

Homogén katalitikus karbonilezési reakciók vizsgálata vegyes nukleofilekkel

TDK dolgozat



Szerző: Molnár Csilla
1. évfolyam, Vegyész MSC

Témavezető: Dr. Pongrácz Péter
egyetemi adjunktus, Általános és Szervetlen Kémia Tanszék

Lezárva: 2023. január 11.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
Tartalmi összefoglaló	4
1. Bevezető.....	5
2. Irodalmi összefoglaló.....	6
2. 1. Homogén katalitikus karbonilezési reakciók	6
2. 2. Karbonilezési reakciók többfunkciós nukleofilek jelenlétében	10
3. Eredmények	12
3. 1. Célkitűzések	12
3. 2. A reakciókörülmények hatásának vizsgálata	13
3. 3. Hetero-bifunkciós nukleofilek és aril-jodidok karbonilezési reakcióinak vizsgálata.....	14
3. 4. Trifunkciós nukleofilek és jódbenzol karbonilezési reakcióinak vizsgálata	16
3. 5. A háromszoros karbonilezés reakciómechanizmusa.....	18
4. Kísérleti rész	19
4.1. Reagensek, anyagok, oldószerek.....	19
4.2. Műszerek és mérési paraméterek	19
4.3. A kísérletek általános leírása	20
4.3.1. Palládium-katalizált aminokarbonilezés atmoszférikus nyomáson.....	20
4.3.2. Palládium-katalizált aminokarbonilezés nagy (40 bar) nyomáson.....	20
4.4. A termékek analitikai jellemzése.....	21
5. Összefoglalás	24
6. Köszönetnyilvánítás	25
Hivatkozások.....	26

Rövidítések jegyzéke

CHCl ₃	kloroform
CO	szén-monoxid
dba	dibenzilidén-aceton
DMF	N,N-dimetil-formamid
Et ₃ N	trietyl-amin
THF	tetrahidrofurán
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]octán
MeCN	acetonitril
GVL	γ -valerolakton
K ₂ CO ₃	kálium-karbonát
Pd	palládium
Pd(OAc) ₂	palládium(II)-acetát
TPP	trifenilfoszfin
Xantphos	4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén
DPPB	1,4-bisz(difenilfoszfino)-bután
Na ₂ CO ₃	nátrium-karbonát
Cs ₂ CO ₃	céziium-karbonát

Tartalmi összefoglaló

Kutatómunkám célja volt vizsgálni azt, hogy a többfunkciós nukleofilek (több nukleofil csoportot tartalmazó nukleofil reagentsek) részt vesznek -e palládium katalizált karbonilezési reakciókban aril-jodidokkal, és ha igen, akkor milyen termékek keletkeznek a reakció során. Elsődleges célom a reakciókörülmények hatásának vizsgálata volt jódbenzol és 2-aminoetanol modellvegyületek alkalmazásával, így tanulmányoztam többek között a ligandum és bázis hatását a reakció kemo- és regioszelektivitásra. Ezt követően vizsgáltam különböző hetero-bifunkciós (ciszteamin, 2-aminofenol, 2-aminotiofenol) és trifunkciós (szerinol, 1,3-diaminopropanol, glicerin) nukleofilek karbonilezési reakcióit, valamint izoláltam és karakterizáltam a keletkező termékeket. Ezek a szintézisek új reakcióutakat nyithatnak meg számos főként gyógyszerkémiailag fontos molekula előállítására, hiszen egylépésben, jó hozammal és szelektivitással lehet előállítani a kívánt terméket.

1. Bevezető

A homogén katalízis az elmúlt évtizedekben ugrásszerű fejlődésen ment keresztül, és a szerves szintetikus kémia egyik legfontosabb alapeszközévé vált. Napjainkban számos ilyen reakciót alkalmaznak az ipar területén, ezek közül néhány példa: a propén hidroformilezése, a Ziegler-Natta polimerizáció^[1], vagy az ecetsav szintézis Monsanto/Cativa eljárással^[2]. A homogén katalízis két legáltalánosabban alkalmazott reakciótípusa a kapcsolási és karbonilezési reakciók. Az átmenetifém katalizált karbonilezési reakciók során előállíthatunk többek között karbonsavakat, észtereket, amidokat és aldehideket, amelyek fontos intermedierek és kiindulási anyagok a szintetikus kémia szinte minden területén. A karbonil-csoport kialakítására leggyakrabban szén-monoxidot alkalmaznak, mert egy olcsó, könnyen hozzáférhető vegyipari nyersanyag, de ismerünk egyéb, alternatív szén-monoxid forrásokat is. A kapcsolási reakciók esetében pedig szén-szén vagy szén-heteroatom kötés alakul ki. Ezen reakciók fontosságát mutatja a 2010-ben kiosztott Nobel-díj is, amelyet Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi és Akira Suzuki kaptak a palládium katalizált szerves kémiai reakciók területén elért eredményeikért.

Ezen reakciók legfontosabb tulajdonságai közé tartozik, hogy nagyfokú kemo-, regio-, és enantioszelektivitás, illetve kiváló hozam érhető el a megfelelő termékekre nézve. Az alkalmazásuk tehát a manapság egyre fontosabbá váló zöldkémia szempontjából is előnyös. A reakciók egyik hátránya a katalizátor költségessége, valamint sok esetben gondot okozhat a termék tisztítása.

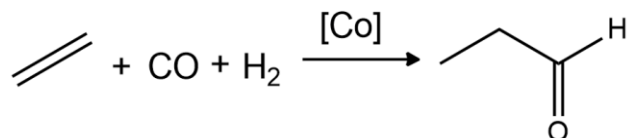
A napjainkban zajló homogén katalízis kutatások célja, a reakciómechanizmusok molekuláris és atomi szintű megismerése és megértése, gyakorlati jelentőségű vegyületek és alapvázak szintézise új módszerekkel, valamint a hagyományos oldószerek helyettesítése a környezetre kevésbé káros alternatívákkal.

Számos átmenetifém katalizátort ismerünk, de mind közül legelterjedtebben a jó funkciócsoport toleranciával bíró palládiumot alkalmazzák. A reakciók sokszínűségét mutatja az alkalmazható átmenetifémek, ligandumok, szubsztrátumok és nukleofilek széles skálája.

2. Irodalmi összefoglaló

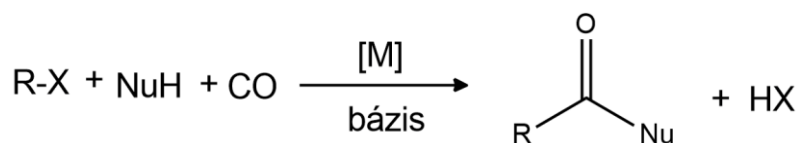
2. 1. Homogén katalitikus karbonilezési reakciók

Otto Roelen 1938-ban etént reagáltatott szintézisgázzal kobalt katalizátor jelenlétében, termékként pedig propanalt kapott, így végrehajtva az első homogénkatalitikus karbonilezési reakciót^[3] (1. ábra). A hidroformilezés, mellyel jó atomhatékonysággal aldehidek állíthatók elő, ma már egyike a legjelentősebb ipari homogén katalitikus eljárásoknak.



1. ábra Etén és szintézisgáz reakciója.

A karbonilezési reakciók során általában átmenetifém katalizátor jelenlétében telítetlen szerves-halogenidek (aril vagy alkenil), triflátok, esetleg tozilátok reagálnak szén-monoxiddal majd nukleofilekkel (2. ábra). A hidrogén-halogenid kilépésének elősegítése érdekében valamilyen szervetlen vagy szerves bázist is alkalmaznak.



2. ábra Egy karbonilezési reakciók általános egyenlete.

A szintéziseknél karbonilcsoport bevitelére általában szén-monoxid atmoszférát alkalmaznak, de alternatív szén-monoxid forrásként szolgálhat a formaldehid, hangyasav, formamidok vagy alkil-formiátok.

A palládium katalizátorok jó funkciócsoport tűrő képességének köszönhetően védőcsoport alkalmazása csak ritkán szükséges^[4]. E tulajdonság jelentősen hozzájárul, hogy napjainkban a homogén katalitikus reakciók legelterjedtebb katalizátorai a palládium-komplexek. Kiemelkedő szerepet játszik továbbá a ligandum, amely stabilizálja és oldhatóvá teszi a katalizátort, valamint elektronsűrűségének és térbeli karakterének jelentős befolyása van a reaktivitásra és szelektivitásra. A kereskedelembe kapható Pd(0) komplexek (pl.: Pd(TPP)₄, Pd(dba)₂, Pd₂(dba)₃) tárolása nehézkes, mivel levegőre és fényre érzékenyek, így ezeket a vegyületeket 'in situ' állítják elő Pd(II) sók alkalmazásával. A legrészletesebben tanulmányozott katalizátor rendszer a Pd(OAc)₂ és 2 mol ekvivalens TPP elegye, melyben kialakul a katalitikusan aktív Pd(0) komplex, illetve 1 mol ekvivalens TPP trifenil-foszfinoxiddá oxidálódik. Antamore és munkatársai igazolták, hogy a foszfin nemcsak ligandumként, hanem redukálószerként is funkcionál a rendszerben^[5].

