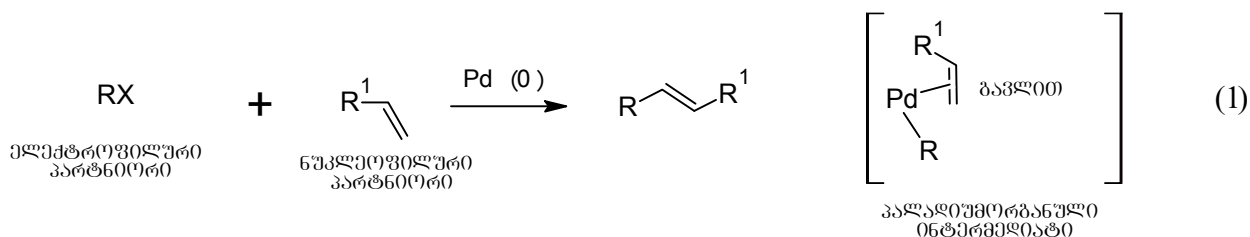
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES has as its aim to promote the sciences and strengthen their influence in society.



C-C ბმის წარმოქმნის ახალ რეაქციებამდე. ზოგადად, გარდამავალმა მეტალებმა, მათ შორის პალადიუმაც, შეიძინეს უდიდესი მნიშვნელობა C-C ბმის სინთეზში. 2005 წელს ნობელის პრემია მიენიჭა ნახშირბად-ნახშირბად ორმაგი ბმის ფორმირების მეტალით კატალიზირებულ მეთოდს. მიმდინარე წელს ქიმიაში ნობელის პრემია დაისაკუთრა ნახშირბად-ნახშირბად ერთმაგი ბმის პალადიუმით კატალიზირებულმა ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებმა.

პალადიუმით კატალიზირებული ნახშირბად-ნახშირბად ბმის ფორმირება ჯვარედინი შეუღლებით

პალადიუმით კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლებების პრინციპი მდგომარეობს იმაში, რომ ორი მოლეკულა უკავშირდება პალადიუმის ატომს მეტალ-ნახშირბად ბმების წარმოქმნით. შედეგად პალადიუმთან დაკავშირებული ნახშირბად ატომები აღმოჩნდებიან ერთმანეთთან ძალიან ახლოს. შემდეგ სტატიაზე ისინი შეუღლდებიან და წარმოადგინან ახალ ნახშირბად-ნახშირბადოვან ბმას. აღნიშნული პრინციპით მიმდინარე ორგანული სინთეზისათვის საინტერესო ორი მეთოდი არსებობს. ორივე მათგანი მოცემულია 1 და 2 განტოლების სახით:



ორივე რეაქცია კატალიზირდება ნულოვანი ვალენტობის პალადიუმით და ორივე რეაქციაში გამოიყენება ჰალოგენორგანული (RX) ან ანალოგიური ნაერთი, როგორც ელექტროფილური შეუღლების პარტნიორი. ხოლო ნუკლეოფილური შეუღლების პარტნიორი განსხვავებულია ორივე რეაქციაში. პირველი ტიპის რეაქციაში იგი წარმოადგენს ოლეფინს (განტ. 1.), ხოლო მეორე ტიპის რეაქციაში კი მეტალორგანულ ნაერთს R''M (განტ. 2.). აქედან გამომდინარე, პალადიუმ კატალიზირებადი ჯვარედინი შეუღლების რეაქციები ავსებენ ერთმანეთს ნუკლეოფილური შეუღლების პარტნიორების თვალსაზრისით. ძირითადი მსგავსება ორივე ტიპის ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებში არის ის, რომ რეაგენტები წარმოქმნიან პალადიუმთან ნაერთს

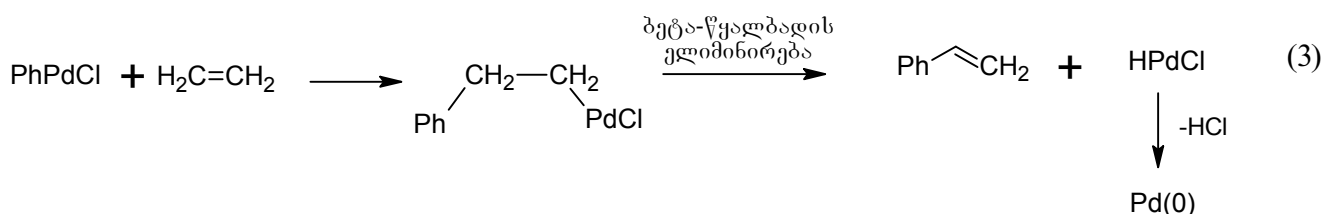
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES has as its aim to promote the sciences and strengthen their influence in society.



(ანსამბლს). უფრო მეტიც, ორივე რეაქცია იწყება პალადიუმ ორგანული კომპლექსის $RPdX$ წარმოქმნით, რომელიც მიიღება ჰალოგენ ორგანული ნაერთის $Pd(0)$ -თან ურთიერთქმედებით. მიღებული პალადიუმის ჰალოგენორგანული კომპლექსი შემდგომ სტადიაზე ურთიერთქმედებს ნულკეოფილურ პარტნიორთან (დეტალური მექანიზმი მოცემულია ქვემოთ). რეაქცია საკმაოდ რბილია, ვინაიდან იგი მოიცავს ნაკლებრეაქციისუნარიანი ჰალოგენორგანული ნაერთების (ან ანალოგების), ოლეფინებისა და მეტალორგანული ნაერთების, რომელშიც მეტალს ძირითადად წარმოადგენს თუთია, ბორი და კალა, გამოყენებას.

ჰეკის პიონერული შრომა ოლეფინების ჯვარედინ შეუღლებაზე

1968 წელს ჰეკმა გამოაქვეყნა შრომების სერია², რომელშიც აღწერა *in situ* გენერირებული მეთილ- და ფენილპალადიუმის ჰალოგენიდების ($RPdX$; $R = Me, Ph$; $X =$ ჰალოგენი) ურთიერთქმედება ოლეფინებთან ოთახის ტემპერატურაზე. ფენილპალადიუმ ქლოდირის დამატება ($PhPdCl$) ეთილენზე მიმდინარეობდა პალადიუმის ელიმინირებით და მიიღებოდა სტიროლი. (განტ. 3.)

