

**JÓDAROMÁSOK ÉS JÓDALKÉNEK PALLÁDIUM KATALIZÁLT
AMINOKARBONILEZÉSI REAKCIÓI**

TAKÁCS ATTILA

TÉMAVEZETŐ

DR. KOLLÁR LÁSZLÓ EGYETEMI TANÁR



**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR
KÉMIA DOKTORI ISKOLA**

1. Bevezetés

Az átmenetifém-katalizált homogénkatalitikus reakciók — miként az átmenetifém-organikus kémia jelentős része — látványos fejlődésen mentek keresztül az elmúlt néhány évtizedben, és így a szintetikus szerves kémia fontos eszközévé váltak. A kobalt-katalizált hidroformilezés 1939-es felfedezése óta az átmenetifémek felhasználása szintetikus célokra általánossá vált mind az alap kutatásokban, mind az iparban. Az átmenetifém-szén kötés szerkezetének megismerése, a katalitikus reakciók elemi lépéseinek megértése gyakorlati jelentőségű problémák megoldását tette lehetővé átmenetifém-katalizált reakciók alkalmazásával. Ma már ritkán találkozunk olyan korszerű, szintetikus jelentőségű reakcióval, amelyben nem a fémorganikus homogén katalízis játszik szerepet, hiszen a jó hozam, kiemelkedő kemo-, regio- és enantioszelektivitás érhető el általuk. Számos, napjainkban megjelent összefoglaló közlemény kulcsfontosságúnak tekinti az átmenetifém-organikus vegyületek alkalmazását az újszerű reakciók megvalósítása szempontjából. A témában megjelenő értekezések, összefoglaló közlemények, valamint a szakirodalomban megjelenő publikációk növekvő száma — melyek közül sokat az értekezésemben is megemlítettem — az átmenetifémek egyre növekvő szerepét mutatja a fémorganikus szintézisekben.

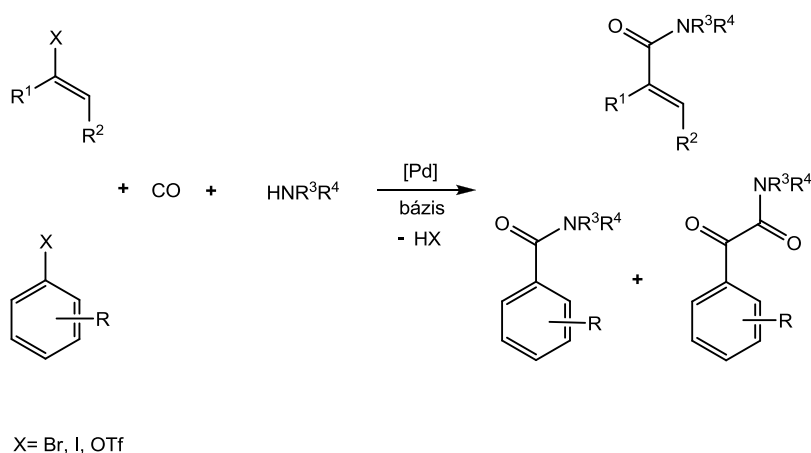
A homogénkatalitikus reakciók felfedezését követő első évtizedben számos kifogás (drága reagensek, ipari jelentőséggel nem bíró reakciók, stb.) született ezen reakciók széleskörű alkalmazásával kapcsolatban. Legyőzve az új típusú reagensekkel kapcsolatos félelmet és a klasszikus reagensek helyett használt átmenetifém komplexekkel szembeni tévhitet, napjainkban már rutinszerűen alkalmaznak átmenetifém-katalizált reakciókat szerves szintézisekben és gyakorlati fontosságú alapvázak új funkciós csoportjainak kiépítésére.