A karbonilezési reakciókat a nukleofil jellegétől függően az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:

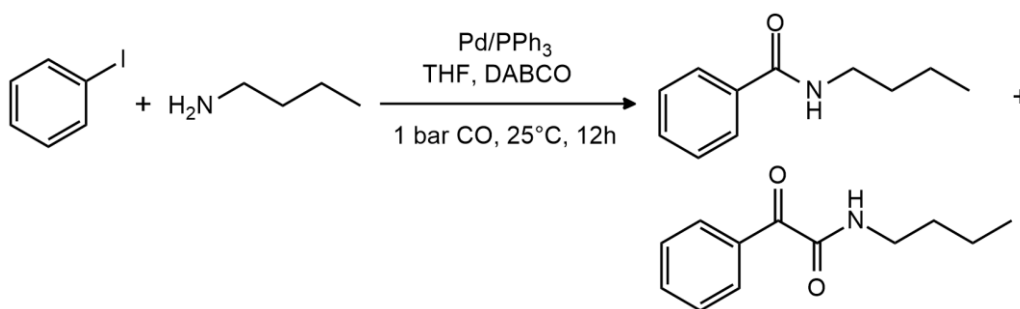
Nukleofil	Reakció	Termék
amin	aminokarbonilezés	amidok
alkohol	alkoxikarbonilezés	észterek
víz	hidroxikarbonilezés	karbonsavak
tiol	tiokarbonilezés	tioészterek

1. táblázat: A karbonilezési reakciók csoportosítása a nukleofil jellege szerint.

Aminokarbonilezés

Az aminokarbonilezési reakciók szubsztrátumai leggyakrabban aril-, vagy alkenil-halogenidek, a nukleofil reagensek pedig primer vagy szekunder aminok. A szerves halogenidek közül is kiemelkedőek a jodidok, hiszen a szén-halogén kötés polarizálhatósága ezen vegyületek esetében a legnagyobb, így jóval reakcióképesebbek a megfelelő bromidoknál és kloridoknál. Az így előállítható amid funkciós csoport számos biológiai és gyakorlati szempontból fontos vegyületben megtalálható (gyógyszerek, növényvédőszer, polimerek)^[6]. Az első palládium katalizált aminokarbonilezési reakciókat 1974-ben Heck és munkatársai mutatták be, melyben aril-bromidokat és vinil-jodidokat reagáltattak primer és szekunder aminokkal, CO atmoszférán, 60-100°C hőmérsékleten^[7].

Aril-halogenidek esetében megvalósulhat a ketokarbonsavamidokat eredményező kettős szén-monoxid inzerció, akár atmoszférikus CO nyomáson is. Uozumi és kutatócsoportja jódbenzol és n-butilamin reakciójában TPP, THF, és DABCO jelenlétében 92%-os szelektivitással állította elő a megfelelő ketokarbonsavamidot (3. ábra).



3. ábra Jódbenzol és n-butilamin reakciója

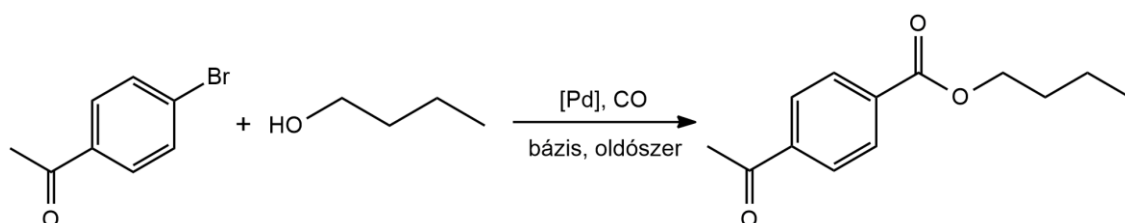
Vizsgálták továbbá az aromás gyűrűhöz kapcsolódó különböző elektronikus tulajdonságokkal rendelkező szubsztituensek hatását a reakcióra. Elektronküldő csoportok jelenlétében kettős CO inzerció játszódik le, míg elektronszívó szubsztituensek esetén a karbonsavamidok képződnek nagyobb mennyiségben^[8]. A nagy térkitöltésű aminok (diciklohexil-amin, 2-dimetilpiperidin) reakcióiban szintén az egyszeres CO beékelődés preferált^[9]. Igazolták

továbbá, hogy a szén-monoxid nyomás növelése és az alacsonyabb hőmérséklet a kettős karbonilezésnek kedvez^[10,11]. Az alkenil-halogenidek reakcióiban jellemzően karbonsavamidok keletkeznek, de találunk példát a szakirodalomban ketokarbonsavamidok előállítására is^[12,13].

Az intermolekuláris aminokarbonilezés mellett fontos megemlíteni az intramolekuláris reakciót is, amelyben laktámok állíthatók elő, amin funkciós csoporttal rendelkező aril-/alkenil-halogenidek vagy triflátok ciklokarbonilezési reakcióiban^[14]. Így néhány kiemelkedő jelentőségű alapváz szintézisére is lehetőség nyílik, melyek további reakciókban rákellenes hatással rendelkező vegyületekké alakíthatók^[15].

Alkoxikarbonilezés

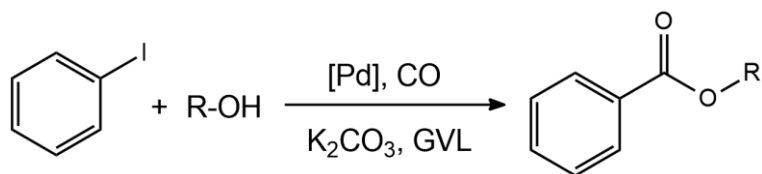
Az alkoxikarbonilezési reakciók során aril-/alkenil-halogenidek vagy triflátok reagálnak alkoholokkal, termékként karbonsavésztereket eredményezve, melyek nagy számban megtalálhatóak az élelmiszer-, és gyógyszeriparban. Az első alkoxikarbonilezési reakciót, hasonlóan az aminokarbonilezéshez 1974-ben Heck és munkatársai írták le. Aril- és vinil-jodidokat/bromidokat reagáltattak n-butanollal, CO atmoszférán, 100°C hőmérsékleten, és megfigyelték, hogy foszfin ligandum nélkül csak a jódaromás vegyületek léptek reakcióba^[16]. Beller és munkatársai részletesen tanulmányozták az aril-kloridok alkoxikarbonilezési reakcióit, melyek erélyesebb reakciókörülményeket igényelnek csökkent reaktivitásuk okán. Illetve 4-bróm-acetofenonnal és n-butanollal elvégzett kísérleteken keresztül vizsgálták a Pd/P arány, bázis, oldószer, hőmérséklet és nyomás hatását a reakcióra (4. ábra). Megállapították, hogy a szerves bázisok hatékonyabbak, mint a szervetlen sók, és a Pd⁰ komplex regenerálása mellett fontos szerepük van a nukleofil ágensek deprotonálásában^[17].



4. ábra 4-bróm-acetofenon alkoxikarbonilezési reakciója n-butanollal.

Magyar kutatók vizsgálták a különböző jód-aromás fenolokkal illetve alifás-alkoholokkal történő alkoxikarbonilezését K₂CO₃ bázis alkalmazásával GVL oldószer jelenlétében (5. ábra). A reakció zöldkémiai szempontból különösen fontos, hiszen felváltották a hagyományosan

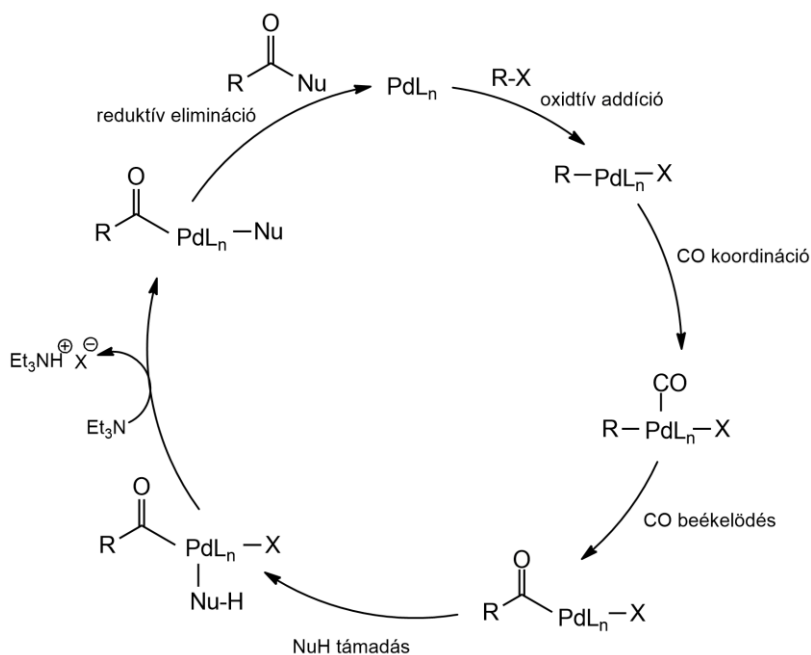
alkalmazott illékony és toxikus szerves kémiai oldószereket egy környezetbarátabb alternatívával^[18].



5. ábra Jódbenzol alkoxikarbonilezése GVL oldószerben.

A homogén katalitikus karbonilezési reakciók mechanizmusa

Az alkalmazott katalizátor prekursorból ligandum disszociációs/szubsztitúciós vagy redukciós lépésben jutunk a katalitikusan aktív Pd(0) komplexhez. A karbonilezési reakció mechanizmusának első lépése a szubsztrátumként alkalmazott aril-halogenid oxidatív addíciója a koordinatíve telítetlen Pd(0) komplexre, így a Pd oxidációs száma +2-re nő (6. ábra). Ezt követi a szén-monoxid koordinációja terminális ligandumként, majd ez a szén-monoxid beékelődik a fém-szén kötésbe létrehozva így egy acil-komplexet. A felszabadult üres koordinációs helyre érkezik egy semleges ligandum, ami lehet foszfin vagy egy újabb CO. Ezután bekövetkezik a nukleofil ágens támadása, valamint a hidrogén-halogenid bázis hatására történő eliminációja. A katalitikus ciklus utolsó lépése a termék redukatív eliminációja, melyben visszkapjuk a kiindulási Pd(0) komplexet.

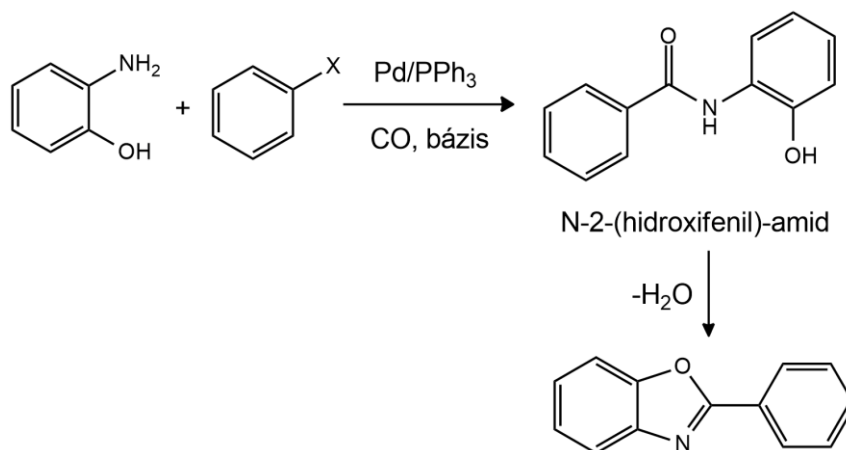


6. ábra Egy karbonilezési reakció általános mechanizmusa.

2. 2. Karbonilezési reakciók többfunkciós nukleofilek jelenlétében

A reakciók során olyan a finomkémia, a gyógyszerkémia, és az ipar számos egyéb területe számára fontos többfunkciós molekulákat lehet előállítani, amelyek hagyományos úton történő szintézise bonyolult, soklépéses folyamatokon keresztül valósítható meg. Ennek ellenére a szakirodalomban csak néhány ilyen példa található, ezek is túlnyomó többségükben aromás bifunkcionális nukleofilek reakcióival foglalkoznak.

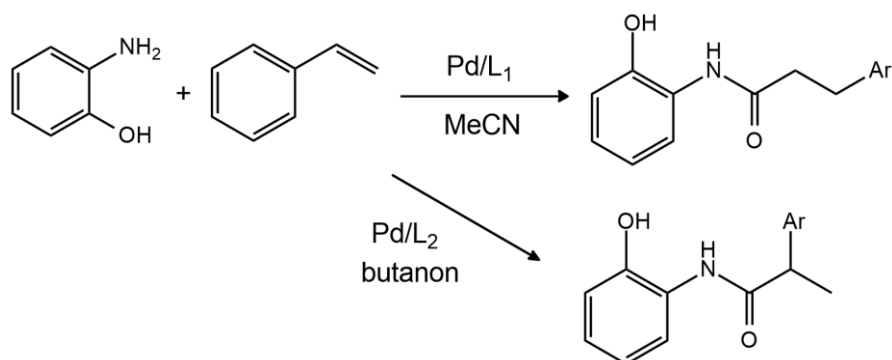
1991-ben Robert J. Perry és munkatársai o-aminofenolokból palládium katalizált karbonilezési reakcióban a megfelelő benzoxazol származékokat állították elő ^[19] (7. ábra). Hagományos úton ezen vegyületek szintézise a megfelelő karbonsav/karbonsav származék és o-aminofenol kondenzálásával történt, sok esetben azonban a kiindulási anyagok előállítása, vagy beszerzése nehézkes volt, a rendelkezésre álló alternatív soklépéses szintézisekben pedig toxikus melléktermékek keletkeztek. Ezekkel szemben a homogén katalitikus karbonilezési reakció kiindulási anyagai az aromás-halogenidek könnyen hozzáférhetők, a reakció egylépéses szintézissé rövidül, a termékek pedig kiváló hozammal előállíthatók, így drasztikusan lecsökkentve a keletkező melléktermékek számát és mennyiségét. Mind a hagyományos, mind az átmenetifém katalizált szintézis ugyanazon az N-(2-hidroxifenil)-amid intermediéren keresztül vezet a termékhez.



7. ábra: o-aminofenol reakciója aril-halogeniddel.

A sztirolak aminofenolokkal történő aminokarbonilezési reakciói kemoselektív módon amidokat eredményeznek, és a ligandumnak különösen fontos szerepe van a regioszelektivitás szempontjából^[20] (8. ábra). PdCl₂ prekursor, boronsav és 5-kloroszalicilsav jelenlétében trisz-(4-metoxi-fenil)-foszfín (L1) ligandummal acetonitrilben a lineáris amid, 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fenil-6-foszfadamantánnal (L2) butanonban pedig az elágazó termék keletkezik. Összefüggés mutatkozik a ligandum kúpszöge és Tolman elektronikus paramétere

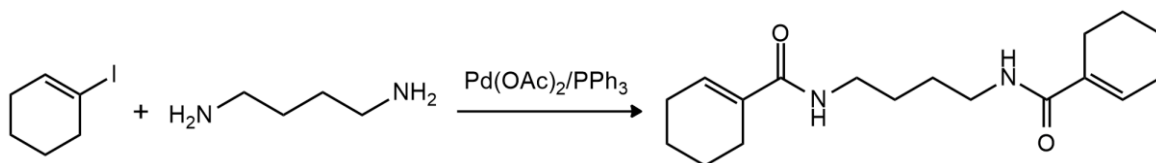
(TEP), valamint a regioszelektivitás között, a savas karakterű vegyületek pedig fokozzák a reaktivitást és szelektivitást.



8. ábra Sztírol reakciója o-aminofenollal és a két keletkező amid izomer.

2-aminofenol és aril-jodidok reakciója során amidok keletkeznek, 3- és 4-aminofenol esetében 1,3-bisz-(difenilfoszfino)-propán ligandum és K_2CO_3 bázis jelenlétében a megfelelő észtert 1,3-bisz-(diizobutilfoszfino)-propán és DBU alkalmazásával pedig az amid terméket állították elő^[21]. Ez szintén alátámasztja, hogy a ligandumnak kulcsfontosságú szerepe van a reakció szelektivitásának szempontjából.

A dikarboxamidok egyre nagyobb figyelmet kapnak, hiszen közöttük számos gyulladáscsökkentő, gombaölő, illetve daganatellenes hatásokkal rendelkező vegyület található. A szintézisük klasszikus módszere a megfelelő karbonsav származék aktiválása és aminnal történő kapcsolása, ennek egyik hátránya, hogy sok esetben a megfelelő karbonsav származék hozzáférhetősége problémás lehet. Ezzel szemben a könnyen elérhető aril-, vagy alkenil-halogenidek palládium katalizált aminokarbonilezése új távlatokat nyithat a bioaktív dikarboxamidok előállítására. 1-jód-ciklohexén és 1,4-diamino-bután reakciójában 100°C -on, 30 bar CO atmoszférán jó hozammal állítható elő a megfelelő termék^[22] (9. ábra).



9. ábra 1-jód-ciklohexén és 1,4-diamino-bután aminokarbonilezési reakciója.

Jód-alkének palládium katalizált karbonilezési reakcióiban az alifás O,N-nukleofilek (aminoalkoholok) jellemzően N-nukleofilként viselkednek, de szubsztrát felesleget alkalmazva mind az amino-, mind az alkoxikarbonilezés lejátszódik, termékként amid-észtereket eredményezve^[23].

