

# Palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók

TAKÁCS Attila, FARKAS Roland, KISS Mercédesz, PETZ Andrea, CSÓK Zsolt és KOLLÁR László\*

Pécsi Tudományegyetem, Szervetlen Kémiai Tanszék, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6.

## 1. Bevezetés

Korábbi, magyar nyelven is megjelent összefoglaló munkáinkban már bemutattuk, hogy az átmenetifém-komplexek homogén katalizátorként történő alkalmazása a szintetikus kémia különböző területein, így a biológiai fontosságú vegyületek szintézisében is egyre nagyobb szerepet kap.<sup>1</sup> 2004-ben és 2007-ben, a Magyar Kémiai Folyóiratban megjelent közleményeinkben,<sup>2,3</sup> az egyik legfontosabb, szintetikus építőelemként használható 'kismolekula', a szén-monoxid alkalmazása állt a középpontban. Ily módon a különböző típusú, *átmenetifém-komplexek által katalizált karbonilezési reakciók* alkalmazására mutattunk be néhány jellemző példát. A több mint 70 éve ismert hidrofornilezési reakció mellett alkoxikarbonilezési, hidrokáboxilezési, aminokarbonilezési reakció, karbonilátív kapcsolási és Pauson-Khand reakció szintetikus alkalmazásával foglalkoztunk, melyek segítségével rendre változatos szerkezetű aldehidek, észterek, karbonsavak, karbonsav-amidok, nyíltláncú és ciklusos ketonok állíthatók elő.

Jelen közleményünkben egyetlen karbonilezési reakció-típusra összpontosítunk: az utóbbi években, a *palládium-katalizált homogénkatalitikus amino-karbonilezési reakciók vizsgálata területén született saját eredményeinket* kívánjuk összefoglalni. E helyen kizárólag kutatómunkánk szintetikus vonatkozásainak fenti szűkebb területével foglalkozunk. Sem más típusú szelektív szintézisek és azok termékeinek további (pl. analitikai célú) vizsgálata, sem a platina-, palládium- és ródiumpalládium-komplexek előállítása és homogénkatalitikus reakciókban történő alkalmazása, mechanizmus-vizsgálata területén született eredményeink nem találhatók meg ebben az összefoglalóban.

Célunk csupán a reakciók szintetikus vonatkozásainak bemutatása; a reakciók mechanizmusának, a katalitikus ciklus jellemző lépéseinek tárgyalása meghaladja e közlemény kereteit. Részletesebben foglalkozunk a 2007. után megjelent munkáink elemzésével; a 2000-2007. között megjelent fontosabb munkáinkra csupán mint előzményekre hivatkozunk.

## 2. Modellvegyületekkel végzett aminokarbonilezési reakciók

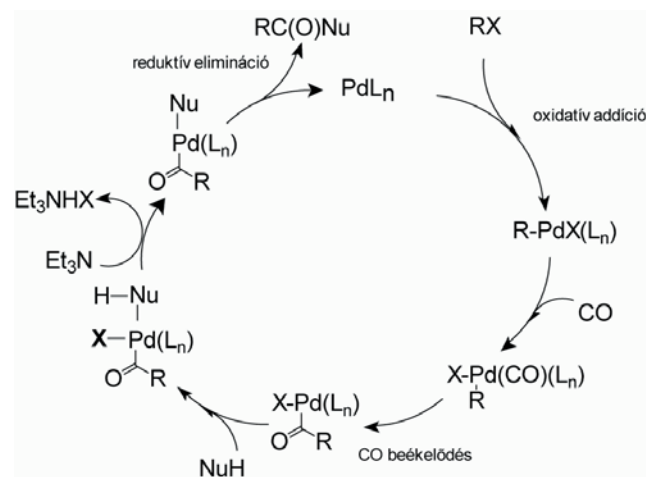
A különböző átmenetifém-katalizált (homogénkatalitikus) reakciók a szintetikus szerves kémia olyan új eszközei, amelyek alapjaiban változtatták meg a kémiai szintézisekről vallott elképzeléseinket.

Egy-egy többlépéses szintézis tervezésénél ma már szinte elképzelhetetlen, hogy valamilyen jó hozamot és kiemelkedő

szelektivitást biztosító homogénkatalitikus reakcióval ne számolnánk. Az aminokarbonilezési reakció is ebbe a körbe tartozik. Alkalmazásával elérhető, hogy különböző vegyületek karbonsavamid-csoportjait ne átrendezési vagy lebontási reakciók segítségével, hanem jód-aromásból vagy jód-alkénekből — a főleg korábban elterjedten használt aril-triflátok és enol-triflátok szintetikus analogonjaiból — szén-monoxid és valamely amin segítségével építsük fel.<sup>4,5</sup> A két jódtartalmú szubsztrátum aminokarbonilezési reakciója között szembeötlő a különbség: míg az esetek döntő többségében a jódarkének kemoszpecifikus reakcióban karbonsavamidokat adnak, addig a jódaromásos esetekben — már atmoszférikus szén-monoxid nyomás alkalmazása mellett is — mindig számolnunk kell a kettős szén-monoxid beépülésének eredményeképpen 2-keto-karbonsavamidok keletkezésével is.

### 2.1. Egyszerű jód-aromások, valamint jód-heteroaromások különböző N-nukleofilek jelenlétében lejátszódó aminokarbonilezési reakciói

Korábbi, karbonilezési reakciók területén végzett munkáink alapján megállapítottuk, hogy az elterjedten használt trifloxi távozó csoportnál előnyösebben használhatók a megfelelő jód-származékok (jód-aromások, jód-alkének).<sup>6-12</sup> Nem csupán a fluor-tartalmú távozó csoport kerülése, hanem a jóval egyszerűbb izolálási technikák, a 'tisztább', nagyobb hozamú reakciók is a jódszármazékok alkalmazása mellett szólnak.



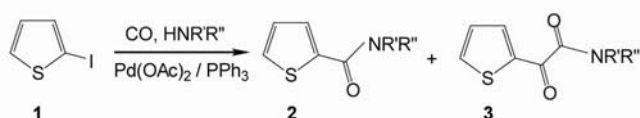
1. Ábra. A különböző nukleofil ágensek (NuH, aminokarbonilezési reakciók esetében primer vagy szekunder aminok) jelenlétében lejátszódó palládium-katalizált karbonilezési reakciók leegyszerűsített katalitikus ciklusa.

Az aril/alkenil-halogenidek (jodidok vagy bromidok) homogénkatalitikus karbonilezésének leegyszerűsített

\* Tel.: 72-503600; fax: 72-501518; e-mail: kollar@ttk.pte.hu

katalitikus ciklusa az 1. ábrán látható. A halogénszármazék Pd(0) komplexre történő oxidatív addícióját a szén-monoxid terminális ligandumként való megkötése, majd Pd-R kötésbe történő beékelődése követi. Az így keletkezett palládium(II)-acil komplex — a nukleofil (NuH) palládiumon történő támadása, valamint a HX tercier amin hatására történő eliminációja után — amido-acil-palládium(II) intermediterré alakul, melynek redukzív eliminációja a karbonsavamid terméket a katalitikus ciklus 'indító' Pd(0) komplexét (PdL<sub>n</sub>) adja.

