



**Pannon Egyetem
Kari Tudományos Diákköri
Konferencia
2024**



**2-Oxazolidinon származékok előállítása szén-dioxid C1
építőelemként történő felhasználásával ionfolyadék oldószerben**

Készítette: Gacov Donát Adrián

Témavezetők: Skodáné Dr. Földes Rita, Dr. Ispán Dávid

Mérnöki Kar, TTK, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport

A pályamunka lezárásának dátuma: 2024. 04. 10.

Tartalomjegyzék

1	Irodalmi bevezető.....	3
1.1	A CO ₂ felhasználása építőelemként	3
1.1.1	C-nukleofilek ciklizációs reakciói.....	4
1.1.2	O-nukleofilek ciklizációs reakciói	6
1.1.3	N-nukleofilek ciklizációs reakciói.....	8
1.2	Az oxazolidinon származékok felhasználása	10
1.3	2-Oxazolidinonok előállítása propargil-aminok karboxilatív ciklizációs reakciójával különböző katalitikus rendszerekben	11
1.3.1	Átmenetifém-katalizált eljárások	12
1.3.2	Szerves szuperbázisok által katalizált reakciók	14
1.3.3	Karbéneken és egyéb organokatalizátorokon alapuló eljárások	15
2	Kísérleti eredmények és értékelésük.....	17
2.1	A kiindulási vegyületek előállítása	18
2.1.1	Palládiumkatalizátorok előállítása.....	18
2.1.2	N-szubsztituált propargil-amin származékok (5a-5e) előállítása	18
2.1.3	ⁿ Bu-TMG (2b) előállítása.....	19
2.2	A karboxilatív ciklizációs reakciók vizsgálata.....	19
2.3	Katalizátor-bázis párok katalitikus aktivitásának és szinergikus hatásának vizsgálata	21
2.4	Az oldószer, bázis és katalizátor visszaforgathatóságának vizsgálata	23
2.5	Különböző 2-oxazolidinon származékok előállítása.....	25
2.6	A karboxilatív ciklizációs - C-C kapcsolási reakciók vizsgálata	27
2.7	A karboxilatív ciklizációs - C-C kapcsolási reakciók fő termékének azonosítása.....	28
3	Metodikai rész.....	31
4	Összefoglalás	40
5	Irodalomjegyzék	41
6	Köszönetnyilvánítás	44

Célkitűzés

A helyettesített propargil-aminok szén-dioxiddal történő karboxilatív gyűrűzárásával kapcsolatosan a korábbi kutatásokban olyan szintézisekről számoltak be, amelyeknél hátrányt jelentett az erélyes körülmények, például magas hőmérséklet vagy nagy nyomás alkalmazása. További problémát okoz, hogy a megfelelő aktivitással és szelektivitással rendelkező fémkatalizátorok kialakításához olykor bonyolult szerkezetű ligandumokra volt szükség, melyek előállítása nehéz és költséges. Emellett közegként olyan poláris oldószereket alkalmaztak, mint például a dimetil-szulfoxid, melyből a katalizátor/bázis nem, vagy nehezen nyerhető vissza, így a módszer nagy környezetterheléssel jár.

Kutatómunkám célja annak vizsgálata, hogy a szintézis a modern elvárásoknak megfelelőbbé tehető-e, ha oldószerként ionfolyadékot vagy reverzibilis ionfolyadékot alkalmazunk, melyek kemisorpció révén a CO₂ aktiválását elősegítik. Emellett számos tanulmány bizonyítja, hogy az ionfolyadékok nemcsak alkalmas hordozói különböző fémkatalizátoroknak, hanem azok aktivitását is növelik, ezzel gyakran elérhető, hogy a szintézis egyszerűbb szerkezetű, olcsóbb katalizátor jelenlétében menjen végbe. Polaritásuknak köszönhetően lehetővé teszik a kevésbé poláris termék és egyes ionos komponensek, valamint fémkomplexek elválasztását, regenerálását és többszöri felhasználását.

Rövidítésjegyzék

AgOAc	ezüst-acetát
AgOBz	ezüst-benzoát
Ag/Au/CuCl(IPr)	[1,3-bisz(2,6-diizopropilfenil)imidazol-2-ilidén]- ezüst(I)/arany(I)/réz(I)-klorid
[Bmim][BF ₄]	1-butil-3-metilimidazólium tetrafluoro-borát
[Bmim][OAc]	1-butil-3-metilimidazólium acetát
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán
dba	dibenzilidénaceton
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
[DBUH][Mim]	1,8-diazabiciklo[5.4.0]-7-undecénium 2-imidazolid
DCE	1,2-diklóretán
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
dppf	1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén
IL	ionfolyadék (ionic liquid)
MEK	metil-etil-keton
MTBD	7-metil-1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-én
NHC	<i>N</i> -heterociklusos karbén
ⁿ Bu-TMG	2- <i>n</i> -butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin
OTf	trifluormetánszulfonát (triflát)-csoport
TBD	1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-én
^t Bu-TMG	2- <i>terc</i> -butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin
[Tf ₂ N] ⁻	bisz(trifluormetilszulfonil)imid-ion
THF	tetrahidrofurán
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidin

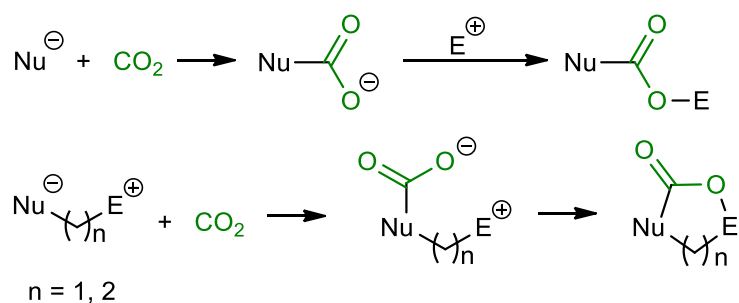
1 Irodalmi bevezető

A légkör folyamatosan növekvő szén-dioxid koncentrációja az évek során komoly éghajlati, ökológiai és egészségügyi problémákhoz vezetett. Ennek okán globális szinten szükségessé vált olyan módszerek kifejlesztése, amellyel a szén-dioxid mennyisége csökkenthető. Évtizedek óta fejlesztenek olyan fizikai megkötésen alapuló technológiákat, mint a visszasajtolás, [1] adszorbensekben való tárolás vagy membrános elválasztás, [2] melyeknek véges a kapacitásuk, így hosszútávon nem nyújtanak hatékony megoldást. Amellett, hogy a legjelentősebb üvegházhatású gáz, a szén-dioxid a szerves szintézisek során alternatív szén- és oxigénforrásként alkalmazható. Az ilyen típusú szintézisek a közelmúltban nagy figyelmet kaptak, hiszen a CO_2 nagy mennyiségben elérhető, nem mérgező, megújuló, olcsó és alkalmazása légköri koncentrációját csökkenti. [3]

1.1 A CO_2 felhasználása építőelemként

A CO_2 egyszénatomos építőelemként való alkalmazásával akár kereskedelmi forgalomban könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból számos értékes vegyület előállítható, ilyenek például egyes karbonátok, karbamátok, karbonsavak, illetve különböző heterociklusos vegyületek. Ez utóbbiak szintetikus alkalmazhatóságuk és biológiai hatásuk miatt is nagy figyelmet keltettek. [4] A CO_2 felhasználásának egyik legnagyobb akadályát a molekula inertsége jelenti, ezért a szintézisek végrehajtásához kulcsfontosságú olyan katalizátor alkalmazása, amely elősegíti a reakció lejátszódását. Ez történhet a kiindulási vegyület aktiválásával átmenetifém-komplexek hozzáadása segítségével, ugyanakkor a CO_2 aktiválása is megoldható általában valamilyen organokatalizátor alkalmazásával. [5]

A poláris $\text{C}=\text{O}$ kötéseknek köszönhetően a szén-dioxid szénatomja gyenge elektrofilként viselkedik, amely egy erős nukleofillel, pl. szerves szuperbázissal vagy heterociklusos karbénnel megtámadható. [6] A kialakult addukt egy karboxilát-anion, amely elektrofil reagensekkel könnyen reakcióba lép (1. ábra). Ha olyan kiindulási vegyülettel dolgozunk, amely a nukleofil atom mellett elektrofil részt, vagy telítetlen kötést is tartalmaz, akkor CO_2 beépítéssel heterociklusos vegyületek keletkezését érhetjük el. [7]



1. ábra A CO_2 aktiválás általános reakcióegyenlete

A heterociklusos vegyületek szén-dioxid beépítéssel történő szintézise végrehajtható szén-, oxigén- és nitrogéntartalmú nukleofil molekuláriszettel rendelkező vegyületek felhasználásával. Ezeket a szintézisutakat katalizálhatják különböző ligandumokkal rendelkező átmenetifémek és/vagy organokatalizátorok, például szerves bázisok, karbénok, stb. A szén-dioxidból beépült fragmentumot tekintve karboxilatív ($\text{'O}=\text{C}-\text{O}'$), karbonilatív ($\text{'C}=\text{O}'$) és redukzív ($\text{'-C-}'$) ciklizációs módszereket különböztethetünk meg. [8]

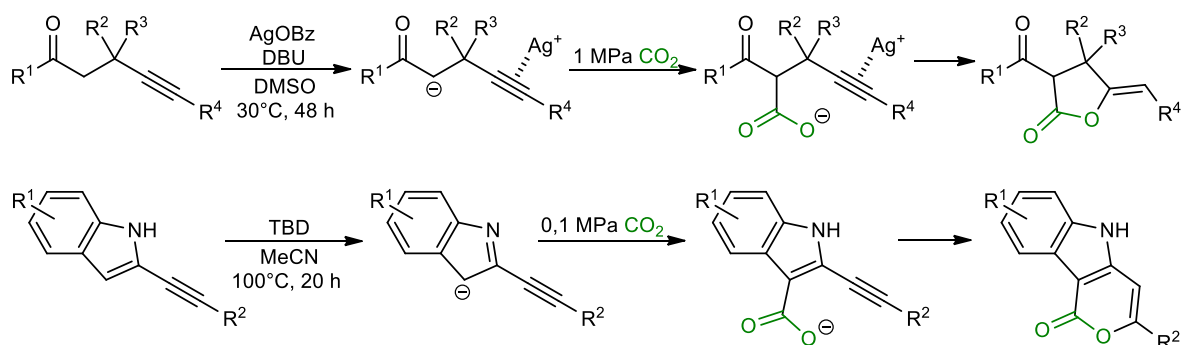
A kutatási témára való tekintettel ebben az áttekintésben a karboxilatív gyűrűzárási eljárásokat mutatom be részletesebben.

1.1.1 C-nukleofilek ciklizációs reakciói

Az olyan erős C-nukleofilek, mint a Grignard-reagens, vagy a szerves lítium-vegyületek, illetve a szerves bór-származékok [9] képesek a CO_2 -ot nem-ciklikus karbonsavszármazékok formájában megkötni. [10] Azonban a gyengébb C-nukleofilek esetén erre csak akkor van lehetőség, ha egy második intramolekuláris addíciós lépésben lakton származékká alakítjuk a terméket, ellenkező esetben spontán dekarboxileződés lépne fel. Ilyen cikloaddícióra képes reagentsek között alifás és aromás vegyületek is előfordulnak.

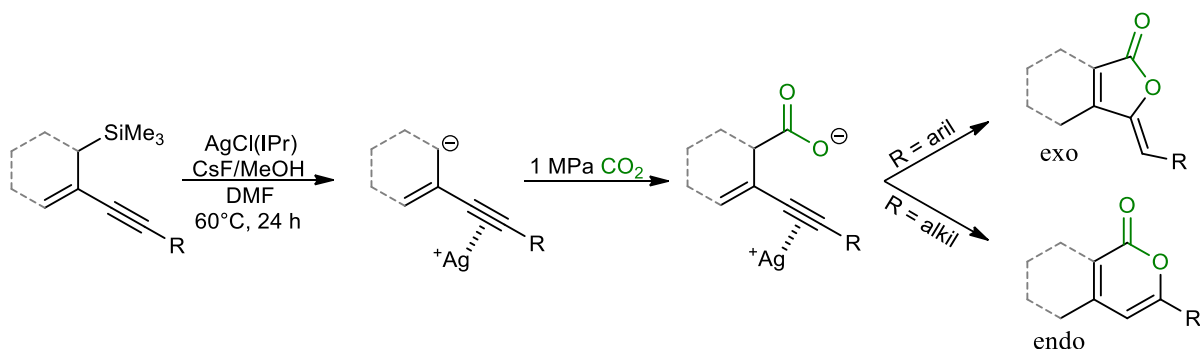
A β -alkinilketon és a 2-alkinilindol származékok gyenge CH-savas vegyületek, melyek erős szerves bázis hatására deprotonálhatók. Így a molekulán belül kialakítható egy nukleofil rész, amely reagálni tud a szén-dioxiddal. Ezt követően a molekula $\text{C}\equiv\text{C}$ kötéseire addicionálódik a karboxiláció, így kialakíthatók a lakton-származékok (2. ábra). A ketonok esetén a gyűrűzáráshoz szükséges egy fémkatalizátor, amely a C-C hármaskötés aktiválásával elősegíti a kapcsolást. A szakirodalomban ezt egyszerű szerkezetű ezüst-acetát, vagy ezüst-benzoát katalizátorral oldották meg. [11] Ilyen aktiválásra nem volt szükség az indol származékok alkalmazása során, itt a heterociklusos termék spontán kialakulásáról számoltak be. [12] Ezek kitűnő példák arra az esetre, amikor a bázis nem (vagy nem kizárólag) a szén-dioxidot, hanem magát a szubsztrátumot is aktiválja. Bár a reakció lejátszódásához nem volt

szükség magas nyomás alkalmazására, a módszer hátránya, hogy a katalizátort nem lehet többször felhasználni, valamint az oldószer eltávolítása (pl.: DMSO) költséges és nehéz.



2. ábra β -Alkinilketonok és 2-alkinilindolok karboxilatív ciklizációja

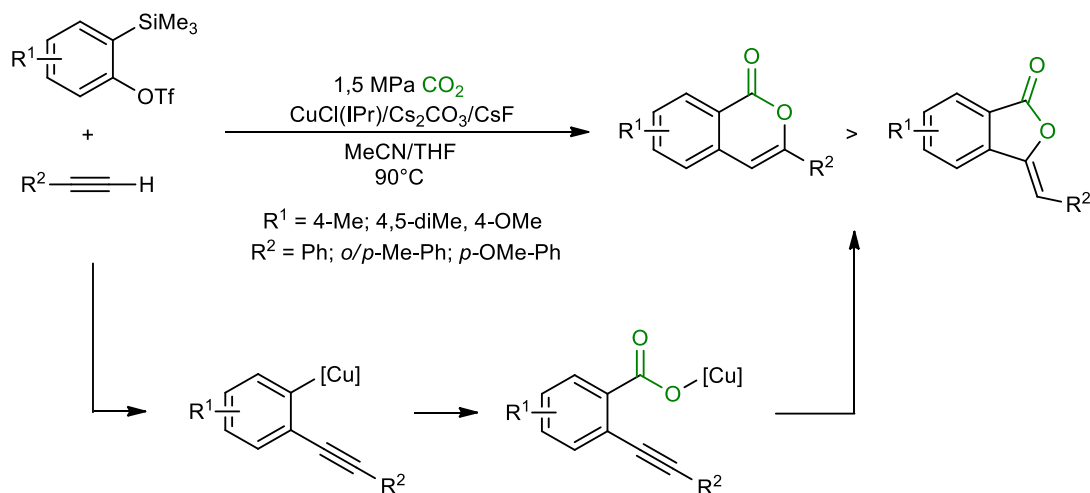
Szén-szén kötés kialakítására képes gyenge nukleofil reagenseket szolgáltathatnak a szerves szilíciumvegyületek, amelyek szén-szilícium kötése Lewis-savak vagy fluoridionok jelenlétében felszakítható. Karboxilatív ciklizációs reakciójuk eredményeként 2-furanon-, illetve 2-piron származékok előállítása valósítható meg (3. ábra). A termékek szerkezete befolyásolható különböző szubsztituensek alkalmazásával, amelyek a mechanizmusra is hatással vannak: *exo-dig*-ciklizáció játszódik le aromás szubsztituens esetén, ekkor 2-furanon szerkezetű termék keletkezik. Alkilcsoportot tartalmazó reaktánsból pedig *endo-dig*-ciklizációval 2-piron származékhoz juthatunk. Ezeknél a reakcióknál a telítetlen kötés aktiválásához ezüst-katalizátorokat alkalmaztak a 2-furanonra nézve legjobb szelektivitást *N*-heterociklusos karbén ligandumok jelenlétében érték el. [13]



3. ábra Alifás szerves szilícium-vegyületek karboxilatív ciklizációja

Aromás termékek előállítása szintén megvalósítható: a gyűrűzárások változatos szerkezetű helyettesített ftalidokat és izokumarinokat eredményeznek (4. ábra). Ebben az esetben a reagens *in situ* keletkezik a reakció során egy terminális-alkinből és egy *orto*-helyzetben jó távozócsoportot (pl. triflát) tartalmazó aromás szilíciumvegyületből

réz-katalizátorok jelenlétében. A reakcióban a fém az acetilén aktiválásán túl a karboxilát kialakulását is segíti. [14]

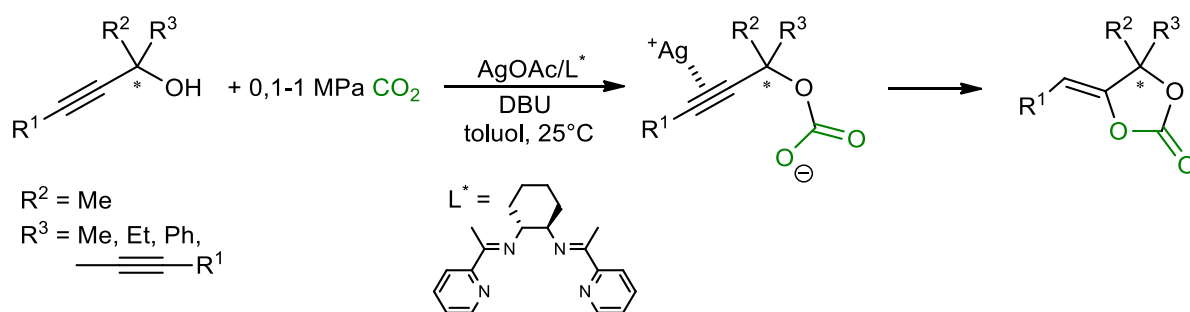


4. ábra Aromás szerves szilíciumvegyületek karboxilatív ciklizációja

1.1.2 O-nukleofilek ciklizációs reakciói

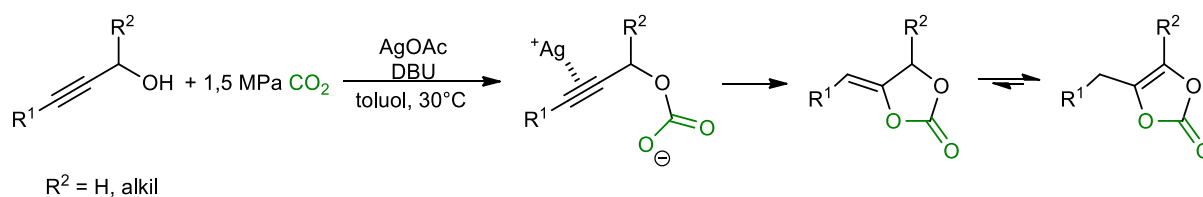
Az O-nukleofilek szén-dioxiddal lejátsszódo reakciójában szénsavszármazékok előállítása valósítható meg. A telítetlen C-C kötések is tartalmazó szubsztrátumok intramolekuláris addíció kíséretében ciklikus karbonátokká alakulnak.