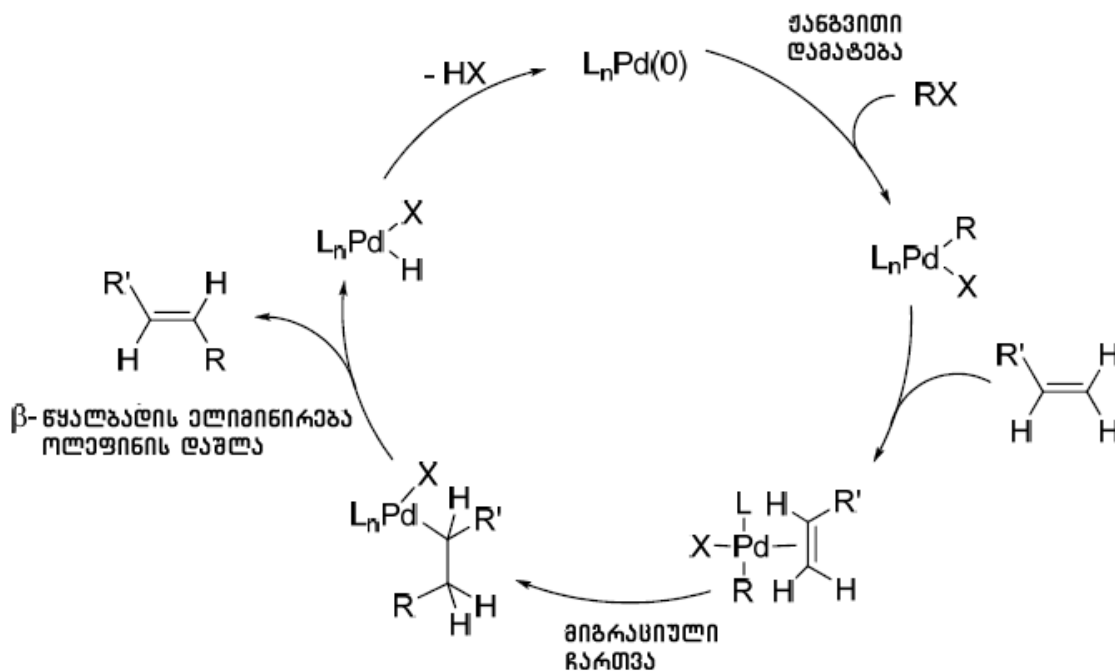
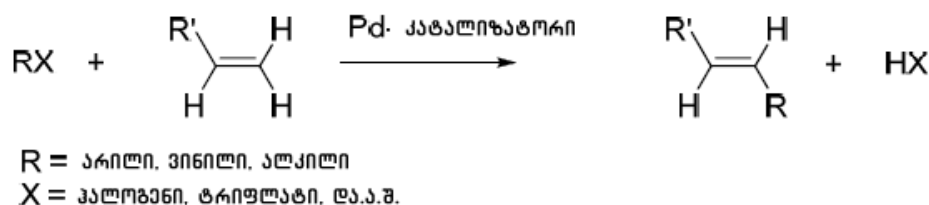


ამ აღმოჩენით ჰეკმა შექმნა უპრეცედენტო რეაქცია - ოლეფინის ალკილირება (ან არილირება). მოცემული რეაქცია გახდა ერთ-ერთი ყველაზე პოპულარული რეაქცია ნახშირბად-ნახშირბადოვანი ერთმაგი ბმის სინთეზისათვის. მოყვანილ ადრეულ მაგალითებში პალადიუმ ორგანული ნაერთი $RPdX$ ($R =$ არილი ან ალკილი), მიიღებოდა ვერცხლისწყლის ორგანული ნაერთებიდან $RHgX$ და პალადიუმის (II) მარილებიდან. ვინაიდან პალადიუმი (0) მიიღება რეაქციის ბოლო სტადიაზე (განტ. 3.) რეაქცია მთელი პროცესი არ არის კატალიზური, ვინაიდან იგი საწყის ეტაპზე ყოველგვარი დანამატების გარეშე მიმდინარეობს. 1968 წელს გამოქვეყნებული ნაშრომიდან ერთ-ერთში ჰეკმა აჩვენა, რომ რეაქცია შეიძლება კატალიზურად იქცეს პალადიუმის მიმართ, თუ სარეაქციო სისტემას დავამატებთ $CuCl_2$ -ს, რომელიც თამაშობს რეაქციის ფინალურ სტადიაზე წარმოქმნილი $Pd(0)$ -ის რეოქსიდანტის როლს^{2d}.

ჰეკმა მოგვცა ოლეფინების არილირების სწორი მექანიზმი² და უფრო დაწვრილებით შეისწავლა 1969 წელს რეაქცია 3-ის სტერეოქიმია³. 1972 წელს ჰეკმა განახორციელა ამ რეაქციის მნიშვნელოვანი მოდიფიცირება და გაზარდა მისი სინთეზური დანიშნულება⁴. ამ ახალ ვერსიაში,



რომელიც გახდა სტანდარტული პროტოკოლი ჰეკის რეაქციის ჩატარებისათვის, პალადიუმ-ორგანული კომპლექსი $R\text{PdX}$ გენერირდება ჰალოგენორგანული ნაერთიდან RX და $\text{Pd}(0)$ -დან ე.წ. ჟანგვითი დამატებით. ასეთი ჟანგვითი დამატება $\text{Pd}(0)$ -ზე პირველად გამოქვეყნებული იქნა ფიტონის მიერ⁵ 1968 წელს, რომელმაც აღმოაჩინა, რომ არილ ჰალოგენიდები ურთიერთქმედებენ $\text{Pd}(0)$ -თან არილპალადიუმის ჰალოგენიდების წარმოქმნით. ჰეკმა გაიზრა ფიტონის რეაქციის მნიშვნელობა და გამოიყენა იგი შეუღლების რეაქციაში პალადიუმორგანული კომპლექსის გენერირებისათვის. ამდენად, ოლეფინის არილირების ეს ახალი მოდიფიკაცია მიღწეული იქნა არილჰალოგენიდისა და ოლეფინის ურთიერთქმედებით პალადიუმის კატალიზატორის თანაობისას. ჰეკის რეაქციის მექანიზმი მოცემულია სქემაზე 1.



სქემა 1. ჰეკის რეაქციის მექანიზმი

რეაქცია იწყება, როდესაც აქტიური $\text{Pd}(0)$ კატალიზატორი შედის რეაქციაში ჰალოგენ ორგანულ ნაერთთან RX ე.წ. ჟანგვითი დამატებისას. რეაქციისას პალადიუმის ჟანგვითი რიცხვი ფორმა-



ლურად იცვლება Pd(0)-დან Pd(II)-მდე და ადგილი აქვს პალადიუმორგანული კომპლექსის წარმოქმნას RPdX. ამ პროცესის დროს ახალი პალადიუმ-ნახშირბად ბმა წარმოიქმნება. შემდეგ საფეხურზე ოლეფინი კოორდინირებს პალადიუმთან და მიიღება პალადიუმის ზედაპირზე დამაგრებული ოლეფინი და R ჯგუფი, რომელთაც ერთმანეთთან რეაქციის შესვლა შეუძლიათ. შემდეგ საფეხურზე R ჯგუფი პალადიუმიდან მიგრირებს პალადიუმზე კოორდინირებული ოლეფინის ერთ-ერთ ნახშირბად ატომთან. ამ პროცესს ეწოდება მიგრაციული ჩართვა და წარმოიქმნება ნახშირბად-ნახშირბადოვანი ბმა. დასასრულს, ადგილი აქვს β-წყალბადის ელიმინირებას და ახალი ოლეფინის წარმოქმნას, რომელშიც საწყის ოლეფინში წყალბადის ატომი შეცვლილია ჰალოგენორგანული ნაერთის R ჯგუფით. ამ ეტაპზე ხანმოკლე სისოცხლისუნარიანი HPdX ნაწილაკებიც გამოიყოფა, რომელიც კარგავს HX-ს და გარდაიქმნება Pd(0)-ში. მიღებული Pd(0) ნაწილაკები მზად არიან დაიწყოს კატალიზის ახალი ციკლი.

სხვა მეცნიერებმაც ასევე შეიტანეს თავისი წვლილი ამ რეაქციის განვითარებაში. ი. მოტინარიმ და ი. ფუჯივარამ⁶ 1967 წელს შენიშნეს, რომ ბენზოლი ურთიერთქმედებდა ოლეფინებთან სტიროლების წარმოქმნით. 1968 და 1969 წლების ჰეკის შრომების შემდეგ მათ გამოაქვეყნეს⁷ ნაშრომი, რომელშიც მიუთითებდნენ, რომ რეაქცია მიმდინარეობდა არილპალადიუმის ნაწილაკების წარმოქმნის გავლით. 1971 წელს ტ. მიცოროკმა ჰეკისა და ფუჯივარას ადრეული შრომების საფუძველზე გამოაქვეყნა სტატია, რომელშიც მიუთითებდა იოდბენზოლ არილატ აკლენები პალადიუმის კატალიზატორის თანაობისას წარმოქმნიდნენ სტიროლებს⁸.

რბილი ჯვარედინი შეუღლების ნაგაშისეული გაუმჯობესება

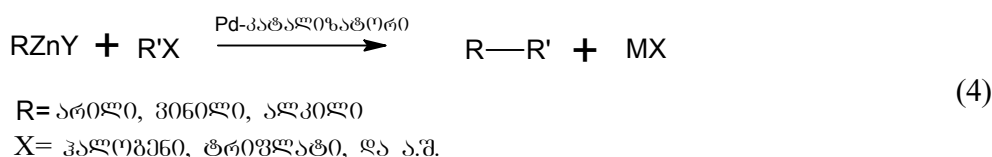
გრინიარის რეაგენტებსა (მაგ. არილმაგნიუმ ბრომიდების) და ჰალოგენორგანულ ნაერთებს შორის გარდამავალი მეტალებით კობალტის, ნიკელისა და რკინის მარილების კატალიზური რაოდენობის თანაობისას რეაქცია, რომლის დროსაც ბიარილები მიიღება მაღალი გამოსავლიანობით, გამოქვეყნებული იქნა ხარამის მიერ 1941 წელს. თუმცა ეს იყო გრინიარის რეაგენტის ჰომოშეუღლება⁹. ნახშირბად-ნახშირბად ბმის წარმოქმნა სპილენძით კატალიზირებული შეუღლების რეაქციაში მეთილმაგნიუმ ბრომიდსა და მეთილიოდიდს შორის აღწერილი იქნა გილმანის მიერ 1952 წელს¹⁰. ეს სპილენძის საშუალებით მიმდინარე ჯვარედინი შეუღლების რეაქციის შესწავლა გაგრძელდა 60-იან წლებშიც. ამ მიზნით შეიძლება მოვიყვანოთ 1971 წელს გამოქვეყნებული კოხის რკინით კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების რეაქცია¹¹. 1972 წელს კორიუს¹² (იყენებდნენ ნიკელის აცეტილააცეტონს) და კუმადას¹³ (იყენებდნენ ნიკელ ფოსფინ კომპლექსებს) ჯგუფებმა დამოუკიდებლად გამოაქვეყნეს შრომები, რომელშიც აღწერილი იყო ნიკელით კატალიზირებული რეაქცია გრინიარის რეაგენტებსა და ვინილ ჰალოგენიდებს შორის. ეს რეაქცია პალადიუმით იქნა გავრცობილი მურაჰამის მიერ 1975 წელს¹⁴. ძლიერ რეაქ-



ციისუნარიანი ნაწილაკები RM, როგორცაა მაგალითად გრინიარის რეაგენტი RMgX, ლითიუმ-ორგანული ნაერთები RLi, რომლებიც გამოიყენებოდნენ ადრეულ ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებში, რეაქციისუნარონი იყვნენ ზოგიერთ ფუნქციურ ჯგუფებთან და მიმდინარე რეაქციები ნალკბად ემორჩილებოდნენ ქიმიურ სელექციურობას. ამიტომ, ეს რეაგენტები ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებში არ გამოიყენებოდნენ არაპრაქტიკულობის გამო.

1976 წელს ნეგიშიმ წამოიწყო კვლევების სერია, რომელშიც მან გააფართოვა ორგანომეტალური ნაწილაკების ქემოსელექციურობა პალადიუმ-კატალიზირებული შეუღლების რეაქციებში¹⁵. პირველ კვლევებში ნეგიში იყენებდა თუთიაორგანულ და ალუმინორგანულ ნაერთებს შეუღლების პარტნიორ აგენტებად¹⁵. მოცემულ კვლევებში დადებითი შედეგების მიღებამ ერთგვარი სტიმული იქონია შედარებით უფრო სუსტი რეაქციისუნარიანობის მქონე მეტალორგანული ნაერთების გამოცდისათვის.

1977 წელს ნეგაშიმ განახორციელა დიდი გარღვევა, როდესაც პალადიუმ-კატალიზირებულ ჯვარედინ შეუღლების რეაქციებში ნუკლეოფილური შეუღლების პარტნიორ რეაგენტებად თუთიაორგანული ნაერთები შემოიღო¹⁶. თუთიაორგანულმა ნაერთებმა მოგვცა ყველაზე დიდი გამოსავლიანობა, თანაც რეაქცია მეტად რბილ პირობებსა და მაღალი სელექციურობით მიმდინარეობს. თუთიაორგანული ნაერთების გამოყენებამ პალადიუმ-კატალიზური ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებში საშუალება მოგვცა გამოგვეყენებინა მანამდე რეაქციისუნარო ფუნქციური ჯგუფების შემცველი ნაერთებიც მანამდე გამოყენებული გრინიარის რეაგენტისა და ლითიუმორგანული ნაერთებისგან გასხვავებით. ახალი შეუღლების რეაქცია გახდა ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მეთოდი ნახშირბად-ნახშირბადოვანი ერთმაგი ბმის სინთეზისათვის. ამიტომ მას ნეგიშის რეაქცია ეწოდა (განტ. 4.).



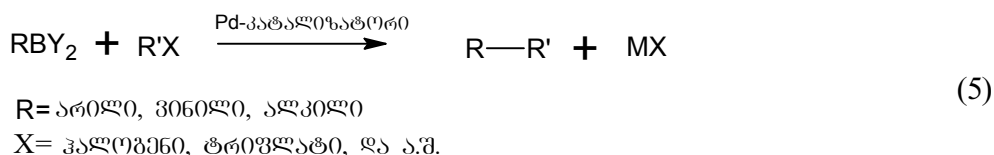
ნეგიშიმ ასევე შენიშნა 1978 წელს, რომ ბორორგანული ნაერთები შედიან შეუღლების რეაქციაში ჰალოგენორგანულ ნაერთებთან პალადიუმის კატალიზატორების თანაობისას. თუმცა მან აღარ გააგებლა აღნიშნული მიმართულებით კვლევები და მის წიგნში მხოლოდ ერთეული მაგალითია აღწერილი ნუკლეოფილური შეუღლების რეაგენტებად ბორორგანული ნაერთების გამოყენების შესახებ¹⁷. ბორორგანული ნაერთების გამოყენება ჯვარედინი-შეუღლების რეაქციებში მოგვიანებით სუზუკის მიერ იქნა შესწავლილი (სუზუკის რეაქცია).



პალადიუმ-კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებში თუთიაორგანული ნაერთების გამოყენის შესახებ კვლევებში წვლილი შეიტანეს ასევე სხვა მეცნიერებმაც. ჯ.ფ. ფოვერკმა და ა. ჯიუტანდმა 1977 წელს გამოაქვეყნეს შრომა, რომელშიც მიუთითებდნენ, რომ თუთიის ენოლატები რეფორმაცის რეაგენტის ფორმაში უღლებიან არილჰალოგენიდებთან Pd(0)-ის თანაობისას და იძლევიან ნახშირბად-ნახშირბადოვან ერთმაგ ბმას¹⁸. პ. კოხელმა გააფართოვა ოლიგო-ფუნქციური თუთიაორგანული ნაწარმების დიაპაზონი და ამით გააფართოვა ნეგიშის რეაქციის პრაქტიკული მნიშვნელობა¹⁹.

პრაქტიკული პროცესების სუზუკის აღმოჩენა

1979 წელს სუზუკიმ თანაავტორებთან ერთად გამოაქვეყნა ორი შრომა, რომელშიც აღნიშნავდნენ, რომ ბორორგანული ნაერთები ფუძის თანაობისას შეიძლება გამოყენებულნი ყოფილიყვნენ შეუღლების პარტნიორ რეაგენტებად პალადიუმ კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებში ვინილის და არილ ჰალოგენიდებთან ურთიერთქმედებისას (განტ. 5.)²⁰. ამდენად, ბორორგანული რეაგენტების ფუძით აქტივირება ბორონატ ინტერმედიატებში უზრუნველყოფს ორგანული ჯგუფის გადატანას ბორიდან პალადიუმზე (ტრანსმეტალიზაცია).



მოცემული მეთოდის შემდგომი მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება განაპირობა აღმოჩენამ, რომ არილბორ მჟავებს შესწევდათ უნარი ემოქმედათ როგორც შეუღლების პარტნიორ კომპონენტებს პალადიუმ-კატალიზურ ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებში. უკანასკნელ შემთხვევაში რეაქცია იყო ყველაზე უფრო მაღალგამოსავლიანი და უსუსტესი ფუძის გამოყენებაც იყო საკმარისი. ბორორგანული ნაერთების სტაბილურობამ და სუსტმა ნუკლეოფილურმა ბუნებამ ეს მეთოდი გახადა მეტად პრაქტიკული. იგი მოიცავს ფუნქციური ჯგუფების შედარებით ფართო დიაპაზონს და არის მეტად ქემოსელექციური. უფრო მეტიც, ბორნაერთები არიან არატოქსიკურები და ურთიერთქმედებენ მეტად რბილ პირობებში. ამიტომ იგი დიდი პოპულარობით სარგებლობს ფარმაცევტულ ქიმიაში. ამ რეაქციას მოიხსენიებენ სუზუკის რეაქციის სახელით.

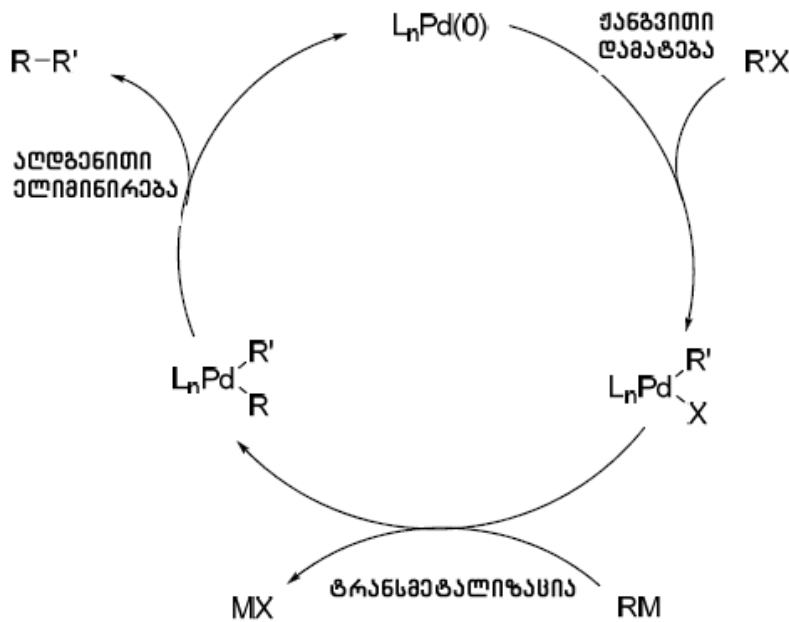
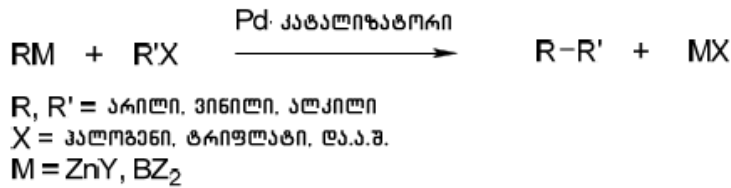
სხვა მეცნიერებსაც მიუძღვის წვლილი ბორორგანული ნაერთების გამოყენების მეთოდების შემუშავებაში შეუღლების რეაქციებში. 1975 წელს პ. ა. დიესკმა და ჰეკმა გამოიყენეს ვინილბორ-მჟავა შეუღლების პარტნიორი კომპონენტი ოლეფინებთან²¹. როგორც ზემოთ იყო ნახსენები,



ნეგიშიმ ბორორგანული ნაერთების გამოყენების მხოლოდ ერთი მაგალითი აღწერა. ასევე ნ. მიიაურამ (რომელიც იყო იმ დროს სუზუკის ასოცირებული პროფესორი) მოგვიანებით რამდენიმე მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება შეიტანა ბორორგანული ნაერთების შეუღლების სფეროში²². გ.ც. ფუს მიერ სუზუკის რეაქცია გავრცობილი იქნა არილქლორიდებისათვის სტერიულად გართულებული ფოსფინლიგანდების გამოყენებით²³.

ნეგიშისა და სუზუკის ჯვარედინი შეუღლების რეაქციის მექანიზმი

ნეგიშისა და სუზუკის ჯვარედინი შეუღლების რეაქციაში თუთიაორგანული და ბორორგანული ნაერთები, შესაბამისად, შეუღლდებიან ჰალოგენორგანულ ნაერთებთან (ან ანალოგიურ ნაერთებთან) პალადიუმ (0) კომპლექსის კატალიზური რაოდენობის თანაობისას. რეაქცია მიმდინარეობს ახალი ნახშირბად-ნახშირბადოვანი ბმის წარმოქმნით. რეაქციის მექანიზმი მოცემულია სქემაზე 2.



სქემა 2. ნეგიშისა და სუზუკის პალადიუმ კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების რეაქციის მექანიზმი.



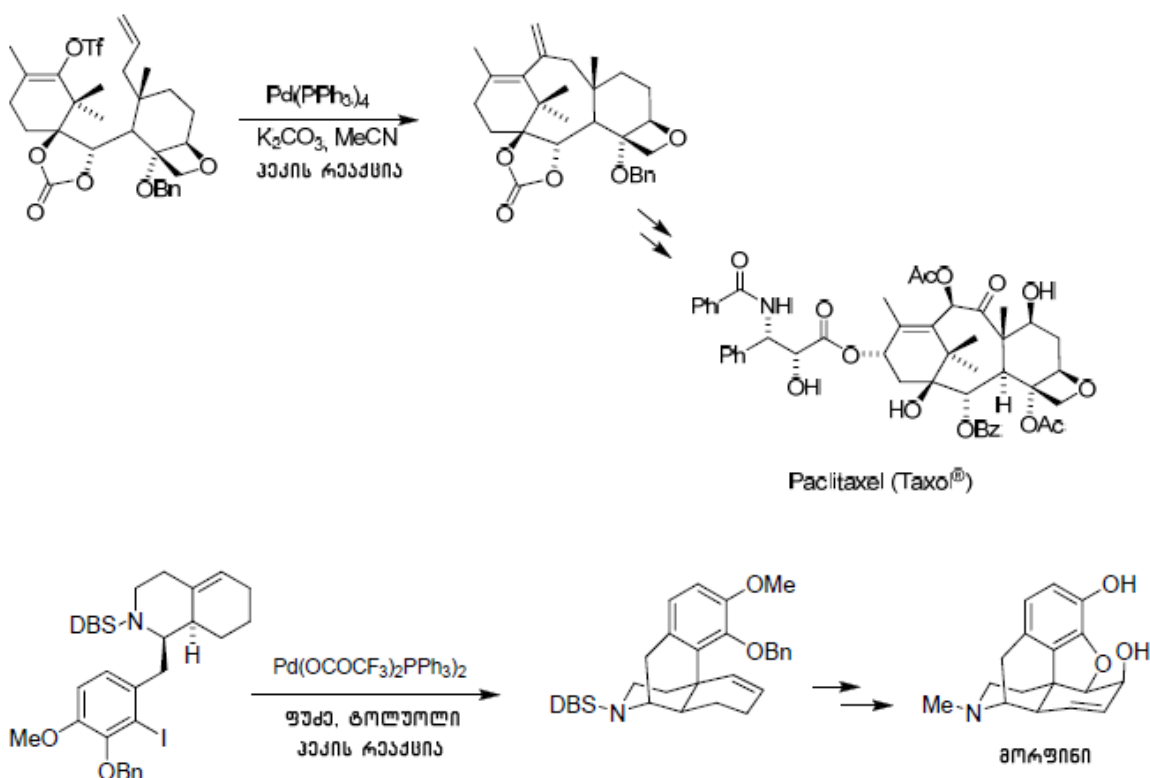
ნეგიმისა და სუზუკის პალადიუმ კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების რეაქციის პირველი საფეხური იდენტურია ჰეკის რეაქციის. ეს საფეხური არის $R'X$ -ის ჟაგვითი დამატების რეაქცია $Pd(0)$ -ზე, რომლის დროსაც მიიღება პალადიუმ ორგანული ნაერთი. მეორე საფეხურზე თუთიის ან ბორის ატომთან დაკავშირებული ორგანული ფრაგმენტი R გადადის პალადიუმის ატომზე ე.წ. ტრანსმეტალიზაციის პროცესით. შედეგად, ორი ორგანული ფრაგმენტი განთავსდება ერთიდაიგივე პალადიუმის ატომზე პალადიუმ-ნახშირბად ატომების საშუალებით. საბოლოო საფეხურზე R' და R ჯგუფები შეუღლდებიან ერთმანეთთან და წარმოქმნიან ახალ ნახშირბად-ნახშირბადოვან ერთმაგ ბმას და $R-R'$ გამონთავისუფლდება პალადიუმიდან. ამ პროცესში $Pd(II)$ აღდგება $Pd(0)$ -მდე და ამიტომ ბოლო საფეხურს ეწოდება აღდგენითი ელიმინირება. ასეთი აღდგენითი ელიმინირება ნაჩვენებია იქნა ა. იამამოტოს მიერ 1970 წელს დიეთილნიკელკომპლექსის გამოყენების მაგალითზე²⁴. გამოყენებული ნიკელის კომპლექსი იყო ანალოგიური დიორგანოპალადიუმის კომპლექსებისა, რომელიც მიიღებოდა კატალიზურ ციკლში. იამამოტომ აღმოაჩინა, რომ გაცხელებით ან ელექტრონოაქცეპტორული ლიგანდების დამატებისას ამ დიეთილნიკელ კომპლექსებზე, ისინი განიცდიდნენ აღდგენით ელიმინირებას და წარმოქმნიდნენ ბუტანსა და ნიკელ(0)-ის კომპლექსებს.

მეტალით კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების რეაქციის მექანიზმის დადგენაში თავისი წვლილი შეიტანა ასევე მ. კუმადამ და კ. ტამაომ¹³. ამ მეცნიერებმა 1972 წელს გამოაქვეყნეს ნაშრომი ნიკელით კატალიზირებული მსგავსი ჯვარედინი შეუღლების შესახებ და ივარაუდეს, რომ მექანიზმი მოიცავდა დაჟანგვით დამატებას, ტრანსმეტალიზაციას და აღდგენით ელიმინირებას (სქემა 2). ს.ი. მურაჰაშილმა¹⁴ 1975 წელს გამოაქვეყნა სტატია პალადიუმით კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების შესახებ გრინიარის რეაგენტებსა და ჰალოგენ ორგანულ ნაერთებს შორის. სტატია პალადიუმით კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების რეაქციის მნიშვნელოვანი სინთეზური გაუმჯობესებაში თავისი წვლილი მიუძღვის ტ. მიგიტასა²⁵ და ჯ.ქ. სტილის²⁶ ჯგუფებს, რომლებმაც შესაბამისად 1977 და 1978 წელს შეიმუშავეს პალადიუმით კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების მეთოდი კალაორგანული ნაერთების, როგორც ნუკლეოფილური პარტნიორების, გამოყენებით. კალაორგანული ნაერთები არის მდგრადი მეტალორგანული ნაერთები შემცირებული რეაქციისუნარიანობით და იძლევიან რბილი რეაქციის პირობებს. შემუშავებული რეაქცია ცნობილია როგორც სტილის რეაქცია და გამოიყენება ნეგიმისა და სუზუკის რეაქციების ალტერნატივის სახით. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ კალაორგანული ნაერთების ტოქსიკურობის გამო მისი გამოყენება სამრეწველო თვალსაზრისით შეზღუდულია.



პალადიუმით კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლებების გამოყენება

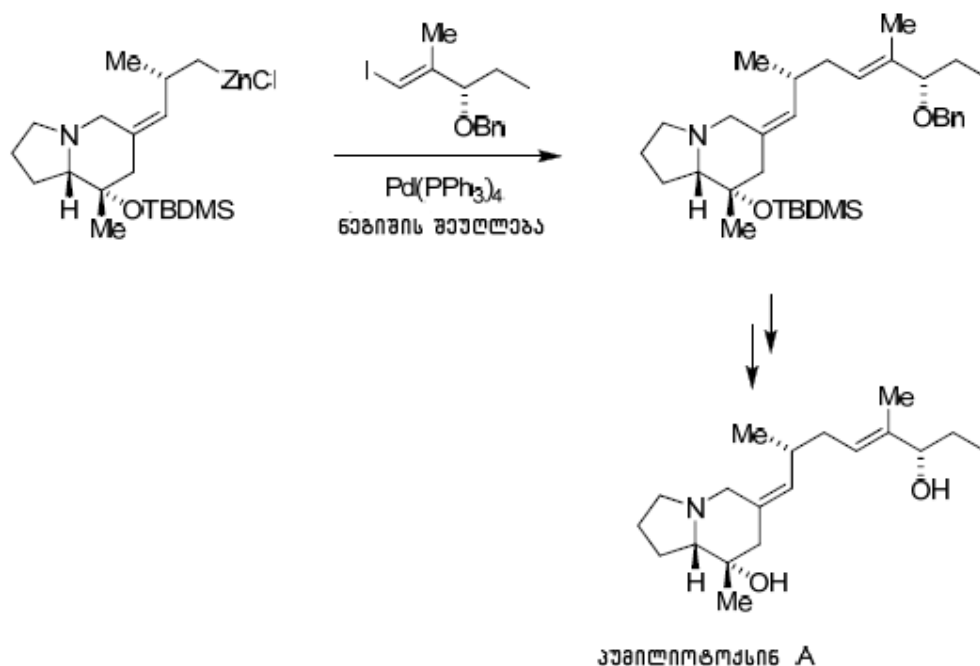
პალადიუმით კატალიზირებული ნახშირბად-ნახშირბადოვანი ბმის ფორმირების ჰეკის, ნეგისა და სუზუკის მიერ შემუშავებულ რეაქციებს აქვს უდიდესი მნიშვნელობა სინთეზურ-ორგანულ ქიმიაში და აქტიურად გამოიყენება მრავალ მიზანმიმართულ სინთეზებში. ასეთი ფართო გამოყენება განპირობებულია რეაქციის რბილი პირობებითა და გამოყენებული რეაგენტების ფუნქციური ჯგუფების მრავალფეროვნებით. ეს ჯვარედინი შეუღლებების რეაქციები გამოყენებული იქნა მრავალი ბუნებრივი პროდუქტებისა და რთული აღნაგობის ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მისაღებად. მათ ასევე ჰპოვეს გამოყენება ქიმიურ და ფარმაცევტულ ინდუსტრიაში. ჰეკის, ნეგისა და სუზუკის რეაქციების ბუნებრივი ნაერთების სინთეზური და ინდუსტრიული გამოყენების ზოგიერთი მაგალითი მოცემულია ქვემოთ. ჰეკის რეაქცია გამოყენებული იქნა 100-ზე მეტი განსხვავებულ სინთეზებში, რომლის დროსაც მიღებულია ბუნებრივი და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები. ორი მაგალითი მოცემულია სქემაზე 3. პირველი მაგალითი წარმოადგენს ტაქსოლის სინთეზს, რომელშიც ჰეკის რეაქცია გამოყენებული იქნა რვა-წევრიანი ციკლის მისაღებად²⁷. ციკლის შეკვრა, რომლის დროსაც მიიღება სტაბილური ტრიციკლური სისტემა, არ არის ტრივილური. მეორე მაგალითში, ინტრამოლეკულური ჰელის-ტიპის შეუღლებით მიღებულია მორფინის ჩონჩხი და პროდუქტი მორფინში გარდაქმნილია რამდენიმე საფეხურით²⁸.





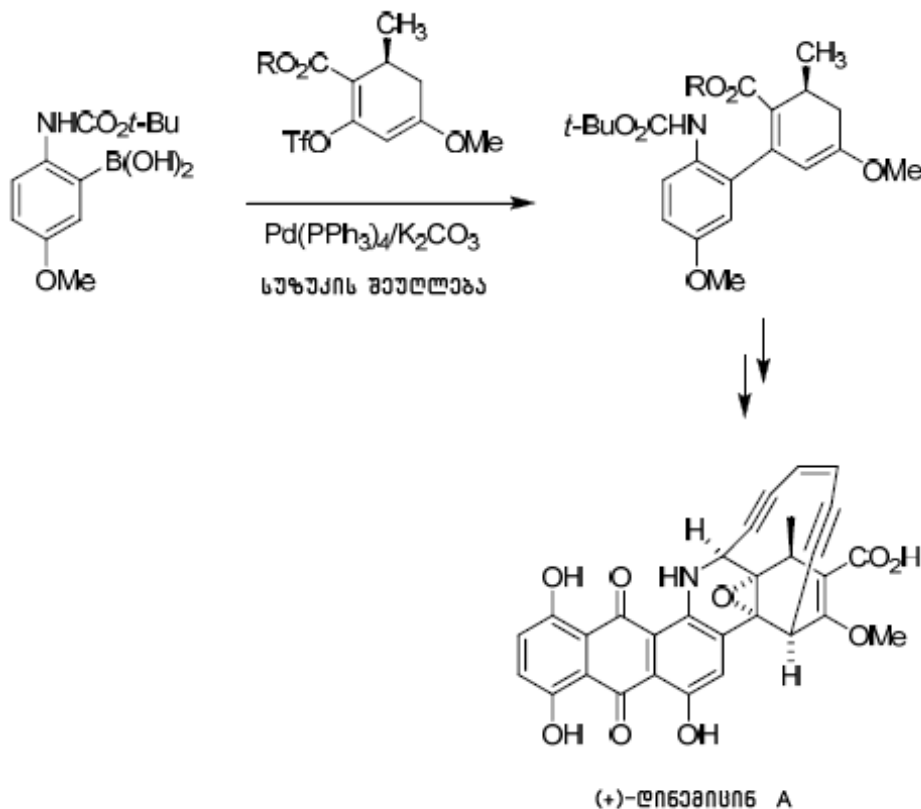
სქემა 3. ჰევის რეაქციის ბუნებრივი ნაერთების სინთეზში გამოყენების მაგალითები (ლიტ. 27 და 28)

ჰევის რეაქცია ასევე გამოყენებულია უმნიშვნელოვანესი ნახშირბად-ნახშირბადოვანი ბმის წარმოქმნის საფეხურზე სხვა უფრო რთული ისეთი ორგანული ნაერთების სინთეზში, როგორცაა სტეროიდები²⁹, სტრიხნინი³⁰, ციტოტოქსიკური და სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობის მქონე დიტერპენოიდი სკოპადულცინის მჟავა B31. ნეგეშისა და სუზუკის რეაქციებიც ასევე ხშირად გამოიყენება ბუნებრივი ნაერთების სინთეზში. პუმილიოტოქსინ A არის ტოქსიკური ალკალიოიდი, რომელიც ნაპოვნია ბაყაყის კანში, რომელსაც იგი თავდაცვისათვის იყენებს. პუმილიოტოქსინ A-ს მთელი სინთეზი განხორციელებული იქნა ნეგეშის შეუღლების რეაქციის გავლით (სქემა 4)³². საინტერესოა შეინიშნოს, რომ ამ რეაქციაში β-წყალბადის შემცველი ალკილთუთია ნაერთი გამოიყენება.



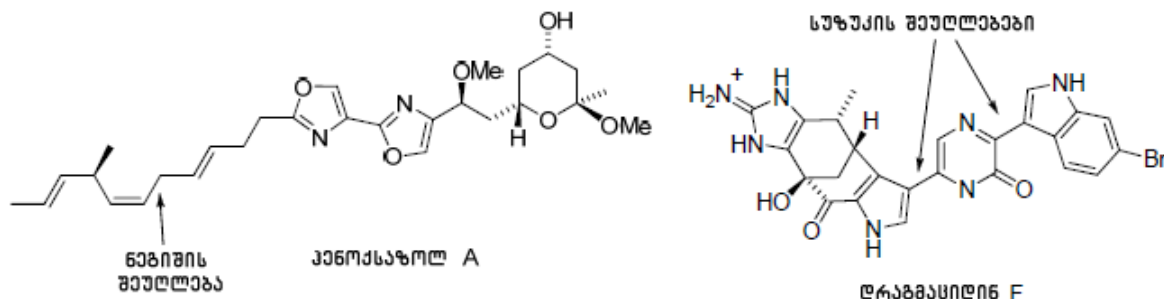
სქემა 4. პუმილიოტოქსინ A-ს სინთეზი ნეგეშის შეუღლების რეაქციის გამოყენებით.

ბუნებრივი პოტენციური სიმსივნის საწინააღმდეგო აგენტის (+)-დიმენიცინ A-ს წარმატებული სინთეზი მოიცავს სუზუკის შეუღლების რეაქციას C-C ბმის წარმოქმნის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან საფეხურზე (სქემა 5)³³.



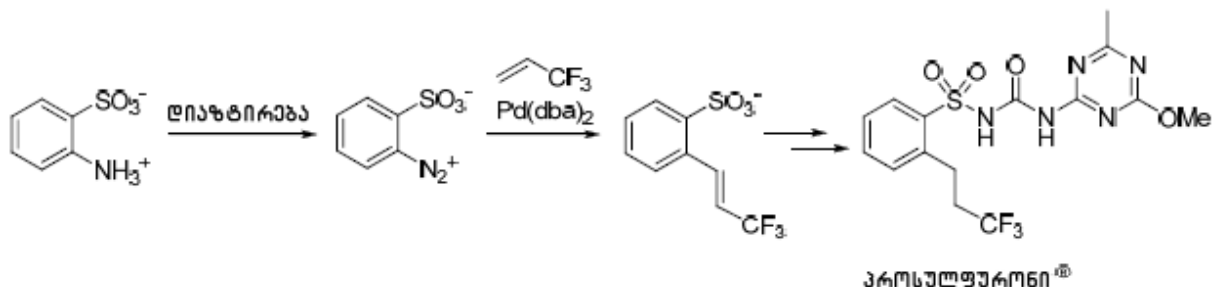
სქემა 5. (+)-ლიმონენი A-ს წარმატებული სინთეზი სუზუკის შეუღლების რეაქციის საშუალებით

ლიტერატურაში აღწერილია არაერთი მაგალითი, რომელშიც ბუნებრივი ნაერთების მიღებისათვის ნეგემისა და სუზუკის შეუღლების გამოყენებით ფორმირებულია C-C ბმა. ორი დამატებითი მაგალითი მოცემულია სურათზე 1. ნეგემის შეუღლება გამოყენებული იქნა ბუნებრივი ზღვის ანტივირუსული პროდუქტის ჰენოქსაზოლ A-ს მისაღებად, ხოლო ანტივირუსული ბრომინდოლური ალკალოიდის დრაგმაციდინ F-ის დასამზადებლად გამოყენებულია სუზუკის შეუღლების მეთოდი³⁵. ჯვარედინი შეუღლების სტადიაზე რეაგენტები მოიცავენ მეტად ლაბილურ ფუნქციურ ჯგუფებს და მხოლოდ ბორორგანული და თუთიაორგანული ნაერთების გამოყენება, რომლის დროსაც რეაქცია რბილ პირობებში მიმდინარეობს, საშუალებას იძლევა რეაქცია წარმატებით წარიმართოს მიზნობრივი პროდუქტის მიღებით.



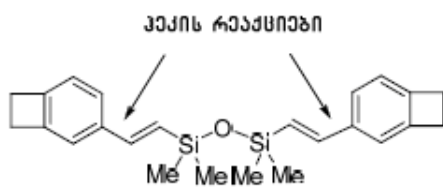
სურათი 1. კენოქსაზოლ A-ს და დრაგმაციდინი F-ის სინთეზი პალადიუმ კატალიზური ჯვარედინი შეუღლების რეაქციებით

პალადიუმ კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების რეაქციების ჩატარება შესაძლებელია დიდ მასშტაბიანი სახითაც, ჰევის რეაქცია გამოყენებულია მრავალ საწარმოო მეთოდში. ზოგიერთი მათგანის წარმადობა წელიწადში მილიონ ტონაჟს აღწევს. სულფონილ შარდოვანა ჰერბიციდი პროსულფურონი® იწარმოება Ciba-Geigy-ის მიერ შემუშავებული პროცესით (სქემა 6). საკვანძო საფეხური არის ჰევის რეაქცია, რომელშიც დიაზონიუმის მარილი წარმოქმნის არილპალადიუმ ინტერმედიატს, რომელიც ულღდება შემდეგ ოლეფინთან.

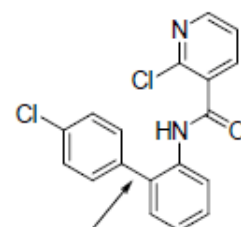
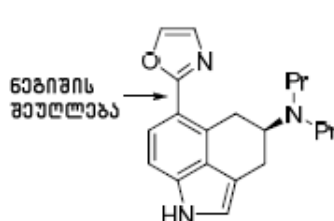


სქემა 6. პროსულფურონის სინთეზის საწარმოო მეთოდი (Ciba-Geigy 1994)

ანთების საწინააღმდეგო წამალი ნაპროქსენი (Albermarle, Hoechst AG, 1994) და ასთმის წამალი სინგულაირი (Merck, 1993) არის ასევე მედიკამენტების საწარმოო მიღების მეთოდების მაგალითები ჰევის რეაქციის საშუალებით. ჰევის, ნეგემისა და სუზუკის მეთოდის საწარმოო მასშტაბით გამოყენების ზოგიერი დამატებითი მაგალითი მოცემულია სურათზე 2.



(მინერალი მალაქოქაქტური
ქლქაქროქული კოქლიქრაქაქსიუქსი (Cyclotene)
(Dow chemical 1989)



სურათი 2. პალადიუმ კატალიზირებული ჯვარედინი შეუღლების მეთოდები ნერთების DVS-bis-BCB (Cyclotene®), 5-HT_{1A} Agonist საწარმოო მიღებისათვის

იან-ე ბაქვალი, ორგანული ქიმიის პროფესორი
სტოქჰოლმის უნივერსიტეტი
ნობელის კომიტეტის წევრი ქიმიამი

ლიტერატურა:

1. J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, and H. Kojer, *Angew. Chem.* 1959, 71, 176.
2. (a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5518. (b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5526. (c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5531. (d) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5538. (e) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5542.
3. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6707.
4. R. F. Heck and J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2320
- 5 (a) P. Fitton and J. E. McKeon, *Chem. Commun*, 1968.4. (b) P. Fitton , M. P. Johnson, and J. E. McKeon, *Chem. Commun*, 1968, 6.
6. I. Moritani and Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* 1967, 1119.
7. Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, and S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 7166.
8. T. Mizoroki, K. Mori, and A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 581.
9. M. S. Kharasch and E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 2316.
10. H. Gilman, R. G. Jones, and L. A. Woods, *J. Org. Chem.* 1952, 17, 1630

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES has as its aim to promote the sciences and strengthen their influence in society.



11. M. Tamura and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, *93*, 1487.
12. R. J. P. Corriu and J. P. Masse, *Chem. Commun.* 1972, 144
13. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94*, 4374.
14. M. Yamamura, I. Moritani, and S.-I. Murahashi, *J. Organometal. Chem.* 1975, *91*, C39.
15. (a) E.-I. Negishi and S. Baba, *Chem. Commun.* 1976, 596. (b) S. Baba and E.-I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1976, *98*, 6729.
16. (a) E.-I. Negishi, A. O. King, and N. Okukado, *J. Org. Chem.* 1977, *42*, 1821. (b) A. O. King, N. Okukado, and E.-I. Negishi, *Chem. Commun.* 1977, 683.
17. E.-I. Negishi, "Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis: Is Nickel or Palladium Better than Copper" in "Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry", Ed. J. H. Brewster, Plenum Press, New York, 1978, pp. 285-317.
18. J. F. Fauvarque and A. Jutand, *J. Organometal. Chem.* 1977, *132*, C17.
19. (a) P. Knochel, M. I. Calaza, and E. Hupe, "Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Mediated by Organozinc Reagents" in "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Eds A. de Meijere and F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 619-670. (b) G. Manolikakes, M. A. Schade, C. Muñoz Hernandez, H. Mayr, and P. Knochel, *Org. Lett.* 2008, *10*, 2765.
20. (a) N. Miyaura, K. Yamada, and A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 1979, *20*, 3437. (b) N. Miyaura and A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 866.
21. H. A. Dieck and R. F. Heck, *J. Org. Chem.* 1975, *40*, 1083.
22. N. Miyara "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides" in "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Eds A. de Meijere and F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 41-123.
23. A. F. Littke and G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, *37*, 3387.
24. M. Uchino, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Organometal. Chem.* 1970, *24*, C63.
25. M. Kosugi, Y. Shimizu, and T. Migita, *Chem. Lett.* 1977, 1423.
26. (a) D. Milstein and J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, *100*, 3636. (b) D. Milstein and J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 4992. 12



27. S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, and M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 2843.
28. C. Y. Hong, N. Kado, and L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115*, 11028.
29. Y. Chang, G. Wu, G. Agnel, E.-I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, *112*, 8590.
30. V. H. Rawal and S. Iwasa, *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 2685.
31. (a) L. E. Overman, D. J. Ricca, and V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115*, 2042. (b) D. J. Kucera, S. J. O'Connor, and L. E. Overman, *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 5304.
32. S. Hirashima, S. Aoyagi, and C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 9873.
33. A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, and D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 6072.
34. P. Wipf and S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 558.
35. N. K. Garg, D. D. Caspi, and B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 9552.
36. P. Baumeister, G. Seifert, H. Steiner, European Patent EP584043, 1994.
37. A. K. Schrock, U.S. Patent US4812588, 1989.
38. B. A. Anderson, L. M. Becke, R. N. Booher, M. E. Flaugh, N. K. Harn, T. J. Kress, D. L. Varie, J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 8634.
39. (a) K. Eicken, H. Rang, A. Harreus, N. Götz, E. Ammermann, G. Lorentz, and S. Strathmann, German Patent DE19531813, 1997. (b) K. Eicken, M. Rack, F. Wetterich, E. Ammermann, G. Lorentz, and S. Strathmann, German Patent DE19735224, 1999. (c) A. M. Rouhi, *Chem. & Eng. News* 2004, *82* (36), Sept. 6, pp 49-58.