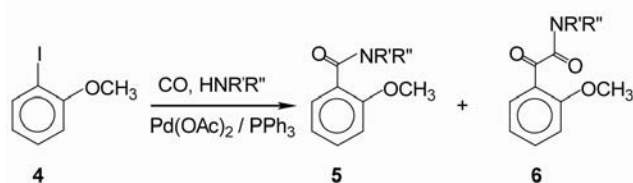
Az egyszerű jód-aromásokkal és jód-szubsztituált *N*-heterociklusos vegyületekkel végzett aminokarbonilezési reakciók után<sup>13,14</sup> megvizsgáltuk a 2-jód-tiofén (1) reakcióját. Különböző szerkezetű primer (a, b, e, f, g) és szekunder (c, d, h, i) aminokat alkalmazva megállapítottuk, hogy a várt karbonsavamid (2) mellett már atmoszférikus szén-monoxid nyomáson is megfigyelhető a két szén-monoxid beékelődésével keletkező 2-keto-karbonsavamid (3) típusú termék megjelenése (2. ábra).<sup>15</sup> (Meg kell jegyeznünk, hogy a további ábrákon terjedelmi korlátok miatt az aminok felsorolásától eltekintünk. Az esetek többségében az aminok a 2. ábrán megadottak voltak.)



	R'	R''
a	H	<i>t</i> Bu
b	H	Ph
c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
d	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
e	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
f	H	CH(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>3</sub>
g	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
h	-CH(COOCH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
i	-CH(COOCH <sub>2</sub> Ph)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	

2. Ábra. 2-Jód-tiofén aminokarbonilezése.

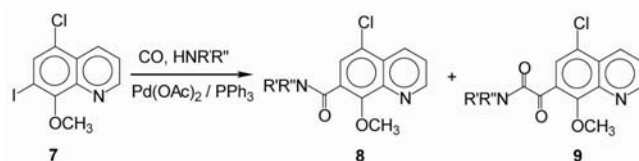
Hasonló kemoselektivitás figyelhető meg 2-jód-anizol (4) aminokarbonilezési reakciója kapcsán is (3. ábra).<sup>16</sup> A szén-monoxid nyomás kemoselektivitásra gyakorolt hatása különösen látványos ebben az esetben: az atmoszférikus nyomáson kapott karbonsavamid (5)/ketokarbonsavamid (6) arány 92/8, míg 40 bar nyomáson 20/80.



3. Ábra. 2-Jód-anizol aminokarbonilezése.

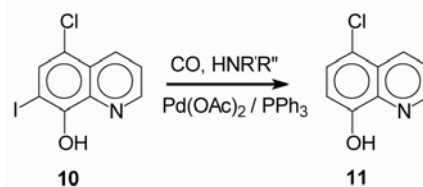
A klór- és jód-szubsztituens egyaránt tartalmazó kinolinszármazék (7) esetében igazolható, hogy kizárólag a jód-arén szerkezeti részlet oxidatív addíciójával kell számolnunk, a reakció gyakorlatilag kemospécifikusnak tekinthető.<sup>17</sup> A szubsztrátum *N*-koordinációjának, azaz ligandumként történő viselkedésének fontosságát jelzi, hogy

a kettős szén-monoxid beékelődéssel keletkező 9 aránya még 60 bar szén-monoxid nyomáson is 10% alatt marad (4. ábra).



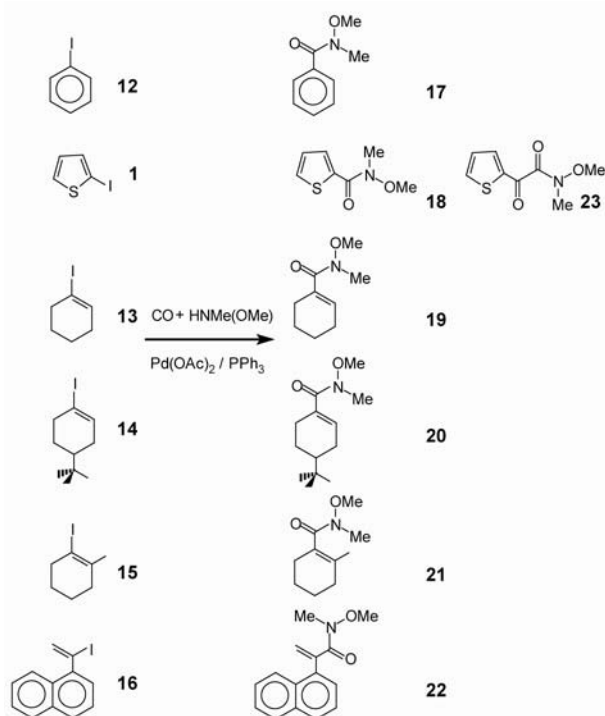
4. Ábra. 8-Metoxi-5-klór-7-jód-kinolin aminokarbonilezése.

Amennyiben a 8-OH csoportot nem védjük metil- vagy benziléter formájában (10), a 7-jód szubsztituens szelektív hidrogenolízise játszódik le 11 keletkezése közben (5. ábra). A bonyolult katalitikus ciklus részletezése nélkül elmondható, hogy a hidrogént a primer vagy szekunder aminok szolgáltatják, miközben karbamid (vagy oxálsav-diamid) típusú termékeket képeznek, azaz aminokarbonilezés játszódik le. A reakció mechanizmusának alapos vizsgálata alapján megállapítható, hogy az aril-palládium komplex hasításában az *ortho* pozícióban levő fenolos OH csoportnak kulcsszerepe van.



5. Ábra. 8-Hidroxi-5-klór-7-jód-kinolin reakciója aminokarbonilezési körülmények között.

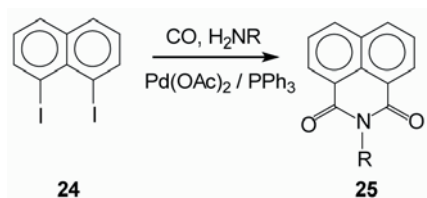
Azalkalmazható *N*-nukleofilekkörének kiterjesztésesorán már a fentiekben megállapítottuk, hogy egyszerű aminok mellett aminosav-észterek is használhatók. *O*-Metil-hidroxilamint



6. Ábra. Weinreb-amidok szintézise aminokarbonilezési reakcióban.

alkalmazva aminokarbonilezési reakcióban kitűnő hozammal izoláltuk mind aril-jodid, mind jód-alkén szubsztátumok esetében a szintetikus kémia számos területén használható változatos szerkezetű Weinreb-amidokat (**17-22**) (6. ábra).<sup>18</sup>

