

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR
KÉMIAI INTÉZET

**Biológiai fontosságú pikolilamid intermedierek szintézise
aminokarbonilezés mint kulcsreakció felhasználásával**

Készítette:

Gergely Máté

Vegyész MSc.

Témavezető:

Dr. Kollár László

egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem Szervetlen Kémia Tanszék

Pécs, 2014.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2
Bevezetés	3
1. Irodalmi áttekintés	5
1.1. Amidok szintézise „hagyományos” reakciókban.....	5
1.1.1. Egyszerűbb amid szintézisek.....	5
1.1.2. Speciálisabb amid szintézisek	6
1.2. Amidok szintézise homogénkatalitikus reakciókban	7
1.2.1. Ruténium-katalizált amid szintézis	7
1.2.2. Réz-katalizált amid szintézis	8
1.2.3. Palládium-katalizált aminokarbonilezés	9
2. A kísérleti munka célja	16
3. Kísérleti eredmények	17
3.1. Pikolil-csoportot tartalmazó szekunder aminok aminokarbonilezése ismert modellvegyületekkel	17
3.2. α -Jód-sztirol aminokarbonilezése primer pikolil-aminok jelenlétében.....	20
3.3. α -Jód-sztirol aminokarbonilezése szekunder pikolil-aminok jelenlétében.....	21
3.4. A termékek analitikai jellemzése	23
4. Metodikai rész	27
4.1. A vegyszerek eredete és minősége.....	27
4.2. A műszerek típusa, a mérések rövid leírása.....	27
4.3. A vegyületek szintézise	27
Összefoglalás	30
Irodalomjegyzék	31
Köszönetnyilvánítás	33

Rövidítések jegyzéke

Ac	acetil
BDMS	bróm-dimetil-szulfónium-bromid
[bmim][PF ₆]	[<i>N</i> -butil- <i>N</i> '-metil-imidazólium][hexafluoro-foszfát(V)]
TMSN ₃	trimetil-szilil-azid
NBD	norbornadién
DABCO	1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktán
TBAB	tetrabutil-ammónium-bromid
Diglyme	1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etán
dppb	1,4-bisz-(difenilfoszfino)-bután
DMSO	dimetil-szulfoxid
PPh ₃	trifenil-foszfín
P(o-tolil) ₃	tri(<i>orto</i> -tolil)-foszfín
<i>terc</i> -BuONO	<i>terc</i> -butil-nitrit
DMF	dimetil-formamid
n.m.	nem meghatározott
Konv.	konverzió
Kemoszel.	kemoszelektivitás
EtOAc	etil-acetát

Bevezetés

A nagyműszeres szerkezet-meghatározó analitikai módszerek fejlődésével lehetővé vált a nagyméretű és bonyolult szerkezetű vegyületek szerkezetének feltérképezése. A vegyületek pontos felépítését megismerve azok számos tulajdonságát megjósolhatjuk. A számítástechnika újabb eredményei lehetővé teszik a fenti tulajdonságok egyre pontosabb meghatározását. Ugyanakkor lehetőség nyílik a molekulák retroszintetikus bontása révén új szintézis stratégiák kidolgozására.

Néhány évtizeddel korábban ezen retroszintetikus utak alapján feltételezett szintézisek többnyire sztöchiometrikus mennyiségű reagensek és segédanyagok alkalmazása mellett voltak elképzelhetők. Ezen reakciók egyik legnagyobb hátránya talán a nagy mennyiségű melléktermék(ek) képződése. A zöldkémia korát élve azt mondhatjuk, hogy igen kicsi az atomhatékonysága ezen reakcióknak, ez gazdaságtalanságot, vagy drágán előállított terméket jelent, ezzel egyidejűleg mindenképpen nagy környezeti terheléssel jár. Az említett problémák megoldásának főbb elveit a zöldkémia 12 alapelve foglalja magába, amelyet Anastas és Warner gyűjtöttek össze 1998-ban megjelent „Zöld kémia: elmélet és gyakorlat” című könyvükben [1].

Az alapelvek iránymutatásának köszönhetően látványos fejlődésen ment keresztül a katalitikus kémia. Az átmenetifém-katalizált reakciókkal szembeni kezdeti ellenszenvet és kifogásokat felváltotta a kihívásokkal teli ismeretlen terület felfedezésének lehetősége, amelyhez gazdasági érdekek is egyre jobban kapcsolódtak.

Az átmenetifémek ipari alkalmazását elősegítette a jelenlétükben lejátszódó reakció nagy szelektivitása. A homogénkatalitikus reakciók során keletkező minimális mennyiségű melléktermék és a nagy konverzió gazdaságossá ezáltal kívánatosá tette az ipar számára új technológiák kidolgozását. A homogénkatalitikus reakciók hátrányainak mérséklésére egyrészt a katalizátorok hordozóhoz kötése ('heterogenizálása'), másrészt új, alternatív oldószerek alkalmazása jelenthet megoldást. Ezek között egyre elterjedtebben alkalmaznak ionfolyadékokat és 'fluoros' (perfluoroalkán, perfluorocikloalkán) oldószereket. A már-már hagyományosnak tekinthető vizes-szerves kétfázisú rendszerek alkalmazásával együtt az ilyen új típusú oldószerek javítják a katalizátorok újrafelhasználhatóságát, megkönnyíthetik a termék és katalizátor szétválasztását, és megszűnik az illékony szerves oldószerek kibocsátása is.

A homogén katalizátorok működésének alapkövetelménye, hogy – a központi fémhez erősen kapcsolódó ligandumok mellett – a reaktánsok is képesek legyenek a központi fémion

koordinációs szférájában ligandumként átmenetileg megkötődni. A homogénkatalitikus reakciók szelektivitását (kemo-, regio-, enantioszelektivitás) befolyásolja a hőmérséklet és nyomás hatásán kívül még az oldószer, az átmenetifém, és a ligandum(ok) anyagi minősége. Ennek következménye, hogy rendkívül változatos hatású katalizátor-rendszereket kapunk. A reakciókörülmények és katalizátor helyes megválasztásával elérhető, hogy az előállítani kívánt terméket minimális melléktermék keletkezése mellett nyerjük.

A szintetikus szerves kémikusok körében is egyre gyakrabban fordul elő az átmenetifém-komplexek használata a hagyományos szintetikus módszerekkel megoldhatatlan, vagy csak igen kis hozamú reakciók helyettesítésére. Ennek eredményeként mára számos biológiai fontosságú vegyület homogénkatalitikus módon történő előállítása ismert.

Tudományos diákköri munkám során – a Pécsi Tudományegyetem TTK Szervetlen Kémiai Tanszékén folyó kutatómunka részeként – pikolil-amin izomerekkel végzett palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciókban biológiai fontosságú pikolil-amid intermediereket állítottam elő α -jód-sztirol felhasználásával. E kutatómunka részeként feltérképeztem a hasonló modell-vegyületek (modell-szubsztrátumok) átalakítását, a reakciókörülmények hatását.

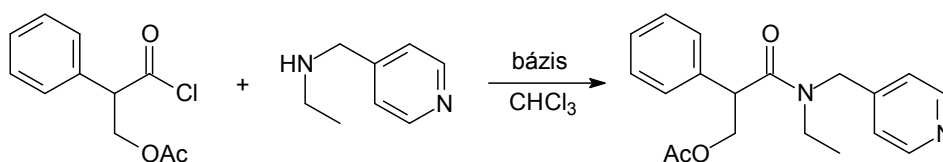
1. Irodalmi áttekintés

A szakirodalomban számos névvel jelölt reakcióval is találkozhatunk az amid-szintézis témakörén belül. Ez kétségtelenül annak a ténynek köszönhető, hogy az élő szerkezet egyik alapvető fontosságú funkciós csoportjának tekinthető az amid csoport. Ebben a fejezetben – a témakörhöz képest rövid – irodalmi áttekintést nyújtok. Először néhány egyszerűbb szintézisen keresztül eljutunk a speciálisabb névvel jelölt reakciókig, amelynek folytatásaként átmenetifém-katalizált reakciókat mutatok be.

1.1. Amidok szintézise „hagyományos” reakciókban

1.1.1. Egyszerűbb amid szintézisek

Az egyik legkézenfekvőbb amid szintézis a Schotten-Baumann reakció, amelyben savhalogenidek és aminok reakciójából keletkezik a megfelelő amid (*1. ábra*). Ilyen kondenzációs reakcióban valósítható meg többek között – a munkámhoz is szorosan kapcsolódó – tropikamid szintézise is [2], amelyet napjainkban is használnak szemvizsgálatoknál.



1. ábra. Védett tropikamid szintézise Schotten-Baumann reakcióban.

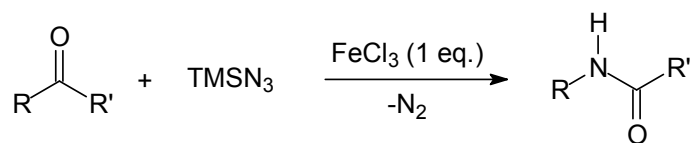
Beckmann átrendeződéssel acetofenon-oximokból vagy acetonafton-oximokból Lewis sav jelenlétében a reakciót ionfolyadékokban végezve a megfelelő karbonsavamidot kapunk. Változatos szerkezetű ionfolyadékokat és a Lewis savakat alkalmazva jó hozammal jutunk a termékhez [3].

Ugyancsak ionfolyadékokban végrehajtott, bróm-dimetil-szulfónium-bromid által katalizált reakcióban a ketoximokból a megfelelő amidot vagy laktámot nyerhetjük (*2. ábra*). A reakció az oxim szerkezetétől függően átlagosan 2-3 óra alatt teljes mértékben lejátsszódik minimális (1-5 %) melléktermék képződése mellett [4].



2. ábra. Bróm-dimetil-szulfónium-bromid katalizált Beckmann átrendeződés.

Schmidt reakció során ketonok azidokkal amidokká alakíthatóak át (3. ábra). A nátrium-azid/vas(III)-klorid rendszernél lényegesen gyorsabban és nagyobb hozam érhető el trimetil-szilil-azid/vas(III)-klorid alkalmazása esetén. Amíg az első esetben 3-4 óra reakcióidő után ~70 %-os hozamok érhetőek el, addig trimetil-szilil-azid/vas(III)-kloriddal 30-60 perces reakcióidő után ~80 %-os hozammal kapjuk a terméket [5].



3. ábra. Schmidt reakció trimetil-szilil-aziddal.

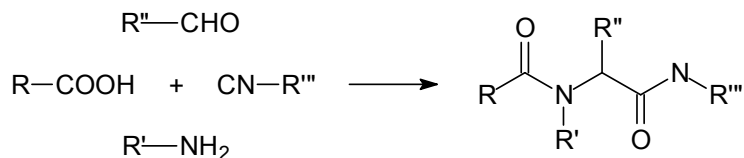
1.1.2. Speciálisabb amid szintézisek

Willgerodt-Kindler reakcióval tioamidokat kapunk ketonok, aminok és kén felhasználásával. Például alkil-aril-ketonok morfolinnal kén jelenlétében a megfelelő tiomorfolidokat eredményezik (4. ábra). A reakciót ionfolyadékban végezve maga a reakció 'zöldebbé' tehető, a rövid reakcióidő (3-5 óra) és a jó hozam (~85 %) elérése mellett [6].



