

# JÓD-AROMÁSOK AMINOKARBONILEZÉSI REAKCIÓI

MAROSVÖLGYI-HASKÓ DIÁNA

TÉMAVEZETŐ

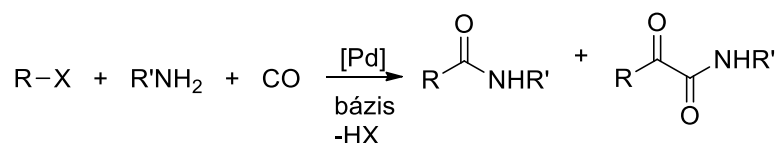
DR. KOLLÁR LÁSZLÓ EGYETEMI TANÁR



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR  
KÉMIA DOKTORI ISKOLA

## 1. Bevezetés

A szintetikus szerves kémiában az 1970-es évektől új utak nyíltak, melyek forradalmasították a szénvegyületek előállítását. A keresztkapcsolási reakciók felfedezése, az átmenetifém-katalizátorok alkalmazása megújította a szintézisekkel kapcsolatos elképzeléseinket. Az egyre szélesebb körben való megjelenésük fontossága nyilvánvaló mind a koordinációs kémiával, mind a katalízissal és szintetikus kémiával foglalkozó kutatók számára. A karbonilatív keresztkapcsolási reakciók az átmenetifém-organikus vegyületek alkalmazásának egy külön csoportját alkotják, ahol a reakciók szén-monoxid jelenlétében játszódnak le. Napjainkban a szén-monoxidot a legfontosabb C1-es építőelemként tartják számon. A szén-monoxid már atmoszférikus nyomás alkalmazása mellett is beékelődik az átmenetifém-organikus vegyület M-C kötésébe, acil-palládium-komplexet adva, mely a katalitikus ciklus egyik kulcs-intermedierje. A Pd-acil-komplex az alkalmazott reakciópartnerektől függően karbonsav származékokat, aldehideket, ketonokat képez, melyek fontos szintetikus intermedierek. Kiindulási vegyületek lehetnek alkének, alkinek, aril-, alkenil- és vinil-vegyületek. Különböző nukleofil reagenseket felhasználva a reakcióban változatos termékeket nyerhetünk. Ha a szubsztrátumot CO atmoszférában reagáltatjuk alkoholokkal, akkor karbonsavésztereket, víz felhasználásával karbonsavakat, míg aminok felhasználásával karbonsavamidokat kapunk. Az aril-halogenidek palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciói – melyek során változatos szerkezetű *N*-nukleofilek lehetnek jelen – a különböző aromás karbonsavamid származékok szintézisének nélkülözhetetlen eszközeivé váltak. Az általam is vizsgált palládium-katalizált aminokarbonilezés során primer és szekunder aminokat alkalmazunk nukleofil reagensként amidok előállítására homogénkatalitikus reakcióban. A módszer lehetőséget nyújt amid funkciócsoport enyhe körülmények között történő szelektív kialakítására egy lépésben, védőcsoport alkalmazása nélkül. Az reakció során aril-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 beékelődő 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, a szubsztrátum aktiválása szempontjából kulcsfontosságú Pd(0) komplexek előállításában (*1. ábra*).



1. ábra Az aminokarbonilezési reakció általános sémája

## 2. Célkitűzések

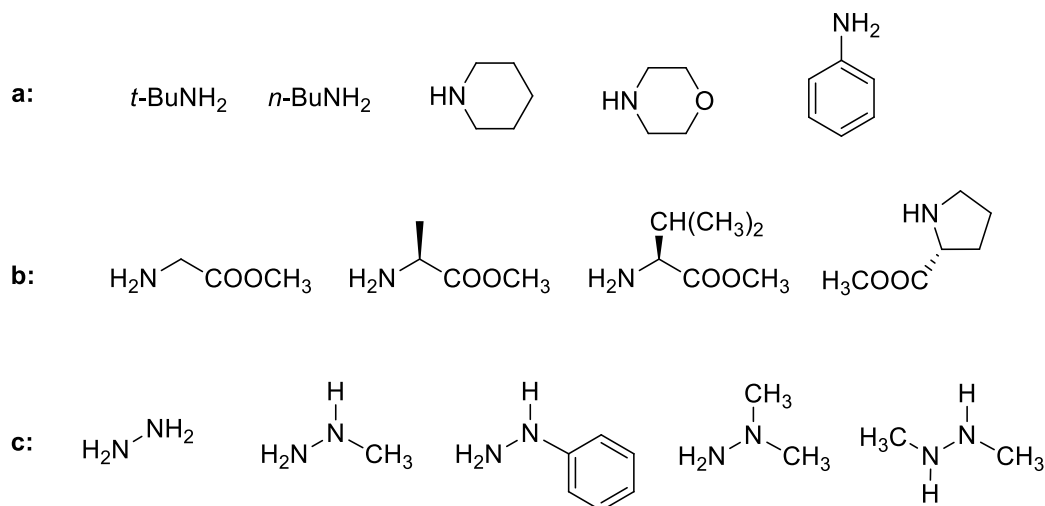
- gyűrűzárással járó aminokarbonilezési reakciók végrehajtása, a szubsztrátum és az amin szerkezetének szelektivitásra és reakciósebességre gyakorolt hatásának vizsgálata,
- indol származékok esetében az 5- és 7-helyzetben található funkciócsoportok hatásának vizsgálata az aminokarbonilezési reakció sebességére és kemoszelektivitására,
- elektronküldő és elektronszívó szubsztituensek hatásának vizsgálata az aminokarbonilezési reakció sebességére, kemoszelektivitására,
- normál és elágazó láncú aminok, ill. különböző katalizátorok hatásának vizsgálata a kemoszelektivitásra *para*-szubsztituált jód-benzolok esetében,
- a reakciókörülmények (szén-monoxid nyomás, reakcióidő) reaktivitásra és kemoszelektivitásra gyakorolt hatásának tanulmányozása,
- az aminokarbonilezési reakciók során az előállított új vegyületek izolálása, illetve teljeskörű analitikai jellemzése,
- egy környezetkímélő oldószer alkalmazhatóságának vizsgálata az aminokarbonilezési reakciók során.

## 3. Alkalmazott módszerek

A laboratóriumi szintézisek során inert Schlenk-technikát, illetve nagynyomású autokláv technikát alkalmaztam. A nagy nyomás (10-40 bar) alatt végzett kísérleteket egy 100 cm<sup>3</sup> térfogatú rozsdamentes acélból készült autoklávban végeztem. Az aminokarbonilezési reakciók konverzióit és termékeloszlását GC-MS készülékkel határoztam meg. A termékek azonosítása GC-MS, IR, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR, valamint elemanalízis (C, H, N) vizsgálatokkal történt.

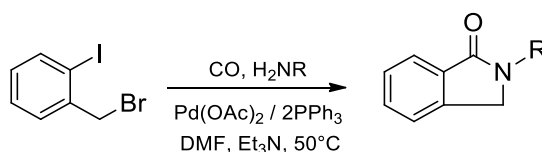
#### 4. Eredmények

Doktori munkám során elvégeztem számos jódaromás modellvegyület palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióját *N*-nukleofilek (egyszerű primer és szekunder aminok (2. ábra / a), aminosav-metilészterek (2. ábra / b), és hidrazinok (2. ábra / c)) jelenlétében, különböző szén-monoxid nyomáson (1-40 bar). A katalitikusan aktív palládium(0)-komplexet palládium(II)-acetátból és trifenil-foszfínból *in situ* alakítottam ki a reakcióelegyben.