Egyre nagyobb az érdeklődés olyan új stratégiák kidolgozása iránt, melyek lehetővé teszik különböző alapvázak speciális pozícióiban új funkciós csoportok kialakítását. A kiemelkedő szelektivitás, az alaposan megismert reakciómechanizmus, illetve a standard technikák alkalmazhatósága a főbb jellemzők, melyek alkalmassá teszik a homogénkatalitikus reakciókat különböző karbonsav származékok (karbonsavészterek, karbonsavamidok) szintézisére. A témában megjelenő publikációk és összefoglaló közlemények száma jelzi, hogy a karbonilezési reakciók fontos szerepet töltenek be egyszerű modellvegyületek és gyakorlati jelentőségű (biológiai, farmakológiai, stb.) alapvázak szintézisében.

Az aril/alkenil-halogenidek palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióiban — melynek során változatos szerkezetű *N*-nukleofilek jelenlétében a megfelelő karbonsavamidok keletkeznek — nagy szintetikus lehetőségek rejlenek. Az aril-halogenidek

aminokarbonilezési reakciói nélkülözhetetlen eszközzé váltak a különböző aromás karbonsavamid származékok szintézise során. Az alkenil-jodidok és -bromidok az aril-halogenidekhez hasonlóan alkalmas szubsztrátumok lehetnek az aminokarbonilezési reakciókban, a megfelelő α,β -telítetlen karbonsavamidot adva. A fő különbség a megfelelő aromás szubsztrátumokhoz képest a 2-ketokarbonsavamidokhoz vezető kettős szén-monoxid beékelődés hiányában mutatkozik meg.

Az aminokarbonilezés során aril/vinil-származékok különböző *N*-nukleofilekkel reagálnak szén-monoxid atmoszférában katalitikus mennyiségű palládium komplexek jelenlétében. A távozó csoport (X) helyét formálisan a nukleofil reagens veszi át egy vagy két CO molekulával egyesülve. A reakciók általában 50-140 °C-on és 1-60 bar szén-monoxid nyomáson játszódnak le. A reakció sztöchiometrikus mennyiségű bázis jelenlétét is megköveteli, ami fontos szerepet játszik a katalizátor regenerálásában (**1. ábra**).



1. ábra Aril/alkenil-halogenid aminokarbonilezésének általános sémája

Az átmenetifém-katalizált karbonilezési reakciók eredményeit feldolgozó terjedelmes irodalom ellenére, bizonyos összefüggések (szerkezet-reaktivitás kapcsolata, mechanizmust érintő részletek) még magyarázatra szorulnak. Ezek arra ösztönöztek, hogy doktori munkám során jódaromás és jódarkén modellvegyületek palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióit vizsgáljam.

2. Célkitűzések

- Jódaromás és jódalkén modellvegyületek palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálata különböző aminok jelenlétében.
- A szerkezet–reaktivitás, valamint a szerkezet–szelektivitás (kemo- és regio szelektivitás) közötti összefüggések vizsgálata.
- A reakciókörülmények (szén-monoxid nyomás, reakcióidő, *N*-nukleofil) reaktivitásra és kemoszelektivitásra gyakorolt hatásának tanulmányozása.
- Az aminokarbonilezési reakciók katalitikus ciklusának, valamint elemi lépéseinek tisztázása.
- Új, gyakorlati jelentőségű karbonsavamidok előállítása *N,O*-dimetil-hidroxilamin és dietil- α -aminobenzil-foszfónát jelenlétében.
- Az előállított új vegyületek izolálása, illetve teljes körű analitikai jellemzése (IR, GC-MS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$).