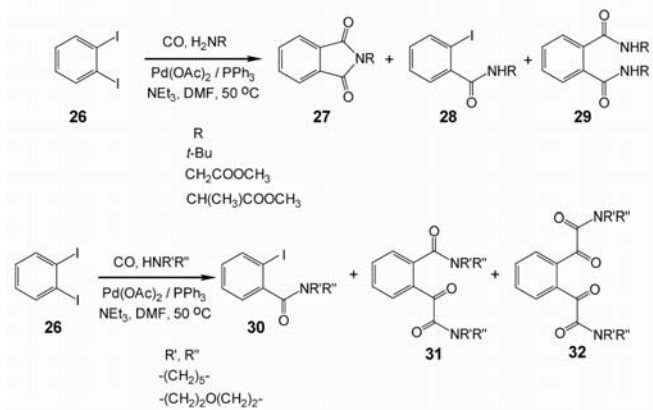
Míg szekunder aminokkal a megfelelő 1,8-dikarbonsavamidok, primer aminokkal dikarbonsav-imidek (**25**) állíthatók elő 1,8-dijód-naftalin (**24**) felhasználásával (7. ábra).<sup>19</sup>



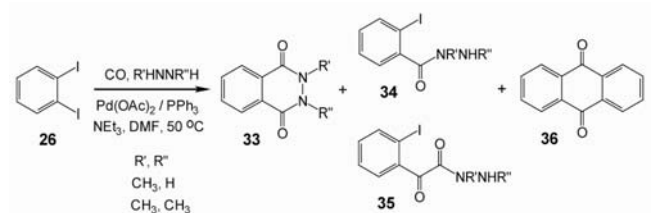
7. Ábra. 1,8-Dijód-naftalin aminokarbonilezése.

1,2-Dijód-benzol (**26**) aminokarbonilezési reakciója esetén — bár a reakciókörülmények változtatásával kitűnő kemoszelektivitások érhetők el — jóval több termék megjelenésével számolhatunk: primer aminok alkalmazása esetén az *N*-alkil-ftalimid (**27**) mellett keletkezik a mono- (**28**) és a dikarbonsav-amid (**29**) is (8. ábra). Szekunder aminok alkalmazása esetén, különösen a szén-monoxid parciális nyomásának növelésével, a monoamidok (**30**) mellett előtérbe kerül a 'kettős CO-beékelődéssel' keletkező ketokarbonsavamidok (**31, 32**) képződése is.<sup>20</sup>

Az *orto* pozícióban elhelyezkedő két jód-szubsztituens lehetőséget kínál hidrazinokkal végzett gyűrűzárási reakcióra. A céltermékként várható 1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1,4-dion származékok (**33**) ugyan izolálhatók, de a reakció komplex elegyet eredményez, melyben megtalálható a hidrazid (**34**), a ketohidrazid (**35**) származék mellett az *N*-nukleofil felhasználását nem igénylő antrakinnon (**36**) is (9. ábra).

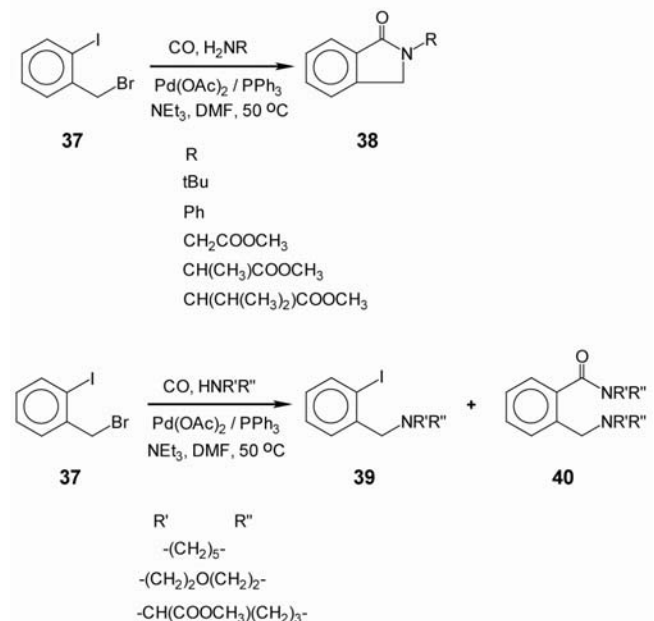


8. Ábra. 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezési reakciói.



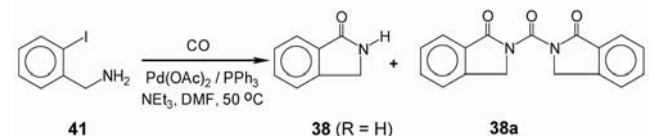
9. Ábra. 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezési reakciói.

2-Jód-benzil-bromid szubsztátummal először az alkalmazott primer amin benzilezése játszódik le, majd az így keletkezett szekunder amin intramolekuláris aminokarbonilezési reakcióban *N*-szubsztituált izoindolinon származékokat (**38**) eredményez. Mivel szekunder aminok benzilezése során tercier aminok (**39**) keletkeznek, a jód-arén egyszerű aminokarbonilezése játszódik le, **40** típusú termékek keletkezése közben (10. ábra).<sup>21</sup>



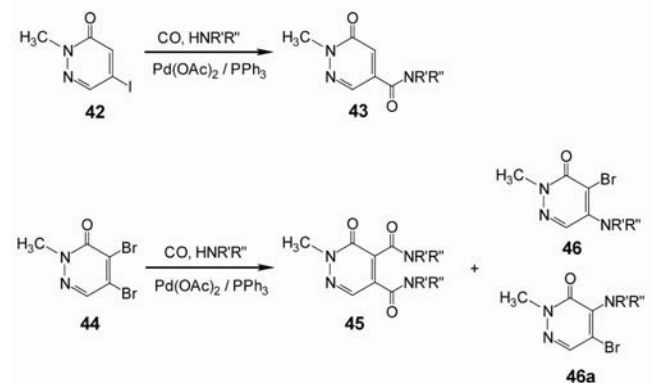
10. Ábra. 2-Jód-benzil-bromid aminokarbonilezése.

A jód-benzilaminnal végzett reakcióban a várt izoindolinon (**38**) mellett megjelenik annak karbonilezett (**38a**) terméke is (11. ábra).



11. Ábra. 2-jód-benzilamin intramolekuláris aminokarbonilezése.

Jód- és bróm-szubsztituált piridazinonok (**42, 44**) jó hozammal a megfelelő mono- és diamidokká alakíthatók. A dibrom-származék esetén — a katalízis körülményeinek

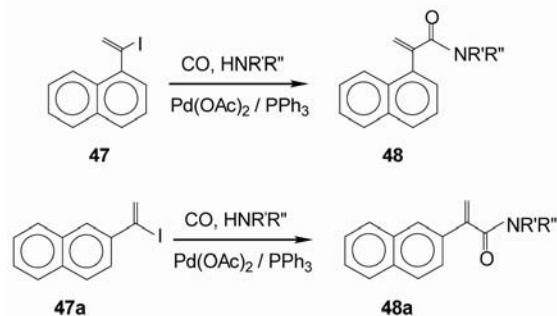


12. Ábra. Piridazinon származékok aminokarbonilezése.

megfelelő megválasztásával — izolálható mennyiségben keletkezik **45** és **46** regioizomer is (12. ábra).<sup>22</sup>

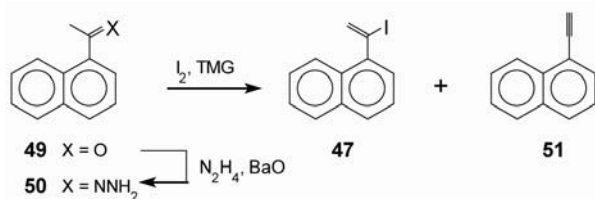
## 2.2. Egyszerű jód-alkének aminokarbonilezési reakciói

Vinilidén típusú  $\alpha$ -naftil- és  $\beta$ -naftil-jód-alkének (**47**) kitűnő kemoselektivitással a megfelelő telítetlen karbonsavamidokká (**48**) alakíthatók aminokarbonilezési reakcióban (13. ábra).<sup>23</sup>



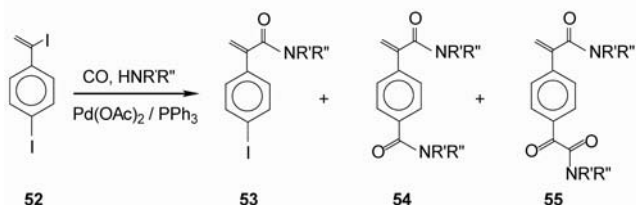
13. Ábra. Naftil-jód-alkének aminokarbonilezése.

Általában elmondható, hogy a jód-alkének, így a fenti származékok is — könnyen elérhető szintetikus építőelemek, hiszen a megfelelő ketonból (**49**) annak hidrazonjából (**50**) keresztül jó hozammal előállíthatók. A jód-alkének képződését gyakran a hidrogénjodid eliminációjával magyarázható alkin (**51**) keletkezése kíséri (14. ábra).



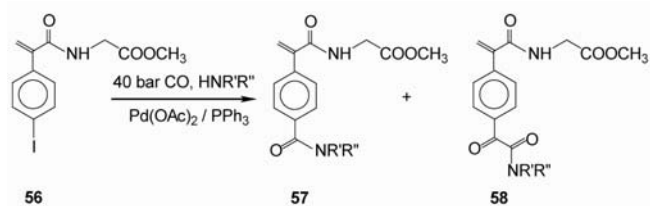
14. Ábra. 1-Jód-1-(1'-naftil)-etén előállítása.

A jód-alkén és a jód-arén szerkezeti részlet egyaránt tartalmazó, 4-jód-acetofenonból nyerhető **52** származék esetében könnyen megállapítható a két funkciós csoport reaktivitásának különbsége: míg enyhe reakciókörülmények között döntően **53**, nagy szén-monoxid nyomáson két, illetve három CO beépülésével **54** és **55** keletkezik (15. ábra).<sup>24</sup>



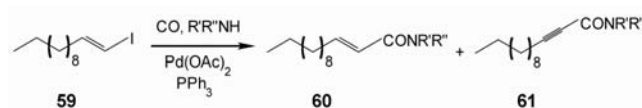
15. Ábra. 1-(4'-jódfenil)-1-jód-etén aminokarbonilezése.

A funkciós csoportok palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban mutatott nagy reaktivitáskülönbsége lehetővé teszi 2-(4-jód-fenil)-akrilamidok (pl. **56**) szelektív szintézisét, majd erősebb reakciókörülmények között a 4-pozícióban tetszőleges karboxamid (**57**), illetve ketokarboxamid (**58**) funkciós csoport kialakítását (16. ábra).



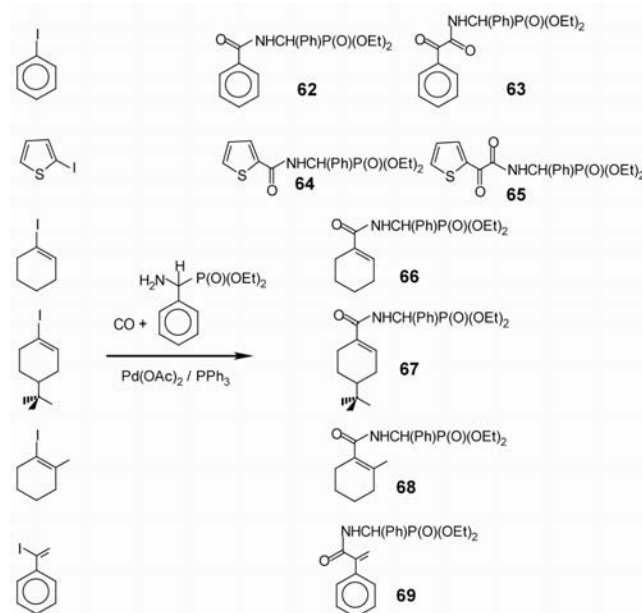
16. Ábra. 'Vegyes' dikarbonsavamidok előállítása aminokarbonilezési reakciókban.

Páros szénatomszámú aldehidből (pl. dodekanalból) hidrazonon keresztül előállítható a megfelelő jód-alkén (**59**), melynek aminokarbonilezése lehetővé teszi eggyel nagyobb szénatomszámú telítetlen karbonsavamidok (**60**, **61**) egyszerű szintézisét (17. ábra).<sup>25</sup>



17. Ábra. *transz*-1-Jód-1-dodecén aminokarbonilezése.

Jód-alkének aminokarbonilezése esetén is bizonyítottuk, hogy az *N*-nukleofil szerkezete széles körben változtatható. Gyakran használt modell-szubsztrátumok aminokarbonilezhető aminobenzil-foszfónát jelenlétében. Jód-arének a biológiai és szintetikus fontosságú amid és 2-ketoamid (**62** és **63**; **64** és **65**) különböző arányú elegyét szolgáltatják, míg jód-alkének esetében kizárólag az egyszeres CO beépüléssel keletkező amidok (**66-69**) keletkezése figyelhető meg (18. ábra).<sup>26</sup>

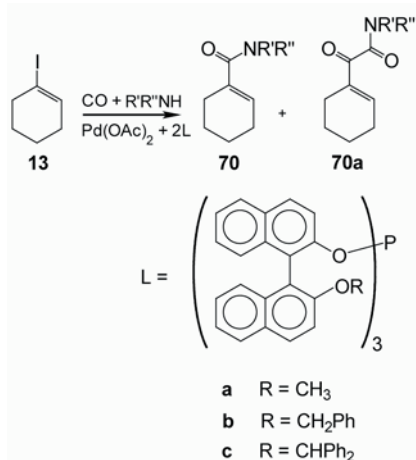


18. Ábra. Dietil- $\alpha$ -amino-benzilfoszfónát mint *N*-nukleofil alkalmazása jód-aromás és jód-alkének aminokarbonilezési reakcióiban.