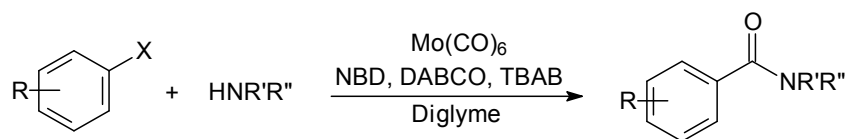
4. ábra. Tiomorfolid szintézise Willgerodt-Kindler reakcióban.

Az amid kötés létrehozásának speciális módja az Ugi reakció. A reakcióban négy, különböző funkciós csoporttal rendelkező reaktáns vesz részt, amelynek eredményeként két amid kötet, ezzel egyidejűleg egy aminosav szerkezeti egységet tartalmazó molekula keletkezik (5. ábra). A reakció végrehajtható aldehidek, karbonsavak, aminok és izocianátok alkalmazásával [7], de aminok helyett hidrazinokat is használhatunk [8].



5. ábra. Ugi reakció általános reakcióegyenlete.

Az aminokarbonilezési reakció megvalósítható molibdén- vagy wolfrám-hexakarbonil mint 'karbonil-forrás' jelenlétében [9]. Ez a reakció átmenetként tekinthető az átmenetifém-katalizált és a hagyományos szintetikus reakciók között (6. ábra).



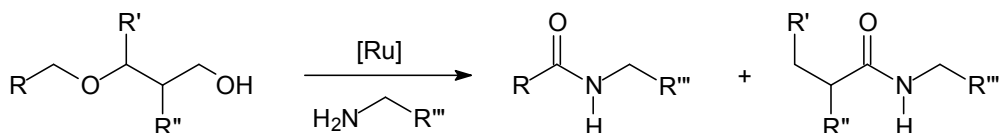
6. ábra. Aril-halogenid származékok palládium-mentes aminokarbonilezése.

1.2. Amidok szintézise homogénkatalitikus reakciókban

1.2.1. Ruténium-katalizált amid szintézis

A ruténium-katalizált amid szintézisek igen változatos kiindulási anyagokat használnak. A módszer hátránya, hogy egy kiválasztott katalizátor-rendszer csak kisszámú, rokon szerkezetű vegyület esetében alkalmazható.

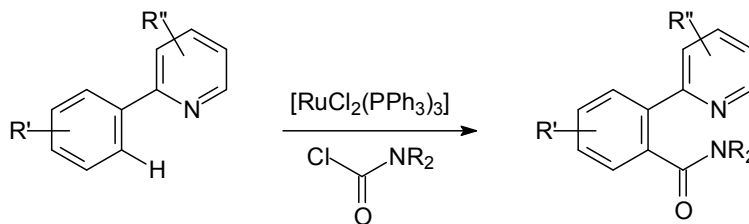
Ilyen speciális eset például a 3-alkoxi-1-propanol típusú vegyületek reakciója primer aminokkal ruténium katalizátor jelenlétében (7. ábra). A reakció során az éteres C-O kötés hasítása következik be. A keletkező enolátok az aminok jelenlétében karbonsav-amidokat képeznek [10].



7. ábra. 3-Alkoxi-1-propanol típusú vegyületek aminok jelenlétében végzett ruténium-katalizált reakciója.

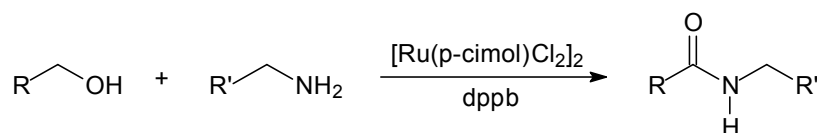
Karbonsavamidokat kapunk, ha 2-fenil-piridin származékokat ruténium-katalizált reakcióban klór-formamidokkal reagáltatjuk (8. ábra). Ekkor a fenil gyűrű kettes pozíciójában a katalizátor hatására a C-H kötés hasadása (lényegében ruténium(II) jelenlétében végzett ortometallálási reakció) játszódik le, azaz a fenil gyűrű aktiválása következik be. Klór-

formamid jelenlétében közvetlen aminokarbonilezéssel a megfelelő karbonsavamidokat kapunk [11].



8. ábra. 2-Fenil-piridin típusú vegyületek ruténium katalizált reakciója.

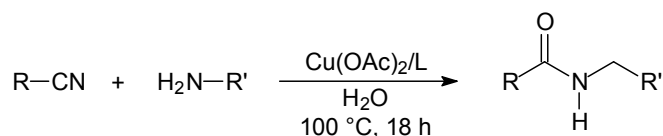
A ruténium-katalizált amid szintézisek legnagyobb csoportját a primer alkoholokat és aminokat felhasználó reakciók képezik (9. ábra). A reakcióban szekunder amidok állíthatók elő [12].



9. ábra. Primer alkoholok és aminok ruténium katalizált reakciója.

1.2.2. Réz-katalizált amid szintézis

A réz-katalizált amid szintéziseknél két egymáshoz hasonló példát említenék meg. Az elsőnél réz(II)-acetát és szekunder amin vagy *N*-heterociklusos vegyület alkotják a katalizátor-rendszert, amely nitrilek és primer aminok vizes közegben történő átalakítására alkalmas (10. ábra). A reakció meglehetősen magas hőmérsékleten (100 °C-on) játszódik le, és a reaktánsok szerkezetétől függően közepes, ill. jó hozammal kapjuk a megfelelő szekunder karbonsavamidot [13].

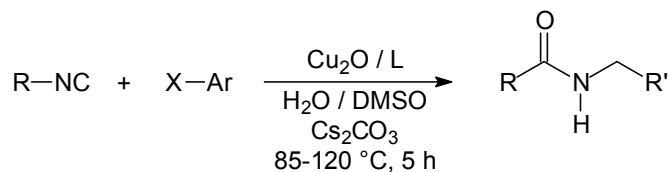


10. ábra. Nitrilek és aminok réz-katalizált reakciója.

(*L* = szekunder amin vagy *N*-heteroaromás)

A második réz-katalizált reakcióban réz(I)-oxid és aminok alkotják a katalizátor rendszert, ekkor izocianidok és aril-halogenidek víz/dimetil-szulfoxid elegyében alakíthatóak át karbonsavamidokká (11. ábra). Szembetűnő különbség az aril-halogenideknél, hogy a jódszárma és brómszármazékok azonos körülmények között (85°C-on) jó (90-70%) hozammal adják a terméket, egymáshoz képest ~5% százalékos eltéréssel a jódszármazék javára. A klór

származékok viszont nagyobb mennyiségű katalizátor és magasabb hőmérséklet (120 °C) mellett is csak közepes (50-30%) vagy rossz (10-20%) hozammal alakíthatók át a céltermékké [14].



11. ábra. Izocianidok reakciója aril-halogenidekkel.

(L = szekunder amin vagy N-heteroaromás)

1.2.3. Palládium-katalizált aminokarbonilezés

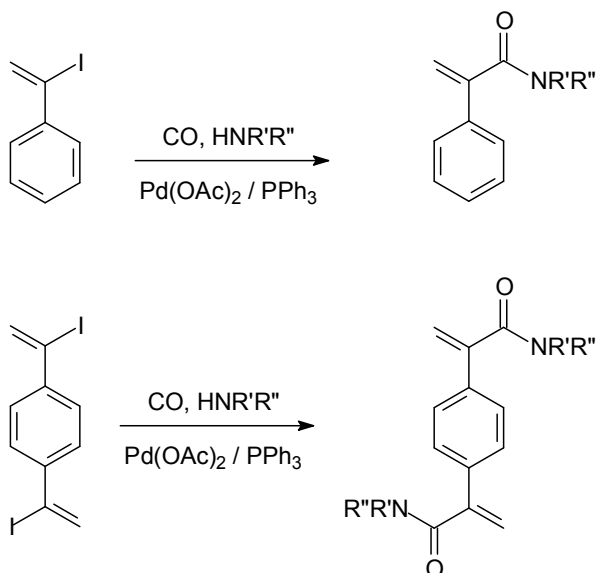
A munkám szempontjából fontos aminokarbonilezés témaköréről a továbbiakban egy átfogóbb képet szeretnék adni.

1974-ben közzéttek az első eredményeket aril-, heteroaril- és alkenil-halogenidek palládium katalizátor jelenlétében végzett aminokarbonilezéséről. Mind primer, mind szekunder aminok mint N-nukleofilek alkalmazásáról beszámoltak [15].

A napjainkra modell-vegyületeken keresztül alaposan megismert reakciót egyre gyakrabban alkalmazzák biológiai fontosságú alapvegyületek funkcionálisítására, és/vagy a reakciókörülmények megváltoztatásával alternatív reakció utak feltérképezésére.

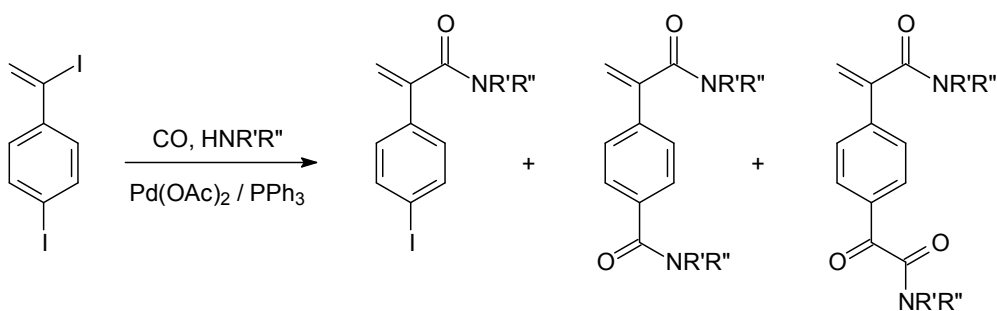
Irodalmi összefoglalóban először alapvegyületeken végrehajtott aminokarbonilezés eredményeit mutatom be, majd áttérek a biológiai fontosságú vegyületek módosítására és végül néhány, az alapreakciótól eltérő megoldású aminokarbonilezésre hívom fel a figyelmet.

Az ipari szempontból igen fontos sztírol és 1,4-divinil-benzil jód és dijód származékainak aminokarbonilezését jó hatásfokkal hajtották végre egyszerű aminok (*terc*-butil-amin, anilin, stb.), valamint közepes hatásfokkal aminosav észterek (glicin-metil-észter, alanin-metil-észter, stb.) esetén (12. ábra) [16].



12. ábra. α -Jód-sztirol és α,α' -dijód-1,4-divinil-benzol aminokarbonilezése.