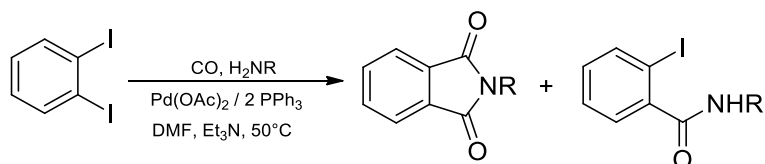
2. ábra Az aminokarbonilezési reakciók során használt *N*-nukleofilek szerkezete

1. 2-Jód-benzil-bromid bifunkciós vegyület aminokarbonilezése során megállapítottam, hogy a keletkezett termékek típusát az alkalmazott amin határozza meg. Primer aminokat alkalmazva, kemospecifikus reakciókban jó hozammal (75-89%) állítottam elő gyűrűzárt termékeket, az 1-izindolinon származékokat (3. ábra). Szekunder aminok jelenlétében gyűrűzárás nem következett be. 2-Jód-benzil-bromid hidrazinokkal való reakciója során intramolekuláris hidrazinokarbonilezés ment végbe. A gyűrűzárt termékeket, az 1,2,3,4-tetrahydroftalazin-1-on származékokat jó hozammal izoláltam (52-85%).



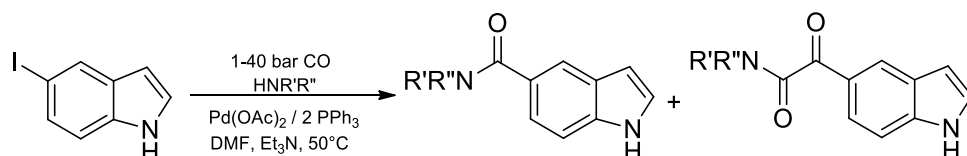
3. ábra 2-Jód-benzil-bromid cikloaminokarbonilezése primer aminok jelenlétében

2. Megvalósítottam 1,2-dijód-benzol cikloaminokarbonilezését primer aminokkal, a megfelelő ftálimid származékot 30-32 %-os hozammal izoláltam (4. ábra). 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezése során monohidrazid volt a fő termék.



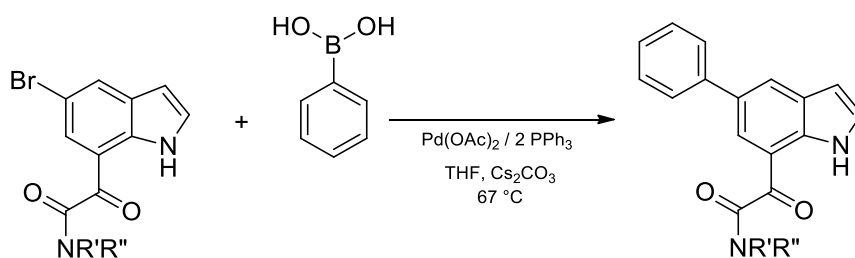
4. ábra 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezése primer aminokkal

3. Megállapítottam, hogy jód-heteroaromások aminokarbonilezése során a jód-szubsztituens N-atomhoz viszonyított helyzete döntően befolyásolta a reakció kemoszelektivitását. Az 5-jód-indol aminokarbonilezési reakciói (5. ábra) során kevésbé kemoszelektív reakcióban adta a ketokarbonsavamido-indol származékokat, mint az 5-bróm-7-jód-indol. Anilin esetében viszont mindkét szubsztrátumnál kizárólag az egy CO beékelődésével keletkező karbonsavamid típusú terméket tudtuk kimutatni.



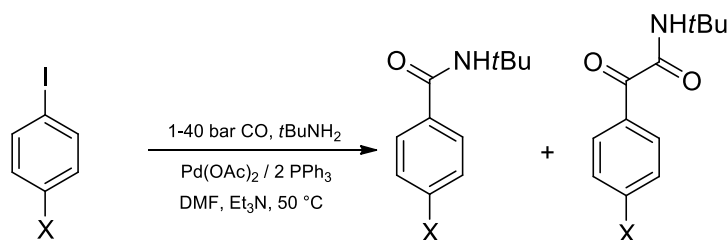
5. ábra 5-Jód-indol aminokarbonilezése

Az előállított 5-bróm-7-ketokarbonsavamido-indol származékokkal Suzuki-kapcsolási reakciókat végeztem, és teljes konverzióval kaptam a megfelelő 5-fenil-7-ketokarbonsavamido-indol kapcsolt termékeket (6. ábra).



6. ábra 5-Bróm-7-ketokarbonsavamid-indolok Suzuki-reakciója

4. Megállapítottam, hogy a jód-benzol szubsztrátum *para*-szubsztituense hatással van a reakciósebességre és a kemoszelektivitásra aminokarbonilezés során (7. ábra). 15 *para*-Szubsztituált jód-benzol származék palládium-katalizált aminokarbonilezését hajtottam végre *tert*-butil-aminnal atmoszférikus és nagy szén-monoxid nyomáson. Atmoszférikus szén-monoxid nyomáson csekély konverziókat értem el, de a konverzió növekedése a növekvő Hammett-féle szubsztituens-konstans ( $\sigma$ ) értékekkel szignifikánsnak mondható, és e tendencia 40 bar szén-monoxid nyomás alkalmazásánál tovább erősödött. Szelektivitást tekintve a *para*-helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazó szubsztrátumok ( $-\sigma_p$ ) nagyobb mint 70 %-os 2-ketokarbonsavamid arányt mutattak. Az elektronszívó csoportok esetében a szelektivitás inkább a karbonsavamid keletkezés irányába tolódott el csekély mértékben.



7. ábra *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése

5. E kísérletsorozatban változtatva az amin anyagi minőségét és a katalizátor-rendszert, azt tapasztaltam, hogy *n*-butil-amint alkalmazva nagyobb reaktivitás érhető el, mely az elektronszívó csoportok irányába nő. Szelektivitás tekintetében a pozitív Hammett-féle szubsztituens-konstanssal jellemezhető csoportok esetén a karbonsavamid keletkezés határozottabban megmutatkozott. Kétfogú ligandumokkal végzett aminokarbonilezési reakciók során megállapítottam, hogy a Pd-dppf rendszer a Pd-PPh<sub>3</sub> rendszerhez hasonlóan működik. Ezzel szemben XanthPhos ligandum alkalmazása jelentősen lecsökkentette a reakcióidőt, valamint kemoszelektív reakcióban kizárólag karbonsavamid származék keletkezett.
6. Elvégeztem *para*-szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezési reakcióit  $\gamma$ -valerolaktonban (GVL) és vizsgáltam az oldószer hatását a reaktivitásra, szelektivitásra. Ebben a közegben a reakciók lassabban, de nagyobb kemoszelektivitással adták a ketokarbonsavamidokat.

## 5. Tudományos közlemények, előadások

### I. A PhD értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

1. **D. Marosvölgyi-Haskó**, T. Kégl, L. Kollár:

Substituent effects in aminocarbonylation of *para*-substituted iodobenzenes.

*Tetrahedron* 72 (2016) 7509-7516.

**IF: 2,645**

2. **D. Marosvölgyi-Haskó**, B. Lengyel, J. M. Tukacs, L. Kollár, L. T. Mika:

Application of  $\gamma$ -Valerolactone as an Alternative Biomass-Based Medium for Aminocarbonylation Reactions.

*ChemPlusChem* 81 (2016) 1-7.

**IF: 2,869**

3. A. Takács, **D. Marosvölgyi-Haskó**, Zs. Kabak-Solt, L. Damas, F. M. S. Rodrigues, R. M. B. Carrilho, M. Pineiro, M. M. Pereira, L. Kollár:

Functionalization of indole at C-5 or C-7 via palladium-catalysed double carbonylation. A facile synthesis of indole ketocarboxamides and carboxamide dimers.

*Tetrahedron* 72 (2016) 247-256.

**IF: 2,645**

4. **D. Marosvölgyi-Haskó**, A. Takács, Zs. Riedl, L. Kollár:

High-yielding synthesis of 1-isoindolinone derivatives via palladium-catalysed cycloaminocarbonylation.

*Tetrahedron* 67 (2011) 1036-1040.

**IF: 3,025**

5. **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**

### II. 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.

24<sup>th</sup> Int. Conf. Organomet. Chem. (ICOMC-24)

Taipei (Taiwan), 17-23 July, 2010.

2. A. Takács, **D. Marosvölgyi-Haskó**, Zs. Riedl, L. Kollár:

High-yielding synthesis of *N*-heterocycles via palladium-catalysed cycloaminocarbonylation.

19<sup>th</sup> Eur. Conf. Organomet. Chem. (EuCOMC-XIX)

Toulouse (France), 03-07 July, 2011.