A katalizátor szerkezetének fontosságára hívja fel a figyelmet a foszfin ligandum (leggyakrabban valamilyen triarilfoszfin (pl.  $\text{PPh}_3$ )) triarilfoszfittal történő helyettesítése. A 19. ábrán látható binaftil-vázis triarilfoszfitból és palládium(II)-acetáttól 'in situ' kialakított katalizátorrendszerrel elérhető, hogy az egyébként legfeljebb nyomokban megfigyelhető



ciklohexen-1-il-glioxilamidok (**70a**) a megfelelő karbonsavamidokkal (**70**) összemérhető mennyiségben keletkezzenek.<sup>27</sup>

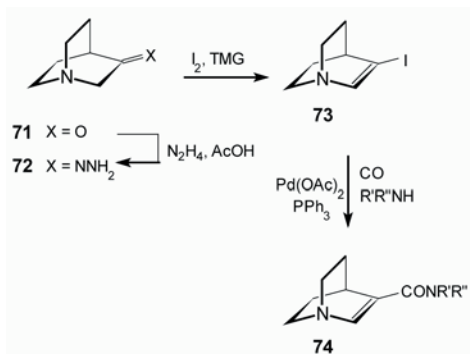


19. Ábra. 1-Jód-ciklohexén kettős karbonilezési reakciója foszfítok mint ligandumok jelenlétében.

### 3. Bonyolultabb alapvázak functionalizálása aminokarbonilezési reakciókkal

#### 3.1. Jód-alkén szerkezeti elemet tartalmazó kinuklidin és kámfén származékok aminokarbonilezési reakciói

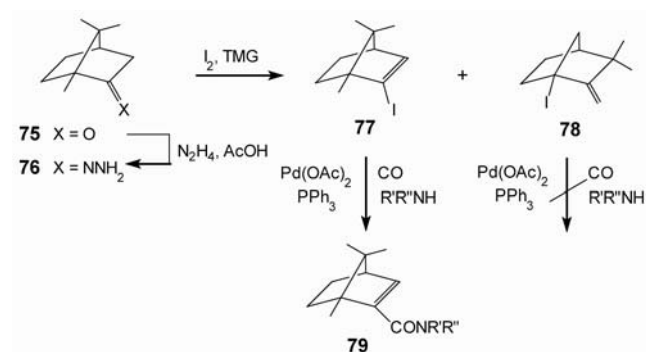
Kinuklidinonból (**71**) kiindulva a hidrazon-származékon (**72**) keresztül jó hozammal nyerhető a 3-jód-2-kinuklidén (**73**), melynek aminokarbonilezési reakciója kemoszelektív reakcióban, teljes átalakulással a megfelelő karbonsavamidokat (**74**) eredményezi (20. ábra).<sup>28</sup>



20. Ábra. 3-Jód-2-kinuklidén előállítás és aminokarbonilezése.

A kámfor (**75**) hasonló reakción sorban történő átalakítása jelentősen különbözik. A hidrazon (**76**) jódal és tetrametilguanidinnel (TMG) végzett reakciója két terméket eredményez: a várt 2-jódbornén származékot (**77**), melynek aminokarbonilezése kitűnő hozammal, melléktermékek keletkezése nélkül megvalósítható. A Wagner-Meerwein átrendezési reakcióban keletkező 1-jód-kámfén származék (**78**), amely a jódot hídfo-szenatomon hordozza, semmiféle reaktivitást nem mutatott erősebb reakciókörülmények között sem (21. ábra).<sup>28</sup> A két jódszármazék palládium-katalizált reakcióban való reakciókészsége oly mértékben különbözik, hogy **77** és **78** elegyének reakciójában

kizárólag **79** amidok keletkeznek, a **78** származék oszlopkromatográfiás elválasztása akár ebben a fázisban is kényelmesen megoldható.

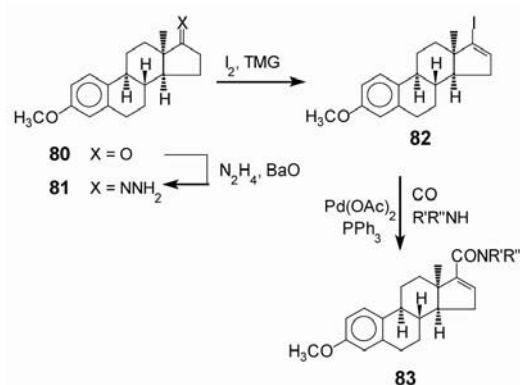


21. Ábra. Kámfor-alapú jód-alkének és aminokarbonilezési reakcióik.

#### 3.2. Jód-alkén szerkezeti elemet tartalmazó szteroidok aminokarbonilezési reakciói

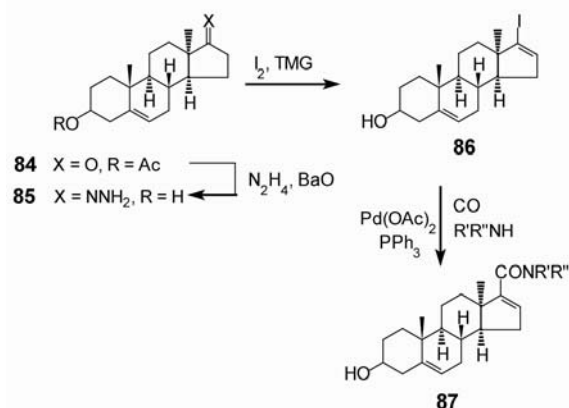
A szteránvázás jód-alkének — elsősorban 17-jód-16-alkének — korábbi karbonilezési reakcióinak nyomán<sup>12</sup> arra kerestük a választ, hogy a 'nem-természetes' alapvázak esetén milyen módon valósítható meg a karbonsavamid funkciós csoport kialakítása. A különböző pozíciókban (így elsősorban a 17-helyzetben) kialakított karbonsavamidok azért jelentősek, mert ebben a vegyületcsaládban számos hatásos 5 $\alpha$ -reduktáz inhibitor sajátosságú vegyület található. A szerkezet—hatás összefüggések vizsgálata szempontjából rendkívül fontos a C/D gyűrű anelláció hatásának vizsgálata mind az ösztránvázás, mind az androsztánvázás vegyületek sorában.

Epiösztion metiléterből (**80**) kiindulva állítottuk elő a 17-jód-3-metoxi-13 $\alpha$ -epiösztion-1,3,5(10),16-tetraént (**82**), melynek aminokarbonilezési reakciója a megfelelő 17-karbonsavamid származékokat (**83**) adja 80-88%-os izolált hozammal mind egyszerű aminokkal, mind aminosav észterekkel (22. ábra).<sup>29</sup> Ily módon rendkívül egyszerű úton oldható meg a különböző szteroid-aminosav (szteroid-oligopeptid) konjugátumok szintézise.



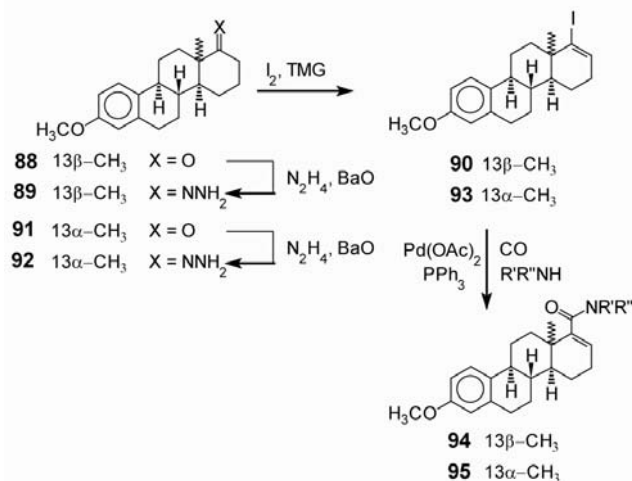
22. Ábra. 13 $\alpha$ -Epiösztion átalakítása 17-jód-16-én származékká és aminokarbonilezése.

A fentiekhez hasonlóan kitűnő izolált hozamok mellett alakíthatjuk át a 3 $\beta$ -acetoxi-13 $\alpha$ -androszt-5-en-17-on (**84**) kiindulási anyagot a megfelelő karbonsavamidokká (**87**) (23. ábra).<sup>30</sup>



23. Ábra. 13 $\alpha$ -Epiandrosztán származék átalakítása 17-jód-16-én származékká és aminokarbonilezése.

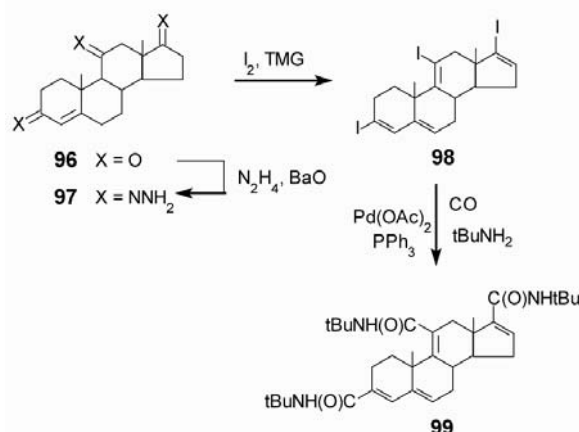
A szisztematikus szerkezet-vizsgálatok sorában kézenfekvő lépés a jód-alkén szerkezeti részletet tartalmazó D-homo-származékok átalakítása. Mind a 13 $\beta$  ('természetes'), mind a 13 $\alpha$  ('nem-természetes') epimer esetében sikeresen valósítottuk meg valamennyi karbonsavamid szintézisét a fenti keton-hidrazon-jód-alkén-amid reakciósort alkalmazva. A 17 $\alpha$ -jód-17-én származékok reaktivitását vizsgálva azonban jelentős különbséget tapasztaltunk a 13 $\beta$  (**90**) és a 13 $\alpha$  (**93**) epimerek között: míg a 13 $\beta$  epimer — az öttagú D-gyűrűs származékokhoz hasonlóan — könnyen a megfelelő 17 $\alpha$ -karbonsavamidokká alakítható, a 13 $\alpha$ -17 $\alpha$ -jód-17-én epimer aminokarbonilezése csak nagyobb (40 bar) szén-monoxid nyomás alatt játszódott le teljes átalakulással (24. ábra).<sup>31</sup>



24. Ábra. 13 $\alpha$ - és 13 $\beta$ -D-homo-5 $\alpha$ -androsztán átalakítása jód-alkén származékokká és azok aminokarbonilezése.

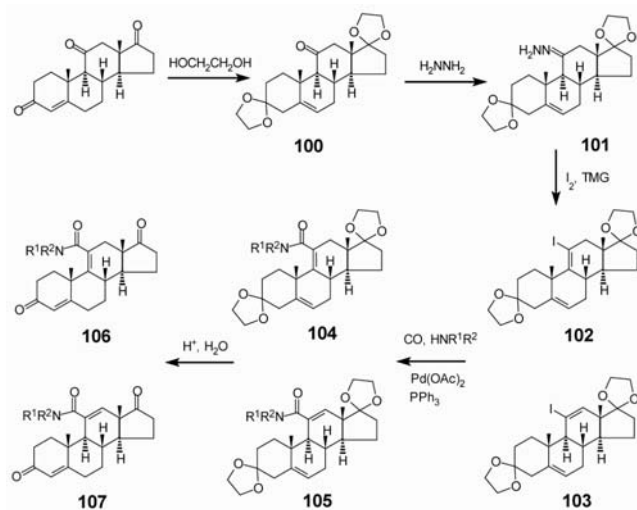
Az adrenoszteron (**96**) mindhárom, különböző módon gátolt keto-csoportja átalakítható a megfelelő jód-alkén funkciós csoporttá, azaz egyszerűen elérhető a 3,11,17-trijód-androszta-3,5,9(11),16-tetraén (**98**). Egyszerűbb primer és szekunder aminokkal (pl. *tert*-butilammal) a trikarbonsavamidhoz (**99**) jutunk (25. ábra).

Egyszerű védőcsoport alkalmazási (pl. ketálcépzési) reakciókban elérhető a fenti trion (**96**) 3-as és 17-es pozíciójában levő keto-csoportok dioxolán-gyűrű formájában történő védelme, majd a 11-keto-csoport 11-jód-9(11)-én



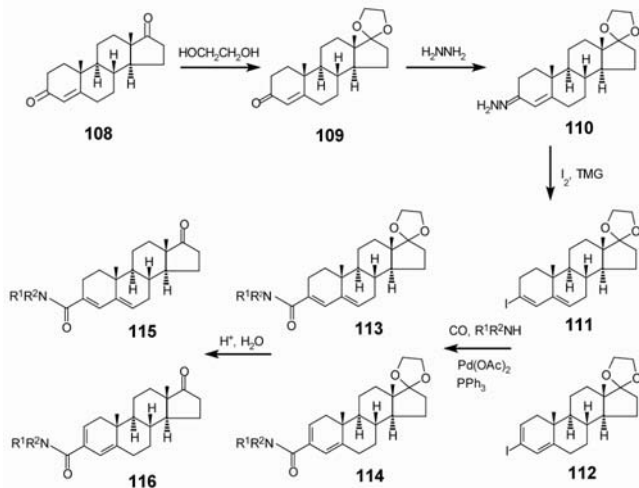
25. Ábra. Adrenoszteron átalakítása a megfelelő trijód-származékká és aminokarbonilezése.

származékká alakítása (**102**). (Kis mennyiségben, de keletkezik ennek izomerje (**103**) is.) A **102** vegyület Pd(0) komplexre történő oxidatív addíciója, majd a CO beékelődése olyan nagy reaktivitású Pd(II)-acil-komplexet eredményez, mely valamennyi vizsgált aminnal az amid célmolekulát (**104** (főtermék), **105**) adja (26. ábra).<sup>32</sup> A védőcsoportok eltávolítása olyan 11-karboxamid-3,17-dion származékokat (**106** (főtermék), **107**) eredményez, amelyek további szintézisek intermedierjei.

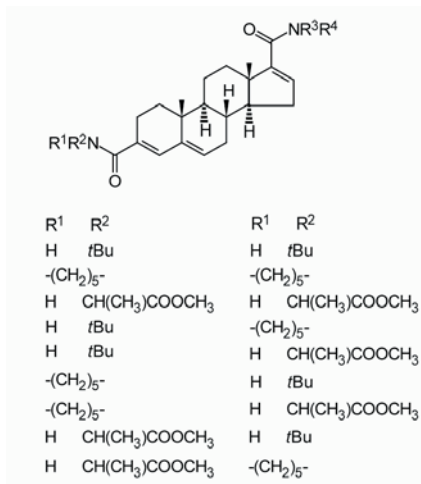


26. Ábra. 11-Karboxamido-3,17-dion származékok kialakítása adrenoszteron kiindulási anyag alkalmazásával.

Hasonló reakciók alkalmazásával elérhető az egyik legszélesebb körben alkalmazott androsztánvázis származék, az androszta-4-én-3,17-dionból ('endion') kiinduló szelektív aminokarbonilezés. A 17-keto csoport védelme után a fent vázolt keton-hidrazon-jód-alkén úton elérhető a **111** származék, amely ismert módon amidá (**113**) alakítható. Ennek hidrolízise eredményezi a 17-keton származékot (**115**), mely további reakciók (pl. jód-alkénon keresztül további 'vegyes' amidok szintézisének) intermedierje (27. ábra).<sup>3</sup> A reakciósor alkalmazhatóságát jól jelzi, hogy három kiválasztott aminnal (*tert*-butilamin, piperidin, alanin metilészter) mind a 9 lehetséges diamid szintézise megvalósítható (28. ábra).



27. Ábra. 3-Karboxamido-17-on származékok kialakítása androszta-4-én-3,17-dion kiindulási anyag alkalmazásával.



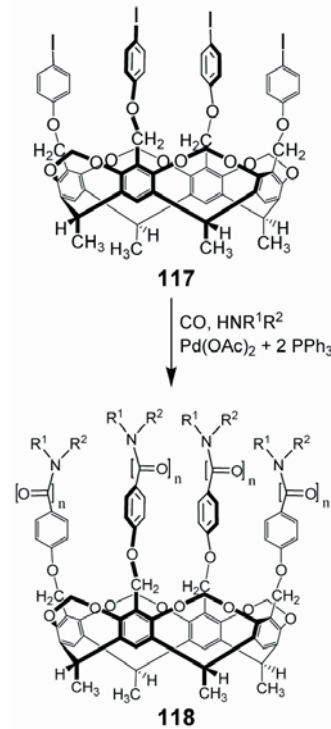
28. Ábra. Androszta-4-én-3,17-dion alapú 'vegyes' dikarbonsavamidok.

### 3.3. Kavítandók funkcionálizálása aminokarbonilezési reakcióban

A kavítandók a 'gazda-vendég' ('host-guest') kémiában használt befogadó vegyületek. A 29. ábrán látható tetrajód-származék (117) az üreg ('kehely') méretének, a molekula alakjának változtatása szempontjából kulcsvegyületnek bizonyult. Számos homogénkatalitikus reakció mellett az aminokarbonilezés is jól használható a molekula felső peremének továbbépítésére. A reakció érdekessége, hogy kizárólag tetrakarbonsavamid (118,  $n=1$ ), illetve tetra(ketokarbonsavamid) (118,  $n=2$ ) keletkezik egyszeres, illetve kettős CO-beékelődéssel. Az a tény, hogy különböző molarányok esetén nem amid és ketoamid funkciós csoportokat tartalmazó vegyületek statisztikus elegye képződik, arra utal, hogy a négy palládium-centrum 'kommunikál' egymással, azaz a katalízis 'Pd<sub>4</sub>' szerkezeti egységeken keresztül valósul meg.<sup>34</sup>

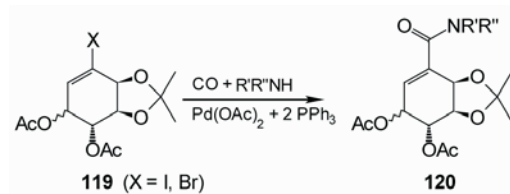
### 3.4. Bróm-alkén funkciós csoportot tartalmazó monoszacharidok funkcionálizálása

Jód-alkén- és bróm-alkén szerkezeti elemet tartalmazó monoszacharid származékok (védőcsoportokkal ellátott



29. Ábra. Tetrajód-kavítand származék aminokarbonilezése.

jód- és bróm-ciklohexéntetraolok) aminokarbonilezése arra mutatott rá, hogy nemcsak a jód-alkének, hanem az aktivált bróm-alkének is a megfelelő amidokká alakíthatók. (Hasonló jelenség figyelhető meg az aktivált bróm-areének esetében is. (2.1. fejezet, 12. ábra)) 119 (X=Br) mindkét epimerjének aminokarbonilezési reakciója összemérhető reakcióidőben a megfelelő amid-epimert (120) eredményezi (30. ábra).<sup>35</sup>



30. Ábra. Jód- és bróm-ciklohexéntetraolok aminokarbonilezése.

## 4. Összefoglalás

A jód-aromás és jód-alkén származékok a hasonló szerkezetű triflátok (aril-triflátok, illetve enol-triflátok) jól alkalmazható helyettesítői különböző homogénkatalitikus reakciókban, így palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban is. Az e területen közölt munkáinkban bizonyítottuk, hogy az aminokarbonilezés szintetikus kémiailag szempontból is jól használható alapreakció, melynek segítségével különböző alapvázakon (egyszerű aromások és alkének, heteroaromások, szteroidok, monoszacharidok, kavítandók) egyszerű eszközökkel, szelektív reakcióban karbonsavamid funkciós csoport alakítható ki. Az aminokarbonilezés (és a hidrazinokarbonilezés) — megfelelő szubsztrátumok alkalmazásával — gyűrűzárással is megvalósítható laktámok, izoindolinonok, tetrahydroftalazinok jó hozammal történő előállításában. Rámutatunk, hogy a katalizátor szerkezetének (az 'in situ' katalizátor összetételének)

megváltoztatása jelentős hatással lehet a reakció kemoszelektivitására.

### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak az OTKA (CK 78553), valamint a TÁMOP 4.2.1.B-10/2-KONV-2010-0002 támogatásért.

### Hivatkozások

- Kollár, L. *Magyar Kém. Lapja* **2000**, *10*, 387-391.
- Skodáné Földes, R.; Kollár, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2004**, *109-110*, 21-28.
- Skodáné Földes, R.; Kollár, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2007**, *113*, 169-176.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119.
- Arcadi, A. *Carbonylation of Enolizable Ketones (Enol Triflates) and Iodoalkenes* (Chapter 9) in *Modern Carbonylation Methods* (Ed. Kollár, L.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 223-250
- Kollár, L.; Szarka, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4467-4468.
- Skoda-Földes, R.; Szarka, Z.; Kollár, L.; Dinya, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2134-2136.
- Skoda-Földes, R.; Székelyi, Z.; Kollár, L.; Berente, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3415-3418.
- Szarka, Z. Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Berente, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5253-5257.
- Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 739-741.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103* 4095-4129.
- Takács, A.; Jakab, B.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10372-10378.
- Ács, P.; Müller, E.; Rangits, G.; Lóránd, T.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051-12056.
- Takács, A.; Petz, A.; Jakab, B.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 590-594.
- Takács, A.; Abreu, A. R.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2009**, *30*, 1534-1548.
- Takács, A.; Szilágyi, A.; Ács, P.; Márk, L.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2402-2406.
- Takács, A.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4479-4483.
- Takács, A.; Ács, P.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 983-987.
- Marosvölgyi-Haskó, D.; Petz, A.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9122-9128.
- Marosvölgyi-Haskó, D.; Takács, A.; Riedl, Z.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1036-1040.
- Takács, A.; Czompa, A.; Krajcsowszky, G.; Mátyus, P.; Kollár, L. *Tetrahedron* (beküldve)
- Takács, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4795-4800.
- Szilágyi, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4484-4489.
- Takács, A.; Ács, P.; Farkas, R.; Kokotos, G.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9874-9878.
- Takács, A.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8726-8730.
- Carrilho, R. M.; Pereira, M. M.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 204-207.
- Horváth, L.; Petz, A.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 54-60.
- Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2008**, *73*, 669-675.
- Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2009**, *74*, 419-423.
- Takács, A.; Ács, P.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2010**, *75*, 1075-1081.
- Ács, P.; Jakab, B.; Takács, A.; Kollár, L. *Steroids* **2007**, *72*, 627-632.
- Ács, P.; Takács, A.; Kiss, M.; Pálincás, N.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2011**, *76*, 280-290.
- Z. Csók, Z.; Takátsy, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2657-2661.
- Carrilho, R. M. B.; Heguaburu, V.; Schapiro, V.; Pandolfi, E.; Kollár, L.; Pereira, M. M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7855-7860.

### Palladium-catalyzed homogeneous aminocarbonylation reactions

Since the early discovery of the carbonylation of aryl halides in the presence of *O*- and *N*-nucleophiles, resulting in the corresponding esters and amides, respectively, hundreds of examples have shown its synthetic potential. Complicated skeletons, most of them with practical importance, were functionalized. Nowadays, the alkoxy- and aminocarbonylation of aryl halides have become an indispensable tool for the synthesis of esters and amides of unprecedented structures. The synthetic potential of palladium-catalyzed amino- and alkoxy-carbonylations of aromatic halides can be shown also by the first industrial applications.

Similar to aryl halides, iodo- and bromoalkenes of various structures also readily undergo alkoxy- and aminocarbonylations resulting in  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters and amides, respectively. The major difference to the corresponding aromatic substrates lies in the lack of double carbon monoxide insertion, neither the formation of 2-ketocarboxylic esters nor that of 2-ketocarboxamides were reported using this methodology.

As a part of our continuing interest in this field, our recent results on palladium-catalyzed aminocarbonylation are discussed in the present paper. This review paper covers the results of synthetic importance obtained in the past three years.

To explore structure-reactivity and structure-selectivity relations in the field of aminocarbonylation reactions, the following types of substrates were studied: A) aminocarbonylation of iodoarene model compounds; B) aminocarbonylation of iodoalkene model compounds; C) the application of aminocarbonylations for the functionalization of skeletons of practical interest.

A1) Simple iodoaromatics and iodoheteroaromatics were aminocarbonylated in the presence of 'in situ' formed palladium catalysts. The chemoselectivity regarding simple/double carbonylation, as well as that of iodo/chloro substitution was studied. The aminocarbonylation of 8-alkoxy- and 8-hydroxyquinoline derivatives resulted in the formation of aminocarbonylation and formal hydrogenolysis, respectively. Furthermore, the influence of the reaction conditions (especially that of the carbon monoxide pressure) on the formation of 2-ketocarboxamides was discussed.

A2) Not only simple primary and secondary amines but also amino acid esters were used as *N*-nucleophiles. The application of *N,O*-dimethyl hydroxylamine resulted in the formation of Weinreb-amides of high synthetic importance.

A3) The aminocarbonylation of 1,2-diiodobenzene with primary



and secondary amines resulted in *N*-alkyl-phthalimides and 1,2-diamides/ketoamides as target compounds, respectively. The hydrazinocarbonylation of the same substrate with 1,2-dimethylhydrazine and methylhydrazine led to tetrahydrophthalazine derivatives.

A4) Ring-closure products (isoindolinones) are easily available from 2-iodobenzyl bromide and various primary amines in the intramolecular version of aminocarbonylation. The benzylation of the primary amines is followed by the intramolecular acylation of the secondary amine formed. The palladium(II)-acyl complex, formed upon oxidative addition and carbon monoxide insertion, served as acylating agent.

A5) 2-Iodobenzyl amine also undergoes intramolecular aminocarbonylation resulting in unsubstituted parent isoindolinone.

A6) It has been shown that iodo- and even bromopiridazinones as activated halo-heteroaromatics brought about the corresponding amides of practical interest in facile aminocarbonylation.

B1) Iodoethenyl-naphthalene and iodoethenyl-4-iodobenzene substrates can be easily aminocarbonylated to the corresponding amides. In the latter case, the reactivity of the iodoalkene and iodoarene moieties is completely different. Consequently, various 'mixed' dicarboxamides can easily be synthesized.

B2) The transformation of even-number aldehydes can be transformed to odd-number carboxamides using the aldehyde—hydrazone—iodoalkene—carboxamide reaction route.

B3) The tolerance towards the functionalities of the amine was shown by the aminocarbonylation of various substrates with diethyl  $\alpha$ -amino-benzylphosphonate as *N*-nucleophile.

C1) Quinuclidinone and camphor were transformed to the corresponding iodoalkenes, and consequently, to carboxamides.

C2) Various steroidal ketones (estrone and androstenon derivatives), belonging either to the 13 $\alpha$ -epimer or to the D-homo series, served as a starting compounds for the functionalization of 'unnatural' steroidal skeleton. A systematic investigation on the steroidal dione and trione derivatives was carried out. All varieties of di- and tricarboxamides were synthesized using simple protection-aminocarbonylation-deprotection sequences.

C3) The efficiency of palladium-catalyzed aminocarbonylation was proved by the functionalization of a cavitand. The high chemoselectivity towards both carboxamides and ketocarboxamides was rationalized on the basis of cluster catalysis.

C4) The aminocarbonylation of monosaccharide epimers with bromo- and iodo-alkene functionalities provided the corresponding carboxamides of practical interest.

In summary, in this paper the recent results of our laboratory in the investigation of the structure-reactivity and structure selectivity relations, as well as the synthetic application of palladium-catalyzed aminocarbonylation are summarized.