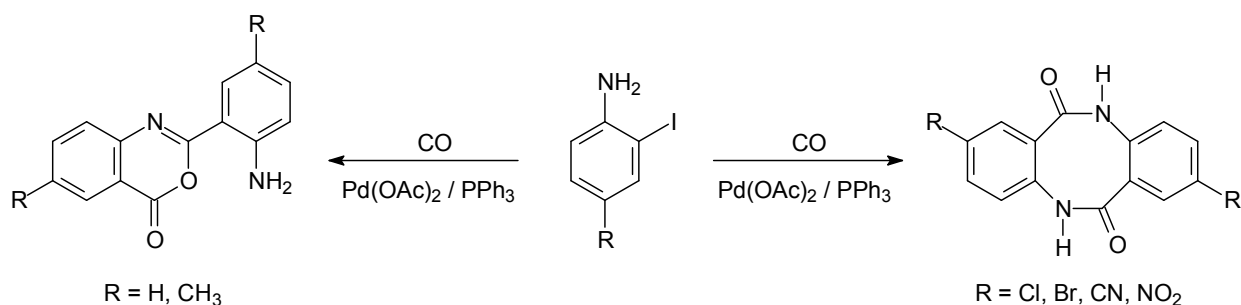
Az 1',4-dijód-sztirol modellvegyület segítségével egyidejűleg tanulmányozták a jódalkének és a jódaromások „viselkedését” aminokarbonilezési reakcióiban egyszerű primer és szekunder aminok, valamint aminosavak metil-észtereinek jelenlétében (13. ábra). Az egyszerű aminok esetében mind a jód-aril, mind a jód-alkenil funkciós csoport részt vesz a reakcióban. A jód-aril esetében megfigyelhető a kettős szén-monoxid beékelődés, amely a nyomás növelésével egyre hangsúlyosabbá válik. Az aminosav-metil-észterek esetében atmoszférikus nyomáson szinte kizárólag a jód-alkenil szerkezeti egység reagál. A nyomás növelésével a molekula jód-aril funkciós csoportja is reakcióba lép az aminnal [17].



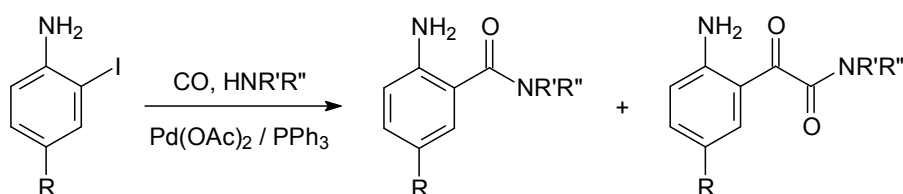
13. ábra. 1',4-Dijód-sztirol aminokarbonilezése.

A 4-helyzetben különböző szubsztituenseket tartalmazó 2-jód-anilin származékok mint bifunkciós vegyületek egyszerre jódaromásaként és *N*-nukleofilként is részt vesznek aminokarbonilezési reakciókban. A 4-es helyzetű szubsztituenstől függően kétféle gyűrűzáródással játszódik le a reakció: vagy a megfelelő 2-aril-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-on származék vagy a 5*H*,11*H*-dibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-6,12-dion típusú vegyület keletkezik

(14. ábra). A 2-jód-anilin vegyületek gyenge *N*-nukleofilnak bizonyulnak, így más primer és szekunder aminokkal szemben jódaromásként viselkednek, a 'dimerizációs' reakciót háttérbe szorít (15. ábra) [18].

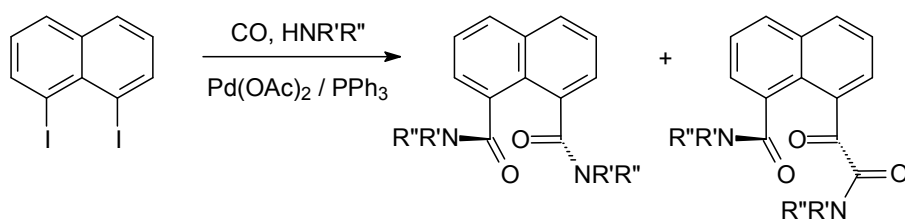


14. ábra. Para-szubsztituált-2-jód-anilin (mint bifunkciós szubsztrátum) aminokarbonilezési reakciója.

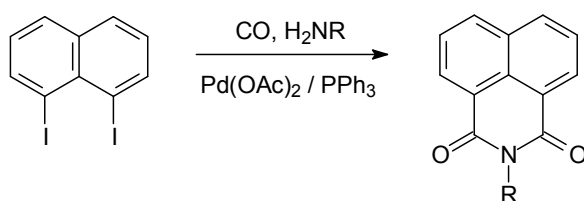


15. ábra. Para-szubsztituált-2-jód-anilin aminokarbonilezési reakciója primer és szekunder aminokkal.

1,8-Dijód-naftalin szekunder aminokkal aminokarbonilezési reakcióban a megfelelő 1,8-dikarbonsavamid származékot adja főtermékként. Melléktermékként megjelenik az 1-karbonsavamid-8-ketokarbonsavamid származék is (16. ábra). Ezzel szemben primer aminokkal 1,8-naftálimideket eredményez a reakció (17. ábra) [19].

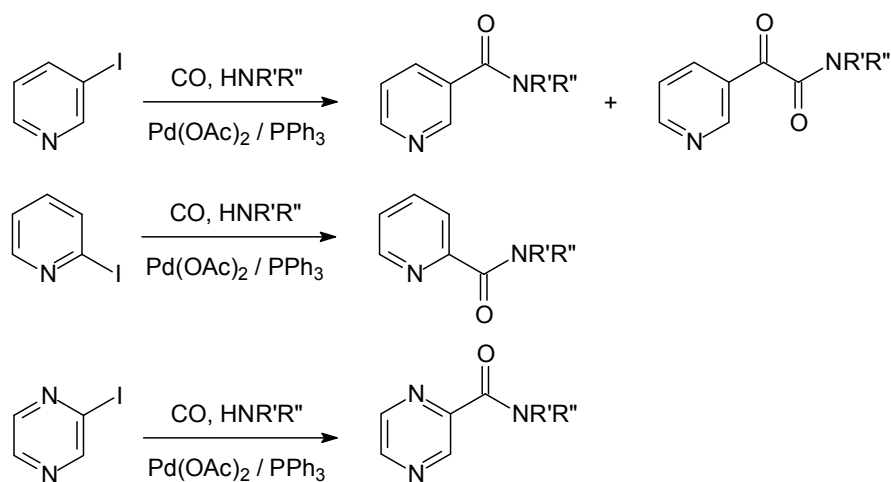


16. ábra. 1,8-Dijód-naftalin aminokarbonilezése szekunder aminokkal.



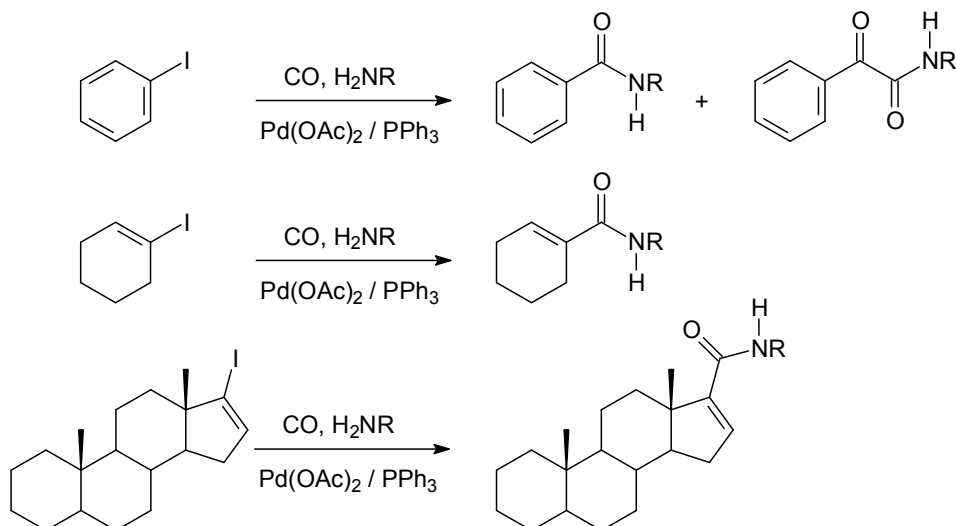
17. ábra. 1,8-Dijód-naftalin aminokarbonilezése primer aminokkal.

2- és 3-jód-piridin és jód-pirazin aminokarbonilezési reakciójában az a jelenség tapasztalható (az alkalmazott amintól függetlenül), hogy a nitrogén atomhoz képest *ortho*-helyzetben jód-szubsztituenst tartalmazó származékok nagy szén-monoxid nyomás alkalmazása mellett sem alakíthatók át jelentős mértékben a megfelelő 2-keto-amidokká (18. ábra). Más szóval, a kettős szén-monoxid-beékelődés nem kedvezményezett. Ettől alapvetően eltér a nitrogénatomhoz képest *meta*-helyzetű jódot tartalmazó származékok viselkedése: már atmoszférikus szén-monoxid nyomás alatt is összemérhető mennyiségben keletkezik a karbonsavamid és a 2-keto-karbonsavamid. A két termék aránya a nyomás növelésével a 2-keto-karbonsavamid keletkezésének irányába tolódik el [20].



18. ábra. Jód-piridinek és jód-pirazin aminokarbonilezése.

Jód-benzol, 1-jód-ciklohexén és 17-jód-androszt-16-én modellvegyületek aminosav-metil-észterekkel végzett aminokarbonilezése során azt tapasztalták, hogy azonos reakciókörülmények (hőmérséklet, nyomás, stb.) alkalmazása mellett a jódalkének esetén csak karbonsavamid keletkezett, míg jódaromások esetén a termékelegyben megjelent a 2-keto-karbonsavamid is (19. ábra). A szén-monoxid nyomás növelése nincs hatással a jódalkének reakciójára, amíg a jódaromások esetén elérhető, hogy a 2-keto-karbonsavamid keletkezzék főtermékként [21].

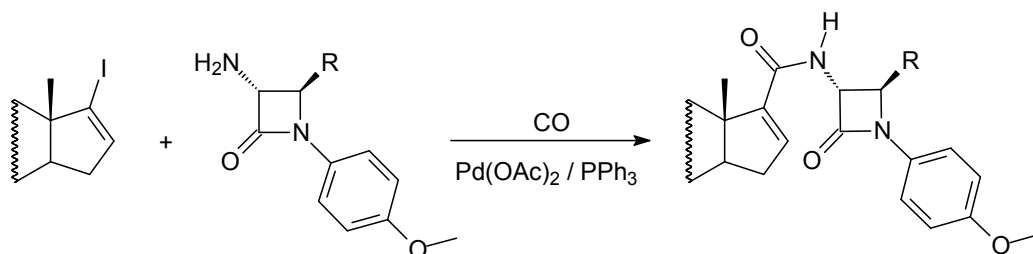


19. ábra. Jód-benzol és jódalkének aminokarbonilezése.

Az irodalomban számos jód-szteroid származék aminokarbonilezésével találkozhatunk. A teljesség igénye nélkül említem meg az (5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-onból előállított 16-jód-16-én és 16-jód-15-én izomerek aminokarbonilezési reakcióját. A két izomer reaktivitásában jelentős különbség tapasztalható. A 16-én származék kisebb reaktivitást mutat, mint a 15-én izomer [22].

