

# HETEROCIKLUSOS KARBÉNPREKURZOROK SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSUK SZERVES SZINTÉZISEKBEN

doktori értekezés tézisei

**Paczal Attila Róbert**

kémia-fizika tanár

**Témavezető: *Dr. Kotschy András***  
habilitált egyetemi docens

**KÉMIA DOKTORI ISKOLA**

*Vezető: Prof. Inzelt György*

**SZINTETIKUS KÉMIA, ANYAGTUDOMÁNY,  
BIOMOLEKULÁRIS KÉMIA PROGRAM**

*Programvezető: Prof. Horváth István Tamás*



Eötvös Loránd Tudományegyetem

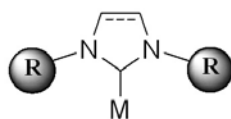
Természettudományi Kar

Kémiai Intézet

Budapest, 2007.

## 1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

Az első stabil karbén 1991-es előállítását követően, az utóbbi másfél évtizedben a fémet nem tartalmazó karbének kémiája rohamos fejlődésnek indult. Alkalmazás szempontjából az úgynevezett nukleofil heterociklusos karbének (*NHC*) foglalják el az első helyet, melyek kiváló  $\sigma$ -donor képességüknek köszönhetően fontos szerepet töltenek be az átmenetifém-katalízisben (palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók, ruténiumkatalizált olefin metatézis, stb.), mint ligandumok.



*NHC*-fémkomplex

Ligandumkénti alkalmazásuk mellett egyre gyakrabban találkozhatunk velük organokatalitikus átalakításokban (Stetter reakció, benzoin kondenzáció, stb.), ahol maga a karbén tölti be a katalizátor szerepét.

Széleskörű felhasználásuk ellenére csak nagyon kevés közlemény található, mely hatékony szintézisutat kínál előállításukra. Elsődleges célként egy olyan eljárás kidolgozását tűztük ki célul, melynek alkalmazásával, könnyen hozzáférhető anyagokból kiindulva állíthatjuk elő a megfelelő karbénprekursorokat. Módszerünktől elvártuk, hogy az öttagú imidazol alapú heterociklusok mellett az analóg hattagú pirimidinszármazékok előállítására is alkalmas legyen, melyek kisszámú alkalmazásukat éppen a körülményes előállításuknak köszönhetik.

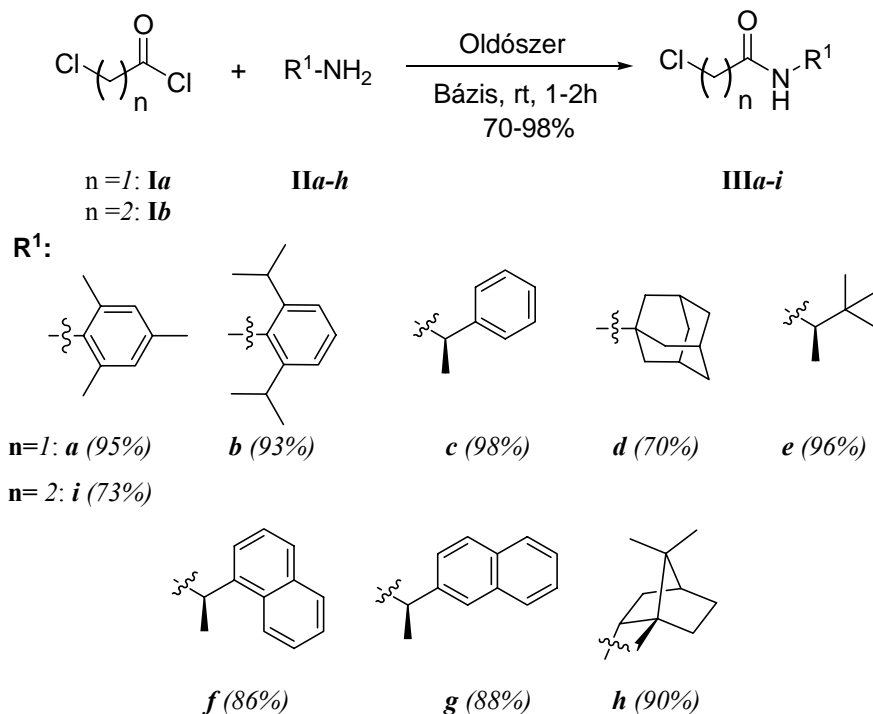
A munka második részében az előállított prekursorok tesztelésével foglalkoztunk, melynek során egyrészt ligandumkénti viselkedésüket vizsgáltuk ruténiumkatalizált átalakításokban (olefin metatézis, cikloizomerizáció) másrészt katalizátorkénti viselkedésüket egy organokatalitikus átalakításban.