Legjellemzőbb kiindulási vegyületként propargil-, illetve allil-alkohol származékok alkalmazásáról számoltak be. Előbbi karboxilatív ciklizációja ígéretes megközelítést jelent a szerves szintézisekben fontos közttermékként szereplő α -alkilidén ciklikus karbonátok eléréséhez. A legnagyobb reakciókészséget a tercier alkoholok mutatták, amelyek átalakításához enyhébb körülmények (szobahőmérséklet, légköri nyomás) is elegendőek voltak. Emellett azt is igazolták, hogy anti-addíciós mechanizmus során a termékek Z-izomerei keletkeznek. Eltérő oldalláncokkal (R^2 , R^3) rendelkező termékek enantioszelektív előállítását is megvalósították királis ligandummal rendelkező ezüstkatalizátor alkalmazásával (5. ábra). [15]



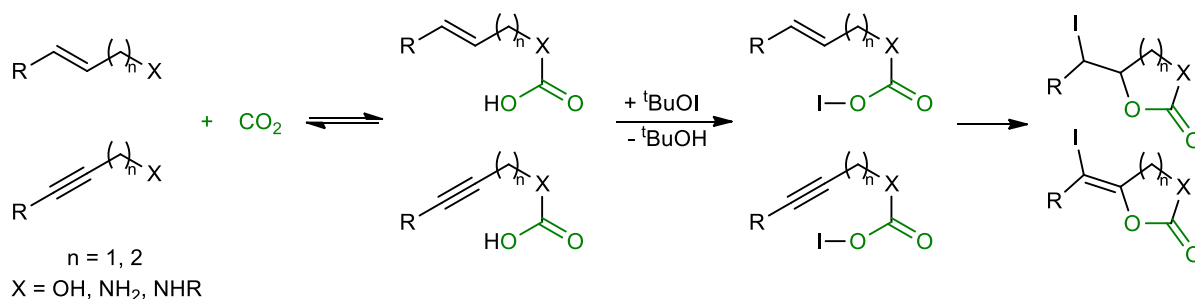
5. ábra Tercier propargil-alkoholok karboxilatív ciklizációja

Az alacsonyabb rendű alkoholok hasonló mechanizmussal reagálnak, mint a terciér származékok, lényeges különbség azonban, hogy egy olefin izomerizációs lépésben stabilabb vinilén-karbonáttá alakulnak át (6. ábra). [16]



6. ábra Primer/szekunder propargil-alkoholok karboxilatív ciklizációja

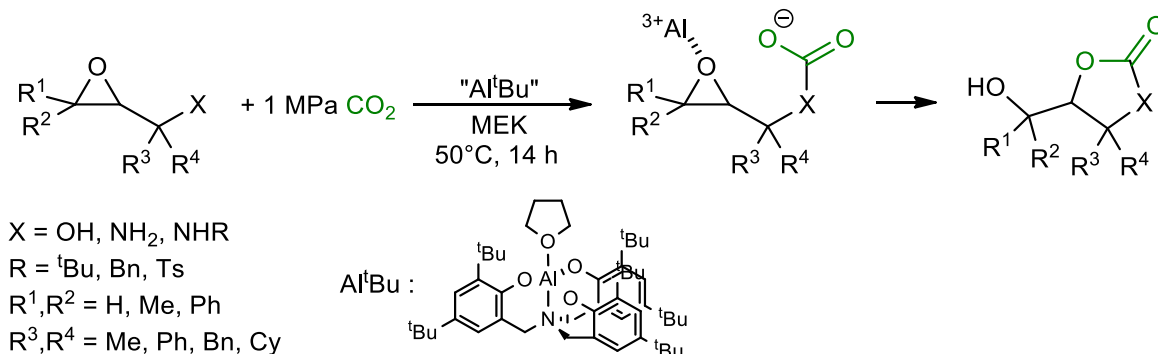
Különböző alkenil- és alkinil-alkoholok hatékonyan átalakíthatók a megfelelő 5- és 6-tagú ciklikus karbonátokká *tert*-butil-hipojodit jelenlétében, ilyen módon jódszubsztituált termékek állíthatók elő (7. ábra). A *tert*-butil-hipojodit a reakció során a szén-dioxidból és a reagensből kialakult hidrogén-karbonát jódosásával megakadályozza annak dekarboxileződését, eltolja az egyensúlyi folyamatot kedvező irányba. Ezt követően egy jódónium-intermedieren keresztül megtörténik a sztereospecifikus intramolekuláris ciklizációs lépés. [17] Hasonló aminok mint *N*-nukleofilek azonos körülmények között karbamátokhoz vezetnek. [17-18]



7. ábra Jódosított ciklikus karbonát/karbamát-származékok előállítása

A már bemutatott példáktól eltérően a telítetlen oldallánc helyett a kiindulási vegyületekben epoxid-gyűrűk is alkothatnak elektrofil tulajdonságú molekularészt, így az epoxi-alkoholok (vagy epoxi-aminok) alkalmasak szén-dioxid beépítésével β -hidroxiheterociklusok képzésére (8. ábra). A reakció ebben az esetben is egy nukleofil szubsztitúcióval indul, majd az *in situ* keletkezett karbonát (vagy karbamát) nukleofil oxigénjatomja támadja a Lewis-sav katalizátor által aktivált epoxid-gyűrű elektronhiányos szénatomját. Annak ellenére, hogy nagy szén-dioxid nyomás és speciális katalizátor szükséges, ezt a reakciót gyakran alkalmazzák természetes eredetű epoxi-alkohol vázat tartalmazó vegyületek esetében, hogy a

reakciókörülmények szabályozásával, nagy kemoszelektivitással különböző karbonátokat állítsanak elő. [19]



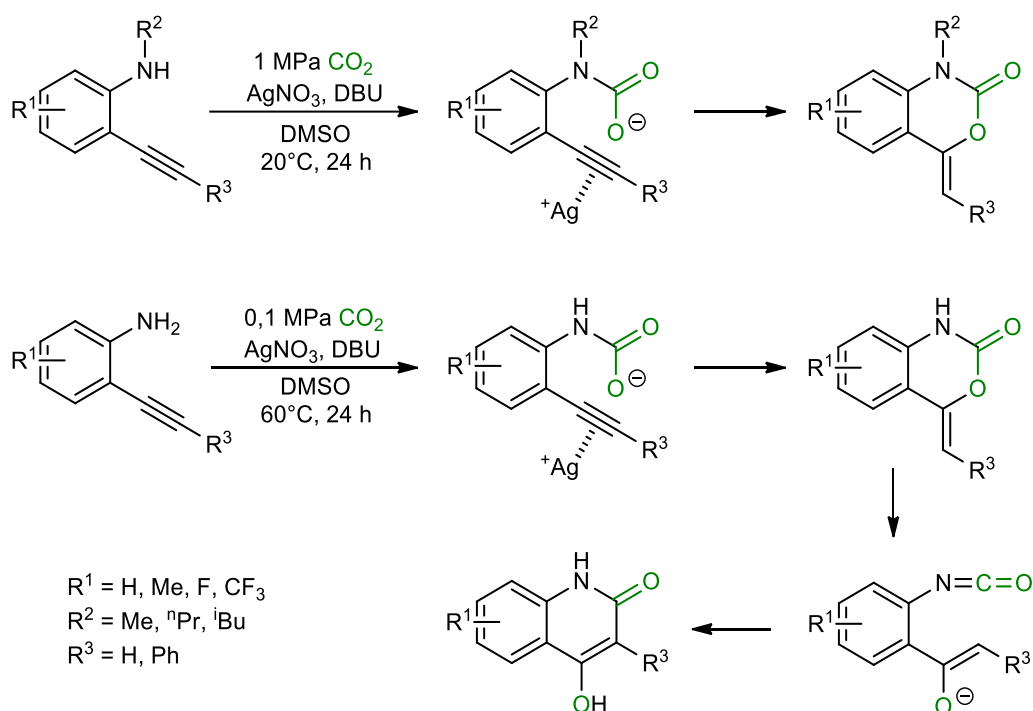
8. ábra Epoxid-származékok karboxilatív ciklizációja

1.1.3 N-nukleofilek ciklizációs reakciói

Az N-nukleofilek számos csoportja megfelelőnek bizonyult a szén-dioxidnak 'O=C-O' fragmentumok formájában való megkötésére. A CO₂ reakciója ezekkel a reagensekkel C-N kötés létrehozásával karbamátokat eredményez, amelyek intramolekuláris ciklizáció révén értékes nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületeket képeznek.

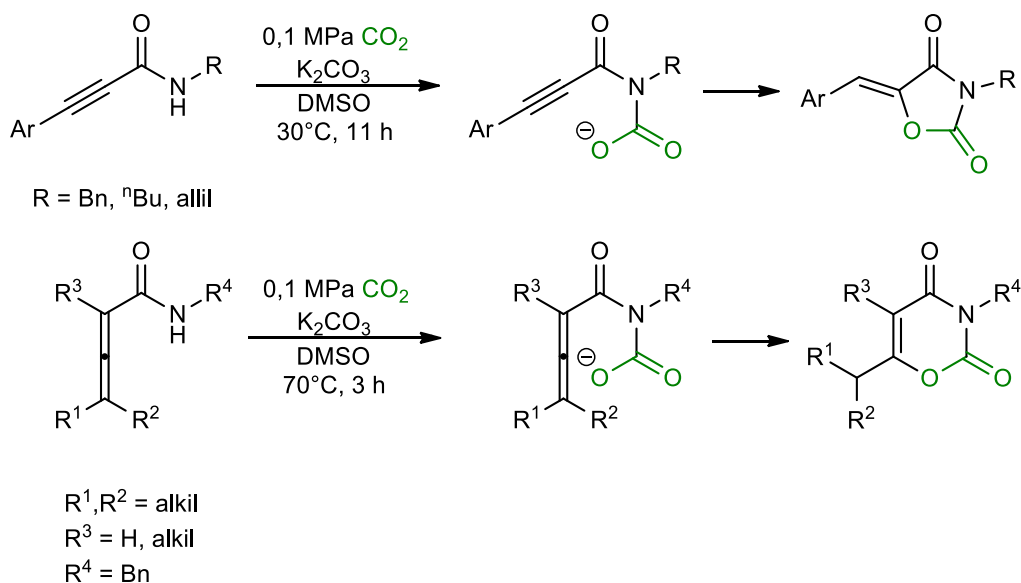
Kiindulási vegyületként gyakran alkalmazzák az előző fejezetben tárgyalt alkoholok nitrogéntartalmú megfelelőit. *t*-Butil-hipojodit jelenlétében jódszubsztituált karbamátokat állítottak elő alkenil- és alkinil-aminokból kiindulva (7. ábra), [17-18] valamint β-hidroxi-heterociklusokhoz jutottak epoxi-aminok átalakításával (8. ábra). [19] A munkám alapját képező reakció, a propargil-aminok 2-oxazolidinonokhoz vezető karboxilatív ciklizáció kivitelezésére alkalmas körülményeket az 1.3. fejezetben mutatom be.

Az ezüst-sók szerves bázisokkal együtt hatékony katalitikus rendszernek bizonyultak a CO₂ o-alkinilanilinekbe való beépítése során. Habár hasonló körülmények között, a primer és szekunder származékok eltérő szerkezetű termékeket szolgáltatnak. A szekunder anilinek a karbamát köztitermékéből gyűrűzárással benzoxazin-2-onok *Z*-izomereivé alakulnak (9. ábra), azaz a reakció *anti*-addíciós mechanizmussal megy végbe. [20] Ezzel ellentétben primer anilinekből kiindulva 4-hidroxikinolin-2-on származékok képződését tapasztalták, ami annak köszönhető, hogy a kialakult benzoxazin-2-on egy átrendeződés során izocianát intermedierré alakul, amely egy második intramolekuláris ciklizációs lépésben vezet a kinolin vázzal rendelkező termékhez. [21]



9. ábra Primer és szekunder o-alkinilanilinek karboxilatív ciklizációja

Különböző tagszámú *N*-heterociklusos dikarbonil-vegyületekhez juthatunk telítetlen amidok karboxilatív ciklizációjával. A reakció vizsgálatok azt tapasztalták, hogy ezek a reagensek nem igényelnek fém-katalizátort a telítetlen kötések aktiválásához, bázisként kálium-karbonát is elegendőnek bizonyult. Megállapították azt is, hogy az alkin és allén részeket tartalmazó reagensek különböző reakciókörülmények között és eltérő ciklizációs-mechanizmussal szolgáltatták az oxazolidin-2,4-dion és 1,3-oxazin-2,4-dion vázzal rendelkező termékeket (10. ábra). [22-23]

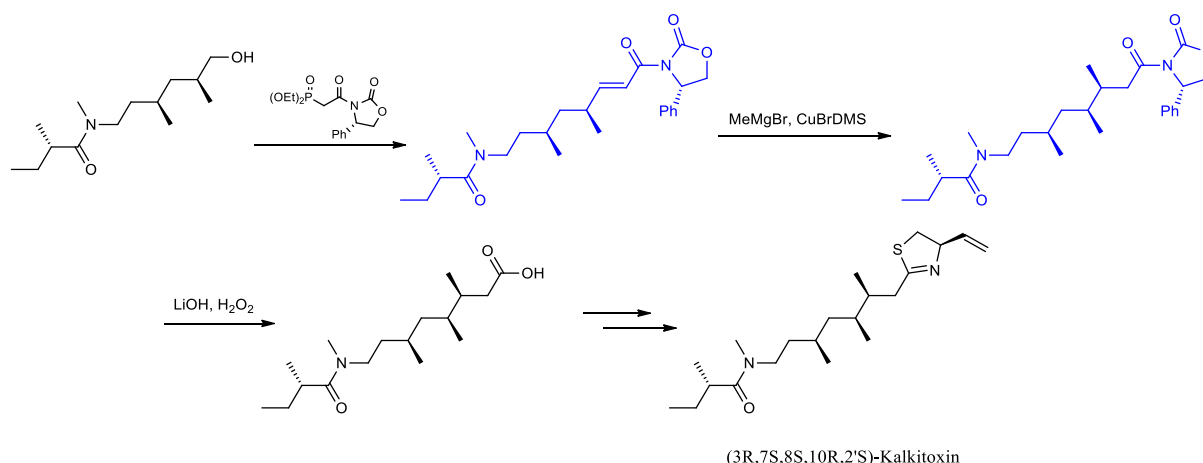


10. ábra Telítetlen amidok karboxilatív ciklizációja

1.2 Az oxazolidinon származékok felhasználása

A különböző funkciós csoportokat hordozó oxazolidinonok különösen vonzó termékek lehetnek, mivel széles körben felhasználhatók szintézisekben királis segédanyagként, illetve biológiai aktivitásuk révén antibakteriális és rákellenes szerként.