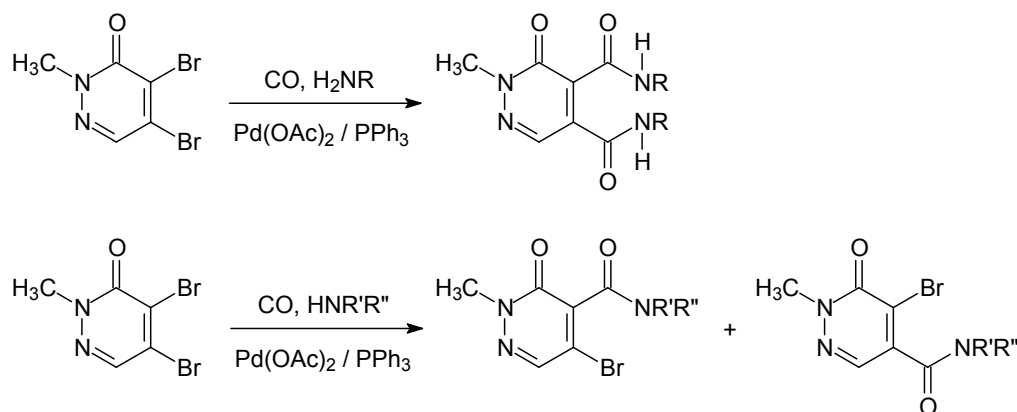
Az androsztén 3-, 11- és 17-jódszármazékainak aminokarbonilezése kemoselektív reakcióban, jó hozammal megvalósítható. A több karbonil-csoportot tartalmazó szteránvázak vegyületek jódszármazékainak előállításánál ketál védőcsoporton keresztül megoldható a megfelelő jód-androsztén származék kialakítása, majd az aminokarbonilezést követően savas hidrolízissel visszaalakítható a ketál csoport ketonná [23].

A farmakológiai jelentőségű csoportokat tartalmazó vegyületek közül kiemelném a szteroid- β -laktám hibridek szintézisét (20. ábra). Ezen új típusú hibrid vegyületek jelentősége abban rejlik, hogy mind a szubsztrátum (17-jód-16-alkén-szteroidok), mind a nukleofil ágens (3-amino- β -laktámok) biológiailag aktív vegyületcsalád tagjai [24].



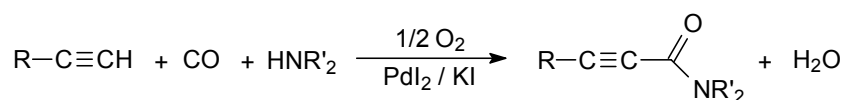
20. ábra. 17-Jód-16-alkén-szteroidok és 3-amino- β -laktámok aminokarbonilezése.

A 4,5-dibróm-2-metilpiridazin-3(2H)-on primer és szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési reakcióján keresztül betekintést nyerhetünk a bróm-származékok reakciókészségébe. A jódalkénekhez hasonlóan csak a megfelelő dikarbonsavamid, ill. karbonsavamid keletkezik a szén-monoxid nyomásától függetlenül. Figyelemre méltó azonban, hogy a primer aminokkal 4,5-dikarbonsavamidokat kapunk, míg a szekunder aminokkal végrehajtott reakció a 4-bróm-5-karbonsavamidok és az 5-bróm-4-karbonsavamidok elegyét eredményezi (21. ábra) [25].



21. ábra. 4,5-Dibróm-2-metilpiridazin-3(2H)-on aminokarbonilezése primer és szekunder aminokkal.

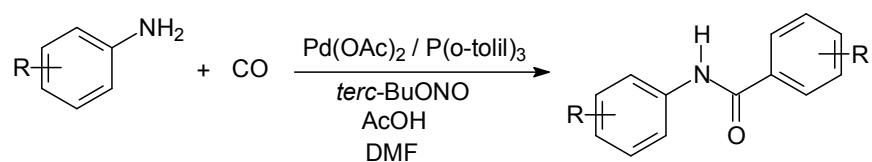
Palládium(II)-jodid és kálium-jodid katalizátorrendszerrel oxidatív aminokarbonilezés valósítható meg terminális alkinekkkel (22. ábra).



22. ábra. Terminális alkinek oxidatív aminokarbonilezése.

Akrilamidokkal és alkil-akrilátokkal az oxidatív aminokarbonilezési reakció két fő lépésre bontható, a palládium-acil komplex kialakulására, és egy ezt követő, hármaskötésre történő intermolekuláris konjugált addícióra [26].

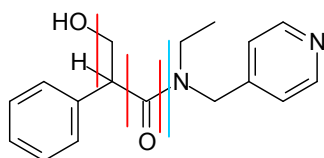
Az aminokarbonilezés végrehajtható oly módon is, hogy első lépésben az amin csoport *tert*-butil-nitrittel és ecetsavval *in situ* diazónium-acetáttá alakítható. A keletkezett diazónium-acetát oxidatív addícióval a palládiumhoz kapcsolódik nitrogén kilépése közben. A kialakult szén-palládium kötésbe szén-monoxid ékelődik be. Az így keletkezett acil-palládium komplexhez ecetsav kilépése mellett koordinálódik az amin, majd redukatív eliminációval keletkezik a karbonsavamid (23. ábra) [27].



23. ábra. Anilin származékok aminokarbonilezése.

2. A kísérleti munka célja

Jónéhány olyan farmakológiai fontosságú származékot ismerünk (*Picotamide*, *Tropicamide*), amelyek *N*-pikolil-karbonsavamid szerkezeti részletet tartalmaznak. A tropikamid retroszintetikus módú felbontását két lehetséges formában feltételezem (24. ábra).

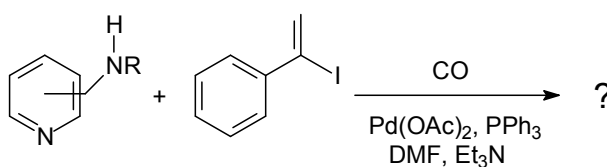


24. ábra. Tropikamid két lehetséges felbontása 'építőelemekre'.

A kék vonallal jelölt felbontás alapján a kapott két rész megfeleltethető egy savhalogenidnek és egy szekunder aminnak.

A piros vonallal jelölt felbontás során először egy víz molekulára és az atropasav megfelelő amidjára bontjuk a tropikamidot. Az atropamidot pedig további három szerkezeti egységre lehet felbontani, amelyek megfeleltethetők – balról jobbra haladva – α -jód-sztirollal, szén-monoxiddal és *N*-etil-4-pikolil-aminnal.

Korábbi – egyszerű modellvegyületekkel (jód-benzol, 1-jód-ciklohexén) pikolil-aminokkal mint primer aminokkal végrehajtott – aminokarbonilezési reakciókkal szerzett tapasztalataim birtokában kutatási célként biológiai fontosságú pikolil-amid származékok szintézisét tűztem ki (25. ábra).



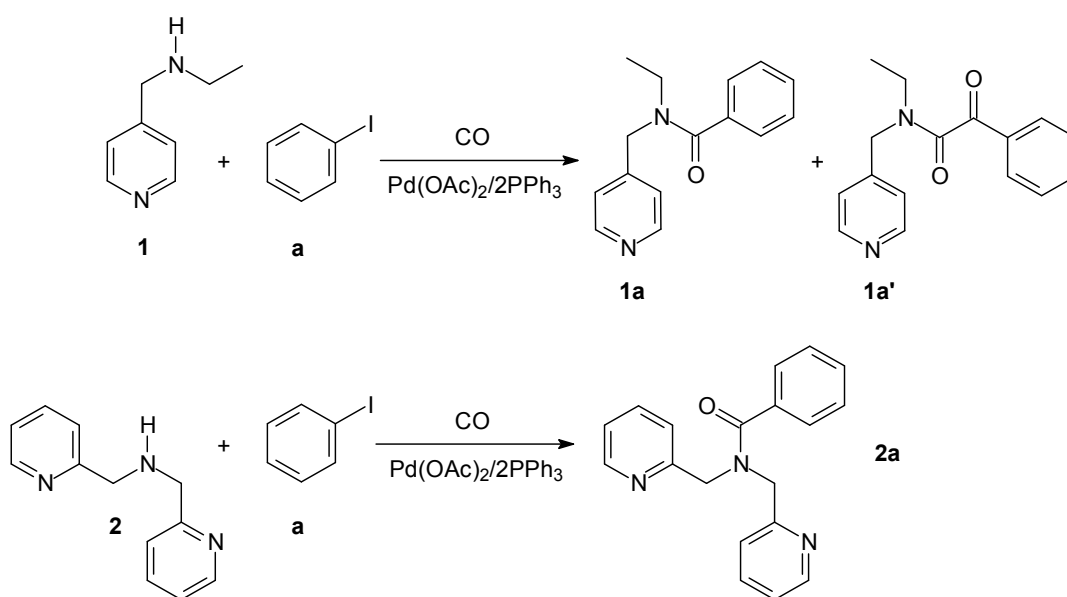
25. ábra. A kutatási célok reakciósémában történő 'megfogalmazása'.

3. Kísérleti eredmények

Kísérleti eredményeimet az alábbiak szerint mutatom be. Először a pikolil-aminok mint szekunder aminok jelenlétében jól ismert modellvegyületekkel (jód-benzol és 1-jód-ciklohexén) végzett aminokarbonilezési reakciókat ismertetem. Ezt követően az α -jód-sztirol szubsztrátum és pikolil-aminok mint primer aminok aminokarbonilezési reakcióit mutatom be. Végül ezen előkísérletek tapasztalatainak ismeretében beszámolok a biológiai fontosságú pikolil-amid intermedierek szintéziseinek eredményeiről.

3.1. Pikolil-csoportot tartalmazó szekunder aminok aminokarbonilezése ismert modellvegyületekkel

N-Etil-4-pikolil-amin és jód-benzol reakciójával *N*-etil-*N*-(4-pikolil)-benzamidot (**1a**) és *N*-etil-*N*-(4-pikolil)-fenilglioxilamidot (**1a'**) állítottam elő. A reakciót DMF-ben végeztem, katalizátorként *in situ* előállított palládium(0)–trifenil-foszfín katalizátorrendszerrel használtam. Atmoszférikus szén-monoxid nyomás mellett 50 °C-on 48 órán keresztül kevertettem a reakcióelegyet. A nyers termék összetételét GC és GC-MS alapján határoztam meg. Az oldószer eltávolítását követően kloroformban feloldottam a mintát és vizes mosással megtisztítottam az aminoktól. A keletkezett termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam és választottam el egymástól. Az *N*-etil-*N*-(4-pikolil)-benzamidot (**1a**) és az *N*-etil-*N*-(4-pikolil)-fenilglioxilamidot (**1a'**) egyaránt sikeresen izoláltam analitikai tisztasággal. A kapott tisztított termékeket (**1a**, **1a'**) ezután analitikai vizsgálatoknak (NMR, IR) vettem alá (26. ábra).



26. ábra. *N*-Etil-4-pikolil-amin és di-(2-pikolil)-amin reakciója jód-benzollal.

A kísérletet elvégeztem nagy szén-monoxid nyomás (40 bar) alkalmazásával is. A reakció változatlan arányok mellett 50 °C-on 48 órán keresztül játszódott le. Atmoszférikus szén-monoxid nyomáson 50:50 arányban, nagy nyomású szén-monoxiddal (40 bar) 22:78 arányban keletkezett a karbonsavamid (**1a**) és a 2-keto-karbonsavamid (**1a'**). Ennek alapján megállapítható, hogy a szén-monoxid nyomás növelése a 2-keto-karbonsavamid keletkezésének kedvez.

A di-(2-pikolil)-aminnal is végrehajtottam a fent leírt kísérleteket. Atmoszférikus szén-monoxid nyomáson nem játszódott le reakció, nagy nyomású (40 bar) szén-monoxid alkalmazása mellett csak a megfelelő karbonsavamid (**2a**) keletkezését tapasztaltam, amelynél a teljes konverzió eléréséhez 144 órára volt szükség (26. ábra). A keletkezett terméket analitikai tisztaságban izoláltam (1. táblázat).

1. táblázat. Pikolil-aminok (**1**, **2**) és jód-benzol (**a**) aminokarbonilezési reakciója^a

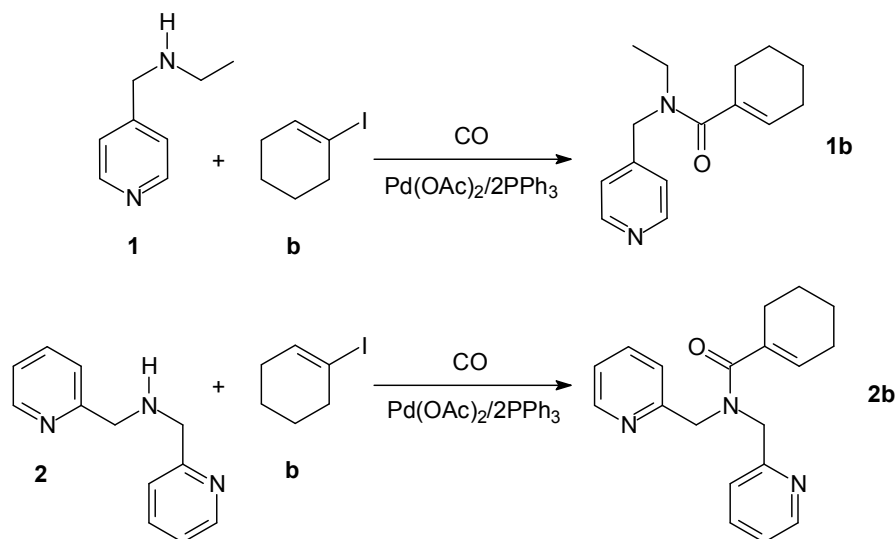
Amin	p(CO) [bar]	Reakció idő [h]	Konv. ^{b)} [%]	Kemoszel. ^{c)} [%]	Izolált hozam [%] (termék)
<i>N</i> -etil-4-pikolil-amin (1)	1	48	>98	50	19 (1a) 17 (1a')
<i>N</i> -etil-4-pikolil-amin (1)	40	48	>98	78	n.m.
di-(2-pikolil)-amin (2)	1	144	0	-	-
di-(2-pikolil)-amin (2)	40	144	>98	0	65 (2a)

^a Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol **a**; 2 mmol **1** vagy **2**; 0,5 ml Et₃N; 10 ml DMF; 50 °C.

^b GC alapján meghatározva.

^c Kemoszelektivitás a 2-keto-karbonsavamidra **1a'** (**2a'**) nézve (pl.: **1a'** mmol/(**1a'** mmol+**1a** mmol)*100)

1-Jód-ciklohexén szubsztrátum alkalmazása esetén jelentősen rövidebb reakcióidőben közel teljes átalakulást értem el (27. ábra). *N*-Etil-4-pikolil-amin esetében 20 óra, a di-(2-pikolil)-amin esetében 24 óra után fém-palládium kiválását figyeltem meg, ami az aminokarbonilezési reakció lejátszódására utal. A jódkén teljes átalakulása esetén – azaz oxidatív addícióra képes szubsztrátum hiányában – a feleslegben jelenlévő amin (pikolil-aminok) hatására a palládium fém formájában kiválik.



27. ábra. *N*-Etil-4-pikolil-amin és di-(2-pikolil)-amin reakciója 1-jód-ciklohexénnel.

A di-(2-pikolil)-amin esetében a reakcióelegy smaragdzöld elszíneződése volt tapasztalható, amely a reakció előrehaladtával halványsárga színűvé változott. A reakció lejátszódásához 24 órára volt szükség. A reakcióidő növekedés magyarázható a di-(2-pikolil)-amin szakirodalomból ismert komplexképző tulajdonságával [28, 29]. Feltételezésem szerint palládiumhoz *N,N',N''*-háromfogú ligandumként (*N,N',N''*-heterotridentate ligand') koordinálódó di-(2-pikolil)-amin gátolja a jódalkén aktiválását (oxidatív addícióját).

A kísérleteket atmoszférikus szén-monoxid nyomáson végeztem, felhasználva azt a korábbi tapasztalatot, hogy a jódalkének a szén-monoxid nyomásától függetlenül csak a karbonsavamidot adják reakciótermékként. A reakciókban csak a megfelelő karbonsavamid-származékok (**1b**, **2b**) keletkeztek, amelyeket közepes hozammal sikerült izolálni (2. táblázat).

2. táblázat. Pikolil-aminok (**1**, **2**) és 1-jód-ciklohexén (**b**) aminokarbonilezési reakciója^a

amin	p(CO)	Reakcióidő	Konv. ^{b)}	Kemoszel. ^{c)}	Izolált hozam
	[bar]	[h]	[%]	[%]	[%] (termék)
<i>N</i> -etil-4-pikolil-amin (1)	1	20	>98	>98	62 (1b)
di-(2-pikolil)-amin (2)	1	24	>98	>98	51 (2b)

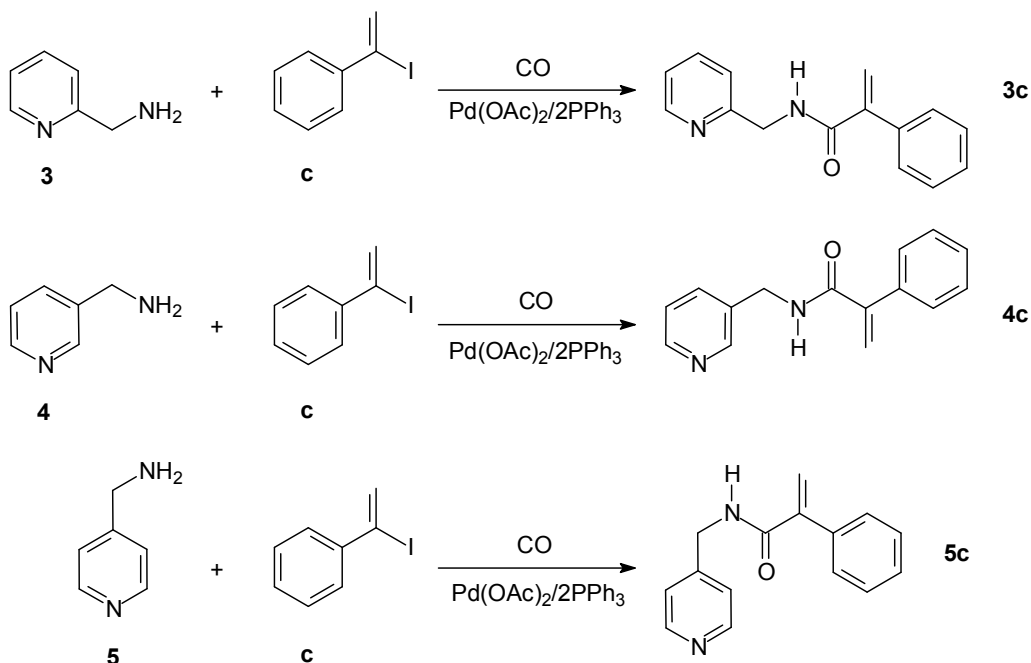
^a Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol **b**; 2 mmol **1** (**2**); 0,5 ml Et₃N; 10 ml DMF; 50 °C.

^b GC alapján meghatározva.

^c Kemoszelektivitás a karbonsavamidra **1b** (**2b**) nézve (pl.: **1b** mmol/(**1b'** mmol+**1b** mmol)*100)

3.2. α -Jód-sztirol aminokarbonilezése primer pikolil-aminok jelenlétében

Az α -jód-sztirol az aminokarbonilezési reakciókban az 1-jód-ciklohexénhez hasonlóan nagy reaktivitásáról tett tanúbizonyságot. A pikolil-aminok primer aminjaival végrehajtott kísérletekben 3- és 4-pikolil-amin esetén 1 óra, a 2-pikolil-amin esetén 4 óra után teljesnek tekinthető a szubsztrátum átalakulása (28. ábra).



28. ábra. 2-, 3-, 4-Pikolilamin reakciója α -jód-sztirollal.

A kísérleteket a fenti, 1-jód-ciklohexénnel kapott eredményekre támaszkodva atmoszférikus szén-monoxid nyomáson végeztem. A várakozásnak megfelelően a reakciók során a megfelelő karbonsavamid-származékok (**3c**, **4c**, **5c**) keletkeztek, amelyeket jó hozammal sikerült izolálni (3. táblázat).

A 2-pikolil-ammal végrehajtott kísérleteknél – a di-(2-pikolil)-ammal végzett aminokarbonilezési reakciókhoz hasonlóan – szintén tapasztalható volt zöldes színű elszíneződés, amely a palládium-amin komplex jelenlétére utalhat. A 3- és 4-pikolil-ammal végrehajtott reakcióhoz képest tapasztalt jelentős reakcióidő növekedés a 2-pikolil-amin szakirodalomból ismert komplexképző sajátosságával magyarázható [30, 31]. A reakcióelegy – a reakció kezdetén mutatott – szokatlan kékeszöld elszíneződése is ezt támaszthatja alá. Feltételezésem szerint palládiumhoz *cisz*-helyzetben, *N,N'*-kétfogú ligandumként (*N,N'*-heterobidentate ligand') koordinálódó 2-pikolil-amin gátolja a jódalkén aktiválását (oxidatív addícióját).

3. táblázat. Pikolil-aminok (**3**, **4**, **5**) és α -jód-sztirol (**c**) aminokarbonilezési reakciója^a

amin	p(CO)	Reakcióidő	Konv. ^{b)}	Kemoszel. ^{c)}	Izolált hozam
	[bar]	[h]	[%]	[%]	[%] (termék)
2-pikolil-amin (3)	1	4	>98	>98	56 (3c)
3-pikolil-amin (4)	1	4	>98	>98	53 (4c)
4-pikolil-amin (5)	1	1	>98	>98	81 (5c)

^a Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol **c**; 2 mmol **3** (**4**, **5**); 0,5 ml Et₃N; 10 ml DMF; 50 °C.

^b GC alapján meghatározva.

^c Kemoszelektivitás a karbonsavamidra **3c** (**4c**, **5c**) nézve (pl.: **3c** mmol/(**3c'** mmol+**3c** mmol)*100)

3.3. α -Jód-sztirol aminokarbonilezése szekunder pikolil-aminok jelenlétében

A pikolil-aminok mint szekunder aminok esetében a fentiekkel ellentétben már nem tapasztalható a nagy reaktivitás. Az *N*-etil-4-pikolil-aminnal végzett kísérlet konverziója 20 óra elteltével teljes. A di-(2-pikolil)-amin esetében kifejezetten lassan, 144 óra alatt játszódott le a reakció teljes mértékben (4.táblázat). Egy érdekes jelenségre lettem figyelmes a reakció során, amelynek a magyarázatával egyelőre még nem szolgálhatok. A jelenség a következő: az első 24 órában a szubsztrátum (**c**) közel 1/3-a alakul át terméké, ezt követően a reakció lelassul. 96 óra elteltével csak a 'reakció felénél' tartunk, majd az ezt követő 48 órában ismét felgyorsul a reakció és elérjük a teljes konverziót. Azt minden esetre megállapíthatom, hogy a GC-MS kromatogramok alapján melléktermék képződését nem tapasztaltam.

A di-(2-pikolil)-aminnal – látva az atmoszférikus kísérlet reakcióidejét – végeztem nagynyomású kísérletet is. A kísérlet alapján megállapíthatom, hogy a reakcióidő jelentős mértékben csökkent a szén-monoxid nyomás növelésének hatására, de a kemoszelektivitásra – a várakozásoknak megfelelően – nem volt hatása.

4. táblázat. Pikolil-aminok (**1**, **2**) és α -jód-sztirol (**c**) aminokarbonilezési reakciója^a

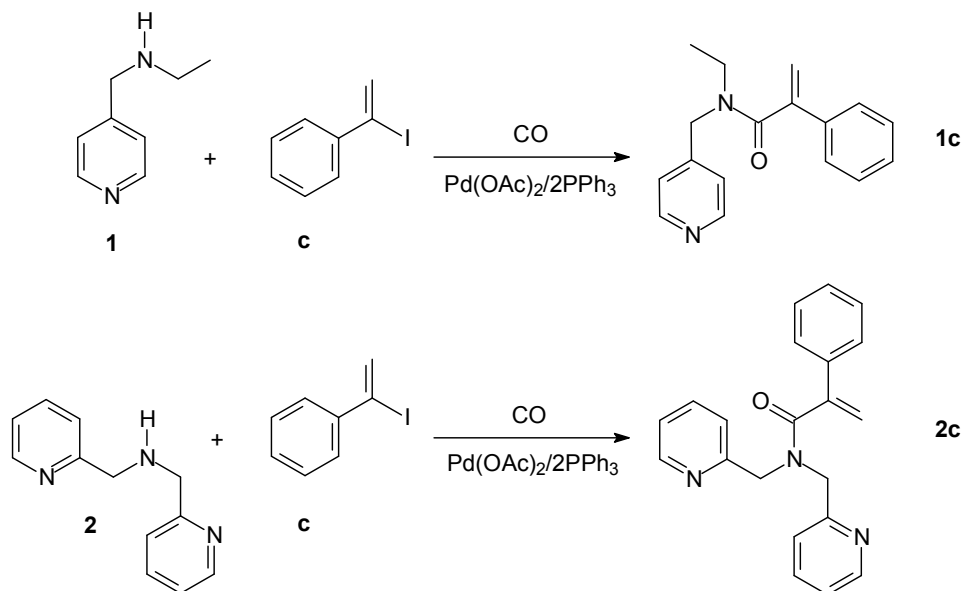
amin	p(CO)	Reakcióidő	Konv. ^{b)}	Kemoszel. ^{c)}	Izolált hozam
	[bar]	[h]	[%]	[%]	[%] (termék)
<i>N</i> -etil-4-pikolil-amin (1)	1	20	>98	>98	76 (1c)
di-(2-pikolil)-amin (2)	1	24	32	>98	n.m.
di-(2-pikolil)-amin (2)	1	96	51	>98	n.m.
di-(2-pikolil)-amin (2)	1	144	>98	>98	23 (2c)
di-(2-pikolil)-amin (2)	40	24	>98	>98	n.m.

^a Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol **c**; 2 mmol **1** (**2**); 0,5 ml Et₃N; 10 ml DMF; 50 °C.

^b GC alapján meghatározva.

^c Kemoszelektivitás a karbonsavamidra **1c** (**2c**) nézve (pl.: **1c** mmol/(**1c'** mmol+**1c** mmol)*100)

A reakciókban csak a megfelelő karbonsavamid keletkezett, amelyeket analitikai tisztaságban izoláltam, szerkezetüket igazoltam (NMR, IR, GC-MS) (29. ábra). Az *N*-etil-*N*-(4-pikolil)-atropamidot (**1c**) jó, míg az *N,N*-di-(2-pikolil)-atropamidot (**2c**) kis hozammal nyertem ki a reakcióelegyből.



29. ábra. *N*-Etil-4-pikolilamin és di-(2-pikolil)-amin reakciója α-jód-sztirollal.

Az *N*-etil-*N*-(4-pikolil)-atropamid (**1c**) egy biológiai fontosságú *N*-pikolil-amid intermediérének tekinthető. A molekulában található szén-szén kettős kötés további funkcionálizálásra ad lehetőséget. Ily módon biológiai aktivitással is rendelkező amidokhoz juthatnánk, például egy formális víz addíciót követően a szemvizsgálatoknál is használatos pupillatágító hatású tropikamidhoz.

3.4. A termékek analitikai jellemzése

3.4.1. *N-etil-N-(4-pikolil)-benzamid (1a)* (kb. 1:2 a két C(O)N rotamer aránya). Hozam: 45,2 mg (17%); szintelen viszkózus folyadék; [Mért: C, 74,76; H, 6,80; N, 11,51; C₁₅H₁₆N₂O képlet alapján számított: C, 74,97; H, 6,71; N, 11,66%]; R_f (2% MeOH, 98% CHCl₃) 0,44; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,61 (2H, d, 4,7 Hz, H-2,6(Py)), 7,50-7,15 (7H, m, H-3,5(Py), H-(Ph)), 4,78/4,53 (major/minor) (2H, br s, NCH₂(Py)), 3,54/3,31 (minor/major) (2H, br s, NCH₂CH₃), 1,23/1,12 (minor/major) (3H, br s, CH₃); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 172,2, 150,1/149,6 (minor/major), 147,4, 136,1, 129,8, 128,6, 126,4, 122,7/121,7 (major/minor), 51,3/46,8 (minor/major), 43,9/42,3 (major/minor), 13,9/12,3, (major/minor). IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 1635 (CON); MS m/z (rel int.): 240 (32, M⁺), 239 (44), 135 (11), 105 (100), 77 (46).

3.4.2. *N-etil-N-(4-pikolil)-fenilglioxilamid (1a')* (kb. 1:2 a két C(O)N rotamer aránya). Hozam: 45,7 mg (19%); sárga viszkózus folyadék; [Mért: C, 71,53; H, 5,88; N, 10,30; C₁₆H₁₆N₂O₂ képlet alapján számított: C, 71,62; H, 6,01; N, 10,44%]; R_f (2% MeOH, 98% CHCl₃) 0,60; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,67/8,62 (major/minor) (2H, br s, H-2,6(Py)), 7,98-7,96 (2H, m, H-3,5(Py)), 7,77-7,65 (1H, m, H_{para}(Ph)), 7,55/7,52 (major/minor) (2H, t, 7,8 Hz, H_{meta}(Ph)), 7,35/7,28 (major/minor) (2H, br s, H_{orto}(Ph)), 4,76/4,42 (major/minor) (2H, s, NCH₂(Py)), 3,52/3,27 (minor/major) (2H, q, 7,2 Hz, NCH₂CH₃), 1,25/1,15 (minor/major) (3H, t, 7,2 Hz, CH₃); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 191,1/191,0 (minor/major), 167,6/167,1 (major/minor), 149,8/149,5 (minor/major), 146,5/145,2 (major/minor), 135,0/134,9 (minor/major), 133,0/132,9 (minor/major), 129,8/129,7 (minor/major), 129,2/129,1 (major/minor), 122,9, 49,9/46,2 (minor/major), 42,8/39,6 (major/minor), 13,8/12,3 (major/minor). IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 1678 (CO), 1645 (CON); MS m/z (rel int.): 268 (0,5, M⁺), 197 (50), 163 (11), 135 (4), 105 (100), 92 (79), 77 (44).

3.4.3. *N,N-di-(2-pikolil)-benzamid (2a)*. Hozam: 197 mg (65%); sárga viszkózus folyadék; [Mért: C, 75,05; H, 5,81; N, 13,59; C₁₉H₁₇N₃O képlet alapján számított: C, 75,23; H, 5,65; N, 13,85%]; R_f (2% MeOH, 48% EtOAc, 50% CHCl₃) 0,44; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,60 (1H, d, 4,6 Hz, H-6(Py)), 8,44 (1H, d, 5,0 Hz, H-6(Py)), 8,14 (2H, d, 8,2 Hz, H_{orto}(Ph)), 7,71 (1H, dt, 2,6 Hz, 7,6 Hz, H-4(Py)), 7,64 (1H, dt, 2,6 Hz, 7,1 Hz, H-4(Py)), 7,63 (1H, t, 7,3 Hz, H_{para}(Ph)), 7,52 (2H, t, 7,8 Hz, H_{meta}(Ph)), 7,40 (1H, d, 7,8 Hz, H-3(Py)), 7,35 (1H, d, 7,8 Hz, H-3(Py)), 7,23 (1H, dd, 4,6 Hz, 7,6 Hz, H-5(Py)), 7,16 (1H, dd, 5,0 Hz, 7,1 Hz, H-5(Py)), 4,90 (2H, s, CH₂), 4,67 (2H, s, CH₂); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 191,3, 168,1, 155,8, 155,4, 149,4, 149,3, 137,0, 136,9, 134,6, 133,4, 130,3, 128,8, 122,8, 122,6, 122,2, 53,0, 49,5. IR

(KBr, ν (cm^{-1})) 1646; MS m/z (rel int.): 303 (0,5, M^+), 226 (100), 198 (21), 183 (31), 105 (45), 92 (67), 77 (41).

3.4.4. *N-etil-N-(4-pikolil)-ciklohexén-1-karbonsavamid (1b)*. Hozam 176 mg (72%); narancssárga szilárd, o.p. 68,8 °C; [Mért: C, 73,70; H, 8,16; N, 11,30; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ képlet alapján számított: C, 73,74; H, 8,25; N, 11,47%]; R_f (3% MeOH, 97% CHCl_3) 0,44; δ_H (500 MHz, CDCl_3) 8,45 (2H, br s, H-2,6(Py)), 7,06 (1H, d, 4,4 Hz, H-3,5(Py)), 5,77 (1H, br s, CH), 4,51 (2H, s, $\text{NCH}_2(\text{Py})$), 3,28 (2H, q, 7,0 Hz, NCH_2CH_3), 2,15 (2H, br s, CH_2), 2,00 (2H, br s, CH_2), 1,60 (2H, br s, CH_2), 1,53 (2H, br s, CH_2), 1,03 (3H, t, 7,0 Hz, CH_3); δ_C (125,7 MHz, CDCl_3) 173,5, 149,9, 147,0, 134,3, 127,2, 122,2, 46,1, 43,2, 26,1, 24,5, 22,0, 21,5, 13,9. IR (KBr, ν (cm^{-1})) 1617 (br, C=C, CON); MS m/z (rel int.): 244 (93, M^+), 215 (29), 201 (16), 187 (9), 135 (25), 109 (100), 92 (22), 81 (93), 79 (51).

3.4.5. *N,N-di-(2-pikolil)-ciklohexén-1-karbonsavamid (2b)*. Hozam: 156 mg (51%); világos sárga viszkózus folyadék; R_f (3% MeOH, 97% CHCl_3) 0,63; δ_H (500 MHz, CDCl_3) 8,55 (1H, br s, H-6(Py)), 8,53 (1H, br s, H-6(Py)), 7,67 (2H, br s, H-4(Py)), 7,30 (1H, br s, H-3(Py)), 7,22 (1H, br s, H-3(Py)), 7,19 (2H, br s, H-5(Py)), 5,95 (1H, br s, CH), 4,80 (4H, s, $\text{NCH}_2(\text{Py})$), 2,28 (2H, br s, CH_2), 2,05 (2H, br s, CH_2), 1,68 (2H, qi, 5,9 Hz, CH_2), 1,60 (2H, qi, 5,9 Hz, CH_2); δ_C (125,7 MHz, CDCl_3) 174,1, 157,4, 149,8, 149,3, 136,7, 134,2, 127,9, 122,2, 121,0, 54,3, 50,1, 26,1, 24,6, 22,1, 21,6. IR (KBr, ν (cm^{-1})) 1625 (CON), 1590 (C=C); MS m/z (rel int.): 307 (16, M^+), 115 (28), 198 (68), 171 (16), 109 (29), 93 (100), 81 (19), 79 (24).

3.4.6. *N-etil-N-(4-pikolil)-atropamid (1c)* (kb. 1:2 a két C(O)N rotamer aránya). Hozam: 229 mg (86%); narancssárga viszkózus folyadék; [Mért: C, 76,50; H, 6,93; N, 10,33; $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ képlet alapján számított: C, 76,66; H, 6,81; N, 10,52%]; R_f (3% MeOH, 97% CHCl_3) 0,55; δ_H (500 MHz, CDCl_3) 8,60/8,55 (major/minor) (2H, d, 4,1 Hz, $\text{H}_{\text{orto}}(\text{Py})$), 7,48/7,44 (major/minor) (2H, d, 7,0 Hz, $\text{H}_{\text{meta}}(\text{Py})$), 7,42-7,35 (3H, m, $\text{H}_{\text{para}}(\text{Ph})$, $\text{H}_{\text{meta}}(\text{Ph})$), 7,25/7,03 (major/minor) (2H, d, 5,0 Hz, $\text{H}_{\text{orto}}(\text{Ph})$), 5,77/5,68 (major/minor) (1H, s, =CH), 5,45/5,37 (major/minor) (1H, s, =CH), 4,73/4,44 (major/minor) (2H, s, $\text{NCH}_2(\text{Py})$), 3,52/3,26 (minor/major) (2H, q, 7,0 Hz, NCH_2CH_3), 1,22/1,00 (minor/major) (3H, t, 7,0 Hz, CH_3); δ_C (125,7 MHz, CDCl_3) 171,2/171,0 (major/minor), 150,1/150,0 (minor/major), 146,7/146,2 (major/minor), 145,1/144,8 (major/minor), 135,6/135,4 (major/minor), 132,5/132,4 (major/minor), 129,0/128,9 (minor/major), 128,8/128,7 (minor/major), 125,7/125,6 (major/minor), 122,7/121,8 (major/minor), 114,2/114,1 (minor/major), 50,6/46,2

(minor/major), 43,2/39,7 (major/minor), 13,6/12,2 (major/minor). IR (KBr, ν (cm^{-1})) 1638 (CON); MS m/z (rel int.): 266 (100, M^+), 251 (17), 188 (5), 174 (2), 149 (7), 135 (8), 131 (9), 103 (92), 92 (23), 77 (28).

3.4.7. *N,N*-di-(2-pikolil)-atropamid (**2c**). Hozam: 264 mg (80%); sötét zöld szilárd, o.p. 93,0 °C; [Mért: C, 76,42; H, 5,88; N, 13,59; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ képlet alapján számított: C, 76,57; H, 5,81; N, 13,76%]; R_f (3% MeOH, 97% CHCl_3) 0,65; δ_H (500 MHz, CDCl_3) 8,55 (1H, d, 4,7 Hz, H-6(Py)), 8,53 (1H, d, 4,7 Hz, H-6(Py)), 7,68 (1H, t, 7,8 Hz, H-4(Py)), 7,60 (1H, t, 7,8 Hz, H-4(Py)), 7,53 (2H, d, 8,1 Hz, $H_{ortho}(\text{Ph})$), 7,38 (1H, d, 7,8 Hz, H-3(Py)), 7,35-7,30 (3H, m, $H_{meta}(\text{Ph})$, $H_{para}(\text{Ph})$), 7,20 (1H, dd, 4,7 Hz, 7,8 Hz, H-5(Py)), 7,16 (1H, t, 4,7 Hz, 7,8 Hz, H-5(Py)), 7,08 (1H, d, 7,8 Hz, H-3(Py)), 5,71 (1H, s, =CH), 5,47 (1H, s, =CH), 4,91 (2H, s, CH_2), 4,69 (2H, s, CH_2); δ_C (125,7 MHz, CDCl_3) 171,7, 156,9, 156,6, 149,6, 149,3, 144,5, 136,8, 136,6, 135,6, 128,8, 128,6, 126,0, 122,6, 122,4, 122,3, 121,2, 114,5, 53,9, 49,9. IR (KBr, ν (cm^{-1})) 1642 (CON); MS m/z (rel int.): 329 (16, M^+), 237 (33), 198 (30), 103 (56), 93 (100), 92 (33), 77 (24).

3.4.8. *N*-(2-pikolil)-atropamid (**3c**). Hozam: 181 mg (76%); narancssárga viszkózus folyadék; [Mért: C, 75,44; H, 5,99; N, 11,60; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ képlet alapján számított: C, 75,61; H, 5,92; N, 11,76%]; R_f (2% MeOH, 98% CHCl_3) 0,58; δ_H (500 MHz, CDCl_3) 8,48 (1H, d, 4,9 Hz, H-6(Py)), 7,67 (1H, t, 7,6 Hz, H-4(Py)), 7,34-7,44 (5H, m, H-(Ph)), 7,30 (1H, d, 7,6 Hz, H-3(Py)), 7,19 (1H, dd, 7,3 Hz, 4,9 Hz, H-5(Py)), 7,03 (1H, s, NH), 6,18 (1H, s, =CH) 5,68 (1H, s, =CH), 4,67 (2H, d, 5,3 Hz, CH_2); δ_C (125,7 MHz, CDCl_3) 167,5, 156,4, 149,0, 144,8, 137,0, 136,8, 132,1, 128,7, 128,5, 128,2, 122,4, 122,1, 44,9. IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3294 (NH), 1656 (CON); MS m/z (rel int.): 238 (8), 237 (15), 146 (2), 135 (40), 107 (42), 103 (36), 93 (100), 92 (75), 77 (31).

3.4.9. *N*-(3-pikolil)-atropamid (**4c**). Hozam: 174 mg (73%); narancssárga szilárd, o.p. 92,6 °C; [Mért: C, 75,81; H, 5,98; N, 11,56; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ képlet alapján számított: C, 75,61; H, 5,92; N, 11,76%]; R_f (5% MeOH, 95% CHCl_3) 0,59; δ_H (500 MHz, CDCl_3) 8,51 (2H, br s, H-2(Py), H-6(Py)), 7,65 (1H, d, 7,8 Hz, H-4(Py)), 7,38 (5H, br s, H-(Ph)), 7,27 (1H, dd, 5,0 Hz, 7,8 Hz, H-5(Py)), 6,27 (1H, s, NH), 6,21 (1H, s, =CH), 5,66 (1H, s, =CH), 4,54 (2H, d, 6,1 Hz, CH_2); δ_C (125,7 MHz, CDCl_3) 167,4, 149,0, 148,9, 144,3, 136,8, 135,6, 133,9, 128,8, 128,7, 128,2, 123,6, 123,1, 41,4. IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3308 (NH), 1642 (CON); MS m/z (rel int.): 238 (100, M^+), 103 (66), 92 (18), 77 (35).

3.4.10. *N*-(4-pikolil)-atropamid (**5c**). Hozam: 193 mg (81%); narancssárga szilárd, o.p. 79,4 °C; [Mért: C, 75,50; H, 5,78; N, 11,49; C₁₅H₁₄N₂O képlet alapján számított: C, 75,61; H, 5,92; N, 11,76%]; R_f (3% MeOH, 97% CHCl₃) 0,60; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,52 (2H, d, 5,3 Hz, H-2,6(Py)), 7,39 (5H, br s, H-(Ph)), 7,17 (2H, d, 5,3 Hz, H-3,5(Py)), 6,39 (1H, s, NH), 6,21 (1H, s, =CH), 5,68 (1H, s, =CH), 4,53 (2H, d, 6,1 Hz, CH₂); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 167,5, 150,0, 147,3, 144,2, 136,8, 128,9, 128,7, 128,2, 123,1, 122,2, 42,7. IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3302 (NH), 1643 (CON); MS m/z (rel int.): 238 (100, M⁺), 103 (80), 92 (17), 77 (38).

4. Metodikai rész

4.1. A vegyszerek eredete és minősége

A pikolil-aminok, a jód-benzol és a trietil-amin a Sigma-Aldrich termékei voltak. Az 1-jód-ciklohexént az intézet munkatársai szintetizálták korábbi közleményben leírtak alapján [21].

Az α -jód-sztirolt ismert módszer alapján állítottam elő [16].

Az oldószerek a Merck és a VWR termékei voltak.

A kísérletek során használt argont és szén-monoxidot a Linde gáz Magyarország Zrt. szolgáltatotta.

4.2. A műszerek típusa, a mérések rövid leírása

Az ^1H és ^{13}C NMR spektrumok Bruker Avance III 500 készülékkel készültek 500 MHz, illetve 125,7 MHz polarizációs tér alkalmazásával. Az infravörös spektrofotometriás (IR) felvételek Nicolet 5700 FT-IR (Thermo) gyártmányú infravörös spektrofotométeren készültek KBr pasztillákat alkalmazva. A vékonyréteg kromatográfiás analízist Merck TLC lapokkal (szilikagél-60 F_{254}) végeztem. A GC kromatogramok Hewlett Packard 5830A gázkromatográfal készültek. A GC-MS vizsgálatok PerkinElmer AutoSystem XL gázkromatográf és PerkinElmer TurboMass tömegspektrométer rendszerrel készültek.

4.3. A vegyületek szintézise

Kísérletek atmoszférikus szén-monoxid nyomáson

Egy háromnyakú gömblombikba palládium(II)-acetátot (5,6 mg; 0,025 mol), trifenil-foszfint (13,1 mg; 0,05 mol) mértem be. A lombikot elláttam egy csapos gázkivezetővel és egy visszacsepegő hűtővel (tetején Ar/CO labda). Először a levegőt argon atmoszférára cseréltem. Ezt követően a reakcióhoz szükséges többi komponenst a katalizátorrendszer védelme érdekében argon ellenáramban adagoltam a lombikba. Így az oldószerként alkalmazott dimetil-formamidot (DMF) (10 ml), bázisként trietil-amint (0,5 ml), valamint a kiindulási anyagokat, az *N*-etil-4-pikolil-amint (280 μl ; 2 mmol) és a jód-benzolt (110 μl ; 1 mmol). Néhány másodperces keverést követően a szilárd komponensek feloldódtak és halványsárga oldatot kaptam. Ezután az argon atmoszférát szén-monoxid atmoszférára cseréltem. Az elegyet 50 °C-on 48 órát kevertettem. A reakcióidő letelte után hagytam kihűlni, majd az oldatból (sötétsárga) kivált katalizátort kiszűrtem és vákuumdesztillációval

eltávolítottam az oldószert. A visszamaradt szilárd anyagot kloroformban feloldottam (20 ml), majd vízzel (20 ml) háromszor mostam. A víznyomok eltávolítása céljából Na_2SO_4 -on szárítottam. A Na_2SO_4 -ot szűrtem, az oldatot bepároltam, majd oszlopkromatográfiával megtisztítottam a katalizátortól és egyéb szennyező anyagoktól. A tiszta frakciókat összeöntöttem, bepároltam, és analitikai módszerekkel tovább vizsgáltam (NMR, GC-MS, IR).

A kísérletet ugyanezen metodika alapján végrehajtottam a di-(2-pikolil)-aminnal (360 μl ; 2 mmol). A reakcióelegy smaragdzöld elszíneződését tapasztaltam. 144 óra (6 nap) elteltével sem tapasztaltam kimutatható mennyiségű termék megjelenését a reakcióelegyben.

Az 1-jód-ciklohexén (135 μl ; 1 mmol) szubsztrátum esetén a reakciókörülmények azonosak voltak a fentiekkel és a metodika is teljes egészében megegyezett a jód-benzollal végzett kísérletekkel. A di-(2-pikolil)-aminnal végrehajtott reakció kezdetén ismét a reakcióelegy smaragdzöld elszíneződését tapasztaltam.

Az oszlopkromatográfiás elválasztást a *N*-etil-4-pikolil-aminnal végrehajtott reakció esetén kloroform:metanol = 97:3 arányú eleggyel végeztem. A di-(2-pikolil)-aminnal kapott termékelegyből a terméket kloroform:metanol = 97:3 arányú eluens alkalmazásával izoláltam.

Az α -jód-sztirollal (266 mg; 1 mmol) végrehajtott kísérletek reakciókörülményei és a metodikája teljes egészében megegyezett a jód-benzollal végzett kísérletekkel. Kísérleteket végeztem 2-, 3- és 4-pikolil-amin (205 μl ; 2 mmol), valamint a korábban említett két szekunder amin (di-(2-pikolil)-amin, *N*-etil-4-pikolil-amin) jelenlétében. A 2-pikolil-aminnal és a di-(2-pikolil)-aminnal végrehajtott reakciók kezdetén szintén a reakcióelegy kékeszöld, ill. smaragdzöld elszíneződését tapasztaltam.

Az oszlopkromatográfiás elválasztást a 2-pikolil-aminnal végrehajtott reakció esetén kloroform:etil-acetát:metanol = 50:45:5 arányú eleggyel végeztem. A 3-pikolil-aminnal végrehajtott reakciók esetén a céltermék tisztítása kloroform:metanol = 95:5 arányú eluenssel történt. A 4-pikolil-aminnal, az *N*-etil-4-pikolil-aminnal és a di-(2-pikolil)-aminnal végrehajtott reakciók esetén a céltermék kinyerése kloroform:metanol = 93:7 arányú eluens alkalmazásával történt.

Kísérletek nagy nyomású szén-monoxiddal

Egy 100 ml-es autoklávba palládium(II)-acetátot (5,6 mg; 0,025 mol), trifenil-foszfint (13,1 mg; 0,05 mol) mértem be. Először a levegőt argon atmoszférára cseréltem. Ezt követően

a reakcióhoz szükséges többi komponenst adagoltam az autoklávba. Így az oldószerként alkalmazott dimetil-formamidot (DMF) (10 ml), bázisként trietil-amint (0,5 ml), valamint a kiindulási anyagokat, az *N*-etil-4-pikolil-amint (280 µl; 2 mmol) és a jódbenzolt (110 µl; 1 mmol). Néhány másodperces keverést követően az autoklávot szén-monoxid nyomás (40 bar) alá helyeztem. Az elegyet 50 °C-on 48 órát kevertettem. A reakcióidő letelte után hagytam kihűlni, mintát vettem (GC-MS-hez), majd az oldatból (sötétsárga) kivált katalizátort kiszűrtem és vákuumdesztillációval eltávolítottam az oldószert. A visszamaradt szilárd anyagot kloroformban feloldottam (20 ml), majd vízzel (20 ml) háromszor mostam. A víznyomok eltávolítása céljából Na₂SO₄-on szárítottam. A Na₂SO₄ szűrése után kapott oldatot bepároltam, majd oszlopkromatográfiával megtisztítottam a katalizátortól és egyéb szennyező anyagoktól. A tiszta frakciókat összeöntöttem, bepároltam, és analitikai módszerekkel tovább vizsgáltam (NMR, IR).

A kísérletet ugyanezen metodika alapján végrehajtottam di-(2-pikolil)-aminnal (360 µl; 2 mmol). A reakció végén (144 óra) cseresznyepiros elegyet kaptam.

Az oszlopkromatográfiás elválasztást az *N*-etil-4-pikolil-aminnal végrehajtott reakció esetén kloroform:metanol = 98:2 arányú eleggyel végeztem. A di-(2-pikolil)-aminnal kapott termékelegyből kloroform:etil-acetát:metanol = 50:48:2 arányú eluenssel nyertem ki a terméket.

Összefoglalás

Munkám során biológiai fontosságú *N*-pikolil-amid intermedierek szintézisével foglalkoztam homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakcióban. A jódaromás (jód-benzol) és jódkén (1-jód-ciklohexén, α -jód-sztirol) szubsztrátumok esetében végrehajtott kísérletek alapján a következő eredményeket értem el.

- Szekunder pikolilaminok mint *N*-nukleofilek felhasználásával végzett aminokarbonilezési reakcióban megvalósítottam ismert modellvegyületek (jód-benzol és 1-jód-ciklohexén) karbonsavamid, ill. 2-ketokarbonsavamid származékainak előállítását.
- Egyszerű, primer pikolilaminokkal mint *N*-nukleofilekkel végzett aminokarbonilezési reakcióban vizsgáltam a reakciókörülmények hatását. Megállapítottam, hogy α -jód-sztirol szubsztrátummal végzett reakcióban nagy kemoszelektivitással állíthatók elő a megfelelő atropamidok.
- Biológiai fontosságú *N*-pikolil-szubsztituált tercier amidok szintézisét valósítottam meg α -jód-sztirol pikolil-csoportot tartalmazó szekunder aminokkal végzett nagyszelektivitású aminokarbonilezési reakciójában.

A jövőbeli terveim közé tartozik további biológiai fontosságú vegyületek szintézise, új szintézis-stratégiák kidolgozása, amelyek pikolil-amin izomerek jelenlétében végzett aminokarbonilezés mint kulcsreakció alkalmazásán alapulnak. A reakcióban kapott atropamid intermedierek szén-szén kettőskötésének további átalakítása (epoxidálás, dihidroxilálás, hidrogénezés, stb.) lehetőséget kínál további gyakorlati fontosságú termékek szintézisére. A szintetikus kísérleti eredmények szilárd alapot biztosítanak az aminokarbonilezési reakció mechanizmusának alaposabb feltárásához is.

Irodalomjegyzék

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [2] K. W. Bleszel, B. C. Rudy, B. Z. Senkowski, *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology in Tropicamide* (Vol. 3), K. Florey (Eds.), Academic Press, New York, 1974, pp. 565-580.
- [3] A. Zicmanis, S. Katkevica, P. Mekss, *Catal. Commun.*, **2009**, *10*, 614.
- [4] L. D. S. Yadav, G. Kumari, V. P. Srivastava, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 739.
- [5] J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, U. V. Subba Reddy, K. Praneeth, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 4742.
- [6] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Kondaji, J. S. S. Reddy, K. Nagaiah, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *266*, 249.
- [7] L. Ru-Ching, L. Meng-Hsua, L. Pin-Hsuan, F. Jia-Jie, W. Meng-Ju, W. Yang-Chang, C. Fang-Rong, W. Chin-Chung, P. Po-Shen, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1800.
- [8] S. J. Welsch, C. Kalinski, M. Umkehrer, G. Ross, J. Kolb, Ch. Burdack, L. A. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2298.
- [9] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, S. Motevalli, M. Talebi, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 418.
- [10] C. Cheng, H. H. Soon, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2992.
- [11] T. Kochi, S. Urano, H. Seki, E. Mizushima, M. Sato, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2792.
- [12] A. J. A. Watson, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2667.
- [13] L. Xiaoya, L. Zhengkai, D. Hang, Z. Xiangge, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2212.
- [14] I. Yavari, M. Ghazanfarpour-Darjani, M. J. Bayat, *Tetrahedron Lett.*, DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.05.032
- [15] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3327.
- [16] A. Takács, R. Farkas, L. Kollár, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 61.
- [17] A. Szilágyi, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4484.
- [18] P. Ács, E. Müller, G. Rangits, T. Lóránd, L. Kollár, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12051.
- [19] A. Takács, P. Ács, L. Kollár, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 983.
- [20] A. Takács, B. Jakab, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10372.
- [21] E. Müller, G. Péczely, R. Skoda-Földes, E. Takács, G. Kokotos, E. Bellis, L. Kollár, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 797.
- [22] E. Szánti-Pintér, Zs. Csók, Z. Berente, L. Kollár, R. Skoda-Földes, *Steroids*, **2013**, *78*, 1177.

- [23] P. Ács, A. Takács, M. Kiss, N. Pálincás, S. Mahó, L. Kollár, *Steroids*, **2011**, 76, 280.
- [24] J. Balogh, R. Skoda-Földes, K. Vazdar, I. Habuš, *J. Org. Chem.*, **2012**, 703, 51.
- [25] A. Takács, A. Czompa, G. Krajsovsky, P. Mátyus, L. Kollár, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7855.
- [26] B. Gabriele, R. Mancuso, I. Ziccarelli, G. Salerno, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 6694.
- [27] X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 3702.
- [28] C. Ki-Young, K. Bo-Ra, K. Jaejung, *J. Chem. Crystallography*, **2007**, 37, 847.
- [29] C. Andrepont, P. A. Marzilli, L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, 11961.
- [30] S. Tanase, M. Ferbinteanu, M. Andruh, C. Mathonière, I. Strenger, G. Rombaut, *Polyhedron*, **2000**, 19, 1967.
- [31] B. Macías, M. V. Villa, M. Salgado, J. Borrás, M. González-Álvarez, F. Sanz, *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 1465.

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kollár László professzor úrnak, aki munkámat figyelemmel kísérte és hasznos tanácsokkal, útmutatással segítette.

Külön köszönet illeti Takács Attilát, aki a laboratóriumi kísérleteimben segített és munkámat figyelemmel, türelemmel kísérte.

Továbbá köszönöm Petz Andrea adjunktus asszonynak az IR felvételek elkészítését. Farkas Roland a GC-MS kromatogramok elkészítésében, valamint az α -jód-sztirol szintézisében nyújtott segítségét.