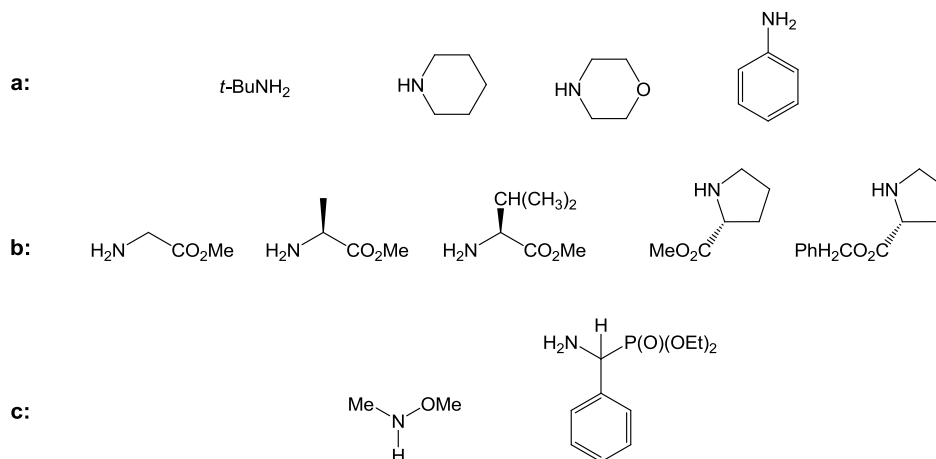
3. Alkalmazott módszerek

A laboratóriumi szintézisek során inert Schlenk-technikát, illetve nagynyomású autokláv technikát alkalmaztam. A nagy nyomás (10, ill. 80 bar) alatt végzett kísérleteket egy 100 cm³ térfogatú korrózióálló acélból készült autoklávban végeztem.

A kísérletekben a reakciók konverzióit és a termékeloszlást GC-MS készülékkel határoztam meg. A termékek azonosítása GC-MS, IR, ^1H - és $^{13}\text{C-NMR}$ valamint elemanalízis (C, H, N) vizsgálatokkal történt.

4. Eredmények

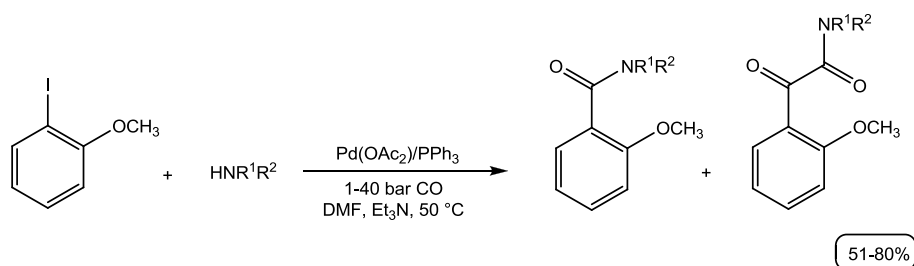
Doktori munkám során elvégeztem számos jódaromás és jódalkén modellvegyület palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióját változatos szerkezetű *N*-nukleofilek (egyszerű primer és szekunder aminok (**2. ábra / a**), aminosav-metilészterek (**2. ábra / b**), és bonyolultabb szerkezetű aminok (**2. ábra / c**)) jelenlétében, különböző szén-monoxid nyomáson (1-80 bar). A katalitikusan aktív palládium(0)-komplexet palládium(II)-acetátból és trifenil-foszfínból *in situ* alakítottam ki a reakcióelegyen.



2. *ábra* Az aminokarbonilezési reakciók során felhasznált *N*-nukleofilek szerkezete

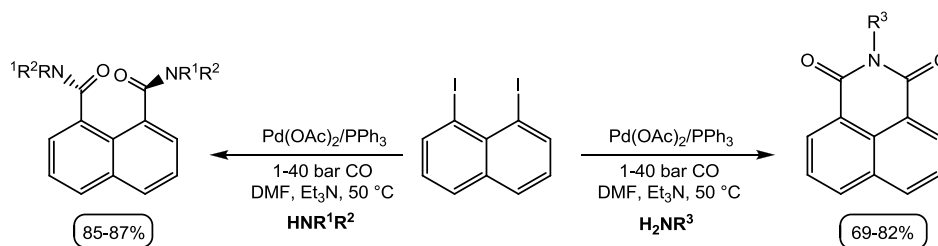
Elért eredményeim a következő pontokban foglalhatók össze:

1. 2-Jód-anizol aminokarbonilezése során igazoltam, hogy az *orto*-pozícióban lévő metoxi-csoport nem befolyásolja számottevően a jód-aromás szubsztrátum reakciókészségét a nukleofil ágensek tág határok közötti változtatása esetén (3. *ábra*). Megállapítottam, hogy a szén-monoxid nyomás változtatásával szabályozható a karbonsavamid/2-ketokarbonsavamid arány.