## 2. SAJÁT EREDMÉNYEK

### 2.1.) Karbénprekursorok előállítása

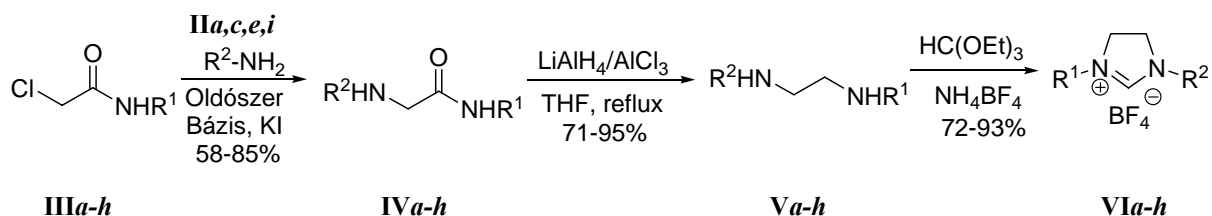
Könnyen hozzáférhető kiindulási anyagok felhasználásával hatékony módszert dolgoztunk ki 4,5-dihidro-imidazólium és 3,4,5,6-tetrahidro-pirimidíniumsók előállítására, melynek megvalósítása több útvonalon keresztül történt. Az eljárás nyitólépése primer aril-, és alkilaminoknak (**IIa-h**) az acilezése savkloridokkal (**Ia,b**). A védés során kapott amidok (**IIIa-i**) a továbbiakban kiindulási anyagát képezik az előállítandó heterociklusok alapvázának. Az

alkalmazott reakció jó termeléssel szolgáltatta a megfelelő amidokat fehér kristályos formában. Az így előállított klóramidokat több útvonalon is átalakítottuk a kívánt karbénprekursorokká.



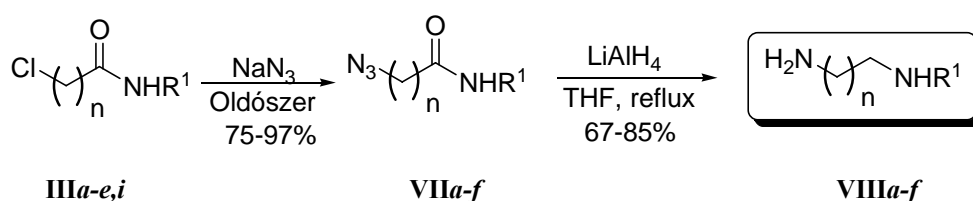
### 2.1.a.) Átalakítások *N,N'*-diszubsztituált etiléndiamin-származékokon keresztül

Az első lehetőség a klóramidok alkilezőszerként való alkalmazása, melynek során a heterociklus második nitrogénatomját építettük be a megfelelő primer amin (**IIa,c,e,i** ahol **III** = *O*-benzil-etanolamin) segítségével. Az alkilezés csak a 2-klór-acetamidok esetében volt eredményes, így ezen az útvonalon csak dihidro-imidazóliumsókat sikerült előállítanunk (**VIa-h**). Nagyobb térigényű *orto*-helyzetű csoportot hordozó anilinnel szintén nem sikerült reakciót kiváltanunk.



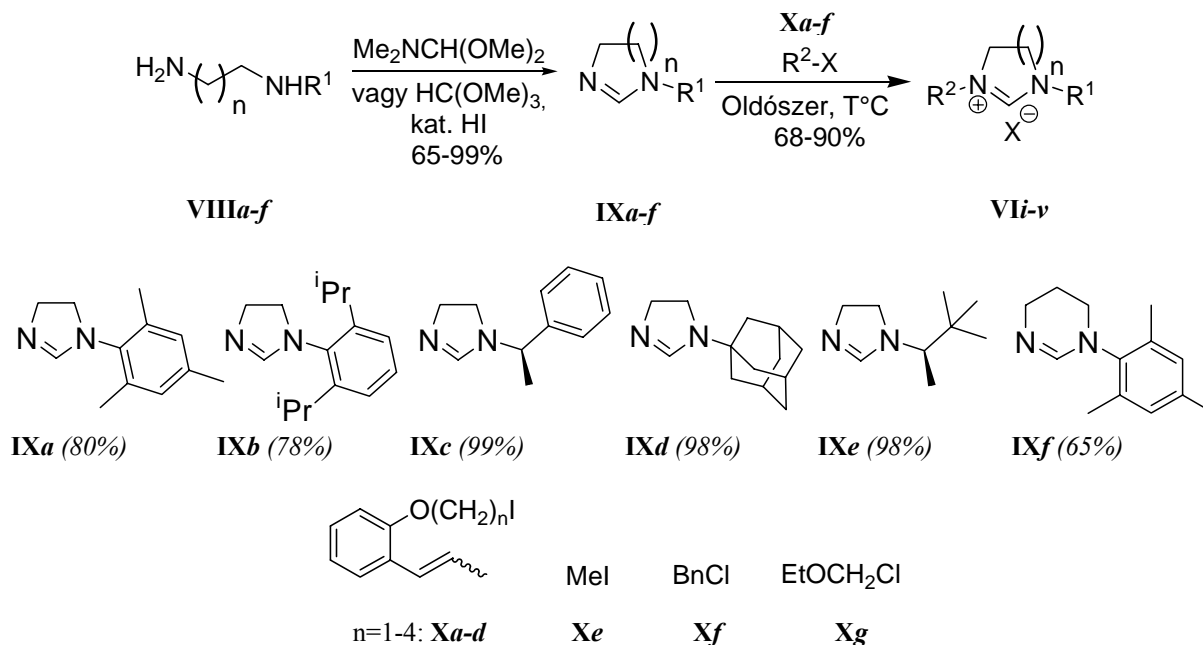
## 2.1.b) Átalakítások azidokon keresztül

A karbénprekurzorok előállításának egy másik lehetséges módja, hogy a klóramidot azidionnal szubsztitúciós reakcióba visszük (**VIIa-f**), majd az azid illetve karbonil csoport együttes redukcióját követően monoszubsztituált etilén-, és propiléndiamin-származékokhoz jutunk (**VIIIa-f**). Az így előállított diaminszármazékok olajok és hatékonyan tisztíthatók rövidutas desztillálással. Továbbalakításuk három különböző úton történhet.



### 2.1.b.1) Közvetlen gyűrűzárás és alkilezés

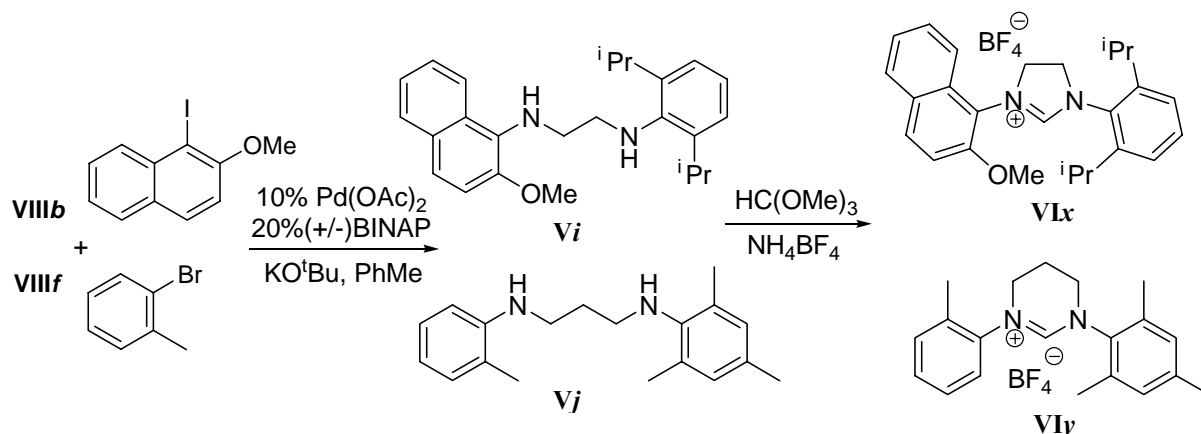
A **VIIIa-f** aminoknak a közvetlen gyűrűzárásával, majd az ezt követő alkilezéssel eljuthatunk a célvegyületeinkhez. Alkil oldallánc jelenlétében a gyűrűzárás rövid reakcióidőt igényel, általában 10 perc után, jó termeléssel kaptuk a megfelelő heterociklust (**IXc-e**). Ennél sokkal hosszabb reakcióidő szükséges az aromás oldalláncot tartalmazó diaminok gyűrűzárásánál (**IXa,b,f**), mely akár 2-3 napot is igénybe vett.



Az előállított gyűrűs vegyületek (**IXa-f**) alkilezését többféle reagenssel (**Xa-f**) is megvalósítottuk (DMF, 100°C), melyek egy részét magunk állítottuk elő (**Xa-d**). E reakcióút kiválóan alkalmas nem-szimmetrikusan szubsztituált karbénprekurzorok előállítására és könnyen kiterjeszhető a hattagú tetrahydro-pirimidíniumsók előállítására is.

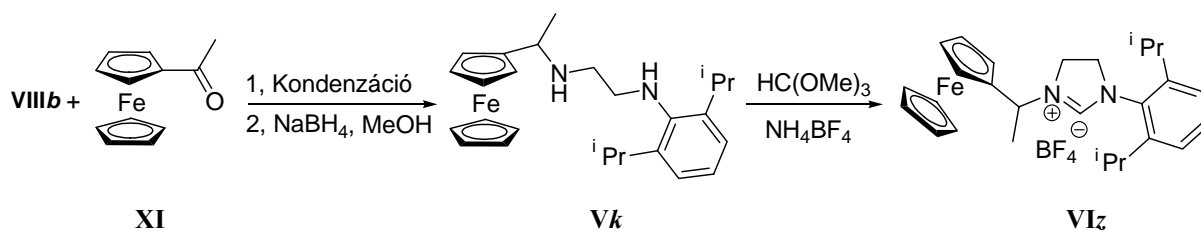
### 2.1.b.2) Buchwald-Hartwig kapcsolás és gyűrűzárás

Az gyűrű mindkét nitrogénatomján aril szubsztituenseket viselő karbénprekurzorok előállítására a palládium-katalizált *Buchwald-Hartwig* kapcsolást alkalmaztuk, melynek segítségével úgy az öttagú, mint a hattagú heterociklust ki tudtuk alakítani a kapcsolást követő gyűrűzárásban.



### 2.1.b.3) Reduktív aminálás és gyűrűzárás

A monoszubsztituált etiléndiamin-származékok kondenzációs reakciója aldehidek vagy ketonok jelenlétében, majd a keletkező termék redukciója szintén alkalmas reakcióút helyettesítők bevitelére. Ezt az útvonalat az acetilferrocén (**XI**) és a **VIIIb** amin esetében alkalmaztuk. A keletkező diamin (**Vk**) gyűrűzárása révén sikerült újabb öttagú karbénprekurzort előállítani (**VIz**).



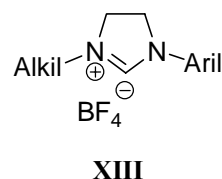
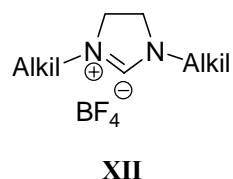
A fentiekben bemutatott útvonalak kiváló lehetőséget biztosítanak a nemszimmetrikusan szubsztituált öttagú és hattagú heterociklusos karbénprekurzorok előállítására, amelyből a célvegyület ismeretében választhatjuk ki a megfelelő eljárást. A kidolgozott módszerek alkalmasak úgy aromás, mint alifás helyettesítők bevitelére és sikeresen előállítottunk számos enantiomertiszta királis karbénprekurzort is.

## 2.2) Az előállított karbénprekurzorok alkalmazása

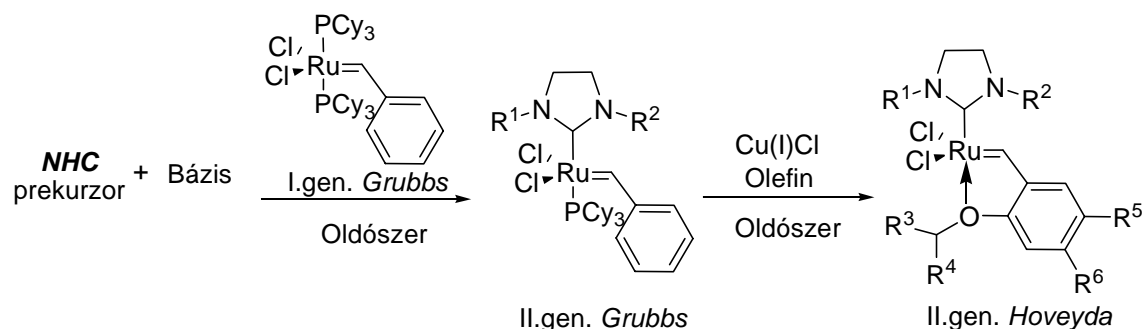
Az előállított karbénprekurzorok alkalmazhatóságát ruténiumkatalizált átalakításokban (olefin metatézis, cikloizomerizáció) valamint organokatalitikus reakciókban vizsgáltuk.

### 2.2.1) Karbénprekursorok alkalmazása ruténiumkomplexek előállításában

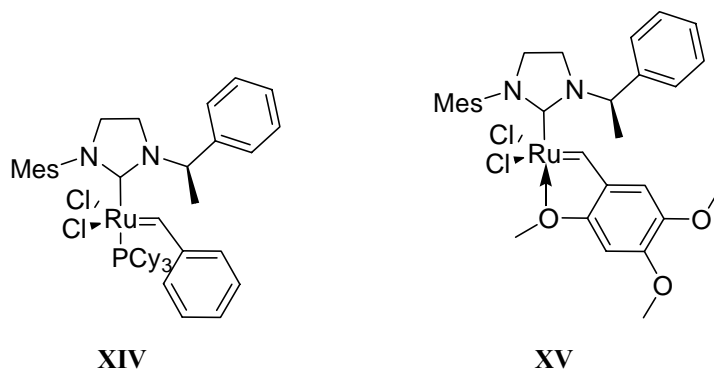
Elsődleges célunk az aszimmetrikus metatézis reakcióhoz szükséges katalizátoroknak az előállítása volt, melyhez kétféle karbénprekuzort alkalmaztunk (**XII**, **XIII**).



A katalizátorok előállítása az alábbi reakció szerint történt, a szükséges karbént *in situ* generáltuk.



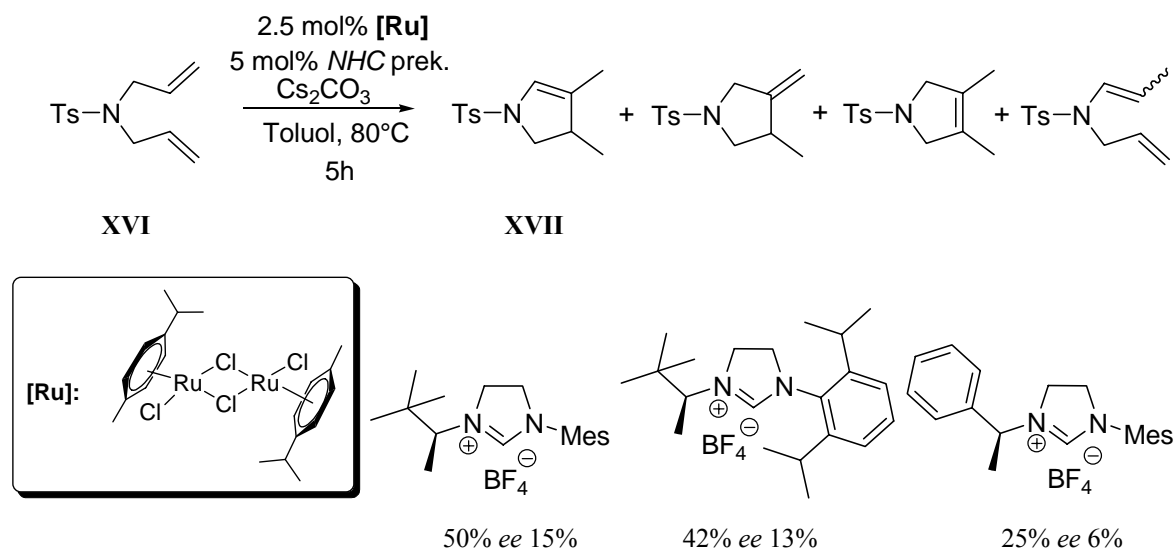
A katalizátor előállítás az alkil-alkil típusú prekursorok (**XII**) felhasználásánál egyik esetben sem járt sikerrel a kipróbált oldószer és bázis kombinációk mellett. Ezzel szemben az alkil-aril szubsztituenseket hordozó **XIII** heterociklus esetében sikeresen előállítottuk mind a Grubbs (**XIV**), mind a Hoveyda (**XV**) típusú katalizátort. A kapott eredmények arra utalnak, hogy az aromás csoport jelenléte létfontosságú a ruténium-karbén-komplex stabilitása szempontjából.



### 2.2.2) Karbénprekursorok alkalmazása cikloizomerizációs reakciókban

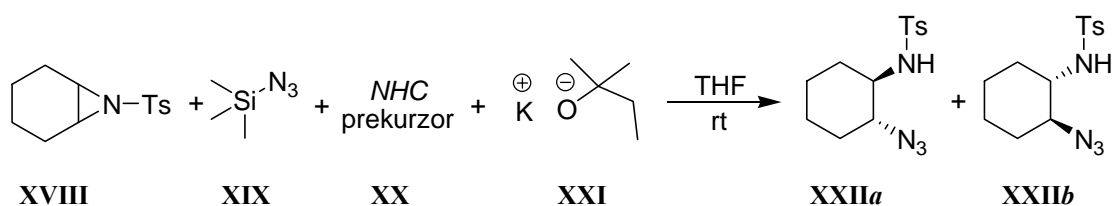
Az előállított **XII** és **XIII** típusú karbénprekursorok alkalmazhatóságát vizsgáltuk **XVI** diallilamid ruténium-katalizált cikloizomerizációs reakciójában. Az ábrán feltüntetett körülmények között főként a **XVII** termék keletkezett, jó regio szelektivitással. Az elvégzett kísérletek megerősítették az olefin metatézis reakció katalizátorainak előállításánál tapasztaltakat,

mégpedig, itt is csak az alkil-aril oldalláncú karbének esetében sikerült reakciót kiváltanunk. A vizsgált rendszerekben általában csak gyenge, vagy közepes aktivitást észleltünk és a királis karbénprekurzorok alkalmazásával nem sikerült érdemleges aszimmetrikus indukciót kiváltanunk a folyamat során.



### 2.2.3) Karbénprekurzorok alkalmazása organokatalízisben

Organokatalitikus reakcióként az aziridingyűrű (XVIII) NHC-katalizált felnyitását vizsgáltuk TMS-N<sub>3</sub> (XIX) nukleofil alkalmazásával, ahol mind az alkil-aril helyettesített, mind az eddigiekben sikertelenül alkalmazott alkil-alkil-helyettesített karbénprekurzorokkal is sikeresen váltottunk ki reakciót. Az alkalmazott prekurzorok közül három enantiomertiszta volt, de egyik esetben sem tapasztaltunk enantioszelektivitást.



## 3. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

### Közlemények:

#### *Modular Synthesis of Heterocyclic Carbene Precursors*

Paczal, A.; Bényei, A. C.; Kotschy, A. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 5969-5979.

#### *The modular synthesis of chiral N-heterocyclic carbene precursors*

Paczal, A.; Kotschy, A. *Letters in Organic Chemistry* **2007**, *4*, 563-566

### *Asymmetric synthesis in ionic liquids*

Paczal, A.; Kotschy A. *Monatshefte für Chemie* **2007**, *138*, 1115–1123.

### **Szóbeli előadások:**

1. Paczal, A.; Kotschy, A. „*Királis heterociklusok szintézise és alkalmazása*”  
2003. május 29-30. MTA Heterociklusos kémiai munkabizottsági ülés
2. Paczal, A.; Kotschy, A. „*Heterociklusos karbénprekurzorok szintézise*”  
2005. május 25-27. MTA Heterociklusos kémiai munkabizottsági ülés
3. Paczal, A.; Dénes, J.; Májer, F.; Kotschy A. „*Heterociklusos karbénprekurzorok szintézise és alkalmazása organokatalízisben*”; 2006. október 3-8. XII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíkszereda
4. Paczal, A.; Kotschy, A. „*Heterociklusos karbénprekurzorok szintézise és alkalmazása organokatalízisben*”; 2007. május 29. – június 1. MKE Centenárium Konferencia-Sopron
5. Paczal, A.; Fischmeister, C.; Kotschy, A. „*Heterociklusos karbénprekurzorok szintézise és alkalmazása*”; 2007. szeptember 12 – 14. MTA Heterociklusos kémiai munkabizottsági ülés

### **Poszter előadások:**

1. Paczal, A.; Kotschy, A. „*Királis imidazóliumsók szintézise és alkalmazása*”; IX. Nemzetközi Vegyészkonferencia; *Kolozsvár, 2003. November 14 – 16.*
2. Paczal, A.; Kotschy, A. „*Preparation of Heterocyclic Carbene (NHC) Precursors*”; *Frontiers in Catalysis Symposium; Visegrád, 2005. Szeptember 8 – 10.*
3. Paczal, A.; Dénes, J.; Kotschy, A. „*Heterocyclic carbene precursors based on the imidazole framework: synthesis and testing in organocatalysis*” *International Symposium on Organocatalysis in Organic Synthesis; Glasgow, 2006. Július 5 – 7.*