3. Eredmények

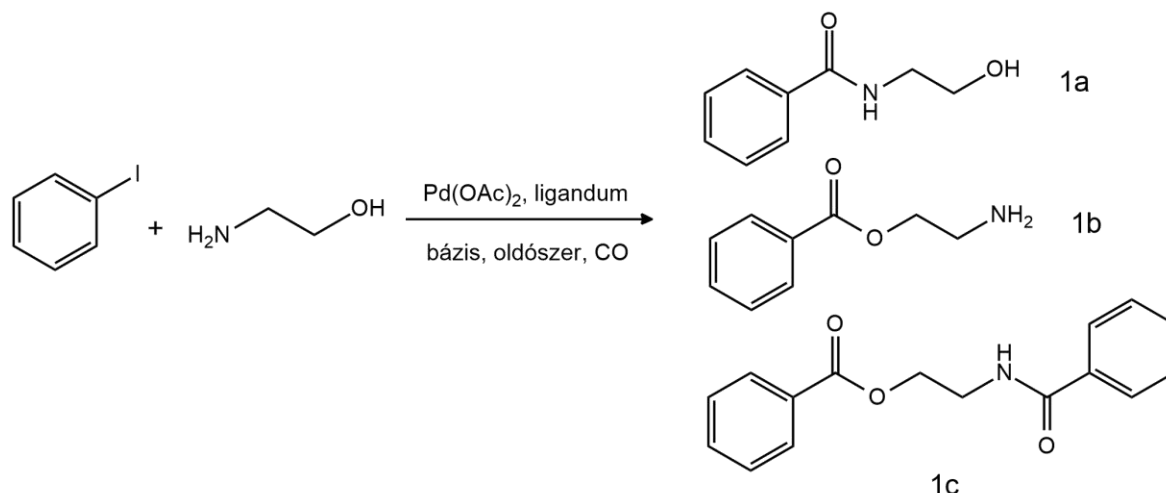
3. 1. Célkitűzések

Kutatómunkám célja a többfunkciós nukleofilek karbonilezési reakcióinak vizsgálata volt aril-jodidok jelenlétében. A szakirodalomban csak néhány példa található, amely homo- vagy hetero-bifunkcionális nukleofilek palládium katalizált karbonilezési reakcióit mutatja be. Ennél több funkciós csoporttal rendelkező vegyületekkel történő kísérletekről szinte egyáltalán nem számoltak be korábban. Ilyen molekulák egylépéses átalakítása jelentős mértékben bővítené a karbonilezési reakciókban alkalmazható nukleofilek számát, valamint a kapott funkcionáliszt karboxamidok és észterek fontos intermedierek lehetnek különösen a gyógyszeripar számára hasznos komplex molekulaszervezetek előállításában. Célkitűzéseim a következő pontokban foglalhatóak össze.

- A reakciókörülmények (ligandum, hőmérséklet, nyomás, oldószer) és a szeletivitas összefüggésének vizsgálata 2-aminoetanol és jódbenzol modellvegyületként történő alkalmazásával.
- Aril-jodidok és egyéb heterobifunkciós nukleofilek karbonilezési reakcióinak vizsgálata.
- Trifunkciós nukleofilek (szerinol, 1,3-diamino-propanol, glicerol) karbonilezési reakcióinak vizsgálata jódbenzollal.
- A keletkező amid és észter funkciós csoportot hordozó molekulák elválasztása, tisztítása és karakterizálása.

3. 2. A reakciókörülmények hatásának vizsgálata

A reakciókörülmények vizsgálatához modellvegyületként jódbenzolt és 2-aminoetanol, mint hetero-bifunkciós nukleofilt választottam (10. ábra).



10. ábra Jódbenzol és 2-aminoetanol karbonilezési reakciója és a lehetséges termékek

Kiindulásként a legáltalánosabban használt $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és 2 mol ekvivalens PPh_3 katalizátorrendszert, trietil-amin bázist, valamint DMF oldószert alkalmaztam atmoszférikus szén-monoxid nyomáson. 1:1 szubsztrátum:nukleofil arány mellett a megfelelő amid (1a) és a kétszeresen karbonilezett amid-észter (1c) vegyülethez jutottam, észter-amin (1b) típusú termék nem keletkezett

Ligandum	Bázis	1a hozam (%)	1c hozam (%)
TPP	Et_3N	11	62
DPPB	Et_3N	3	1
Xantphos	Et_3N	8	9
TPP	Na_2CO_3	18	55
TPP	CsCO_3	67 (56)	2

2. táblázat Jódbenzol és 2-aminoetanol 1:1 arányban történő alkalmazásával elvégzett kísérletek. Az általános reakciókörülmények: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,01 mmol), Pd/P arány 1:2, jódbenzol (1 mmol), 2-aminoetanol (1 mmol), bázis (2 mmol), DMF (10 ml), $T=100^\circ\text{C}$, 1 bar CO atmoszféra, $t=24$ h. A hozamokat GC mérések alapján számoltam külső standard (etil-parabén) alkalmazásával, zárójelben pedig az izolált hozamot tüntettem fel.

Minden esetben teljes konverziót tapasztaltam.

Először a ligandum hatását vizsgáltam, de a kipróbált DPPB és Xantphos sokkal alacsonyabb GC-hozamokat eredményezett, mint a TPP, így a további kísérleteknél ezt a ligandumot

alkalmaztam. Ezek után a bázist változtattam, és Na₂CO₃-tal hasonló eredményeket tapasztaltam, mint a trietil-aminnal. A Cs₂CO₃ jelenlétében zajló reakciónál 67%-os hozammal kaptam az amid-alkoholt (1a). A CO nyomás növelése sem javított a GC-hozamokon, hiszen 11%-os hozammal kaptam a karboxamidot (1a) és 2%-os hozammal pedig a karboxamid-észtert (1c).

Jódbenzol 2-aminoetanol 2:1 arányban történő alkalmazásával 4 kísérletet végeztem el, 2 ligandum (TTP, Xantphos) és 2 bázis (Et₃N, Cs₂CO₃) kombinációival.

Ligandum	Bázis	1a hozam (%)	1c hozam (%)
TPP	Et₃N	10	90 (69)
TPP	CsCO ₃	15	85
Xantphos	Et ₃ N	17	82
Xantphos	CsCO ₃	20	80

3. táblázat Jódbenzol és 2-aminoetanol 2:1 arányban történő alkalmazásával elvégzett kísérletek. Az általános reakciókörülmények: Pd(OAc)₂ (0,01 mmol), Pd/P arány 1:2, jódbenzol (2 mmol), 2-aminoetanol (1 mmol), bázis (2 mmol), DMF (10 ml), T=100°C, 1 bar CO atmoszféra, t=24 h. A hozamokat GC mérések alapján számoltam külső standard (etil-parabén) alkalmazásával, zárójelben pedig az izolált hozamot tüntettem fel.

Minden esetben teljes konverziót tapasztaltam.

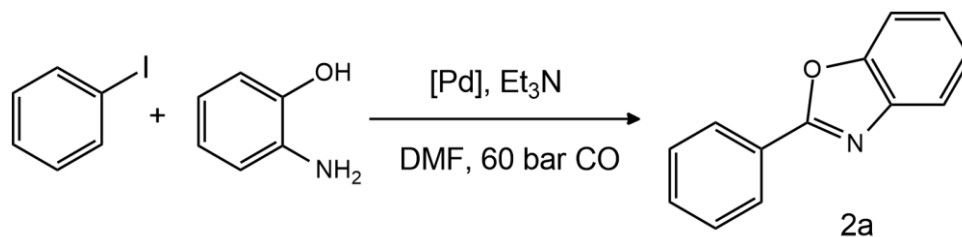
Látható, hogy TPP és Et₃N alkalmazásával érhető el a legmagasabb hozam (90%) az amid-észter (1c) termékre nézve.

Mindezek alapján két optimális reakciókörülményt állapítottam meg a kívánt terméktől függően, melyeket a 2. és 3. táblázatban vastagon kiemeltem. Az egyik a szelektív aminokarbonilezés, a másik pedig az amino- és alkoxikarbonilezés optimális reakciókörülménye.

3. 3. Hetero-bifunkciós nukleofilek és aril-jodidok karbonilezési reakcióinak vizsgálata

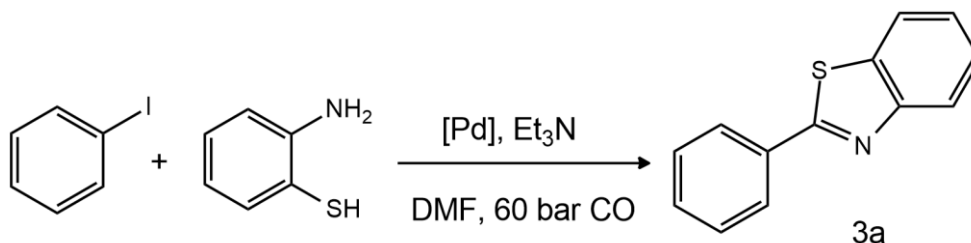
A kísérletek során az előző fejezetben meghatározott két reakciókörülményt alkalmaztam, attól függően, hogy az egyszeresen, vagy a kétszeres karbonilezett termék előállítása volt a cél. A konverzió minden esetben teljes volt, de a benzoésav képződése néhány esetben csökkentette a kemoszelektivitást.

A 2-aminofenollal elvégzett kísérletek eredményeképp 2-fenil-benzoxazol (2a) keletkezett 60 bar CO atmoszférán, 31%-os hozammal. Az aminokarbonilezést követően vízvesztéssel egy gyűrűzárási reakció játszódott le, amely során a megfelelő benzoxazol származék képződött.



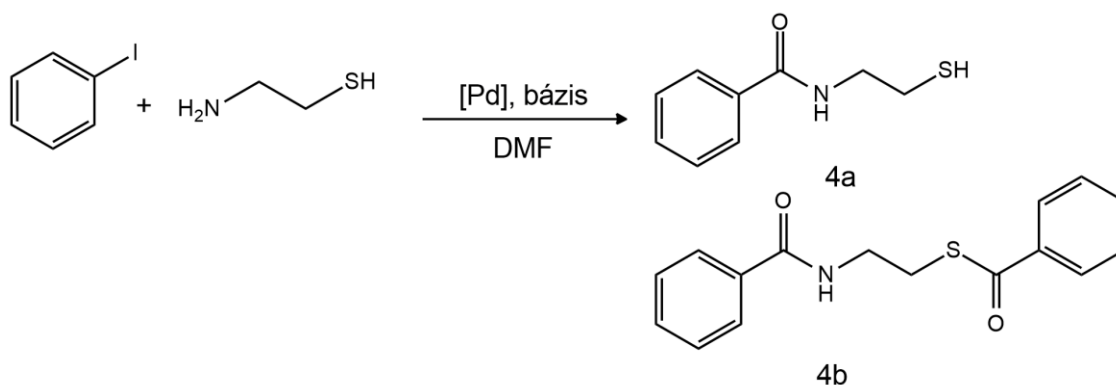
11. ábra 2-aminofenol és jódbenzol reakciója.

A 2-aminofenollal analóg módon 2-aminotiofenol esetében 2-fenil-benzthiazol (3a) keletkezett 40%-os hozammal, szintén 60 bar CO atmoszférán.



12. ábra 2-aminotiofenol és jódbenzol reakciója.

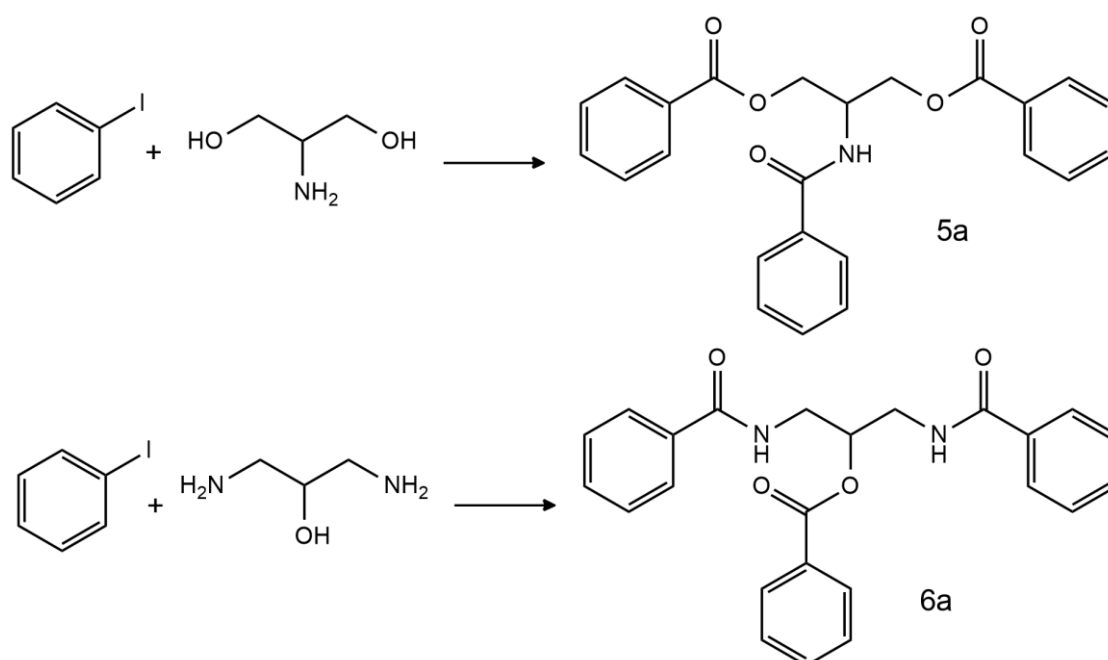
A ciszteamin jó N,S-nukleofilnek bizonyult a jódbenzol amino-, és tiokarbonilezésében, így a kétszeresen karbonilezett termék keletkezett (4b). Az elfogadható hozam elérésének érdekében ezekben a reakciókban magas szén-monoxid nyomást (60 bar) alkalmaztam. A GC-MS mérések alapján az amid-tiol (4a) származék keletkezése is kimutatható volt, de a kromatográfias izolálás a tiol-csoport oxidációja miatt nem volt sikeres.



13. ábra Jódbenzol karbonilezési reakciója ciszteamin jelenlétében.

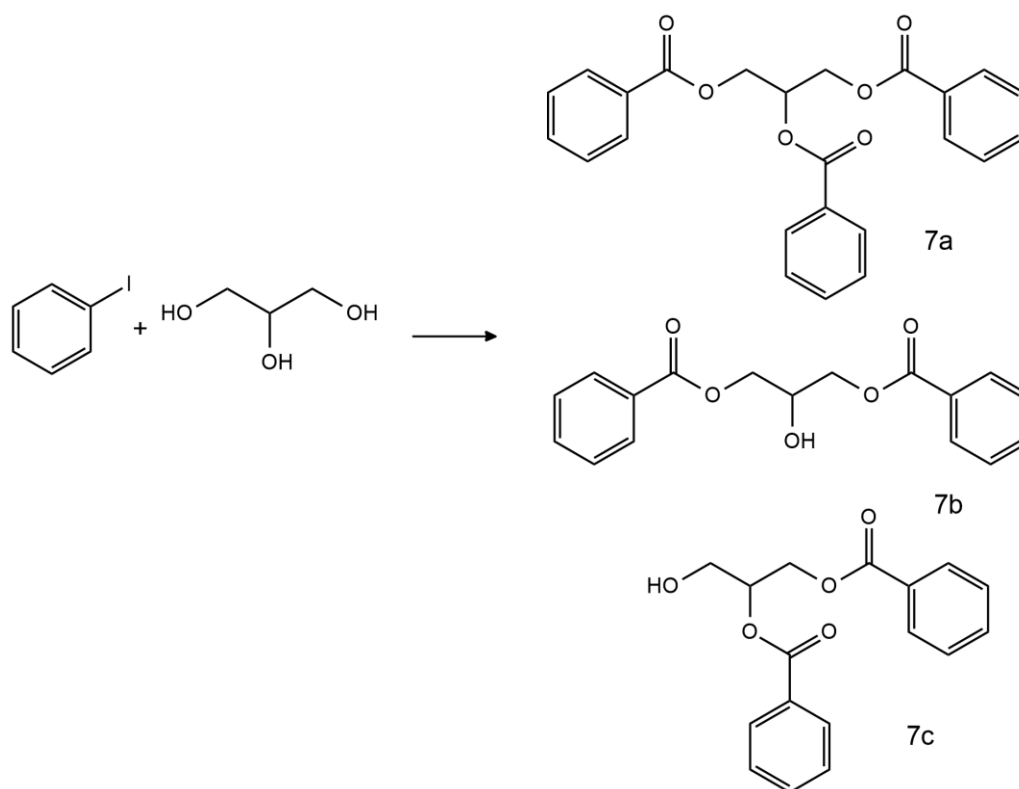
3. 4. Trifunkciós nukleofilek és jódbenzol karbonilezési reakcióinak vizsgálata

További kísérleteket végeztem szerinollal és 1,3-diamino-propanollal, különböző szubsztrát:nukleofil arány (1:1, 2:1, 3:1) mellett. Meglepő módon a nukleofil mindhárom funkciós csoportja részt vett egy-egy karbonilezési reakcióban, így főtermékként a háromszorosan karbonilezett termékhez jutottam (5a, 6a), a jódbenzol:nukleofil aránytól függetlenül.



14. ábra Szerinol és 1,3-diamino-propanol karbonilezési reakciója jódbenzollal.

A glicerinnel elvégzett kísérletek során (4. táblázat) 3 terméket sikerült izolálni. Hasonlóan a szerinolhoz és 1,3-diamino-propanolhoz, ebben az esetben is keletkezett a háromszorosan karbonilezett származék (7a), de emellett 2 dikarbonilezett vegyület is képződött. Az egyiknél két szomszédos hidroxilcsoport vett részt a reakcióban (7c), a másikon pedig a két terminális (7b).



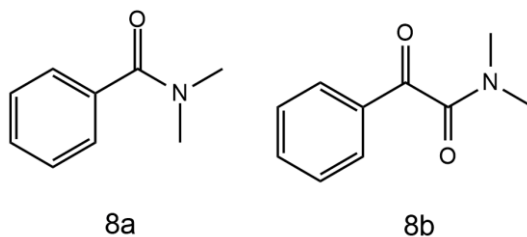
15. ábra Glicerín és jódbenzol reakciója, és az izolált termékek.

Kísérlet	Bázis	Oldószer	CO nyomás	Konverzió	Kemoszelektivitás
1	Et ₃ N	DMF	1 bar	53%	49%
2	Et ₃ N	Toluol	1 bar	22%	7%
3	Et ₃ N	DMF	40 bar	99%	36%
4	Na ₂ CO ₃	DMF	1 bar	99%	76%
5 ^a	Et ₃ N	DMF	1 bar	99%	90%

4. táblázat Glicerín és jódbenzol alkalmazásával elvégzett kísérletek. Az általános reakciókörülmények: Bisz-(benzonitril)-PdCl₂ (0,01 mmol), TPP (0,02 mmol), jódbenzol (1,5 mmol), glicerín (0,5 mmol), bázis (2 mmol), oldószer (10 ml), 100°C, t=24h. A konverzió és kemoszelektivitás értékeket GC mérések alapján számoltam. A kemoszelektivitást a háromszorosan karbonilezett termékre adtam meg. ^a háromszoros mennyiségű prekursor, ligandum és bázis.

Mindkét dikarbonilezett terméket az 1-es kísérletben kapott reakcióelegyből izoláltam. Az 4-es kísérletben a 100%-os konverzió mellett 76%-os szelektivitással kaptam a háromszorosan karbonilezett származékot. Az 5-ös kísérletben háromszorosára növeltem a prekursor, ligandum és bázis mennyiségét, így a szintén teljes konverzió mellett 90%-os szelektivitást értem el. A trikarbonilezett terméket tehát ebből a reakcióelegyből izoláltam.

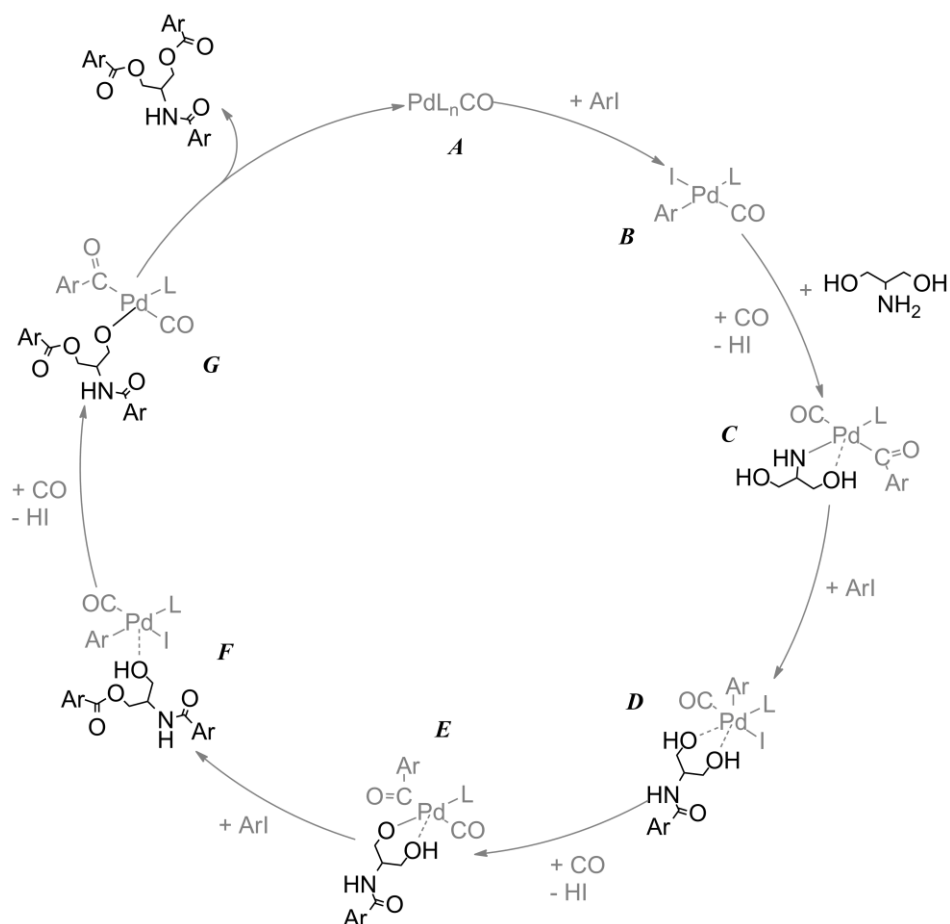
Minden nukleofil esetében a keletkező melléktermék vagy benzoesh, vagy a DMF és jódbenzol reakciójából származó amidok voltak (16. ábra).



16. ábra DMF és jódbenzol reakciójából származó melléktermékek.

3. 5. A háromszoros karbonilezés reakciómechanizmusa

Egy javasolt reakciómechanizmust mutatnék be a trifunkciós nukleofilek háromszoros karbonilezésére, a jódbenzol és szerinol reakcióján keresztül. Az első lépés a jódbenzol oxidatív addíciója a Pd(0) karbonil komplexre (A,B). A következő három lépésben történik egy CO inzerció a Pd-Ar kötésbe, egy szerinol koordinációja, és egy HI kilépése bázis segítségével, így létrejön egy acil-amin komplex (C). Az amid funkciós csoport képződése után a termék - kelátképző diolként - a palládium koordinációs szférájában marad, a redukív eliminációs lépés pedig lehetővé teszi egy másik ("második") aril-jodid oxidatív addícióját (D). A reakció ugyanazokkal a katalitikus lépésekkel (CO-inzerció, HI eltávolítása (E), redukív elimináció (F)) folytatódik, így amid-észter-alkohol keletkezik, ami továbbra is egy potenciális ligandum, sokféle koordinációs lehetőséggel (egyfogú vagy kelátképző). Ezután a "harmadik" jódbenzol aktiválásával amid-diészter vegyület keletkezik. A trifunkciós nukleofilek koordinációs tulajdonsága magyarázza, hogy a reakciókban nagy szelektivitással a háromszorosan karbonilezett termék keletkezik.



16. ábra A trifunkciós nukleofilek háromszoros karbonilezésének mechanizmusa.

4. Kísérleti rész

4.1. Reagensek, anyagok, oldószerek

A jódbenzol, 2-aminoetanol, 2-aminofenol, 2-aminotiofenol, ciszteamin, szerinol, 1,3-diaminopropanol, glicerín, az oldószerek (DMF, Toluol, CHCl_3 , EtOAc, MeOH), a ligandumok, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 trietil-amin, palládium(II)-acetát mind a Sigma-Merck Kft.-től származtak, ezeket további tisztítás nélkül használtam fel. A felhasznált argon és szén-monoxid a Linde termékei voltak.

4.2. Műszerek és mérési paraméterek

^1H és ^{13}C spektrumok CDCl_3 vagy DMSO-d_6 oldószerben lettek felvéve Bruker Avance III 500 készülékkel előbbi esetben 500 és utóbbiban 125 MHz-en dolgozva. A kémiai eltolódást ppm-ben adtam meg a CDCl_3 (7,26 ppm ^1H és 77,00 ppm ^{13}C esetén) vagy a DMSO-d_6 (2,50

ppm ^1H és 39,50 ppm ^{13}C esetén) jeléhez viszonyítva. A konverziók és a termékarányok egy Perkin Elmer AutoSystem XL gázkromatográfval lettek mérve. A tömegspektrometriai adatok egy SCIEX Triple QuadTM 6500+ LC-MS/MS System tömegspektrométerrel lettek felvéve.

4.3. A kísérletek általános leírása

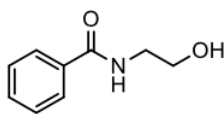
4.3.1. Palládium-katalizált aminokarbonilezés atmoszférikus nyomáson

Egy 100 ml-es háromnyakú gömblombikot csapos gázkivezetővel, visszacsépegő hűtővel láttam el. A hűtő tetejét Ar/CO labdával zártam le. Argon atmoszféra alatt bemértem a lombikba palládium(II)-acetátot (0,01 mmol), ligandumot (trifenil-foszfín (0,02 mmol) vagy Xantphos (0,01 mmol)), és a nukleofilt (2-aminoetanol, 2-aminofenol, 2-aminotiofenol, ciszteamin, szerinol, 1,3-diamino-propanol, glicerín). Argon ellenáramban hozzáadtam 10 ml DMF-ot, trietilamint (2 mmol) és a szubsztrátumot (jódbenzol). Az atmoszférát ezután szén-monoxidra cseréltem, az olajfürdőt pedig 100 °C-ra fűtöttem, az elegyet kevertettem. A reakció végeztével a lombik tartalmát hagytam szobahőmérsékletűre hűlni, szűrőpapíron átszűrtem, és az elegyet GC-MS segítségével analizáltam, az oldószert pedig vákuumdesztillációval eltávolítottam. A desztillációs maradék legtöbb esetben sötét színű viszkózus anyag volt. A termékek végül oszlopkromatográfiával (Szilikagél (Sigma)) lettek elválasztva, ezt azonban megelőzte egy vékonyréteg kromatográfiás elemzés (VRK), ahol a megfelelő eluenst választottam ki. Eluensként leggyakrabban $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ oldószerelegyet használtam. A megfelelő frakciókat begyűjtve és az oldatokat bepárolva, a termékek analitikai jellemzését ^1H és ^{13}C NMR, és MS módszerekkel végeztem.

4.3.2. Palládium-katalizált aminokarbonilezés nagy (40 bar) nyomáson

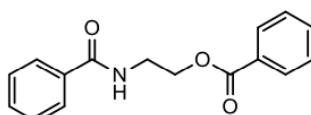
Egy 100 ml-es autoklávba argon ellenáram alatt bemértem bisz-(benzonitril)-palládium(II)-klorid (0,01 mmol), trifenil-foszfint (0,02 mmol), glicerint (0,5 mmol), jódbenzolt (1.5 mmol), trietilamint (2 mmol), majd feloldottam őket 10 ml DMF-ban. Az atmoszférát CO-ra cseréltem, majd a kívánt nyomást beállítottam. Az autoklávot ezután 100 °C-os olajfürdőbe tettem, a tartalmát kevertettem. A reakció végeztével hagytam az autoklávot lehűlni, és lassan, elszívófülke alatt kiengedtem belőle a CO tartalmat. A folyamat továbbiakban a 4.3.1. fejezetben leírtakat követi.

4.4. A termékek analitikai jellemzése



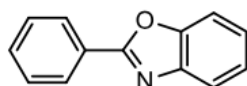
***N*-(2-hidroxietyl)-benzamid (1a)**

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.80 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.51 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.83 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 3.63 (m, 2H), 3.20 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 168.6, 134.1, 131.6, 128.6, 127.0, 62.2, 42.9. MS m/z (rel int.): 165 (1, M^+), 147 (11), 134 (9), 122 (24), 105 (100), 77 (48), 51 (14).



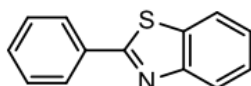
***2*-benzamidoetyl-benzoát (1c)**

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.08 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.53 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.53-7.46 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.59 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.90 (dt, 2H, $J = 5.2$ Hz, $J = 5.5$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 167.6, 167.1, 134.3, 134.0, 133.3, 131.6, 129.7, 128.6, 128.5, 126.9, 63.9, 39.8. MS m/z (rel int.): 226 (3), 164 (4), 147 (22), 105 (100), 77 (31), 51 (7).



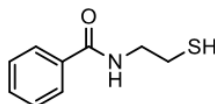
***2*-fenil-benzoxazol (2a)**

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.93 (3H, m, Ar), 7.59 (1H, m, Ar), 7.52 (2H, m, Ar), 7.04 (1H, m, Ar), 6.91 (2H, m, Ar). δ_{C} (125.7 MHz, CDCl_3) 166.9, 147.9, 134.4, 131.8, 128.5, 127.1, 126.0, 125.4, 121.9, 119.7, 115.7. MS m/z (rel int.): 195 (100, M^+), 167 (17), 98 (5), 83 (8), 77 (10), 63 (15).



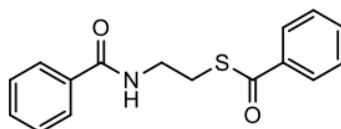
***2*-fenil-benzthiazol (3a)**

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.14-8.10 (3H, m, Ar), 7.93 (1H, m, Ar), 7.53 (4H, m, Ar), 7.42 (1H, m, Ar). δ_{C} (125.7 MHz, CDCl_3) 168.1, 154.2, 135.1, 133.7, 131.0, 129.1, 127.6, 126.3, 125.2, 123.3, 121.6. MS m/z (rel int.): 211 (100, M^+), 184 (4), 167 (2), 108 (26), 92 (5), 82 (8), 69 (12).



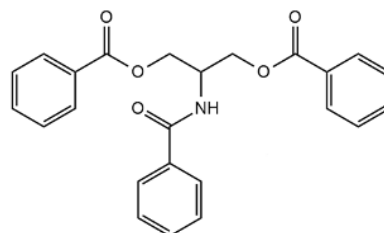
***N*-(2-merkatoetyl)-benzamid (4a)**

MS m/z (rel int.): 181 (6, M^+), 134 (9), 122 (41), 105 (100), 77 (50), 51 (15), 43 (6).



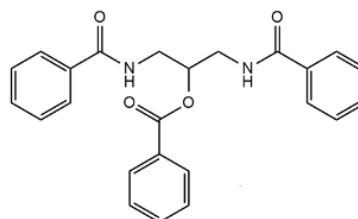
2-benzamidoetil-benzkarbotioát (4b)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.98 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.80 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.51-7.41 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.38 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 192.7, 167.7, 136.7, 134.2, 133.8, 131.5, 128.7, 128.6, 127.3, 127.0, 40.4, 28.6. MS m/z (rel int.): 226 (10), 180 (13), 148 (8), 105 (100), 77 (31), 51 (6).



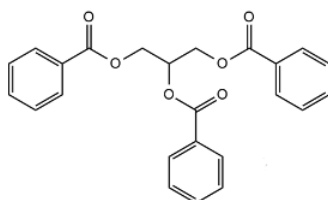
2-(benzoilamino)-propán-1,3-diil-dibenzoát (5a)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.07 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.60 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.53 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.48-7.45 (m, 6H), 6.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.75 (dd, 2H, $J = 5.6$ Hz, $J = 11.5$ Hz), 4.62 (dd, 2H, $J = 5.0$ Hz, $J = 11.5$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 167.3, 166.7, 133.9, 133.4, 131.8, 129.7, 129.5, 128.7, 128.5, 127.0, 63.7, 50.9, 48.9. MS m/z (rel int.): 159 (100), 146 (78), 130 (14), 118 (36), 105 (37), 91 (39), 77 (37), 51 (10).



***N,N'*-[2-(benzoiloxi)-1,3-propán-diil]-bis-benzamid (6a)**

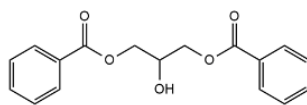
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.05 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.91 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.54 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.49-7.42 (m, 8H), 5.32-5.29 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 168.3, 166.1, 133.9, 133.4, 131.8, 129.8, 129.7, 128.7, 128.5, 127.2, 72.1, 39.6, 35.4. MS m/z (rel int.): 280 (4), 262 (13), 175 (90), 146 (100), 134 (54), 105 (89), 91 (43), 77 (59), 51 (13).



1,2,3-propántriil-tribenzoát

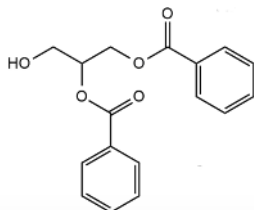
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.10 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.08 (4H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.61-7.58 (3H, m), 7.47-7.44 (6H, m), 5.88 (1H, quint, $J = 4.8$ Hz), 4.8 (2H, dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz), 4.73 (2H, dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.1,

165.7, 133.4, 133.3, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 128.5, 69.9, 63.1 MS m/z (rel int.): 282 (4), 177 (3), 160 (2), 105 (100), 77 (15), 51 (2).



2-hidroxi-1,3-propándiil-dibenzoát

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.08 (4H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.60-7.57 (2H, m), 7.46-7.44 (4H, m), 4.54-4.50 (4H, m), 4.39-4.37 (1H, m) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 171.5, 166.7, 136.9, 133.3, 129.8, 129.7, 129.6, 129.2, 128.5, 126.3, 68.4, 65.9



3-hidroxi-1,2-propándiil-dibenzoát

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.09 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.61-7.58 (2H, m), 7.49-7.43 (4H, m), 5.52-5.50 (1H, m), 4.70 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.99 (2H, d, $J = 5.0$ Hz) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.5, 166.2, 133.4, 133.3, 129.8, 129.7, 129.6, 128.5, 128.4, 127.2, 73.1, 62.9, 61.6

5. Összefoglalás

Sikeresen alkalmaztam hetero-bifunkciós és trifunkciós vegyületeket palládium-katalizált homogénkatalitikus amino-, alkoxi-, és tiokarbonilezési reakciókban, előállítva így amid, észter, és tioészter funkciós csoportot hordozó molekulákat, szubsztrátumként minden esetben jódbenzolt alkalmazva. A reakciók enyhe körülmények között (1 bar CO, 100 °C), szelektíven mentek végbe.

2-aminofenol segítségével megtaláltam az optimális reakciókörülményeket egyszeres, illetve kétszeres karbonilezési reakciókra. Tapasztalataim szerint Et_3N bázis jelenlétében a dikarbonilezett, míg Cs_2CO_3 bázissal a monokarbonilezett termék keletkezik. Majd az itt meghatározott körülményeket alkalmazva szintetizáltam a ciszteamin és jódbenzol reakciójából származó karbonilezett vegyületeket.

2-aminofenol és 2-aminotiofenollal végrehajtott reakciókban előállítottam a megfelelő banzoxazol és bentiazol származékokat.

Szerinollal és 1,3-diamino-propanollal kísérletezve megfigyeltem, hogy a nukleofil:szubsztrát aránytól függetlenül minden esetben a háromszorosan karbonilezett termék keletkezett. Glicerin esetében azonban sikerült izolálni két dikarbonilezett vegyületet is.

A glicerin kivételével minden esetben $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és TPP elegye bizonyult a leghatékonyabb katalizátor rendszernek, a glicerin karbonilezési reakcióiban pedig bis-(benzonitril)-palládium-diklorid és TPP elegyével értem el a legmagasabb hozamot.

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom **Dr. Kollár László** egyetemi tanárnak a lehetőségért, hogy kutatómunkámat a Pécsi Tudományegyetem Általános és Szervetlen Kémia tanszékén végezhettem.

Szeretném megköszönni **Dr Pongrácz Péter** egyetemi adjunktusnak a rengeteg segítséget, tanácsot, és nem utolsó sorban az átadott tudást. Szakmai útmutatása alatt hasznos képességeket szereztem a szintetikus laboratóriumi munka és a nagyműszeres analitika területén.

Végül de nem utolsó sorban köszönöm a Szervetlen Kémia Tanszék valamennyi munkatársának a segítséget.

Hivatkozások

- [1] Natta, G., & Danusso, F. (Eds.). *Stereoregular polymers and stereospecific polymerizations: the contributions of Giulio Natta and his school to polymer chemistry*. Elsevier. 2013.
- [2] Sunley, G. J., & Watson, D. J. *Catalysis Today, High productivity methanol carbonylation catalysis using iridium: The Cativa™ process for the manufacture of acetic acid*. 2000, **58**(4), 293-307.
- [3] Cornils, B., Herrmann, W. A., & Rasch, M. Otto Roelen, *pioneer in industrial homogeneous catalysis*. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1994, **33**(21), 2144-2163.
- [4] Tsuji, J. *Palladium reagents and catalysts*. Wiley & sons. 1995
- [5] a) Amatore, C., Jutand, A., & M'Barki, M. A. *Organometallics, Evidence of the formation of zerovalent palladium from Pd (OAc)₂ and triphenylphosphine*. 1992, **11**(9), 3009-3013.
- b) Amatore, C., Carre, E., Jutand, A., M'Barki, M. A., & Meyer, G. *Organometallics, Evidence for the ligation of palladium (0) complexes by acetate ions: consequences on the mechanism of their oxidative addition with phenyl iodide and PhPd(OAc)(PPh₃)₂ as intermediate in the Heck reaction*. 1995, **14**(12), 5605-5614.
- c) Csákai, Z., Skoda-Földes, R., & Kollár, L. *Inorganica chimica acta, NMR investigation of Pd (II)–Pd (0) reduction in the presence of mono-and ditertiary phosphines*. 1999, **286**(1), 93-97.
- [6] Pattabiraman, V. R., & Bode, J. W. *Nature, Rethinking amide bond synthesis*. 2011, **480**(7378), 471-479.
- [7] Schoenberg, A., & Heck, R. F. *The Journal of Organic Chemistry, Palladium-catalyzed amidation of aryl, heterocyclic, and vinylic halides*. 1974, **39**(23), 3327-3331.
- [8] Uozumi, Y., Arai, T., & Watanabe, T. *The Journal of Organic Chemistry, Double carbonylation of aryl iodides with primary amines under atmospheric pressure conditions using the Pd/PPh (3)/DABCO/THF system*. 2001, **66**(15), 5272-5274.

- [9] Szarka, Z., Skoda-Földes, R., Kuik, Á., Berente, Z., & Kollár, L. *Synthesis, Synthesis of ferrocene amides and α -ketoamides via palladium-catalyzed homogeneous carbonylation reaction*. 2003, **2003**(04), 0545-0550.
- [10] Szarka, Z., Skoda-Földes, R., & Kollár, L. *Tetrahedron Letters, Facile synthesis of novel ferrocene α -ketoamides via homogeneous catalytic carbonylation*. *Tetrahedron Letters*, 2001, **42**(4), 739-741.
- [11] Murphy, E. R., Martinelli, J. R., Zaborenko, N., Buchwald, S. L., & Jensen, K. F. *Angewandte Chemie, Accelerating reactions with microreactors at elevated temperatures and pressures: profiling aminocarbonylation reactions*. 2007, **119**(10), 1764-1767.
- [12] Son, T. I., Yanagihara, H., Ozawa, F., & Yamamoto, A. *Bulletin of the Chemical Society of Japan, Palladium-catalyzed double-carbonylation of alkenyl halides with secondary amines to give α -keto amides*. 1988, **61**(4), 1251-1258.
- [13] Carrilho, R. M., Pereira, M. M., Takács, A., & Kollár, L. *Tetrahedron, Systematic study on the catalytic synthesis of unsaturated 2-ketocarboxamides: palladium-catalyzed double carbonylation of 1-iodocyclohexene*. 2012, **68**(1), 204-207.
- [14] Mori, M., Chiba, K., & Ban, Y. *The Journal of Organic Chemistry, Reactions and syntheses with organometallic compounds. 7. Synthesis of benzolactams by palladium-catalyzed amidation*. *The Journal of Organic Chemistry*, 1978, **43**(9), 1684-1687.
- [15] Trost, B. M., & Ameriks, M. K. *Organic Letters, Pd-catalyzed carbonylative lactamization: a novel synthetic approach to FR900482*. 2004, **6**(11), 1745-1748.
- [16] Schoenberg, A., Bartoletti, I., & Heck, R. F. *The Journal of Organic Chemistry, Palladium-catalyzed carboalkoxylation of aryl, benzyl, and vinylic halides*. 1974, **39**(23), 3318-3326.
- [17] Mägerlein, W., Beller, M., & Indolese, A. F. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, Palladium-catalyzed carbonylation of aryl halides—a detailed investigation of the alkoxy carbonylation of 4-bromoacetophenone*. 2000, **156**(1-2), 213-221.
- [18] Tukacs, J. M., Marton, B., Albert, E., Tóth, I., & Mika, L. T. *Journal of Organometallic Chemistry, Palladium-catalyzed aryloxy-and alkoxy carbonylation of aromatic iodides in γ -valerolactone as bio-based solvent*. 2020, **923**, 121407.

- [19] Perry, R. J., Wilson, B. D., & Miller, R. J. *The Journal of Organic Chemistry*, Synthesis of 2-arylbenzoxazoles via the palladium-catalyzed carbonylation and condensation of aromatic halides and o-aminophenols. 1992, **57**(10), 2883-2887.
- [20] Xu, T., Sha, F., & Alper, H. *Journal of the American Chemical Society*, Highly ligand-controlled regioselective Pd-catalyzed aminocarbonylation of styrenes with aminophenols. 2016, **138**(20), 6629-6635.
- [21] Xu, T., & Alper, H. *Journal of the American Chemical Society*, Pd-catalyzed chemoselective carbonylation of aminophenols with iodoarenes: alkoxycarbonylation vs aminocarbonylation. 2014, **136**(49), 16970-16973.
- [22] Carrilho, R. M., Almeida, A. R., Kiss, M., Kollár, L., Skoda-Földes, R., Dąbrowski, J. M., ... & Pereira, M. M. *European Journal of Organic Chemistry*, One-Step Synthesis of Dicarboxamides through Pd-Catalysed Aminocarbonylation with Diamines as N-Nucleophiles. 2015, **2015**(8), 1840-1847.
- [23] Mikle, G., Noveczky, P., Mahó, S., & Kollár, L. *Tetrahedron*, Palladium-catalysed amino- vs. Alkoxycarbonylation of iodoalkenes using bifunctional N,O-nucleophiles. 2021, **85**, 132050.