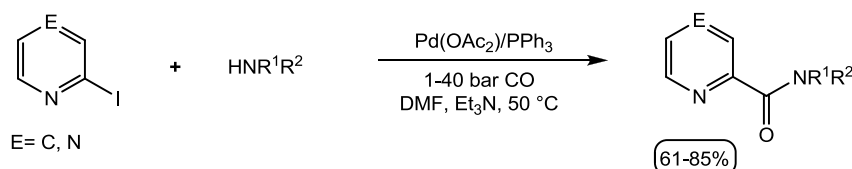
3. *ábra* 2-Jód-anizol aminokarbonilezése

2. Elvégeztem 1,8-dijód-naftalin aminokarbonilezését. Míg szekunder aminok jelenlétében 1,8-dikarbonsavamidokat kaptam, addig primer aminok felhasználásával *N*-szubsztituált 1,8-naftilimideket állítottam elő jó hozammal (69-82%) kemoszelektív reakciókban (4. *ábra*).



4. *ábra* 1,8-Dijód-naftalin aminokarbonilezése primer és szekunder aminok jelenlétében

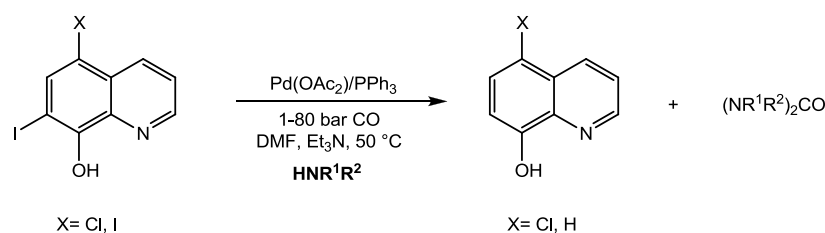
3. A jódaromás szubsztrátumok aminokarbonilezési reakcióinak szisztematikus vizsgálata során megállapítottam, hogy a 2-jód-heteroaromások (2-jód-piridin és jód-pirazin) esetében kemoselektív reakcióban a megfelelő karbonsavamidok állíthatók elő (5. *ábra*).



5. *ábra* 2-Jód-piridin és jód-pirazin aminokarbonilezése

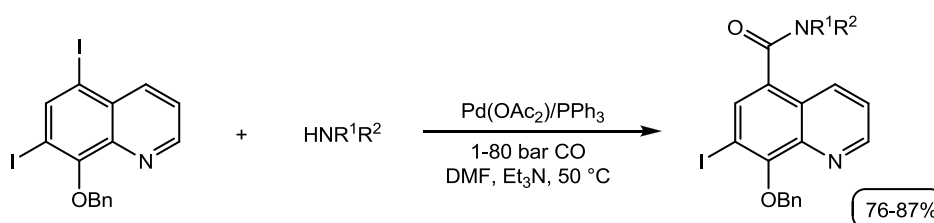
Javaslatot tettem a karbonsavamidok szelektív képződéséért felelős intermedierekre, a kettős szén-monoxid beékelődéssel keletkező, 2-ketokarbonsavamidot nem eredményező komplexek szerkezetére. 3-Jód-piridin esetében kettős karbonilezés is lejátszódott, így karbonsavamidok és 2-ketokarbonsavamidok különböző arányú elegye keletkezett. Az így előállított karbonsavamidok biológiai jelentőségű nikotinamid származékok.

4. Megállapítottam, hogy az 5-klór-7-jód-8-hidroxi-kinolin és az 5,7-dijód-8-hidroxi-kinolin aminokarbonilezési reakciójában a fenolos OH-csoport jelenléte hidrogenolízist indukál, így a kiindulási jód-kinolin vegyületek dehidrojódózott származékait sikerült csak előállítani. A hidrogént a jelenlévő aminok szolgáltatják, miközben karbamid típusú terméket képeznek, tehát az amin karbonilezési reakciója játszódik le (6. *ábra*).



6. ábra 8-Hidroxi-kinolin származékok dehidrojódózása aminokarbonilezési körülmények között

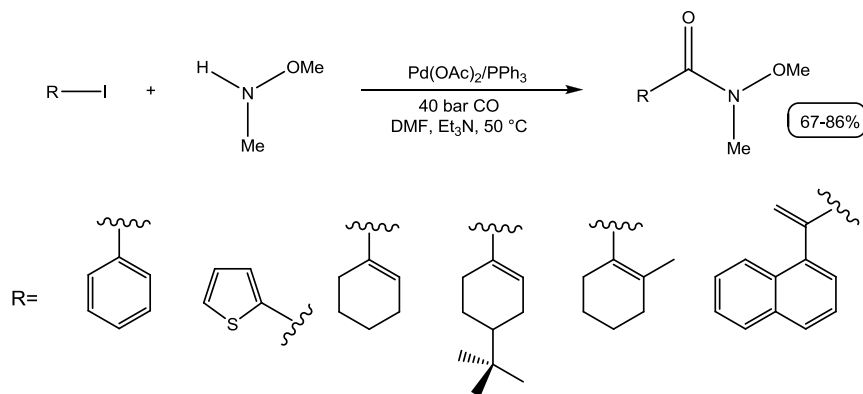
5. Megállapítottam, hogy a fenti kinolin-származék 8-OH csoportját a megfelelő metil-, illetve benzil-éterrre átalakítva mellékreakciókkal nem kell számolnunk. A klór- és jód-szubsztituenst egyaránt tartalmazó származék esetében kizárólag a jód-arén szerkezeti részlet oxidatív addíciója történik meg, így a megfelelő 7-karbonsavamid-5-klór-8-alkoxi-kinolin származék előállítását sikerült megvalósítani. Az analóg 5,7-dijód-8-benziloxi-kinolin aminokarbonilezése során kitűnő regioszelektivitást figyeltem meg: kizárólag a jó szintetikus intermedierek tekinthető 5-karbonsavamid-7-jód-8-benziloxi-kinolin keletkezett (**7. ábra**).



7. ábra 5,7-Dijód-8-hidroxi-kinolin regioszelektív aminokarbonilezése

6. Az *N*-nukleofil reagens szerkezetének változtatásával, funkcionizált aminok (dietyl- α -amino-benzilfoszfonát) alkalmazásával bizonyítottam, hogy a további funkciós csoportok jelenléte nem zavarja a reakciót. Bár a jódaromások karbonsavamidok (86-98%) és 2-ketokarbonsavamidok (2-14%) elegyét szolgáltatták, kitűnő hozammal (72-82%) állítottam elő mind jódaromás, mind jódalkén modellvegyület esetében a megfelelő biológiai fontosságú karbonsavamidokat.
7. Elvégeztem jódaromás és jódalkén modellvegyületek aminokarbonilezését a csökkent reaktivitású *N,O*-dimetil-hidroxilamin jelenlétében. A reakcióban kitűnő szelektivitással (>92%) és kiváló hozammal állítottam elő mind aril-jodid, mind

jódalkén szubsztrátumok esetében a szintetikus kémia számos területén használható, változatos szerkezetű Weinreb-amidokat (**8. ábra**).



8. ábra Weinreb-amidok kemoszelektív szintézise

8. Bár az értekezésben összefoglalt vizsgálataim elsősorban az egyszerű modellvegyületekkel végzett aminokarbonilezési reakció szisztematikus vizsgálatára irányultak, eközben több, mint 60 új vegyületet — köztük több szintetikus építőelemet is — előállítottam.

5. Tudományos közlemények, előadások

I. A PhD értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

1. **A. Takács**, B. Jakab, A. Petz, and L. Kollár:
Homogeneous catalytic aminocarbonylation of nitrogen-containing iodo-heteroaromatics. Synthesis of *N*-substituted nicotinamide related compounds.
Tetrahedron 63 (2007) 10372-10378. **IF: 2.869**
2. **A. Takács**, P. Ács and L. Kollár:
Facile synthesis of 1,8-naphthalimides in palladium-catalyzed aminocarbonylation of 1,8-diiodo-naphthalene.
Tetrahedron 64 (2008) 983-987. **IF: 2.897**
3. **A. Takács**, A. Petz and L. Kollár:
Palladium-catalyzed aminocarbonylation of iodoarenes and iodoalkenes with aminophosphonate as *N*-nucleophile.
Tetrahedron 64 (2008) 8726-8730. **IF: 2.897**
4. **A. Takács**, A. R. Abreu, A. F. Peixoto, M. Pereira and L. Kollár:
Synthesis of *ortho*-alkoxy-aryl carboxamides via palladium-catalyzed aminocarbonylation.
Synth. Commun. 39 (2009) 1534-1548. **IF: 0.961**
5. **A. Takács**, A. Petz and L. Kollár:
High-yielding synthesis of Weinreb amides via homogeneous catalytic carbonylation of iodoalkenes and iodoarenes.
Tetrahedron 66 (2010) 4479-4483. **IF: 3.011**
6. **A. Takács**, A. Szilágyi, P. Ács, L. Márk, A. F. Peixoto, M. M. Pereira and L. Kollár:
Palladium-catalyzed reactions of 8-hydroxy- and 8-benzyloxy-5,7-diiodoquinoline under aminocarbonylation conditions.
Tetrahedron 67 (2011) 2402-2406. **IF: 3.025**

II. Az eljárás témakörén kívül készült tudományos publikációk:

1. P. Ács, B. Jakab, **A. Takács** and L. Kollár:
Facile synthesis of 11-carboxamido-androst-4,9(11)-dienes via palladium-catalyzed aminocarbonylation.
Steroids 72 (2007) 627-632. **IF: 2.143**
2. **A. Takács**, A. Petz, B. Jakab and L. Kollár:
Aminocarbonylation of 2-iodothiophene. High-yielding synthesis of thiophen-2-yl-glyoxylamides.
Lett. Org. Chem. 4 (2007) 590-594. **IF: 0.981**

3. **A. Takács**, R. Farkas, A. Petz and L. Kollár:
High-yielding synthesis of 2-aryl-acrylamides via homogeneous catalytic aminocarbonylation of α -iodo-styrene and α , α' -diiodo-1,4-divinylbenzene.
Tetrahedron 64 (2008) 61-66. **IF: 2.897**
4. P. Ács, **A. Takács**, A. Szilágyi, J. Wölfling, G. Schneider and L. Kollár:
The synthesis of 17-alkoxycarbonyl- and 17-carboxamido-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraene derivatives via palladium-catalyzed carbonylation reactions.
Steroids 73 (2008) 669-675. **IF: 2.588**
5. **A. Takács**, P. Ács, R. Farkas, G. Kokotos and L. Kollár:
Homogeneous catalytic aminocarbonylation of 1-iodo-1-dodecene. The facile synthesis of odd-number carboxamides via palladium-catalyzed aminocarbonylation.
Tetrahedron 64 (2008) 9874-9878. **IF: 2.897**
6. P. Ács, **A. Takács**, A. Szilágyi, J. Wölfling, G. Schneider and L. Kollár:
The synthesis of 13 α -androsta-5,16-diene derivatives with carboxylic acid, ester and carboxamido functionalities at position-17 via palladium-catalyzed carbonylation.
Steroids 74 (2009) 419-423. **IF: 2.905**
7. **A. Takács**, R. Farkas, A. Petz and L. Kollár:
Synthesis of 2-naphthylacrylamides and 2-naphthylacrylates via homogeneous catalytic carbonylation of 1-iodo-1-naphthylethene derivatives.
Tetrahedron 65 (2009) 4795-4800. **IF: 3.219**
8. **A. Takács**, P. Ács, Z. Berente, J. Wölfling, Gy. Schneider and L. Kollár:
Novel 13 β - and 13 α -D-homo steroids: 17 α -carboxamido-D-homoestra-1,3,5(10),17-tetraene derivatives via palladium-catalyzed aminocarbonylations.
Steroids 75 (2010) 1075-1081. **IF: 3.106**
9. P. Ács, **A. Takács**, M. Kiss, N. Pálincás, S. Mahó and L. Kollár:
Systematic investigation on the synthesis of androstane-based 3-, 11- and 17-carboxamides via palladium-catalyzed aminocarbonylation.
Steroids 76 (2011) 280-290. **IF: 2.829**
10. D. Marosvölgyi-Haskó, **A. Takács**, Zs. Riedl and L. Kollár:
High-yielding synthesis of 1-isoindolinone derivatives via palladium-catalyzed cycloaminocarbonylation.
Tetrahedron 67 (2011) 1036-1040. **IF: 3.025**
11. D. Marosvölgyi-Haskó, A. Petz, **A. Takács**, L. Kollár:
Synthesis of tetrahydrophthalazine and phthalamide (phthalimide) derivatives via palladium-catalysed carbonylation of iodoarenes.
Tetrahedron 67 (2011) 9122-9128. **IF: 3.025**

12. R. M. B. Carrilho, **A. Takács**, M. M. Pereira, L. Kollár
Systematic study on the catalytic synthesis of unsaturated 2-ketocarboxamides: palladium-catalyzed double carbonylation of 1-iodocyclohexene.
Tetrahedron 68 (2012) 204-207. **IF: 2.803**
13. R. Farkas, E. A. Molnár, **A. Takács**, L. Kollár:
High-yielding synthesis of 1-carboxamido-3,4-dihydronaphthalenes via palladium-catalyzed aminocarbonylation.
Tetrahedron 69 (2013) 500-504. **IF: 2.803***
14. R. M. B. Carrilho, Moreno Maria J. S. M., M. M. Pereira, **A. Takács**, L. Kollár:
A new facile synthesis of steroid dimers containing 17,17'-dicarboxamide spacers.
Tetrahedron Lett. 54 (2013) 2763-2765. **IF: 2.397***
15. M. Kiss, N. Pálinkás, **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 78 (2013) 693-699. **IF: 2.803***
16. M. Gergely, R. Farkas, **A. Takács**, A. Petz, L. Kollár:
Synthesis of *N*-picolyicarboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation of iodobenzene and iodoalkenes.
Tetrahedron 70 (2014) 218-224. **IF: 2.803***

III. Az eljárás témakörében készült nem referált konferencia absztraktok:

1. L. Kollár, A. Petz, D. Haskó-Marosvölgyi, **A. Takács**:
Palladium-Catalysed Aminocarbonylation of Iodoarenes and Iodoalkenes.
24th Int. Conf. Organomet. Chem. (ICOMC-24)
Taipei (Taiwan), 17-23 July, 2010.

IV. Az eljárás témakörén kívül készült nem referált konferencia absztraktok:

1. **A. Takács**, R. Farkas, A. Szilágyi, L. Kollár:
Activation of Carbon Monoxide: Palladium-catalysed Carbonylations of 1-Iodo-1-aryl-ethenes.
18th Eur. Conf. Organomet. Chem. (EuCOMC-XVIII)
Gothenburg (Sweden), 22-25 June, 2009.
2. **A. Takács**, D. Marosvölgyi-Haskó, Zs. Riedl, L. Kollár:
High-yielding synthesis of *N*-heterocycles via palladium-catalysed cycloaminocarbonylation.
19th Eur. Conf. Organomet. Chem. (EuCOMC-XIX)
Toulouse (France), 03-07 July, 2011.

3. N. Pálincás, P. Ács, M. Kiss, **A. Takács**, S. Mahó, L. Kollár:
Systematic investigation on the synthesis of androstane-based 3-, 11- and 17-
carboxamides via palladium- catalysed aminocarbonylation.
19th Eur. Conf. Organomet. Chem. (EuCOMC-XIX)
Toulouse (France), 03-07 July, 2011.