Az enantioszelektív reakciók kulcsfontosságú eleme a megfelelő segédanyagok használata a sztereogén centrumok létrehozása, a komplex molekulák felépítése és a természetben előforduló vegyületek totálszintézise során. A könnyű eltávolíthatóság, valamint a különböző sztereoselektív reakciókban való részvétel teszi az oxazolidinonokat ideális királis segédanyagokká. Sikeresen alkalmazták például 1,4-konjugált addíciós reakciókban, ahol megfigyelték, hogy a segédanyag egy újonnan létrehozott sztereogén centrum sztereokémiáját szabályozza, valamint megőrzi más, eleve királis centrumok konfigurációját (11. ábra). [24]



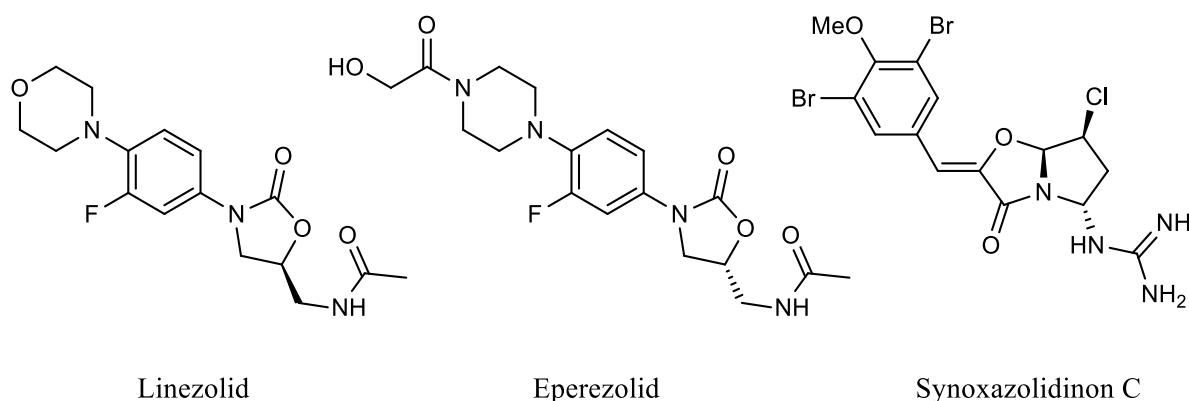
11. ábra A Kalkitoxin totálszintézise királis 2-oxazolidinon intermedieren keresztül

A királis oxazolidinonok továbbá kiváló sztereoselektivitást képesek kiváltani a C-C kötés kialakulásával járó reakciók, például az aldol-kondenzációs, α -alkinilezési, intramolekuláris Diels-Alder és Michael-addíciós reakciók során, valamint egyéb C=O és C=N kötésekre történő addíciókban. [25]

Biológiai kutatásokban igazolták, hogy az oxazolidinonok fehérjeszintézis-gátlók, amelyek aktívak a multidrog-rezisztens Gram-pozitív baktériumokkal szemben, és egyedi hatásmechanizmussal gátolják a baktériumok növekedését. Mind a bakteriális, mind az archeális riboszómákhoz kötődnek és gátolják azokat, de nem lépnek kölcsönhatásba a humán citoplazmatikus riboszómákkal. Az első nem-toxikus oxazolidinon részt tartalmazó

hatóanyagként azonosították a Linezolid és az Eperezolid elnevezésű anyagokat, amelyek potenciális gyógyszerjelöltként kerültek ki a preklinikai tesztekől. [26]

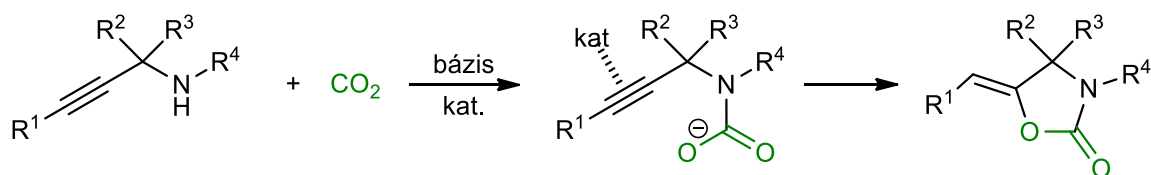
Az antibakteriális aktivitás mellett az oxazolidinonok rákellenes hatással is rendelkezhetnek. A Synoxazolidinone C nevű dibrómozott guanidínium-származék tumorelles aktivitást mutatott számos humán rákos sejtvonallal szemben, beleértve a melanómát, az emlő- és vastagbélrákot. Továbbá beszámoltak olyan etil- és akril-oldalláncot hordozó származékokról is, amelyek ígértes rákellenes hatással rendelkeznek a prosztata adenokarcinóma sejtek ellen. [27]



12. ábra Néhány biológiai aktivitással rendelkező oxazolidinon-származék

1.3 2-Oxazolidinonok előállítása propargil-aminok karboxilatív ciklizációs reakciójával különböző katalitikus rendszerekben

A szintetikus stratégiák közül a CO₂-beépítéssel járó módszerek adják az egyik legígértesebb megközelítést az oxazolidinon-vázsal rendelkező molekulák előállítására. Tekintettel az *N*-propargil-aminok alacsony árara, könnyű hozzáférhetőségére és reakciókészségére, a különböző nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek, köztük a kémiai és biológiai fontos 2-oxazolidinon származékok szintézise ezen vegyületekből gyorsan elterjedt. [28] Az utóbbi években számos olyan propargil-aminokra épülő eljárást dolgoztak ki, amelyek katalitikus rendszere átmenetifémeken, szerves szuperbázisokon, egyéb organokatalizátorokon alapul, vagy amely szuperkritikus körülményeket alkalmaz. [29]

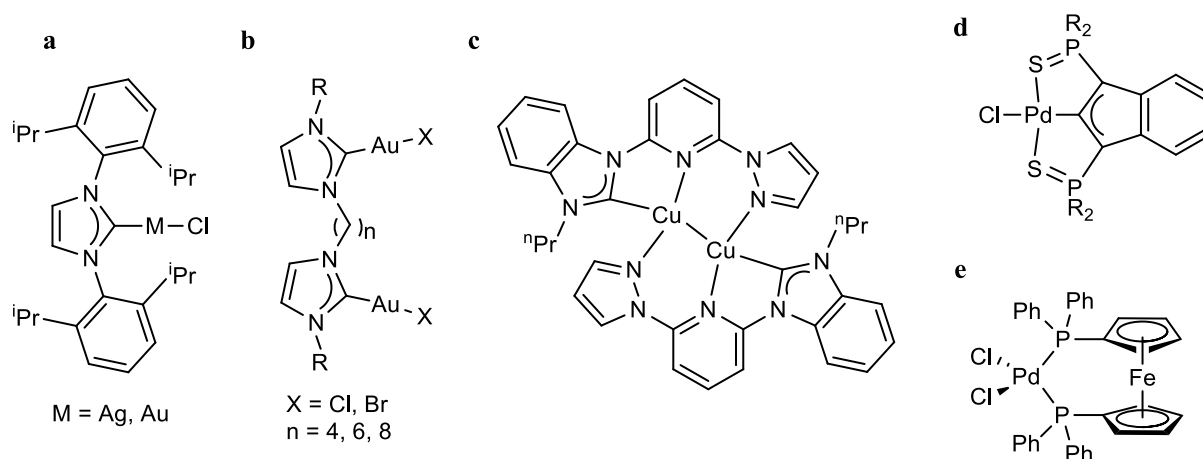


13. ábra Propargil-aminok karboxilatív ciklizációja

1.3.1 Átmenetifém-katalizált eljárások

Sokféle átmenetifém-komplex képes a propargil-amin hármas kötéséhez koordinálódni, így növelve az *in situ* keletkező karbamát reakcióképességét. Az alkenil-fém kötés protonálható vagy más módon funkcionálizálható (például arilezhető), így változatos csoportokat tartalmazó 2-oxazolidinonokhoz vezet. Az ezüstsók katalitikus hatását CO₂ és propargil-aminok oxazolidinonokká történő karboxilatív ciklizációjára először AgOAc alkalmazásával vizsgálták, ahol azt találták, hogy bázis jelenlétében a reakciók sztereoszelektívek, a termék Z-izomerjét nagy hozammal, közel légköri nyomáson és szobahőmérsékleten szolgáltatják DMSO oldószerben. [30] Ezt követően a szerves sókon kívül különféle ezüst-NHC (N-heterociklusos karbén) (14. ábra a) [31] és szerves térhálóra (Covalent Organic Framework, COF) rögzített ezüst-nanorészecske [32] katalizátorokat is kifejlesztettek azonos hatékonysággal.

Az arany Lewis-savként alkalmazható az alkin aktiválására és az intramolekuláris ciklizáció elősegítésére a propargil-aminok karboxilatív gyűrűzárásában. Az elmúlt években számos aranyalapú katalizátort terveztek, amelyek többsége NHC típusú. Ezek hátránya, hogy drágák, valamint általában levegőre érzékenyek, instabilak, ami megnehezíti az ezen katalizátorokkal történő munkát. Elsőként az előbb említett ezüst-NHC komplexszel azonos ligandum-szerkezetű AuCl(IPr) (14. ábra a) hatékonyságát vizsgálták, és azt tapasztalták, hogy csak belső C≡C kötéssel rendelkező szekunder-aminokkal tudtak jó hozamot elérni, terminális változatok gyengén reagáltak, primer aminokkal közepes eredményt kaptak. [33] Ezen probléma leküzdése érdekében pár évvel később kifejlesztettek kétmagvú arany-komplexekeket (14. ábra b), amelyek metilénhíddal összekötött kettős NHC ligandummal rendelkeznek. Ezek jobb katalitikus teljesítményt mutattak az egymagvú komplexekhez képest. [34]

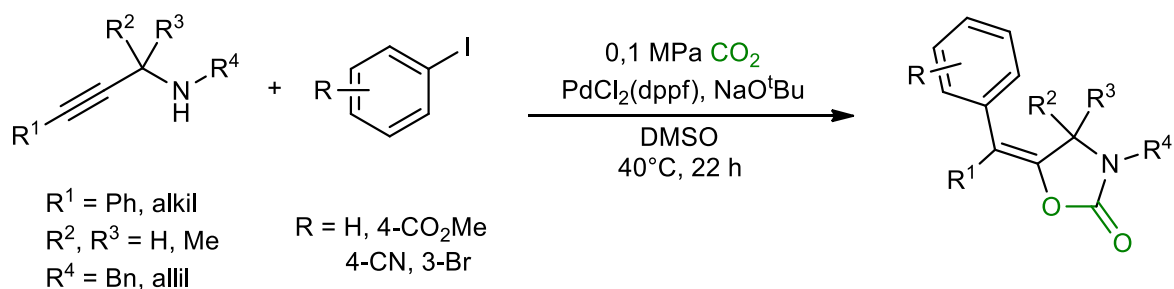


14. ábra A szerves ligandummal rendelkező átmenetifém-katalizátorok szerkezete

A rézkatalizátorokat korábban hatékonyan alkalmazták A3-kapcsolási reakciókban, hogy különböző helyettesített propargil-amin származékokat állítsanak elő. [35] Később azonban bebizonyították, hogy a réz-sók a propargil-aminok kapcsolási reakcióit is katalizálni tudják. Ennek tekintetében vizsgáltak CuI/bázis rendszert [36] és kétmagvú háromfogú ligandumot tartalmazó réz(I)-komplex (14. ábra c) katalizátorokat [37], melyek vizsgálatokor azt tapasztalták, hogy rövid reakcióidővel, széles szubsztrátum-tartományban, nagy hozammal tették lehetővé az oxazolidinonok szintézisét.

Az eddig vizsgált átmenetifémek közül azonban a palládium bizonyult a leghasznosabbnak az alkinek π -koordinációjára és a C-C kötések aktiválására. A palládium katalitikus hatását kezdetben egyszerű palládium-sókon (PdI_2 ; Pd(OAc)_2), majd különböző szerves ligandumot hordozó komplexeken ($\text{Pd(PPh}_3)_4$; $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) tesztelték, amelyek mindegyike jó katalitikus hatékonyságot és reakciószelektivitást mutatott helyettesített 2-oxazolidinonok előállítása során. [38] Az indéndiid-Pd-SCS komplexek (14. ábra d) használatával megvalósítható olyan kihívást jelentő szubsztrátumok ciklizációja is, mint a nitrogénen tercier alkilcsoportokat hordozó szekunder propargil-aminok, primer propargil-aminok és propargil-anilinek. [39]

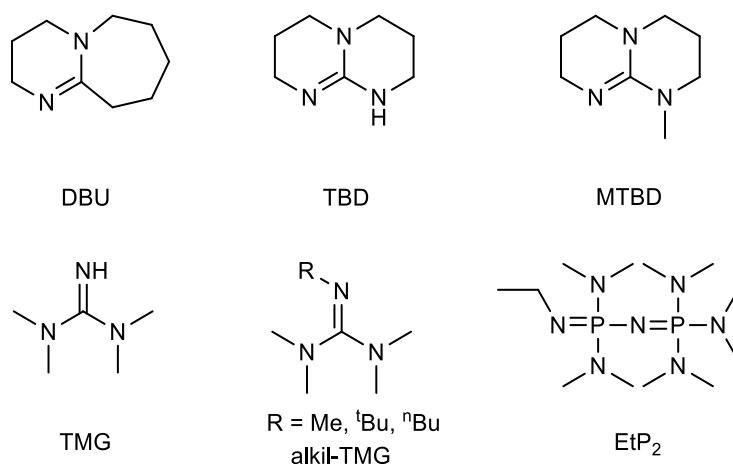
A palládiumon alapuló rendszerek körében a $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14. ábra e) mint a leghatékonyabb katalizátor alkalmazásával számoltak be háromkomponensű reakciókról. A propargil-amint, aril-jodidot és szén-dioxidot reakciópartnerként hasznosító eljárással korábban nem hozzáférhető tetraszubsztituált exociklusos C-C kettőskötést hordozó 2-oxazolidinonok könnyen szintetizálhatók voltak sztereokontrollált módon (15. ábra). Ebben a reakcióban a palládium katalizátor nemcsak Lewis savként szolgált a $\text{C}\equiv\text{C}$ kötés aktiválásához, hanem elősegítette a karboxilatív ciklizációt követő keresztkapcsolást is. [40] Bár a módszer nagy hatékonyságú, a DMSO nehezen távolítható el a terméktől, valamint számolni kell a termék esetleges fémszennyezésével is, ami gyógyszerkémiai szempontból hátrányos.



15. ábra Propargil-aminok karboxilatív ciklizációs és arilezési reakciója

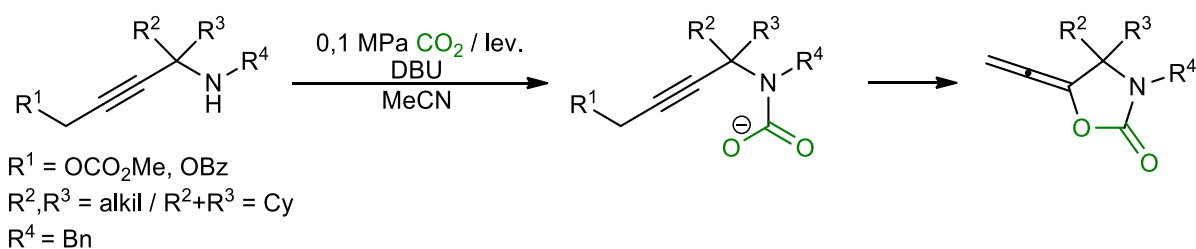
1.3.2 Szerves szuperbázisok által katalizált reakciók

Bár az átmenetifém-katalizátorok igen hatékonyak a ciklizáció elősegítésében, az átmenetifém-mentes eljárások is vonzóak lehetnek, különösen a gyógyszeripar számára. A propargil-aminok CO₂-al történő karboxilatív ciklizációját bázis is elősegítheti, ami fontos szerepet játszik a CO₂ aktiválásában. Számos guanidin bázis vizsgálatakor az eredmények azt mutatták, hogy propargil-aminok széles skáláján alkalmazva hatékonyan, nagy hozammal sikeresen lezajlottak a reakciók, kiváltképp a terminális és α,α -diszubsztituált származékok mutattak nagy affinitást. Kimutatták továbbá, hogy a katalizátor bázicitása nagy hatással van a katalitikus aktivitásra. Következésképpen a guanidinium-kationt stabilizáló poláris oldószerek (pl. DMSO) előnyösek a reakció szempontjából. Ezzel ellentétben a piridin, a karbodiimidek és a 'proton szivacs' diamino-naftalin származékok inaktívnak bizonyultak a karboxilatív ciklizációs reakciók katalízisében. [41]



16. ábra A katalitikus aktivitással rendelkező szerves bázisok szerkezete

Yoshida és munkatársai beszámoltak exociklikus allén molekularészeket hordozó 2-oxazolidinonok előállításáról, a C≡C kötéshez kapcsolódó metilén szénatomon távozócsoportot tartalmazó propargil-aminok DBU-katalizált reakciójában. Figyelemre méltó, hogy a reakció levegőn is jól működött, bár így hosszabb reakcióidővel és nagyobb mennyiségű DBU használatával kellett számolni. [42]

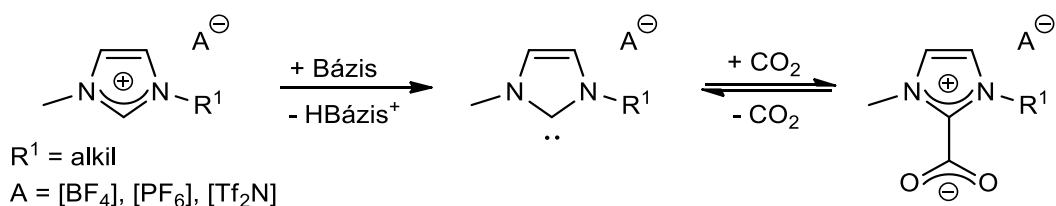


17. ábra 5-Allenil-2-oxazolidinonok előállítása bázis-katalizált reakcióban

1.3.3 Karbéneken és egyéb organokatalizátorokon alapuló eljárások

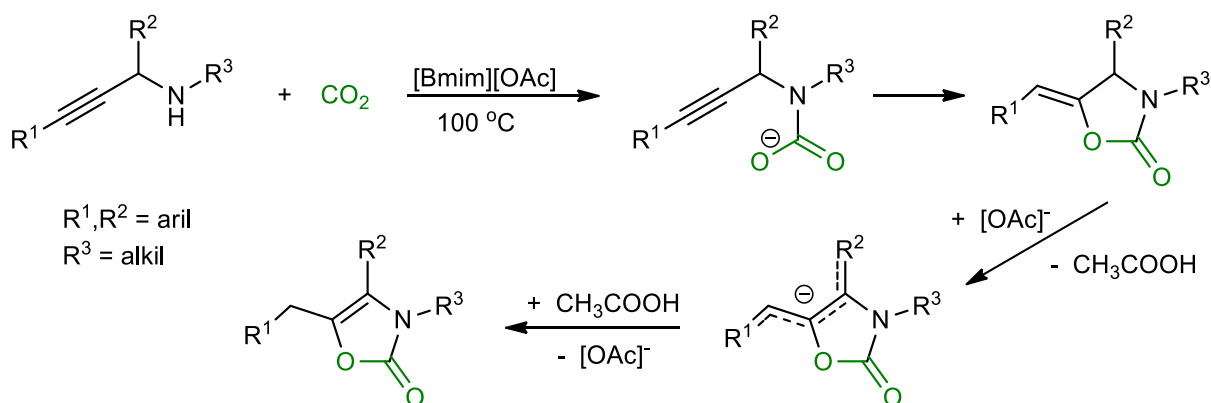
A közelmúltban sikeresen alkalmaztak töltés-semleges heterociklusos-karbéneket a széndioxid propargil-aminokba való beépítésére. Többféle szerkezetet vizsgáltak, amelyek sztérikus és elektronikus tulajdonságaikban is eltértek. Az alkin molekularészen aril-szubsztituált, vagy nem helyettesített reagensek a kívánt szerkezetű terméket jó hozammal (78-99%) adták poláris oldószerekben, azonban a belső hármaskötést tartalmazó változataik nem vettek részt a reakcióban. Ezt azzal magyarázták, hogy az alkilcsoportok hiperkonjugációs effektus révén növelik az alkin $\text{C}\equiv\text{C}$ kötésének elektron-ellátottságát, így a karboxilátion támadása kedvezőtlenebb. [43]

Az utóbbi évtizedekben az ionfolyadékok nagy figyelmet keltettek olyan vonzó tulajdonságaiknak köszönhetően, mint a nagy stabilitás, elhanyagolható gőznyomás, a gyulladással szembeni ellenállóképesség, változtatható polaritás és könnyű hozzáférhetőség. Megállapították, hogy az ionfolyadékok funkciócsoportjaik megfelelő módosításával hatékonyan használhatók a CO_2 aktiválására, megkötésére, illetve oldószerként és katalizátorként is alkalmasak. [44] Az imidazólium-alapú ionfolyadékokból és szuperbázisokból (16. ábra) álló integrált rendszerek rendkívül hatékonyak bizonyultak a CO_2 megkötésére. Az imidazólium-kationok karbén-intermedieren keresztül a CO_2 -al reagálva folyékony amidínium-karboxilát sókat képeznek, kihasználva a C-2 proton savasságát a CO_2 kemisorpciója során (18. ábra). Továbbá a megkötött CO_2 könnyen felszabadítható és újrahasznosítható az abszorpciós képesség csekély mértékű csökkenése mellett. Figyelembe véve az imidazólium-alapú ionfolyadékok és szuperbázisok kombinációjával megvalósuló hatékony és reverzibilis folyamatot, valamint ezen ionfolyadékok változatosságát, ez a módszer nagy lehetőségeket rejt magában a CO_2 megkötésére, aktiválására. [45]



18. ábra A szén-dioxid kemisorpciója ionfolyadék/szuperbázis rendszerben

Bázikus jellegű ionfolyadékok katalizátorként és egyben oldószerként történő felhasználását vizsgálták propargil-aminok karboxilatív ciklizációs reakcióiban (19. ábra). Különböző imidazólium-alapú ionfolyadékokat összehasonlítva azt tapasztalták, hogy az 1-butil-3-metilimidazólium-acetát ([Bmim][OAc]) mutatja a legnagyobb aktivitást. Ez a katalizátor azonban nem csak a karboxilatív ciklizációs reakciót segítette elő, hanem az anion az oxazolidinon kettőskötésének izomerizációs folyamatát is katalizálta. Ezzel a módszerrel tehát helyettesített 2-oxazonokat sikerült előállítaniuk, oxazolidinon köztiterméken keresztül. [46]



19. ábra Propargil-aminok [Bmim][OAc] által katalizált karboxilatív ciklizációja

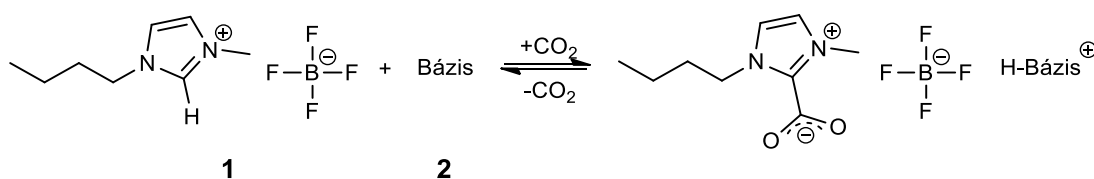
Ezt követően továbbfejlesztették a bázikus ionfolyadék felhasználását, hogy 2-oxazolidinonokat szintetizáljanak CO₂-ból és propargil-aminokból. Új stratégiaként [DBUH][Mim] (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecenium 2-imidazolid) ionfolyadékot alkalmazva a reakció hatékonyan és szelektíven, enyhe körülmények között zajlott le. Elméleti vizsgálatokkal kimutatták, hogy mind a kation, mind az anion döntő szerepet játszott a reakcióban, elősegítve mind a CO₂ nukleofil támadását, mind az intramolekuláris gyűrűzárási lépést. [47] Az ionfolyadék katalizátorok további előnye, hogy a termék elválasztása után legalább négy további kísérletben újrafelhasználhatók voltak. [46-47]

2 Kísérleti eredmények és értékelésük

Kutatómunkám során feladatom volt annak vizsgálata, hogy propargil-amin származékok ionfolyadék oldószerben megvalósított karboxilatív gyűrűzárása milyen szintetikus előnyökkel jár. Célként tűztem ki annak tanulmányozását, hogy különböző átmenetifém-katalizátor – bázis elegyek szinergikus hatása elősegíti-e az 5-metilén-2-oxazolidinon származékok szintézisét. Továbbá azt is vizsgáltam, hogy a termék elválasztása és új reagensek hozzáadása után az oldószer, a bázis és az átmenetifém-katalizátor felhasználható-e több körön keresztül.

Következő lépésként a reakciókat jódaromás származékok jelenlétében is vizsgáltam, ilyen módon a gyűrűzárással egyidőben C-C keresztkapcsolás is megvalósítható. Ezzel a módszerrel 5-arilidénoxazolidin-2-on származékok nyerhetők.

Irodalmi adatok és korábbi kutatások alapján ismert, hogy az imidazólium alapú ionfolyadékok erős szerves bázis jelenlétében képesek a szén-dioxiddal kémiai reakcióba lépni, és azt reverzibilis módon karboxilátion formájában megkötni. [45] Ezzel a folyamattal a szén-dioxid aktivált állapotba hozható, ami feltételezésünk szerint hozzájárulhat ahhoz, hogy enyhébb körülmények között megvalósítható legyen propargil-aminokba való beépítése. Kísérleteim során az 1-butil-3-metilimidazólium-tetrafluoroborát ([Bmim][BF₄])(1) ionfolyadékot használtam, amely kereskedelemben viszonylag olcsón beszerezhető, oldószerként széles körben alkalmazható vegyület. A CO₂ megkötését többféle szerves bázis jelenlétében is vizsgáltam. Amellett, hogy a bázis jelenléte lehetővé teszi a CO₂ aktiválását, protonálódása révén ionos vegyületet képez (20. ábra), amely a termék extrakciója során várhatóan az ionos fázisban marad, így az ionfolyadék oldószerrel együtt újra felhasználható.



20. ábra A szén-dioxid kemisorpció reakcióegyenlete

A propargil-amin származék karboxilatív ciklizációs reakcióját, majd a C-C keresztkapcsolást a 20. ábrán szemléltetett közegben végeztem. Az optimális reakciókörülmények meghatározását több átmenetifém-katalizátor alkalmazásával is vizsgáltam. Az alkin molekularész arilezéséhez jódaromás vegyületként különböző szubsztituált jódbenzol származékot használtam.

2.1 A kiindulási vegyületek előállítása

A kísérletek során alkalmazott palládiumkatalizátorokat, egyes *N*-szubsztituált propargil-aminokat (**5a-5e**) és az ⁿBu-TMG (**2b**) bázist magam állítottam elő. Az **5f-5h** vegyületeket a kutatócsoportban dolgozó kollégák bocsátották rendelkezésemre.

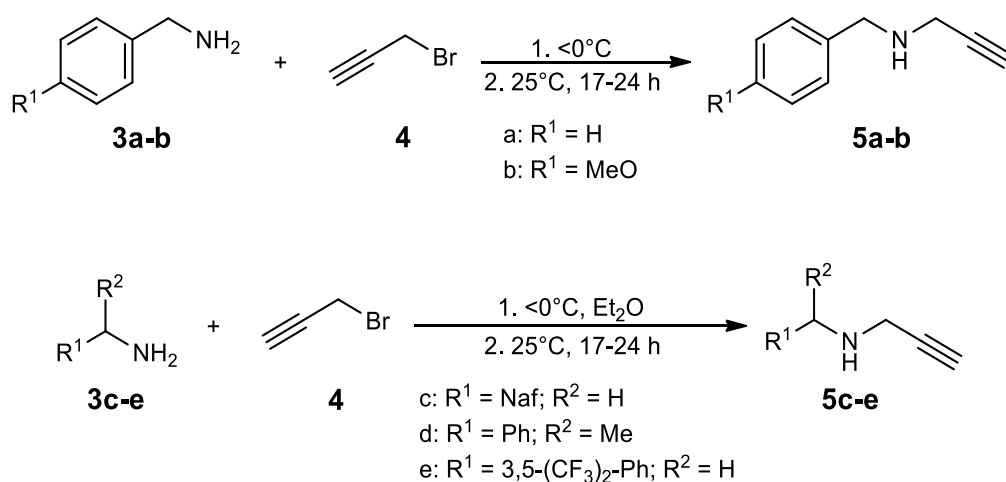
2.1.1 Palládium-katalizátorok előállítása

A PdCl₂(PPh₃)₂ katalizátor előállítását PdCl₂(MeCN)₂-ből kiindulva egyszerű ligandum-cserés reakcióban végeztem. A PdCl₂(MeCN)₂-hez palládium(II)-kloridot acetonitrilben oldottam fel, reflux hőmérsékleten. A kapott narancssárga színű terméket inert körülmények között szűrtem, szárítottam, majd argon alatt tároltam. A PdCl₂(PPh₃)₂ katalizátor szintéziséhez a PdCl₂(MeCN)₂ komplexet inert körülmények között acetonitrilben oldottam fel, a sztöchiometrikus mennyiségű ligandumot (PPh₃) pedig toluolos oldat formájában adagoltam hozzá. A sárga színű csapadék szinte azonnal megjelent a reakcióelegyben. A terméket szintén inert körülmények között választottam el és tároltam.

A PdCl₂(dppf) (14. ábra, e) előállításához az elkészített PdCl₂(MeCN)₂-ből toluolban oldottam fel a kellő mennyiséget argon atmoszférában, majd állandó keverés mellett a sztöchiometrikus mennyiségű dppf benzolos oldatát lassan adagoltam az elegyhez. [48] A barackvirág színű csapadék képződése szinte azonnal észrevehető volt. Szobahőmérsékleten 24 órás keverés után a keletkezett komplexet inert körülmények között szűrtem, szárítottam és tároltam.

2.1.2 *N*-szubsztituált propargil-amin származékok (**5a-5e**) előállítása

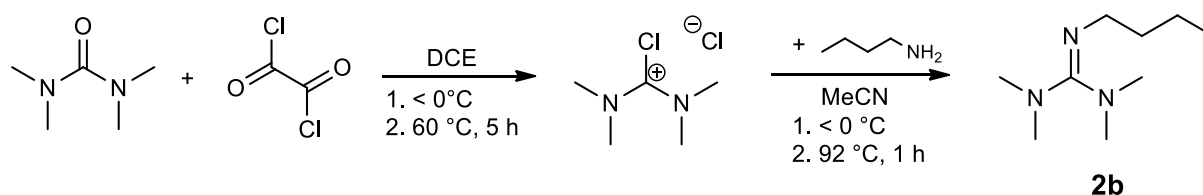
Az **5a-5e** kiindulási vegyületeket a megfelelő primer amin (**3a-3e**) és propargil-bromid (**4**) nukleofil szubsztitúciós reakciójában állítottam elő. Az **5a** és **5b** származékok szintézisét oldószermentes közegben, míg az **5c-5e** vegyületek előállítását dietil-éteres közegben végeztem (21. ábra). A termékelegyet nátrium-hidroxid oldat és éter elegyével extraháltam, hogy a reakció során melléktermékként keletkező hidrogén-bromidot semlegesítsem, valamint a gyengén bázikus jellegű terméket és kiindulási anyagot oldatban tartsam. Extrakció után a terméket oszlopkromatográfiás módszerrel választottam el a kiindulási anyagtól, a tisztaságot GC, a szerkezetet pedig GC-MS és NMR méréssel igazoltam. Amely esetben rendelkezésre állt, az eredmények megegyeztek a szakirodalomban közölt adatokkal. [40]



21. ábra A kiindulási aminok (5a-5e) előállítása

2.1.3 ⁿBu-TMG (2b) előállítása

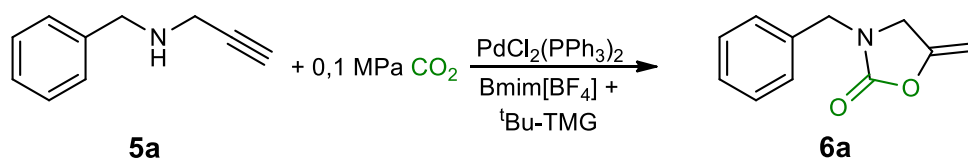
A **2b** bázis előállítását a 22. ábrán látható reakcióegyenlet szerint magam végeztem. Első lépésben az 1,1,3,3-tetrametilkarbamid és oxalil-klorid reakciójában egy sószerű köztitermék keletkezett, a klór-1,1,3,3-tetrametilformamidinium-klorid. Ezt az intermediert reagáltatva feleslegben vett butil-aminnal a kívánt terméket kaptam. A reakció mindkét esetben erősen exoterm, így intenzív hűtést kellett a reagensek elegyítése során alkalmaznom. Fontos volt, hogy a reakcióelegyeket nem egyből a megadott hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztem, hanem azzal egyszerre melegítettem fel. Egyébként bomlástermékek jelenlétét észleltem. A szintézis végén halványsárga elegyet kaptam, melyet vákuumdesztillációval tisztítottam. Ennek köszönhetően a terméket szintelen folyadék formájában izoláltam.



22. ábra A ⁿBu-TMG előállítása

2.2 A karboxilatív ciklizációs reakciók vizsgálata

A karboxilatív gyűrűzárási reakciók paramétereinek optimalizálását az *N*-benzil-propargil-aminnal (**5a**) végeztem (23. ábra).



23. ábra Az *N*-benzil-propargilamin (**5a**) karboxilatív ciklizációs reakciója

A hőmérséklet és reakcióidő meghatározásához bázisként a kereskedelmi forgalomban elérhető 2-*terc*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidint (*t*Bu-TMG) (**2a**), átmenetifém-katalizátorként pedig a PdCl₂(PPh₃)₂ komplexet alkalmaztam.

A gyűrűzárási reakciókat minden esetben légköri nyomáson, CO₂ atmoszférában végeztem, hiszen célom a minél enyhébb körülmények alkalmazása volt. A változtatott paramétereket (hőmérséklet, reakcióidő) az 1. táblázatban foglaltam össze. A bázis és a katalizátor kezdeti mennyiségét szakirodalomból vett adatok alapján állítottam be. [40] A reakcióelegyből kezdetben etil-acetátos extrakcióval választottam el a termékeket, ekkor azonban az extraktumok megfigyelésével azt vettem észre, hogy a homogén oldatból bizonyos idő elteltével cseppek váltak ki, melyek a tárolóedény alján külön folyadékfázist képeztek. Feltételezhetően az extrahálószer emulziót képez a katalizátor-rendszerrel (vagy annak valamely komponensével), ami hosszabb állás után szétválk. Ebből kifolyólag az extrahálószer dietil-éterre cseréltem, amelynél már nem tapasztaltam az említett jelenséget. Az extraktumokból a konverziót GC és GC-MS módszerekkel határoztam meg.

1. táblázat A gyűrűzárási reakciók körülményeinek optimalizálása^[a]

sor	hőmérséklet [°C]	reakcióidő [h]	konverzió [%] ^b
1	25	24	12
2	40	24	68
3	60	24	>99
4	60	6	>99
5	60	3	>99
6	60	1	>99

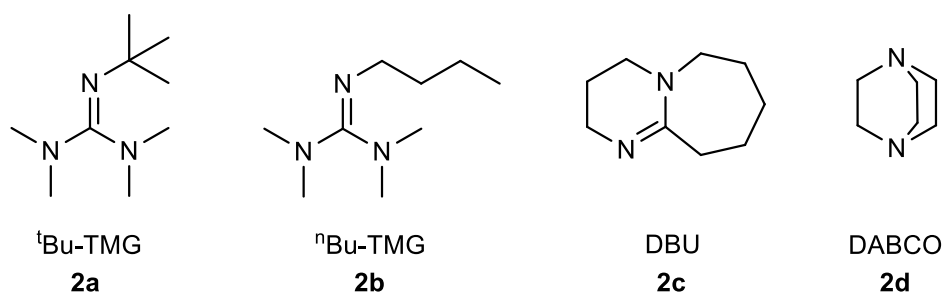
[a]: 1/**5a**/2/**a**/PdCl₂(PPh₃)₂= 6,5/1/1,5/0,05; [b]: gázkromatográfiás mérés alapján

Az *N*-benzil-propargil-amin (**5a**) gyűrűzárási reakcióját kezdetben szobahőmérsékleten vizsgáltam, azonban 24 órás reakcióidő mellett is csak igen csekély mértékű átalakulást sikerült elérnem (1. táblázat 1. sor). Ebből kifolyólag a hőmérsékletet tovább növeltem 40, majd 60 °C-

ra, ekkor csaknem 100%-os átalakulást tapasztaltam. A 60 °C-os hőmérséklet alkalmazása a reakcióidő jelentős csökkentését is lehetővé tette (1. táblázat 4-6. sor), azt tapasztaltam, hogy a reakció már egy óra elteltével is teljesen végbemegy.

2.3 Katalizátor-bázis párok katalitikus aktivitásának és szinergikus hatásának vizsgálata

A hőmérséklet és reakcióidő meghatározása után több átmenetifém-katalizátor és szerves bázis elegy aktivitásbeli különbségét vizsgáltam. A már említett, viszonylag egyszerű ligandummal rendelkező bisz(trifenilfoszfino)-palládium(II)-klorid $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ mellett a valamivel bonyolultabb ligandumot tartalmazó, de a karboxilatív gyűrűzárást kísérő C-C kapcsolásban hatékonyabb katalizátorként ismert bisz-[(difenilfoszfino)ferrocén]-palládium(II)-kloriddal $[PdCl_2(dppf)]$ (14. ábra, e) is végeztem kísérleteket. Ezenkívül a szakirodalom alapján karboxilatív gyűrűzárásra szintén használható, a palládium-komplexeinél jóval olcsóbb ezüst-nitrát alkalmazásával is próbálkoztam. A reakciók során használt szerves bázisok szerkezetét a 24. ábra szemlélteti.



24. ábra Az alkalmazott szerves bázisok szerkezete

A katalitikus aktivitás és a szinergikus hatás vizsgálatához a reakciókat a 2. táblázatban foglalt összetételekkel végeztem el az 1. táblázat 6. sorában szereplő paraméterek mellett.

Megvizsgálva az egyes átmenetifém – bázis párok alkalmazásával kapott eredményeket elmondható, hogy a tBu -TMG és a DBU hasonlóan aktívnak bizonyult mind a palládium-, mind az ezüst-tartalmú katalizátorok jelenlétében (2. táblázat 1-3. és 6-7. sor). Az nBu -TMG csupán kicsit alacsonyabb aktivitást mutatott az előzőekhez képest (2. táblázat 4-5. sor), ellenben a DABCO jelenlétében nagyobb mértékű konverziócsökkenés tapasztalható (2. táblázat 8-9. sor). További komplikációk a DABCO alkalmazása során abban nyilvánultak meg, hogy a bázis szublimált a reakcióelegyből (kis idő elteltével az edény falán kristályok jelentek meg).

2. táblázat Az átmenetifém-katalizátor – szerves bázis elegyek vizsgálata

sor	szerves bázis	átmenetifém-katalizátor	konverzió [%] ^c
1	^t Bu-TMG	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	>99
2	^t Bu-TMG	PdCl ₂ (dppf)	>99
3	^t Bu-TMG	AgNO ₃	97
4	ⁿ Bu-TMG	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	95
5	ⁿ Bu-TMG	AgNO ₃	95
6	DBU	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	>99
7	DBU	AgNO ₃	>99
8	DABCO	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	90
9	DABCO	AgNO ₃	89
10 ^a	^t Bu-TMG	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	>99
11 ^a	^t Bu-TMG	PdCl ₂ (dppf)	>99
12 ^a	^t Bu-TMG	AgNO ₃	59
13 ^b	^t Bu-TMG	-	55
14 ^b	ⁿ Bu-TMG	-	27
15 ^b	DBU	-	50
16 ^b	DABCO	-	0
17 ^b	-	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4
18 ^b	-	AgNO ₃	5

Reakciókörülmények: 6,5 ekv **1** ionfolyadék, 1 ekv **5a** amin 1,5 ekv bázis, 0,05 ekv fémkatalizátor, 60 °C, 1 h; [a]: 0,5 h; [b]: 3 h; [c]: gázkromatográfiás mérés alapján

Az átmenetifém-katalizátorok katalitikus aktivitásbeli különbségét a 2. táblázat 10-12. sorai szemléltetik igen jól, melyben az látható, hogy csökkentett reakcióidő mellett (0,5 óra) a palládium-komplexek továbbra is 100%-os hozammal szolgáltatják a gyűrűzárt terméket, míg az AgNO₃ jelenlétében jóval alacsonyabb konverzió érhető el.

Ezt követően a reakciókat előbb a fémkatalizátor, majd a bázis elhagyásával hajtottam végre. Ahogy az a 2. táblázat 13-18. soraiban is látható, az átmenetifémek távollétében az átalakulás nagymértékben lecsökkent még hosszabb reakcióidő (3 h) alkalmazása esetén is. ^tBu-TMG és DBU jelenléte közel azonos eredményre vezetett (2. táblázat 13. és 15. sor), az ⁿBu-TMG ennél is rosszabb eredményt adott (14. sor), csupán DABCO hozzáadásakor pedig

egyáltalán nem tapasztaltam átalakulást (16. sor). Amikor bázis nélkül, csupán fémkatalizátor jelenlétében hajtottam végre a kísérletet, a kiindulási anyagnak csak csekély mennyisége alakult át terméké. Ebből azt a következtetést tudtam levonni, hogy az *N*-benzil-propargil-amin nem elég erős nukleofil ahhoz, hogy a CO₂-dal spontán módon reakcióba lépjen a szerves bázisok aktiváló hatása nélkül, és a reakciót a neutrális [Bmim][BF₄] ionfolyadék önmagában nem segíti elő. Azonban azt is megállapítottam, hogy az átmenetifémek jelenléte feltétlenül szükséges a reakció jó eredménnyel történő lejátsszódásához. Tehát a fémkatalizátoroknak és a bázisoknak szinergikus hatása van, együttes jelenlétük nélkül a CO₂ beépülés mértéke jelentősen csökken.

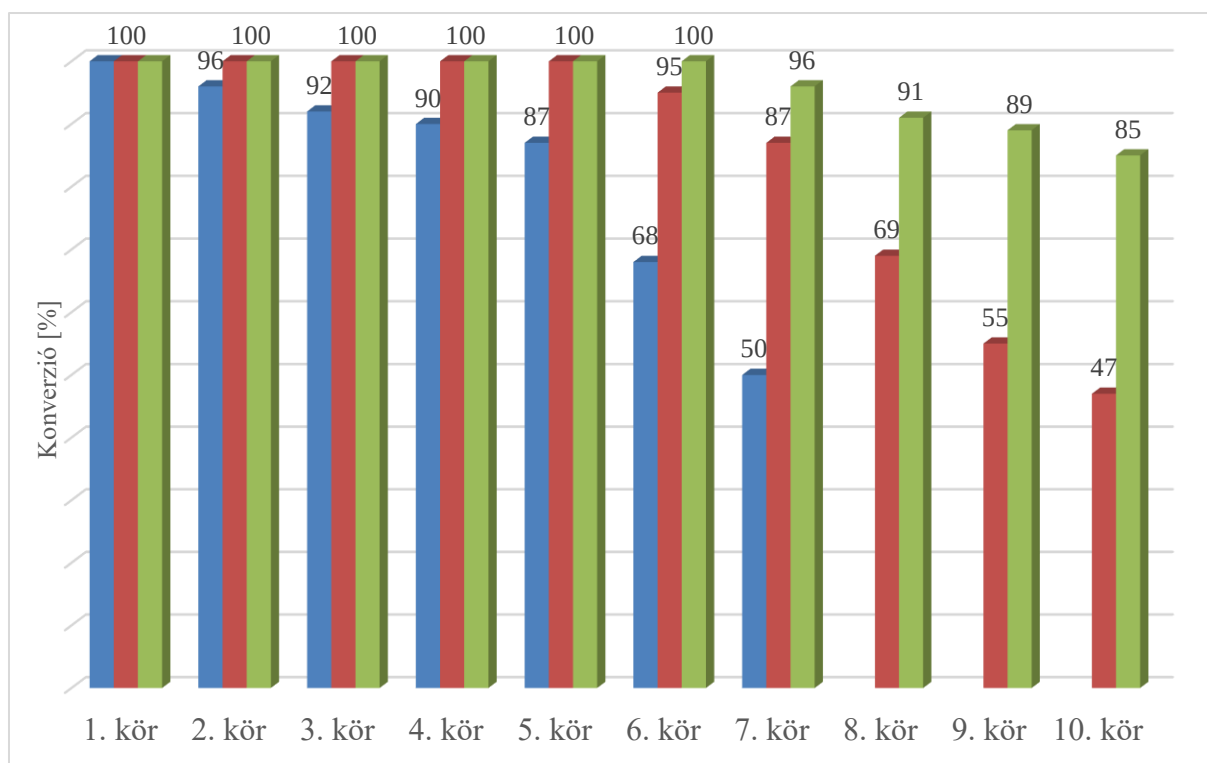
2.4 Az oldószer, bázis és katalizátor visszaforgathatóságának vizsgálata

A munka során feladatom volt annak vizsgálata, hogy az ionfolyadék, a bázis és a fémkatalizátor elegye a termékek extrakciója után alkalmas-e további ciklizációs reakciók kivitelezésére. A kísérleteket a 2. táblázat 1-3. sorában szereplő körülmények mellett hajtottam végre. Az egyes reakciók lejátsszódása után a terméket és az át nem alakult kiindulási anyagot extrakcióval választottam el az ionfolyadéktól, majd ezt követően a visszamaradt elegyet vákuumban szárítottam 15-20 percen át, az extrahálószer maradványok eltávolítása céljából. Ezután az **5a** amint hozzáadtam az ionfolyadék/bázis/fémkatalizátor elegyhez, és megismétltem a kísérletet. Az extraktumokból GC technikával határoztam meg az egyes ciklusok során elért konverziókat, melyeket a 25. és 26. ábrán tüntettem fel.

3. táblázat A visszaforgathatósági vizsgálatok körülményei

színkód a 25. és 26. ábrához	fémkatalizátor	extrakció
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	etil-acetát; argon
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	etil-acetát; CO ₂
	PdCl ₂ (dppf)	etil-acetát; CO ₂
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dietil-éter; CO ₂
	AgNO ₃	dietil-éter; CO ₂

Reakciókörülmények: 6,5 ekv [Bmim][BF₄] (**1**); 1 ekv **5a** amin; 1,5 ekv ^tBu-TMG (**2a**); 0,05 ekv fémkatalizátor; 60 °C; 1 h



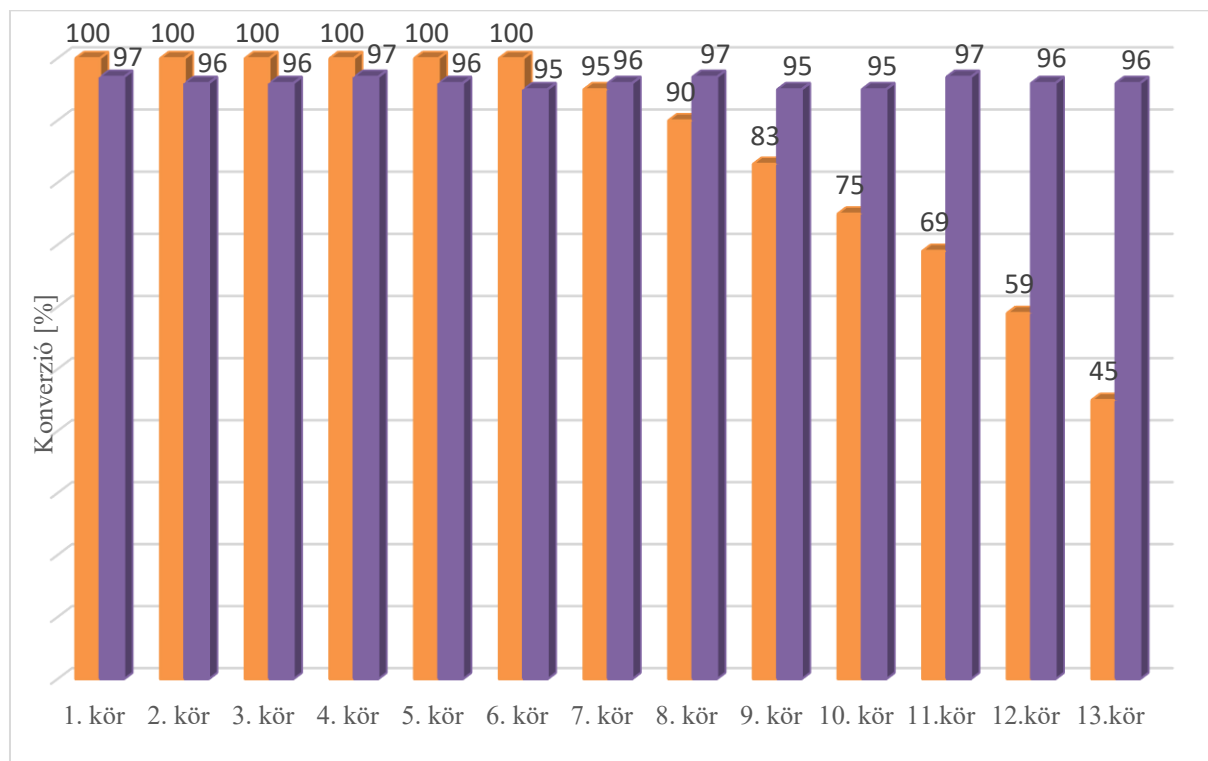
25. ábra Az ionfolyadék, bázis és katalizátor újrafelhasználhatóságának vizsgálata (etil-acetátos extrakció)

Az első vizsgálat során (kék oszlop) az extrakciót argon atmoszférában végeztem. Az ábrán látható, hogy habár az ionfolyadék + bázis + palládium-katalizátor elegy négyszeri visszaforgatás után is közel azonos aktivitással működött, már a második ciklusban tapasztalható volt a konverzió csökkenése. Ezt követően a 6. ciklustól nagyobb mértékű aktivitáscsökkenést tapasztaltam. Ennek lehetséges oka az, hogy az inert körülmények miatt a 20. ábrán szereplő reverzibilis reakció a visszaalakulás irányába tolódott el, így a bázis részben kioldódott az elegyből. A kioldódás kismértékű volt, de az érzékenyebb GC-MS vizsgálattal a bázis jelenléte kimutatható volt az extraktumban.

Ennek elkerülésére a továbbiakban szén-dioxid atmoszféra alatt végeztem el az extrakciókat is, biztosítva az ikerionos karboxilát-só jelenlétét. Ilyen körülmények mellett (piros oszlop) magasabb konverziót és többszöri visszaforgathatóságot sikerült elérnem, azonban ezt követően ismét a konverziók gyors csökkenését tapasztaltam.

A PdCl₂(dppf) katalizátor aktivitásban és regenerálhatóságban is jobb eredményeket mutatott a PdCl₂(PPh₃)₂-vel szemben. Használatával (zöld oszlop) a karboxilatív gyűrűzárási reakció még a 10. kör során is jó átalakulás mellett biztosította a várt terméket. Ekkor azonban már jól megfigyelhető volt az ionfolyadék/bázis/katalizátor elegy fogyása, ami az elegy vagy komponenseinek kioldódására utalt (ld. 2.2. fejezet). Ebből következően megismételtem a

katalitikus rendszer újrafelhasználhatóságának vizsgálatát dietil-éter mint extrahálószer alkalmazása mellett a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor esetén, illetve az AgNO_3 jelenlétében is elvégeztem a kísérleteket. A vizsgálat eredményeit a 26. ábra tartalmazza.



26. ábra Az ionfolyadék, bázis és katalizátor újrafelhasználhatóságának vizsgálata (dietil-éteres extrakció)

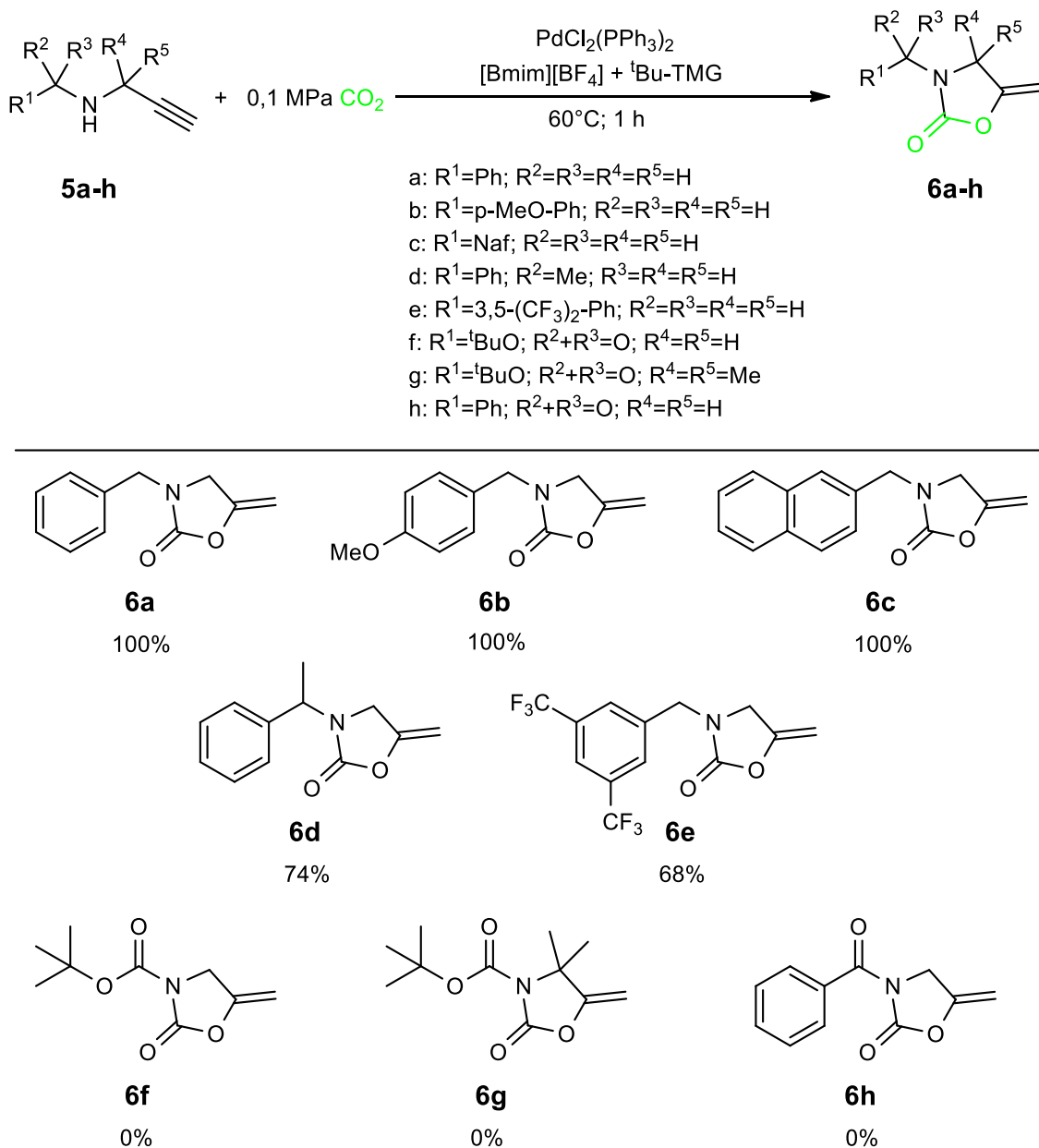
A palládium-katalizátor esetén (narancssárga oszlop) többszöri visszaforgatásra nyílt lehetőség a korábbi körülményekhez viszonyítva. Ekkor még a 9. ciklus során is igen jó átalakulást sikerült elérnem, valamint a katalitikus rendszer fogyását sem tapasztaltam, azonban a rendszer aktivitása a 10. ciklustól ismét gyors csökkenésnek indult.

Összehasonlítva az eddigi eredményekkel az ezüst-nitrát tartalmú katalitikus rendszer bizonyult a legalkalmasabbnak a visszaforgatás szempontjából (lila oszlop). Habár a konverzió egyik esetben sem 100% az adott paraméterek mellett, az eredmények azt mutatják, hogy a rendszer aktivitása nem csökken a karboxilatív ciklizációs reakciók sorozatos elvégzése során. A jövőben tervezem a $[\text{Bmim}][\text{BF}_4]/^n\text{Bu-TMG}/\text{AgNO}_3$ és $[\text{Bmim}][\text{BF}_4]/\text{DBU}/\text{AgNO}_3$ elegyek visszaforgatásának vizsgálatát.

2.5 Különböző 2-oxazolidinon származékok előállítása

Kutatómunkám során céлом volt annak vizsgálata, hogy a különböző elektronikus tulajdonságú funkciós csoportokat hordozó amin-származékok reakciókészsége hogyan

változik a korábban meghatározott reakciókörülmények mellett. Az elvégzett reakciókat, valamint a reagensek és termékek szerkezetét a 27. ábra szemlélteti.



27. ábra 2-Oxazolidinon származékok előállítása

Az eredmények jól tükrözik, hogy a kiindulási anyag nitrogénatomja nukleofil partnerként vesz részt a gyűrűzárási reakciókban, vagyis az elektronszívó csoportok csökkentik a reakciókészséget. Olyannyira, hogy a karbamát- (**5f-g**), és az amid-típusú (**5h**) reagensek szinte egyáltalán nem vettek részt a reakcióban, illetve a trifluorometil-csoportokat tartalmazó származék (**6e**) is jóval alacsonyabb hozammal keletkezett.

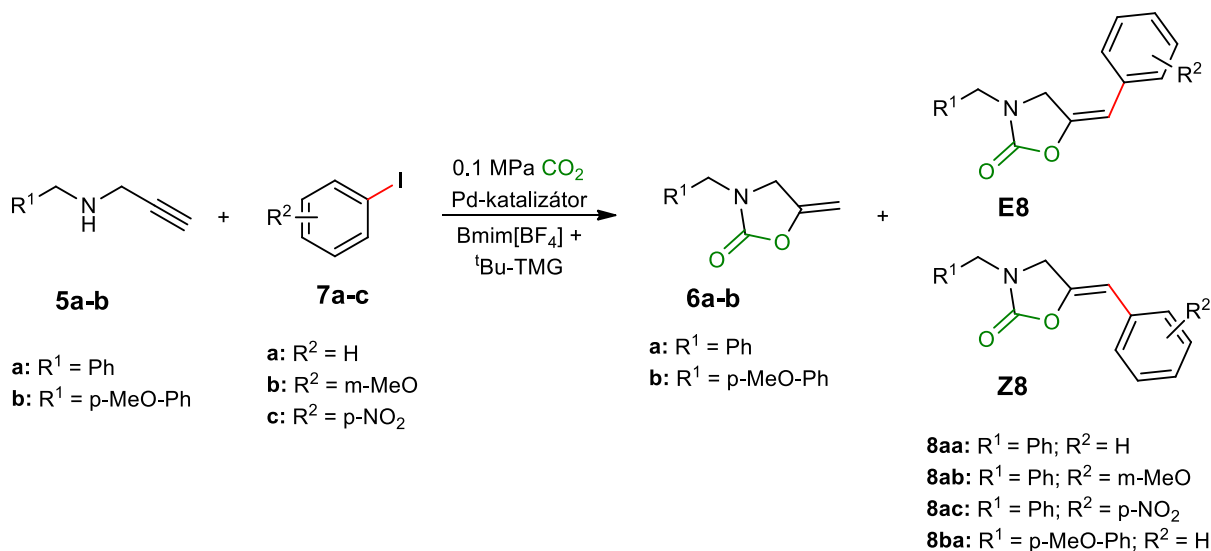
Az **5d** amin esetében az α -helyzetben lévő metilcsoport elektronküldő tulajdonsága elméletileg növeli a reagens nukleofil jellegét, mégis kisebb mértékű átalakulást tapasztaltam.

Ennek feltehetőleg szterikus oka lehet, de ennek feltárására a későbbi mérések során keríték sort.

A termékeket oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottam, az izolált termékek szerkezetét pedig NMR-spektroszkópai mérésekkel igazoltam.

2.6 A karboxilatív ciklizációs - C-C kapcsolási reakciók vizsgálata

Munkám következő lépéseként a gyűrűzárással egyidőben C-C keresztkapcsolást is megkíséreltem végrehajtani (28. ábra). A reakciót [Bmim][BF₄] oldószerben, ^tBu-TMG bázis és PdCl₂(PPh₃)₂ katalizátor jelenlétében kiviteleztem. (A C-C kapcsolat miatt az AgNO₃ katalizátor alkalmazása itt nem jöhet szóba.) A reakcióelegy vizsgálatakor termékelegy képződését tapasztaltam, a **6** vegyület CO₂ beépüléssel és gyűrűzárással, az **E8** és **Z8** származékok ezzel párhuzamosan lejátszódó C-C kapcsolással képződnek.



28. ábra A karboxilatív ciklizáció és C-C kapcsolás reakcióegyenlete

A reakciókat a gyűrűzárási reakcióknál optimálisként meghatározott paraméterek alkalmazásával végeztem (4. táblázat). A bázis, a jódaromás vegyület és a katalizátor kezdeti mennyiségét szakirodalomból vett adatok alapján állítottam be. [40] A reakcióelegyből dietil-éteres extrakcióval választottam el a termékeket, a konverziót és a szelektivitást pedig GC és GC-MS módszerekkel határoztam meg.

A szintézist elvégezve jódbenzol (**7a**) jelenlétében az adott paraméterek mellett (4. táblázat, 1. sor), az egyszerű gyűrűzárási reakcióhoz hasonlóan itt is teljes konverziót sikerült elérnem, főtermékként az **E8aa** kapcsolt termék keletkezett.

4. táblázat A gyűrűzárási és C-C kapcsolási reakció különböző paraméterek mellett^[a]

sor	amin (5)	jódaromás (7)	katalizátor	konverzió [%] ^b	szelektivitás [%] ^b		
					6	Z8	E8
1	5a	1,5 ekv 7a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	>99	30	10	60
2	5a	1,5 ekv 7a	PdCl ₂ (dppf)	>99	26	3	71
3	5a	1,5 ekv 7b	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	>99	28	12	60
4	5a	1,5 ekv 7c	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	63	37	-	-
5	5b	1,5 ekv 7a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	>99	30	6	64

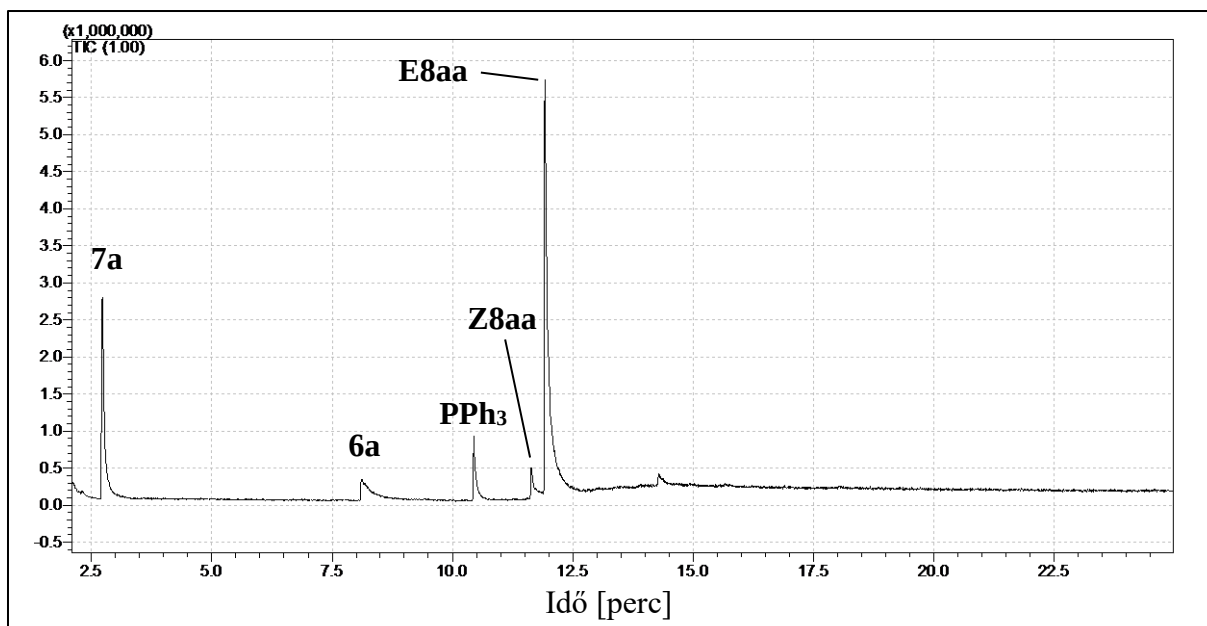
[a]: 6,5 ekv [Bmim][BF₄], 1 ekv 5 amin, 1,5 ekv 2a bázis, 0,05 ekv Pd-katalizátor, 60 °C, 1 h; [b]: gázkromatográfiás mérés alapján

Pozitív változásokat tapasztaltam a PdCl₂(dppf) katalizátor alkalmazása esetén. Azon kívül, hogy a kapcsolt termékek aránya kismértékben növekedett, a két izomer mennyisége között is nagyobb különbség adódott (4. táblázat 2. sor).

A továbbiakban a reagensek elektronikus tulajdonságának hatását is vizsgáltam, egyrészt a jódbenzolt (7a) helyettesítettem egy elektronküldő- (7b) és egy elektronszívó csoporttal rendelkező származékkal (7c), másrészt az *N*-(4-metoxibenzil)-propargil-aminnal (5b) is elvégeztem a reakciót. Az elektronküldő csoport beépítése mindkét esetben a korábbihoz hasonló szelektivitáshoz vezetett. Az *N*-benzil-propargil-amin (5a) és 3-jód-anizol (7b) valamint az 5b amin és jódbenzol (7a) reagens-párok alkalmazásakor a kiindulási anyag teljes mennyisége átalakult, a főtermék az E8ab és E8ba volt (4. táblázat 3. és 5. sor). Ezzel ellentétben a 4-jód-nitrobenzol (7c) reakciója során nem kaptam a kapcsolt termékekre utaló jeleket a kromatogramon, és kis mennyiségű 6 termék mellett számos melléktermék keletkezését tapasztaltam (4. táblázat 4. sor). Ez a reagens feltehetően nem alkalmas a C≡C kötés arilezésére az alkalmazott rendszerben, ezért a későbbiekben más elektronszívó csoporttal tervezem vizsgálni a hatást, valamint további jódaromás- és propargil-amin származékok felhasználásával különböző C-C kapcsolt oxazolidinonok előállításával is megpróbálkozom.

2.7 A karboxilatív ciklizációs - C-C kapcsolási reakciók fő termékének azonosítása

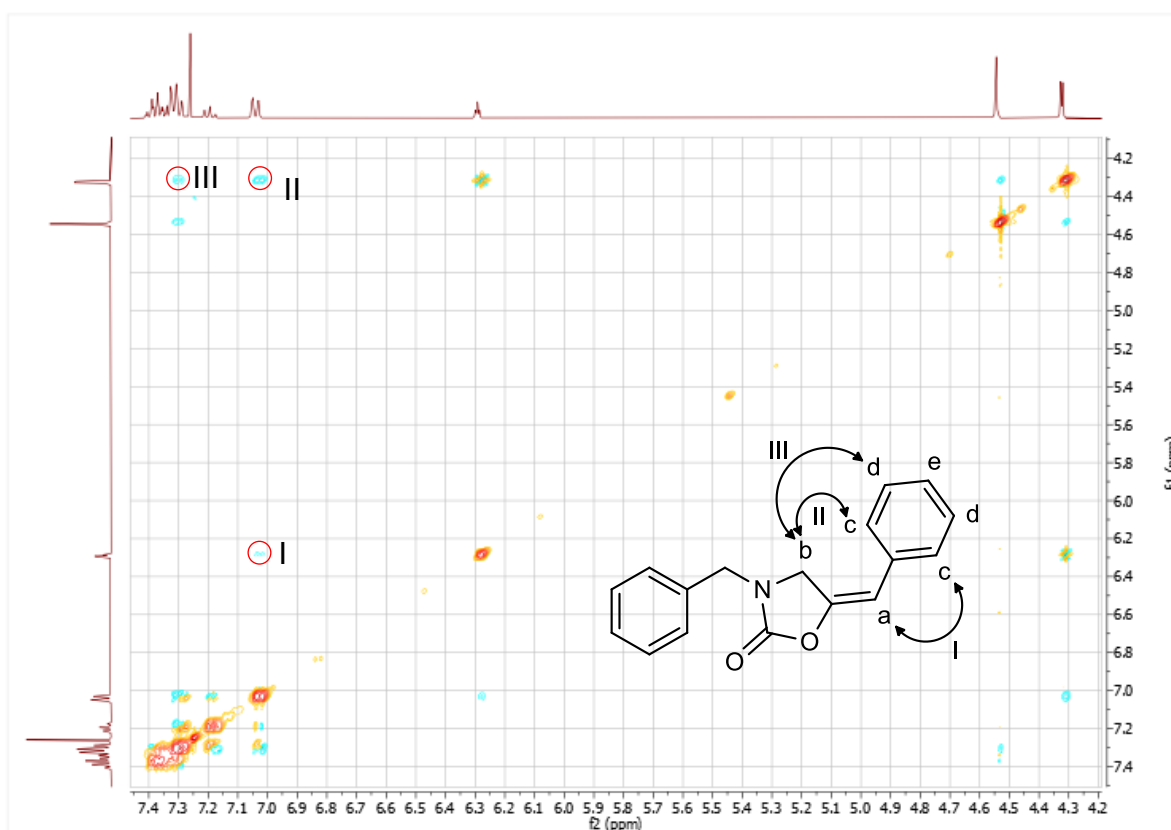
A GC-MS vizsgálatok során a kromatogramokon (29. ábra) két azonos (a kapcsolt termékeknek megfelelő) molekulatömegű, de eltérő retenciós idővel rendelkező jelet kaptam, amelyek a két izomer (E8 és Z8) keletkezését jelentik.



29. ábra A jódbenzol (**7a**) és *N*-benzil-propargil-amin (**5a**) gyűrűzárási és kapcsolási reakciójában keletkező elegyről készített kromatogram

Egy **5a** és **7a** reagensek jelenlétében elvégzett reakció termékelegyét oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottam. A **Z8aa** és **E8aa** termékek teljes elválasztása nem sikerült. A fő termék szerkezetét 3% másik izomert tartalmazó elegyből határoztam meg NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) mérés segítségével. A fő izomer a spektrumelemzés és a kiindulópontként szolgáló munka [40] alapján is az **E8aa**.

A NOESY spektrum (30. ábra) elemzése során az arilidén-proton (**a**) és az oxazolidinon gyűrű protonjainak (**b**) a telítetlen kötéshez kapcsolódó fenilcsoport protonjaival (**c-d**) való térbeli csatolásait vizsgáltam. Az aromás tartományokba eső jeleket megfigyelve szembetűnő, hogy az egyik benzolgyűrű protonjai három jól elkülönülő tartományban adnak jelet (az integrálok aránya 2:2:1). Ezek közül az **a** protonnal való térbeli csatolásra utaló jel csak a legalacsonyabb eltolódású (7,04 ppm) 2 protonnak megfelelő integrálú csúcsok között található, melyek feltételezhetően a **c** jelű protonok. Az oxazolidinon-protonok (**b**) emellett térbeli csatolást mutatnak a 7,3 ppm-nél mutatkozó csúcsokkal is, melyeket a **d** jelű protonokként azonosítottam. Megfelelő szögben elfordulva a gyűrű ezen H-atomjai elég közel kerülnek a **b** protonokhoz, hogy közöttük nOe-effektus lépjen fel. Ezek a megfigyelések az (*E*)-izomer szerkezetére adnak magyarázatot, (*Z*)-izomer feltételezésével a **b-c** és **b-d** közötti térbeli csatolások nem lennének láthatók.

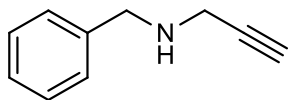


30. ábra A jódbenzol (**7a**) és *N*-benzil-propargil-amin (**5a**) gyűrűzárási és kapcsolási reakciójában keletkező termékről készített NOESY spektrum

Eddigi eredményeim alapján elmondható, hogy a kapcsolási reakcióval kombinált karboxilatív gyűrűzárás során az ionfolyadék/szerves bázis elegy elősegíti a szén-dioxid vegyületbe történő beépítését. A **8** termékek keletkezésének kedvező, ha a kiindulási vegyületek elektronküldő csoportot tartalmaznak. A katalitikus rendszer szempontjából a $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ hatékonyabbnak bizonyult, a kapcsolt termékek nagyobb mennyiségben keletkeztek. További célom, hogy kihasználva az ionfolyadék oldószer nyújtotta előnyöket, megvizsgáljam az ionfolyadék/bázis/Pd-katalizátor visszaforgatásának lehetőségét, illetve a reakciót további származékok szintézisére is kiterjesszem.

3 Metodikai rész

***N*-Benzil-propargil-amin (5a) előállítása:**



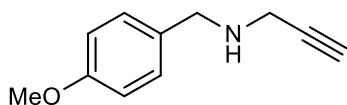
Egy szeptumos feltétellel ellátott Schlenk edényben a levegőt argon atmoszférára cseréltem és bemértem 200 μ l (1,85 mmol) propargilbromidot (**4**). Az edényt 0 °C alatti fürdőbe helyeztem és elindítottam a keverést. A szeptumon keresztül hozzáadtam 900 μ l (8,3 mmol) benzil-amint (**3a**) cseppenként, ügyelve rá, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 0 °C fölé. Ezt követően néhány percig kevertem a fürdőben az elegyet, majd 17-24 órán át a keverést szobahőmérsékleten folytattam. Az idő lejártá után az elegyet extraháltam 10 cm³ 1M-os NaOH oldattal és 10 cm³ éterrel, majd a vizes fázist további 2x10 cm³ éterrel. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-al szárítottam, ezután vízsugárszivattyúval szűrtem, majd szárazra pároltam. Az így kapott elegyet oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagél állófázison, eluensként pedig *n*-hexán:etil-acetát = 1:1 elegyet használtam. A termék hozama 90% volt az előállítások során.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,28 (m, 4H, aromás protonok); 7,18 (m, 1H, aromás proton); 3,8 (s, 2H, Ph-CH₂); 3,34 (d, 2H, HC≡C-CH₂); 2,18 (t, 1H, HC≡C); 1,7 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 139,42; 128,5 (2C); 128,48 (2C); 127,23; 82,11; 71,66; 52,29; 37,35

MS m/z (rel. int. %): 144 (100) [**M**⁺]; 118 (14); 116 (10); 115 (21); 104 (29); 92 (46); 91 (92); 79 (10); 78 (11); 77 (20); 68 (53); 65 (31); 54 (72); 51 (18); 41 (24); 39 (43).

***N*-(4-metoxibenzil)-propargil-amin (5b) előállítása:**



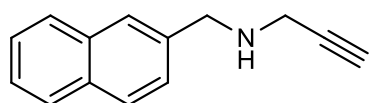
Egy szeptumos feltétellel ellátott Schlenk edényben a levegőt argon atmoszférára cseréltem és bemértem 160 μ l (1,5 mmol) propargilbromidot (**4**). Az edényt 0 °C alatti fürdőbe helyeztem és elindítottam a keverést. A szeptumon keresztül hozzáadtam 780 μ l (9 mmol) *p*-metoxibenzil-amint (**3b**) cseppenként, ügyelve rá, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 0 °C fölé. Ezt követően néhány percig kevertem a fürdőben az elegyet, majd 17-24 órán át a keverést szobahőmérsékleten folytattam. Az idő lejártá után az elegyet extraháltam 10 cm³ 1M-os NaOH oldattal és 10 cm³ éterrel, majd a vizes fázist további 2x10 cm³ éterrel. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-al szárítottam, ezután vízsugárszivattyúval szűrtem, majd szárazra pároltam. Az így kapott elegyet oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagél állófázison, eluensként pedig *n*-hexán:etil-acetát = 1:1 elegyet használtam. A termék hozama 85% volt az előállítások során.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,26 (m, 2H, aromás protonok); 6,86 (m, 2H, aromás protonok); 3,82 (s, 2H, Ph-CH₂); 3,79 (s, 3H, O-CH₃); 3,41 (d, 2H, HC≡C-CH₂); 2,25 (t, 1H, HC≡C); 1,51 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 158,9; 131,62; 129,72 (2C); 113,93 (2C); 82,26; 71,59; 55,36; 51,75; 37,28.

MS m/z (rel. int. %): 174 (44) [M⁺]; 146 (37); 144 (11); 135 (12); 134 (24); 122 (25); 121 (100); 91 (17); 78 (23); 77 (27); 68 (13); 65 (12); 52 (10); 51 (11); 41 (13); 39 (39).

***N*-(Naftilmetil)-propargil-amin (5c) előállítása:**



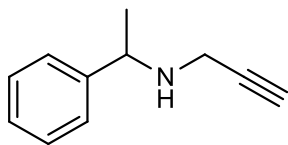
Egy szeptumos feltétellel ellátott Schlenk edényben a levegőt argon atmoszférára cseréltem és bemértem 110 µl (1 mmol) propargil-bromidot (4) és 1 cm³ étert. Az edényt 0 °C alatti fürdőbe helyeztem és elindítottam a keverést. A szeptumon keresztül hozzáadtam 720 µl (5 mmol) (naftilmetil)-amint (3c) cseppenként, ügyelve rá, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 0 °C fölé. Ezt követően néhány percig kevertem a fürdőben az elegyet, majd 17-24 órán át a keverést szobahőmérsékleten folytattam. Az idő lejártá után az elegyet extraháltam 10 cm³ 1M-os NaOH oldattal és 10 cm³ éterrel, majd a vizes fázist további 2x10 cm³ éterrel. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-al szárítottam, ezután vízsugárszivattyúval szűrtem, majd szárazra pároltam. Az így kapott elegyet oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagél állófázison, eluensként pedig *n*-hexán:etil-acetát = 1:1 elegyet használtam. A termék hozama 83% volt az előállítás során.

¹H-NMR ((CD₃)₂CO) δ: 8,28 (m, 1H, aromás proton); 7,90 (dd, 1H, J = 7,26 Hz, 2,17 Hz, aromás proton); 7,82 (d, 1H, aromás proton); 7,49 (m, 4H, aromás protonok); 4,31 (s, 2H, Ph-CH₂); 3,46 (d, 2H, HC≡C-CH₂); 2,82 (s, 1H, NH); 2,73 (t, 1H, HC≡C).

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO) δ: 136,74; 134,96; 133,15; 129,33; 128,56; 127,20; 126,66; 126,49; 126,25; 125,33; 83,42; 72,85; 50,60; 38,14.

MS m/z (rel. int. %): 195 (46) [M⁺]; 194 (79); 168 (20); 167 (13); 166 (17); 165 (25); 155 (10); 154 (44); 152 (11); 143 (13); 142 (100); 141 (100); 139 (28); 129 (36); 128 (53); 127 (49); 126 (17); 115 (94); 89 (11); 77 (13); 68 (30); 67 (10); 66 (12); 63 (15); 54 (43); 51 (11); 41 (20); 39 (50).

***N*-(α -Metil-benzil)-propargil-amin (5d) előállítása:**

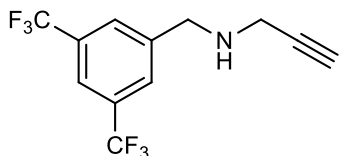


Egy szeptumos feltétellel ellátott Schlenk edényben a levegőt argon atmoszférára cseréltem és bemértem 110 μ l (1 mmol) propargil-bromidot (**4**) és 1 cm³ étert. Az edényt 0 °C alatti fürdőbe helyeztem és elindítottam a keverést. A szeptumon keresztül hozzáadtam 635 μ l (5 mmol) (α -metilbenzil)-amint (**3d**) cseppenként, ügyelve rá, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 0 °C fölé. Ezt követően néhány percig kevertem a fürdőben az elegyet, majd 17-24 órán át a keverést szobahőmérsékleten folytattam. Az idő lejártá után az elegyet extraháltam 10 cm³ 1M-os NaOH oldattal és 10 cm³ éterrel, majd a vizes fázist további 2x10 cm³ éterrel. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-al szárítottam, ezután vízsugárszivattyúval szűrtem, majd szárazra pároltam. Az így kapott elegyet oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagél állófázison, eluensként pedig *n*-hexán:etil-acetát = 1:1 elegyet használtam. A termék hozama 78% volt az előállítások során.

¹H-NMR ((CD₃)₂CO) δ : 7,29 (m, 5H, aromás protonok); 4,01 (q, 1H, Ph-CH(CH₃)-N); 3,77 (d, 2H, HC≡C-CH₂); 2,65 (t, 1H, HC≡C); 2,23 (s, 1H, NH); 1,30 (d, 3H, Ph-CH(CH₃)-N).

MS *m/z* (rel. int. %): 158 (2) [**M**⁺]; 145 (19); 144 (100); 143 (10); 115 (26); 105 (24); 104 (24); 103 (12); 91 (17); 82 (19); 79 (16); 78 (13); 77 (39); 51 (22); 42 (20); 39 (39).

***N*-(3,5-bisz(trifluometil)-benzil)-propargil-amin (5e) előállítása:**



Egy szeptumos feltétellel ellátott Schlenk edényben a levegőt argon atmoszférára cseréltem és bemértem 55 μ l (0,5 mmol) propargil-bromidot (**4**) és 0,25 cm³ étert. Az edényt 0 °C alatti fürdőbe helyeztem és elindítottam a keverést. A szeptumon keresztül hozzáadtam 243 mg (1 mmol) 3,5-bisz(trifluorometil)benzil-aminból (**3e**) és 0,25 cm³ éterből készített oldatot cseppenként, ügyelve rá, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 0 °C fölé. Ezt követően néhány percig kevertem a fürdőben az elegyet, majd 17-24 órán át a keverést szobahőmérsékleten folytattam. Az idő lejártá után az elegyet extraháltam 10 cm³ 1M-os NaOH oldattal és 10 cm³ éterrel, majd a vizes fázist további 2x10 cm³ éterrel. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-al szárítottam, ezután vízsugárszivattyúval szűrtem, majd szárazra pároltam. Az így kapott elegyet oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagél állófázison, eluensként pedig *n*-hexán:etil-acetát = 1:1 elegyet használtam. A termék hozama 81% volt az előállítás során.

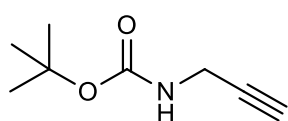
¹H-NMR ((CD₃)₂CO) δ : 8,04 (s, 2H, aromás protonok); 7,90 (s, 1H, aromás proton); 4,08 (s, 2H, Ph-CH₂); 3,44 (d, 2H, HC≡C-CH₂); 2,82 (s, 1H, NH); 2,68 (t, 1H, HC≡C).

MS m/z (rel. int. %): 281 (9) [M^+]; 280 (26); 240 (11); 227 (24); 212 (13); 209 (22); 187 (12); 177 (13); 138 (12); 75 (13); 69 (35); 68 (84); 54 (33); 52 (21); 41 (39); 40 (22); 39 (100); 38 (19).

Az 5f-g aminok karakterizálása:

A felsorolt vegyületek szintézisét kutatócsoportunk tagjai végezték, azonban a szerkezetmeghatározási méréseket ezeken magam is elvégeztem.

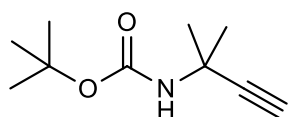
- *N*-(*tert*-butoxikarbonil)-propargil-amin (**5f**)



1H -NMR ((CD_3) $_2CO$) δ : 6,33 (s, 1H, NH); 3,85 (dd, 2H, $J = 5,76$ Hz, 2,29 Hz, $HC\equiv C-CH_2$); 2,62 (t, 1H, $HC\equiv C$); 1,41 (s, 9H, tBu)

MS m/z (rel. int. %): 99 (20) [$M^+ - i\text{-butén}$]; 59 (53); 57 (100); 56 (13); 43 (26); 41 (61); 39 (41).

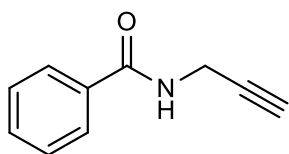
- *N*-(*tert*-butoxikarbonil)-1,1-dimetilpropargil-amin (**5g**)



1H -NMR ((CD_3) $_2CO$) δ : 6,03 (s, 1H, NH); 2,84 (s, 1H, $HC\equiv C$); 1,54 (s, 6H, $HC\equiv C-C(CH_3)_2$); 1,40 (s, 9H, tBu)

MS m/z (rel. int. %): 127 (22) [$M^+ - i\text{-butén}$]; 112 (17); 68 (31); 67 (19); 59 (24); 57 (100); 52 (11); 43 (12); 42 (12); 41 (59); 39 (22).

- *N*-Propargil-benzamid (**5h**)



1H -NMR ((CD_3) $_2CO$) δ : 8,09 (s, 1H, NH); 7,93 (m, 2H, aromás protonok); 7,54 (m, 1H, aromás proton); 7,48 (m, 2H, aromás protonok); 4,2 (dd, 2H, $J = 5,59$ Hz, 2,56 Hz, $HC\equiv C-CH_2$); 2,67 (t, 1H, $HC\equiv C$).

MS m/z (rel. int. %): 159 (8) [M^+]; 158 (13); 130 (35); 105 (63); 77 (100); 52 (18); 51 (58); 50 (24); 39 (23); 38 (10).

A $PdCl_2(MeCN)_2$ előállítása:

Egy gömblombikba bemértem 1,7733 g (10 mmol) $PdCl_2$ -ot, majd az atmoszférát argonra váltottam. Hozzáadtam 30 ml acetonitrilt szeptumon keresztül, majd az elegyet refluxáltam néhány órán keresztül. A narancssárga színű csapadékot inert körülmények között szűrtem vízsugárszivattyúval, kevés acetonitrillel mostam, a száraz terméket argon gáz alatt tároltam. A hozam 93 %.

A PdCl₂(dppf) előállítása:

Gömblobikban feloldottam 130 mg (0,5 mmol) PdCl₂(MeCN)₂-t 5 ml toluolban, ehhez szeptumon keresztül hozzáadtam 277 mg (0,5 mmol) bisz(difenilfoszfino)ferrocén 5 ml toluolos oldatát. A munka során végig inert körülmények között dolgoztam. 24 órás szobahőmérsékletű keverés után a barackvirág színű terméket inert körülmények között szűrtem vízsugárszivattyúval, kevés toluollal mostam, a száraz terméket argon gáz alatt tároltam. A hozam 87 %.

A PdCl₂(PPh₃)₂ előállítása:

Gömblobikban feloldottam 518,8 mg (2 mmol) PdCl₂(MeCN)₂-t 15 ml acetonitrilben, ehhez szeptumon keresztül hozzáadtam 1049 mg (4 mmol) trifenil-foszfín 6 ml acetonitriles oldatát. A munka során végig inert körülmények között dolgoztam. 24 órás szobahőmérsékletű keverés után a sárga színű terméket inert körülmények között szűrtem vízsugárszivattyúval, kevés diklórmétánnal mostam, a száraz terméket argon gáz alatt tároltam. A hozam 78 %.

Az ⁿBu-TMG (2b) előállítása:

Egy futballbelsővel, szeptumos feltétellel és hőmérővel ellátott háromnyakú gömblobikba az atmoszférát argonra cseréltem, bemértem 50 mmol (6 ml) 1,1,3,3-tetrametilkarbamidot, majd feloldottam 50 ml vízmentes 1,2-diklóretánban. Ezután jeges hűtés mellett adagolótölcsér segítségével cseppenként hozzáadtam 112,5 mmol (9,5 ml) oxalil-kloridot úgy, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne menjen 0 °C fölé. Az oxalil-klorid hozzáadása után argon áramban az adagolótölcsért golyós hűtőre cseréltem, a reakcióelegyet fokozatosan felmelegítettem 60 °C-ra, majd ezen a hőmérsékleten 5 órán keresztül visszacsepegés mellett forraltam. A reakcióidő lejártá után a kapott sárga elegyet vákuumban bepároltam, majd a szilárd anyagot lehűtöttem 25°C-ra. Következő lépésként ezt az ionos köztterméket feloldottam 35 ml vízmentes acetonitrilben. Az így kapott elegyet jeges-vizes fürdőbe helyeztem, majd miután 0 °C alá hűlt keverés közben hozzácsepegtettem 150 mmol (14,8 ml) *n*-butil-amin 12 ml-es acetonitriles oldatát (ügyelve rá, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjen 0 °C fölé). Az oldatot szobahőmérsékletűre melegítettem vissza, majd 1 órán át 92 °C-on refluxált (szintén fokozatosan melegítve fel). Egy óra elteltével az oldószert eltávolítottam. A nyers reakcióelegyhez 12,5 ml dietil-étert adtam, majd választótölcsérbe öntöttem és ezt követően adtam hozzá 30 ml 30%-os nátrium-hidroxid oldatot, majd extraháltam. A vizes fázist további 2x12,5 ml dietil-éterrel mostam. Az egyesített

szerves fázisban található víznyomok eltávolítása céljából az elegyhez előzetesen kiszárított nátrium-szulfátot adtam, szárítottam, szűrtem, végül az oldószert desztillációval eltávolítottam. A termékeket (**2b**) vákuumdesztillációval tisztítottam, a tisztaságot GC-, a szerkezetét pedig NMR mérésekkel igazoltam.

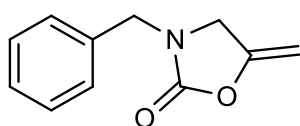
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,04 (t, 2H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 2,68 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 2,60 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 1,44 (kvintett, 2H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1,27 (sextett, 2H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 0,84 (t, 3H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 160,24; 49,24; 39,68 (2H); 38,86 (2H); 34,93; 20,62; 14,06.

Az 5-metilénnoxazolidin-2-on származékok [**6a-h**] előállítása:

Egy szeptummal ellátott Schlenk-edénybe bemértem 14 mg (0,02 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ katalizátort és 500 µl [Bmim][BF₄] ionfolyadékot, majd a levegőt CO₂ atmoszférára cseréltem és hozzáadtam 122 µl (0,6 mmol) ^tBu-TMG (**2a**) bázist. Az így kapott elegyet pár percet kevertem a CO₂ gáz alatt, majd hozzáadtam 0,4 mmol **5a-h** amint (a szilárd reagenseket a szeptum levétele után CO₂ ellenáramban). A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten kevertem egy óra hosszáig. Ezt követően 3x1 ml dietil-éterrel extraháltam az elegyet CO₂ gáz alatt. A termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam szilikagél állófázison, eluensként hexán:etil-acetát = 1:1 elegyet használtam. A tisztaságot GC és GC-MS mérésekkel, a szerkezeteket pedig NMR-spektroszkópai mérésekkel vizsgáltam.

- *N*-Benzil-5-metilénnoxazolidin-2-on (**6a**)

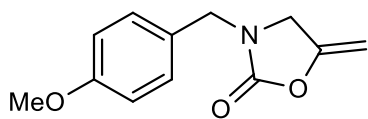


¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,29 (m, 3H, aromás protonok); 7,21 (m, 2H, aromás protonok); 4,67 (dt, 1H, J = 2,66 Hz, 3,1 Hz, =CH₂); 4,4 (s, 2H, Ph-CH₂); 4,18 (dt, 1H, J = 2,25 Hz, 3,1 Hz, =CH₂); 3,96 (m, 2H, N-CH₂-C).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 155,67; 149,03; 135,04; 129 (2C); 128,27; 128,2 (2C); 86,76; 47,86; 47,26.

MS m/z (rel. int. %): 189 (7) [**M**⁺]; 92 (14); 91 (100); 65 (22); 51 (6); 39 (12).

- *N*-(4-metoxibenzil)-5-metilénoxazolidin-2-on (**6b**)

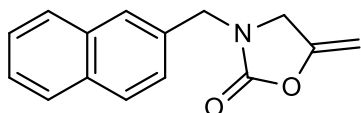


¹H-NMR ((CD₃)₂CO) δ: 7,26 (m, 2H, aromás protonok); 6,94 (m, 2H, aromás protonok); 4,61 (q, 1H, =CH₂); 4,4 (s, 2H, Ph-CH₂); 4,29 (td, 1H, J = 2,23 Hz, 2,8 Hz, =CH₂); 4,12 (dd, 2H, J = 0,38 Hz, 2,63 Hz, N-CH₂-C); 3,79 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO) δ: 160,48; 151,11; 130,34 (2C); 128,72; 115 (2H); 85,55; 55,56; 47,75; 47,54.

MS m/z (rel. int. %): 219 (5) [**M**⁺]; 121 (100); 91 (8); 78 (18); 77 (16); 52 (6); 51 (7); 42 (8); 39 (6).

- *N*-(Naftilmetil)-5-metilénoxazolidin-2-on (**6c**)

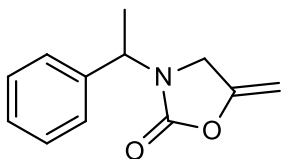


¹H-NMR ((CD₃)₂CO) δ: 8,20 (m, 1H, aromás proton); 7,98 (m, 2H, aromás protonok); 7,57 (m, 4H, aromás protonok); 4,97 (t, 2H, Ph-CH₂); 4,61 (q, 1H, =CH₂); 4,27 (dt, 1H, J = 2,25 Hz, 2,90 Hz, =CH₂); 4,09 (dd, 2H, J = 2,25 Hz, 2,62 Hz, N-CH₂-C).

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO) δ: 155,67; 149,03; 135,04; 129 (2C); 128,27; 128,2 (2C); 86,76; 47,86; 47,26.

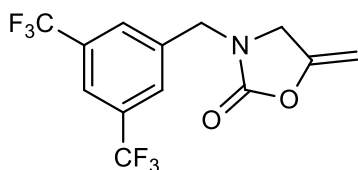
MS m/z (rel. int. %): 239 (8) [**M**⁺]; 142 (20); 141 (100); 139 (11); 115 (41); 42 (11); 39 (5).

- *N*-(α-Metil-benzil)-5-metilénoxazolidin-2-on (**6d**)



MS m/z (rel. int. %): 203 (4) [**M**⁺]; 105 (100); 79 (16); 77 (23); 51 (10); 42 (10).

- *N*-(3,5-bisz(trifluormetil)-benzil)-5-metilénoxazolidin-2-on (**6e**)

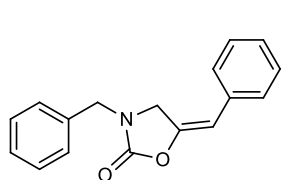


MS m/z (rel. int. %): 325 (14) [**M**⁺]; 228 (9); 227 (100); 209 (10); 187 (11); 177 (16); 158 (9); 138 (8); 98 (7); 69 (12); 56 (11); 42 (30); 41 (9); 39 (13).

A karboxilatív ciklizáció és C-C kapcsolási reakciók elvégzése:

Egy szeptummal ellátott Schlenk-edénybe bemértem 7 mg (0,01 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátort és 250 μl $[\text{Bmim}][\text{BF}_4]$ ionfolyadékot, majd a levegőt CO_2 atmoszférára cseréltem és hozzáadtam 61 μl (0,3 mmol) $^t\text{Bu-TMG}$ (**2a**) bázist és 0,3 mmol **7** jódaromás reagenst. Az így kapott elegyet pár percet kevertem a CO_2 gáz alatt, majd hozzáadtam 0,2 mmol **5a-b** amint. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten kevertem egy óra hosszáig, ezt követően 3x1 ml dietil-éterrel extraháltam CO_2 gáz alatt. A termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam szilikagél állófázison, eluensként hexán:etil-acetát = 1:1 elegyet használtam. A tisztaságot GC és GC-MS mérésekkel, a szerkezeteket pedig NMR-, és nOe-spektroszkópai mérésekkel vizsgáltam.

- (*E*)-*N*-Benzil-5-benzilidénnoxazolidin-2-on (**E8aa**)

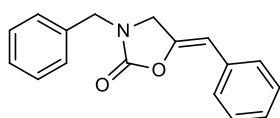


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,37 (m, 2H, aromás protonok); 7,32 (m, 5H, aromás protonok); 7,20 (m, 1H, aromás proton); 7,04 (m, 2H, aromás protonok); 6,29 (t, 1H, $=\text{CH-Ph}$); 4,54 (s, 2H, Ph-CH_2); 4,32 (d, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 144,3; 135,07; 133,89; 129,21 (2C); 128,94 (2C); 128,47; 128,25 (2C); 127,41 (2C); 126,86; 105,48; 48,17; 47,93.

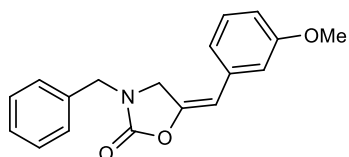
MS m/z (rel. int. %): 265 (16) [M^+]; 181 (14); 128 (6); 118 (7); 92 (15); 91 (100); 90 (21); 89 (17); 77 (7); 65 (26); 63 (9); 51 (8); 39 (9).

- (*Z*)-*N*-Benzil-5-benzilidénnoxazolidin-2-on (**Z8aa**)



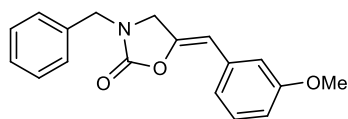
MS m/z (rel. int. %): 265 (11) [M^+]; 92 (8); 91 (100); 90 (13); 89 (11); 77 (5); 65 (18); 63 (6); 51 (5); 39 (6).

- (*E*)-*N*-Benzil-5-(3-metoxi)benzilidénnoxazolidin-2-on (**E8ab**)



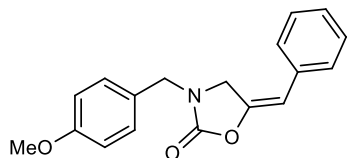
E8ab: MS m/z (rel. int. %): 295 (21) [M^+]; 211 (13); 148 (7); 92 (14); 91 (100); 90 (8); 77 (8); 65 (19); 51 (7);

- (Z)-N-Benzil-5-(3-metoxi)benzilidénoxazolidin-2-on (**Z8ab**)



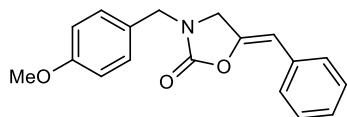
Z8ab: MS m/z (rel. int. %): 295 (12) [**M**⁺]; 121 (9); 92 (8); 91 (100); 65 (11).

- (E)-N-(4-metoxibenzil)-5-benzilidénoxazolidin-2-on (**E8ba**)



E8ba: MS m/z (rel. int. %): 295 (6) [**M**⁺]; 128 (5); 122 (99); 121 (100); 91 (18); 90 (17); 89 (14); 78 (25); 77 (27); 65 (7); 63 (7); 51 (8).

- (Z)-N-(4-metoxibenzil)-5-benzilidénoxazolidin-2-on (**Z8ba**)



Z8ba: MS m/z (rel. int. %): 295 (2) [**M**⁺]; 122 (9); 121 (100); 91 (14); 78 (9); 77 (10); 65 (5).

4 Összefoglalás

Kutatómunkám során sikeresen állítottam elő 5-metilén-2-oxazolidinon származékokat propargil-aminok szén-dioxiddal történő karboxilatív gyűrűzárásával ionfolyadék/bázis/átmenetifém-komplex katalitikus rendszerben. Az optimális paraméterek meghatározását követően a gyűrűzárási kísérletek során megállapítottam, hogy a Pd-katalizátorok aktivitása nagyobb, ellenben ezekhez a reakciókhoz az olcsóbb ezüst-nitrát is megfelelő hatékonyságúnak bizonyult. A ^tBu-TMG mellett az olcsóbb DBU is igen nagy aktivitást mutat a reakciók elvégzése során. Továbbá az is bebizonyosodott, hogy a bázis és a fémkatalizátor összehangolt működése nagymértékben hozzájárul ahhoz, hogy teljes konverziót rövid idő alatt érjünk el. Emellett bizonyítottam, hogy a rendszer több alkalommal is visszaforgatható a katalitikus aktivitás jelentős csökkenése nélkül. Az eddigiek mellett további értékes származékok előállítását és karakterizálását is tervezem.

Ionfolyadék oldószer és szerves bázis alkalmazásával C-C kapcsolással egybekötött gyűrűzárást is megvalósítottam. Megállapítottam, hogy elektron donor csoportot tartalmazó jódaromás és propargil-amin vegyület esetén már az olcsóbb trifenilfoszfin-tartalmú katalizátorral is jó szelektivitással lehet az arilidén-termékeket előállítani. A két vizsgált katalizátor közül azonban a PdCl₂(dppf) komplexszel sikerült jobb szelektivitást elérni a C-C kapcsolt termékekre nézve. NMR és NOESY méréssel megállapítottam, hogy a kapcsolt termékek közül az (*E*)-izomer keletkezik nagyobb mennyiségben.

A továbbiakban célom a reakciókörülmények további optimalizálása pl. egyéb ligandumok alkalmazásával annak érdekében, hogy a **6** termék keletkezése nélkül is megvalósítható legyen a benzilidén-származékok szintézise. Másrészt a reakciókat különböző elektronikus tulajdonságokkal rendelkező kiindulási anyagok (propargil-amin és jódaromás származékok) jelenlétében is végrehajtom, hogy pontosabb képet kapjak a szerkezet-reakciókészség összefüggésekről. A legalkalmasabbnak talált körülmények között vizsgálom a katalizátorrendszer visszaforgatásának eredményességét a C-C kapcsolás/gyűrűzárás esetén is.

Emellett a bázis és az ionfolyadék változtatásának vizsgálatát is tervezem. Kísérletet teszek a két komponens kiváltására egy bázikus ionfolyadékkal, pl. [Bmim][OAc]-tal vagy [DBUH][Mim]-dal, és megvizsgálom, hogy ezek az ionfolyadékok is megfelelően stabilizálják-e a Pd-komplexekeket.

5 Irodalomjegyzék

- [1] Benson, S. M.; Cole, D. R. *Elements*, **2008**, 4, 325-331.
- [2] Zagho, M. M.; Hassan, M. K.; Khraisheh, M.; Al-Maadeed, M. A. A.; Nazarenko, S. *Chem. Eng. J. Adv.*, **2021**, 6, 100091.
- [3] Song, X.; Wang, J.; Yang, L.; Pan, H.; Zheng, B. *Inorg. Chem. Commun.*, **2020**, 121, 108197.
- [4] Kabir, E.; Uzzaman, M. *Results Chem.*, **2022**, 4, 100606.
- [5] Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M. *Nat. Commun.*, **2015**, 6, 5933.
- [6] Sreejyothi, P.; Mandal, S. K. *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 10571-10593.
- [7] Yu, B.; He, L. N. *ChemSusChem.*, **2015**, 8, 52-62.
- [8] Wang, S.; Xi, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48, 382-404.
- [9] Xu, W.; Guo, D.; Ebadi, A. G.; Toughani, M.; Vessally, E. *J. CO₂ Util.*, **2021**, 45, 101403.
- [10] Pfennig, V. S.; Villella, R. C.; Nikodemus, J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202116514.
- [11] Kikuchi, S.; Sekine, K.; Ishida, T.; Yamada, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 6989-6992.
- [12] Xin, Z.; Lescot, C.; Friis, S. D.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 6862-6866.
- [13] Sekine, K.; Sadamitsu, Y.; Yamada, T. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 5706-5709.
- [14] Yoo, W. J.; Nguyen, T. V.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 10213-10217.
- [15] Vranješević, F.; Kolypadi Markovic, M.; Matulja, D.; Ambrožić, G.; Sordo, J. Á.; Laclef, S.; Vrček, V.; Marković, D. *Catalysts*, **2022**, 12, 547.
- [16] Onida, K.; Haddleton, A. J.; Norsic, S.; Boisson, C.; d'Agosto, F.; Duguet, N. *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, 363(22), 5129-5137.
- [17] Limburg, B.; Maquilón, C.; Kleij, A. W. Photochemical and Substrate-Driven CO₂ Conversion. *CO₂ as a Building Block in Organic Synthesis* (szerk.: Das, S.), **2020**, Wiley-VCH, pp. 1-28.
- [18] Wang, L.; Qi, C.; Xiong, W.; Jiang, H. *Chinese J. Catal.*, **2022**, 43, 1598-1617.
- [19] Rintjema, J.; Epping, R.; Fiorani, G.; Martín, E.; Escudero-Adán, E. C.; Kleij, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 3972-3976.
- [20] Ishida, T.; Kikuchi, S.; Tsubo, T.; Yamada, T. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 848 – 851.

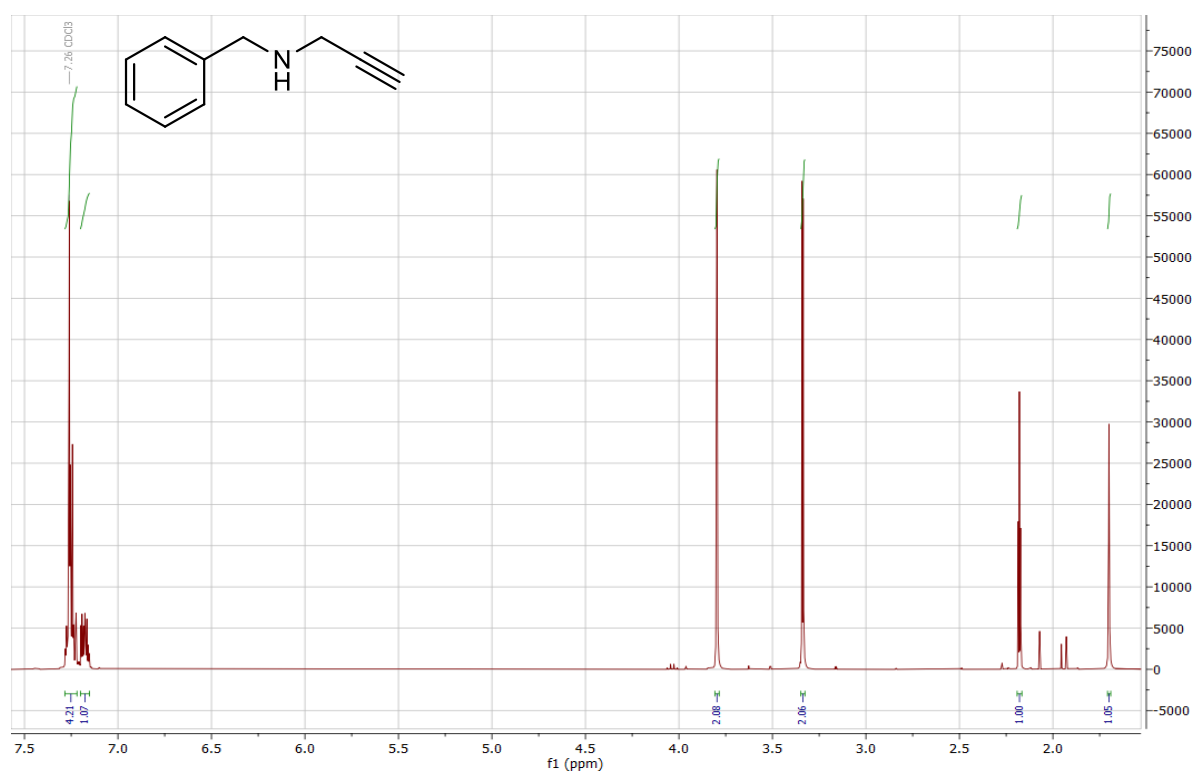
- [21] Ishida, T.; Kikuchi, S.; Yamada, T. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3710 – 3713.
- [22] Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 105 – 110.
- [23] Veltri, L.; Amuso, R.; Vitale, P.; Chiacchio, M. A.; Benincasa, C.; Gabriele, B. *J. CO₂ Util.*, **2021**, *52*, 101695.
- [24] Zadsirjan, V.; Heravi, M. M. *Curr. Org. Synth.*, **2018**, *15*, 3-20.
- [25] Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; de Rezende, D. C.; Alves Nogueira Diaz, M. *Chirality*, **2019**, *31*, 776-812.
- [26] Foti, C.; Piperno, A.; Scala, A.; Giuffrè, O. *Molecules*, **2021**, *26*, 4280.
- [27] Campos, J. F.; Pereira, M. C.; de Sena, W. L. B.; de Barros Martins, C. G.; de Oliveira, J. F.; da Cruz Amorim, C. A.; de Melo Rêgo, M. J. B.; da Rocha Pitta, M. G.; da Rocha Pitta, M. G.; da Rocha Pitta, I. *Pharmacol. Rep.*, **2017**, *69*, 633-641.
- [28] Arshadi, S.; Vessally, E.; Sobati, M.; Hosseini, A.; Bekhradnia, A. *J. CO₂ Util.*, **2017**, *19*, 120-129.
- [29] Yang, X.; Xu, L.; Zhu, Y.; Zhang, S.; Jia, G.; Du, J. *J. CO₂ Util.*, **2023**, *74*, 102531.
- [30] Yoshida, S.; Fukui, K.; Kikuchi, S.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 786–787.
- [31] Tate, B. K.; Jordan, A. J.; Bacsá, J.; Sadighi, J. P. *Organometallics*, **2017**, *36*, 964-974.
- [32] Islam, S. S.; Biswas, S.; Ali Molla, R.; Yasmin, N.; Islam, S. M. *ChemNanoMat*, **2020**, *6*, 1386-1397.
- [33] Hase, S.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *ACS Catalysis*, **2015**, *5*, 5135-5140.
- [34] Bayrakdar, T. A. C. A.; Nahra, F.; Davis, J. V.; Gamage, M. M.; Captain, B.; Temprado, M.; Marazzi, M.; Saab, M.; Van Hecke, K.; Ormerod, D.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2020**, *39*, 2907-2916.
- [35] Suja, T. D.; Menon, R. S. Cu-Catalyzed Multicomponent Reactions, *Copper Catalysis in Organic Synthesis* (szerk.: Anilkumar, G.; Saranya, S.), **2020**, Wiley-VCH, pp. 209-237.
- [36] Zhao, Y.; Qiu, J.; Tian, L.; Li, Z.; Fan, M.; Wang, J. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2016**, *4*, 5553-5560.
- [37] Chen, F.; Tao, S.; Deng, Q. Q.; Wei, D.; Liu, N.; Dai, B. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 15197-15212.
- [38] Shi, M.; Shen, Y. M. *Org. Chem.*, **2002**, *67*, 16-21.
- [39] Brunel, P.; Monot, J.; Kefalidis, C. E.; Maron, L.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 2652-2660.
- [40] García-Domínguez, P.; Fehr, L.; Rusconi, G.; Nevado, C. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 3914-3918.

- [41] Nicholls, R.; Kaufhold, S.; Nguyen, B. N. *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, *4*, 3458-3462.
- [42] Yoshida, M.; Komatsuzaki, Y.; Ihara, M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2083-2086.
- [43] Fujita, K. I.; Fujii, A.; Sato, J.; Onozawa, S. Y.; Yasuda, H. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 1282-1284.
- [44] Hallett, J. P.; Welton, T. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 3508-3576.
- [45] Wang, C.; Luo, H.; Luo, X.; Li, H.; Dai, S. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2019-2023.
- [46] Hu, J.; Ma, J.; Zhang, Z.; Zhu, Q.; Zhou, H.; Lu, W.; Han, B. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 1219-1225.
- [47] Hu, J.; Ma, J.; Zhu, Q.; Zhang, Z.; Wu, C.; Han, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 5399-5403.
- [48] