

# Bruckner-termi előadás

Takács Attila

■ MTA–PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport | takacsattila@gamma.ttk.pte.hu

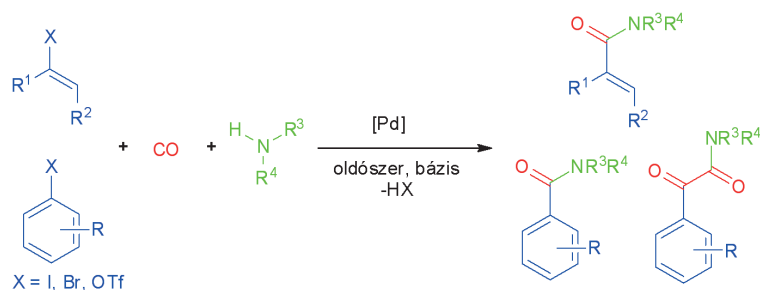
## Palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók

**A**z átmenetifém-katalizált homogénkatalitikus reakciók látványos fejlődésen mentek keresztül az elmúlt néhány évtizedben, és így a szintetikus szerves kémia fontos eszközévé váltak [1].

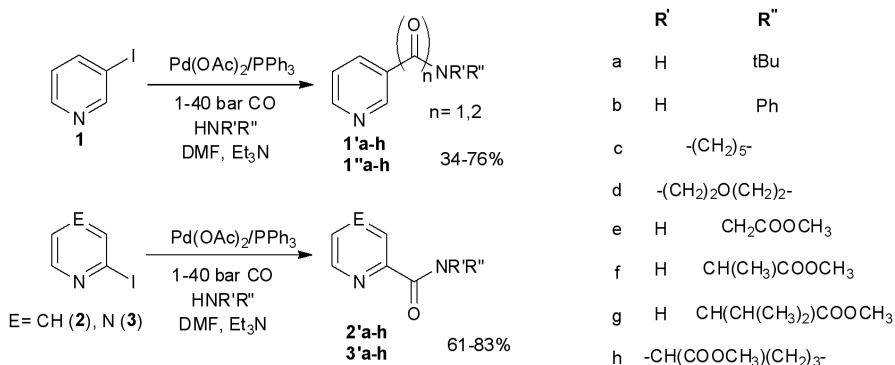
A kismolekulák aktiválásával járó homogénkatalitikus kémiai átalakítások közül kiemelkednek a szén-monoxidot használó szintetikus reakciók. Heck és kutatócsoportja meghatározó munkájukban bemutatták [2], hogy a karbonilezési reakciók kiválóan felhasználhatóak változatos szerkezetű karbonsavszármazékok szintézisére, így ezek a reakciók a legszélesebb körben alkalmazott eljárások közé sorolhatók mind a laboratóriumi, mind az ipari szintézisekben [3].

Ezen reakciók egyik típusa a palládium-katalizált aminokarbonilezés, melynek alkalmazásával elérhető, hogy különböző vegyületek karbonsavamid-csoportjait jódiaromásokból vagy jódi-alkénekből – a főleg korábban elterjedten használt aril-triflátok és enol-triflátok szintetikus analogaiból – szén-monoxid és valamely amin segítségével építsük fel. 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  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavamidot adva. A fő különbség a két szubsztrátum között, hogy az aril-halogenidek esetében a kettős szén-monoxid beékelődésének eredményeképpen 2-keto-karbonsavamidok keletkezésével is számolni kell [4], míg az esetek döntő többségében az alkenil-halogenidek kemospecifikus reakciókban karbonsavamidokat adnak (**1. ábra**).

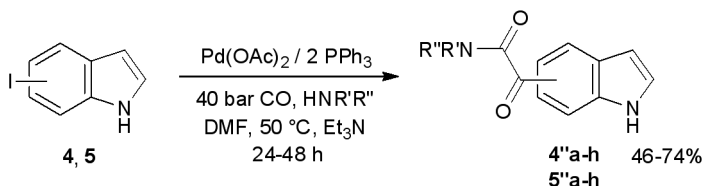
Kutatómunkám során célul tűztük ki jódiaromás és jódi-alkén modellegyületek pal-



**1. ábra.** Az aminokarbonilezési reakciók általános sémája



**2. ábra.** Jód-piridinek és jód-pirazin aminokarbonilezése



**3. ábra.** 5-Jódindol és 7-jódindol aminokarbonilezése

ládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálatát egyszerű primer és szekunder aminok, illetve aminosav-metilészterek jelenlétében. Tanulmányoztuk a reakciók során a szerkezet-reaktivitás, valamint a szerkezet-szelektivitás (kemo- és regio-szelektivitás) közötti összefüggéseket. Célunk volt továbbá az alkalmazható nukleofil reagensek körének kiterjesztése, így módon biológiai vagy gyakorlati jelentőségű karbonsavamidok előállítására.

A jódi-heteroaromás vegyületekkel végzett homogénkatalitikus aminokarbonile-

zési kísérleteinkben elsősorban az alkalmazott szubsztrátumok szerkezetének szelektivitásra gyakorolt hatását tanulmányoztuk. A reakciókat különböző szerkezetű primer (**a**, **b**, **e**, **f**, **g**) és szekunder (**c**, **d**, **h**) aminok jelenlétében végeztük el (**2. ábra**). (Terjedelmi korlátok miatt a további ábrákon az aminok felsorolásától eltekintek. Az esetek túlnyomó részében az alkalmazott aminok a **2. ábrán** megadottak voltak).

A 3-jód-piridin (**1**) esetében kettős karbonileződés is lejátszódott, így karbonsavamidok (**1'a-h**) és 2-keto-karbonsavami-



dok (**1<sup>a</sup>-h**) elegye keletkezett a reakciók során. Az előállított karbonsavamidok (**1<sup>a</sup>-h**) biológiai jelentőségű nikotinamid-származékok. A 2-jód-piridin (**2**) és jód-pirazin (**3**) esetében kettős szén-monoxid beékelődés nem történt, így kemoszelektív reakciókban a megfelelő karbonsavamidokat (**2<sup>a</sup>-h**, **3<sup>a</sup>-h**) állítottuk elő jó hozammal. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a vizsgált szubsztrátumok jód-arán szerkezeti részlete és a gyűrű *N*-atomjának egymáshoz viszonyított helyzete jelentősen befolyásolja a kemoszelektivitást [5]. Ezen elgondolást követve hatékonyan valósítottuk meg 3,6-dikarbonsav-amido-piridazin-származékok szintézisét 3,6-dijód-piridazin aminokarbonilezési reakcióiban [6].

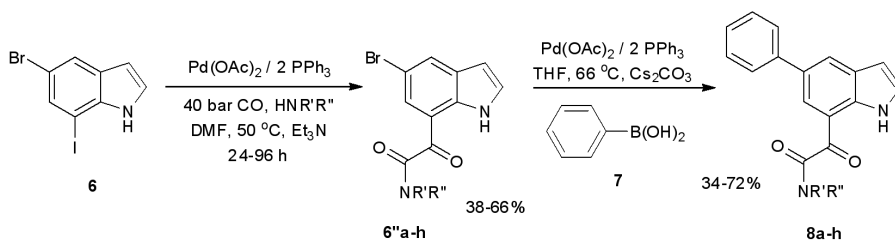
Tanulmányoztuk 5-jód-indol (**4**) és 7-jód-indol (**5**) aminokarbonilezési reakcióit primer (**a**, **b**, **e**, **f**, **g**) és szekunder (**c**, **d**, **h**) aminok jelenlétében [7]. Ez a munka kiváló példa a palládium-katalizált karbonilezési reakciók jó funkciós csoport toleranciájára, ugyanis védőcsoport kialakítása nélkül közepes vagy jó hozammal valósítható meg a 2-ketoamidok (**4<sup>a</sup>-h**, **5<sup>a</sup>-h**) szelektív (kemoszelektivitás >80%) szintézise (**3. ábra**) [7].

5-Bróm-7-jód-indol (**6**) szubsztrátumot alkalmazva, a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával a bróm-arán szerkezeti részlet érintetlen marad, lehetővé így az előállított 5-bróm-7-glioxilamido-indol-származékok (**6<sup>a</sup>-h**) további szintetikus reakciókban (pl. Suzuki–Miyaura-kapcsolás fenil-boronsavval (**7**)) történő felhasználását (**4. ábra**).

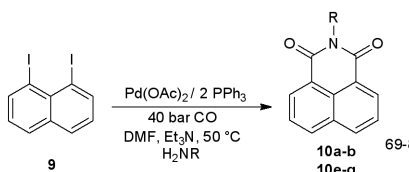
Az aminokarbonilezés során – megfelelő szubsztrátumok esetében – lehetőség van intramolekuláris reakcióban laktám szerkezeti részlet kialakítására. Az 1,8-dijód-naftalin (**9**) felhasználásával szekunder aminok jelenlétében a megfelelő 1,8-dikarbonsavamidokat kaptuk. Nukleofil reagensként változatos szerkezetű primer aminokat alkalmazva azonban *N*-szubsztituált-1,8-naftilimidek (**10a-b**, **10e-g**) jó hozammal történő előállítására nyílik lehetőség cikloaminokarbonilezési reakcióban (**5. ábra**) [8].

Hatékonyan megvalósítottuk *N*-szubsztituált-izoindolinon-származékok (**12a-b**, **12e-f**) szintézisét. Az alkalmazott 2-jód-benzil-bromid (**11**) szubsztrátummal először a jelen lévő primer amin benzilezése játszódik le, majd az így keletkezett szekunder amin intramolekuláris aminokarbonilezési reakcióban *N*-szubsztituált-izoindolinont eredményez (**6. ábra**) [9].

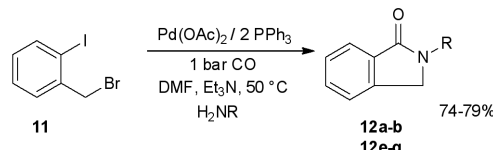
Az intramolekuláris aminokarbonilezés



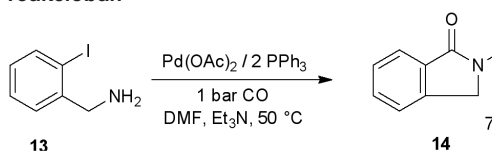
4. ábra. 5-Bróm-7-jód-indol aminokarbonilezése



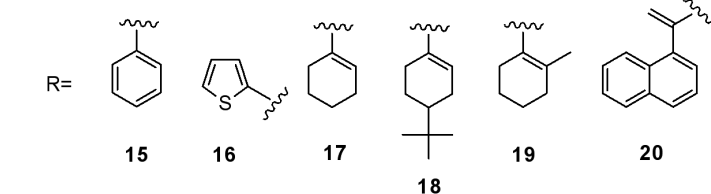
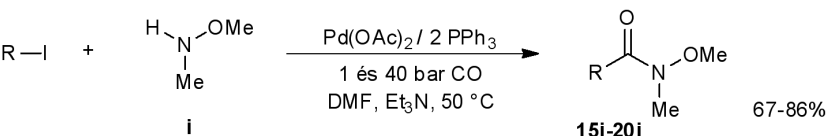
5. ábra. *N*-Szubsztituált-1,8-naftilimidek szintézise cikloaminokarbonilezési reakcióban



6. ábra. *N*-Szubsztituált-izoindolinon-származékok szintézise



7. ábra. 2-Jód-benzilamin intramolekuláris aminokarbonilezése



8. ábra Weinreb-amidok szintézise aminokarbonilezési reakcióban

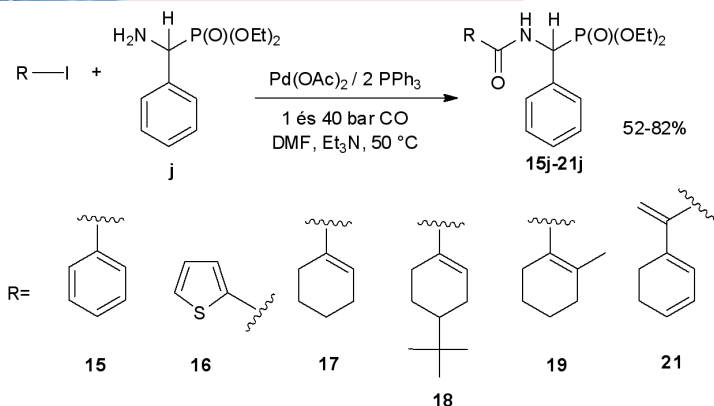
körében eredményesen hajtottuk végre izoindolinon (**14**) szintézisét, 2-jód-benzilamin (**13**) mint bifunkciós szubsztrátummal végzett reakcióban (**7. ábra**) [9].

Az alkalmazható *N*-nukleofil körének kiterjesztése során már a fentiekben megállapítottuk, hogy az egyszerű aminok mellett aminosav-metilészterek is jól használhatók. Tovább bővítve a nukleofil reagensek körét, *N,O*-dimetil-hidroxilamint (**i**) alkalmazva a reakciókban kitűnő hozammal izoláltuk mind jód-aromás (**15**, **16**), mind jód-alkén (**17-20**) szubsztrátumok esetében a szintetikus kémia számos területén használható, változatos szerkezetű Weinreb-amidokat (**15i-20i**) (**8. ábra**) [10].

Az  $\alpha$ -amino-foszfonátokból az észtercsoport hasításával nyert  $\alpha$ -amino-foszonsavak az  $\alpha$ -aminosavak analogonjainak tekinthetők, így fontos vegyületcsaládot képviselnek. Munkánk során tanulmányoztuk egyszerű jód-aromás (**15**, **16**) és jód-alkén (**17-19**, **21**) szubsztrátumok aminokarbonilezési reakcióit dietil- $\alpha$ -ami-

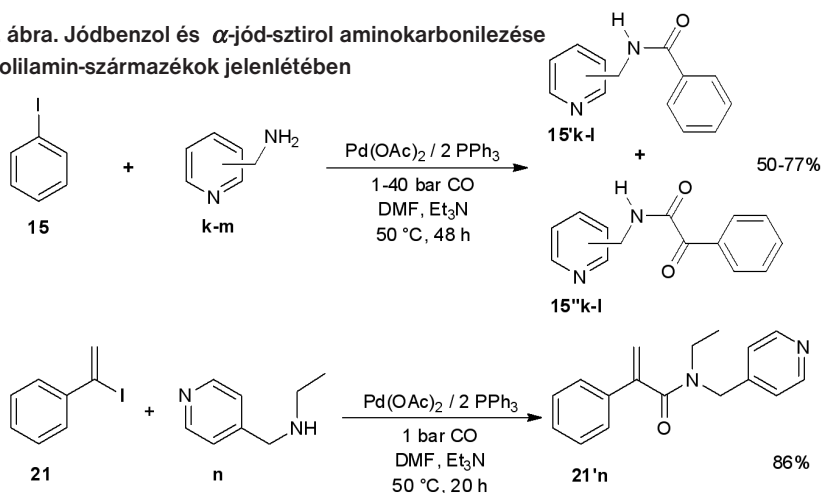
no-benzilfoszfonát (**k**) jelenlétében, előállítva így biológiai jelentőségű karbonsavamidokat (**15j-21j**) (**9. ábra**) [11].

Mivel számos farmakológiai hatású *N*-pikolil-karbonsavamid-származék (pl. *Picotamide*, *Tropicamide*) ismert, így megvizsgáltuk egyszerű modellvegyületek aminokarbonilezési reakcióit pikolilaminok jelenlétében. Jódbenzol (**15**) és 2-, 3-, illetve 4-pikolilamin (**k-m**) reakciójában atmoszféri körülmények között amid (**15<sup>k</sup>-m**) és 2-ketoamid (**15<sup>k</sup>-m**) eltérő arányú elegyét kaptuk. A szén-monoxid-nyomás növelése – a megfelelő 2-keto-karbonsavamidra vonatkoztatva – 80%-nál nagyobb kemoszelektivitást eredményezett (**10. ábra**). Az  $\alpha$ -jód-sztirol (**21**) aminokarbonilezési körülmények között pikolilaminok jelenlétében enyhe reakciókörülmények között, kemoszelektíven a megfelelő karbonsavamidá alakítható át. Az így kapott termékek *N*-pikolil-atropamid-származékok, melyek közül kiemelendő az *N*-etil-4-pikolilamin (**n**) alkalmazása során előállított *N*-etil-*N*-(4-pikolil)-atropamid (**21n**),



9. ábra. Dietil- $\alpha$ -amino-benzilfoszfonát mint *N*-nukleofil alkalmazása egyszerű modellvegyületek aminokarbonilezési reakcióiban

10. ábra. Jódbenzol és  $\alpha$ -jódsztirol aminokarbonilezése pikolilamin-származékok jelenlétében



ami a *Tropicamide* egyik szintetikus intermedijere lehet (10. ábra) [12].

Az e területen végzett munkáink során bizonyítottuk, hogy szintetikus kémiai szempontból jól használható alapreakciókról van szó. Ezek segítségével különböző alapvázakon (pl. (hetero)aromások és alkének,

szteroidok) egyszerű eszközökkel, szelektív reakciókban karbonsavamid funkciós csoportot alakítottunk ki. Megfelelő szubsztátumok esetén az aminokarbonilezés során gyűrűzárással megvalósítottuk laktámok, izoindolinonok jó hozammal történő szintézisét. Bonyolultabb szerkezetű *N*-

nukleofileket alkalmazva pedig elvégeztük gyakorlati és biológiai jelentőségű karbonsavamidok (pl. Weinreb-amidok, *N*-acilfoszfonátok) szelektív szintézisét. ●●●

**Köszönetnyilvánítás.** A szerző köszöni az idézett cikkekben szereplő társszerzők közreműködését, illetve az MTA Posztdoktori Kutatói Program (2015–2017) támogatását. A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú projekt keretében az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A bemutatott eredmények egy része a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

#### IRODALOM

- [1] M. Beller, C. Bolm, (Eds.), *Transition Metals for Organic Synthesis* (Vol. I-II.), Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [2] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* (1974) 39, 3327.
- [3] B. Cornils, W. A. Herrmann, (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 1996.
- [4] a) E. Ozawa, H. Soyama, H. Yanagihara, I. Aoyama, H. Takino, K. Izawa, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* (1985) 107, 3235.  
b) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Curr. Org. Chem.* (2002) 6, 1097.
- [5] A. Takács, B. Jakab, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2007) 63, 10372.
- [6] G. Szőke, A. Takács, L. Kollár, *J. Heterocyclic Chem.* (2016) közlésre elfogadva
- [7] A. Takács, D. Marosvölgyi-Haskó, Z. Kabak-Solt, L. Damas, F. M. S. Rodrigues, R. M. B. Carrilho, M. Pineiro, M. M. Pereira, L. Kollár, *Tetrahedron* (2016) 72, 247.
- [8] A. Takács, P. Ács, L. Kollár, *Tetrahedron* (2008) 64, 983.
- [9] D. Marosvölgyi-Haskó, A. Takács, Zs. Riedl, L. Kollár, *Tetrahedron* (2011) 67, 1036.
- [10] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2010) 66, 4479.
- [11] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2008) 64, 8726.
- [12] M. Gergely, R. Farkas, A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2014) 70, 218.

Farkas Gergely–Bakos József

■ PE, MK, Szerves Kémia Intézeti Tanszék | bakos@almos.uni-pannon.hu

# Nagy hatékonyságú enantio-szelektív katalizátorrendszerek fejlesztése

**A** Pannon Egyetem Mérnöki Karának Szerves Kémia Intézeti Tanszékén több évtizede folynak aszimmetrikus katalitikus folyamatokkal foglalkozó kutató-

sok, amelyeket Markó László és Heil Bálint kezdeményezett, majd Bakos József, Vastag Sándor, Törös Szilárd és Kollár László folytattott. Az 1980-as évek végétől

Bakos József irányításával Tóth Imre, Orosz Árpád, Szűcsné Cserépi Stefánia, Gulyás Henrik, Hegedüs Csaba, Bucsay Ágota, Gergely Ildikó, Madarász József, Balogh Sza-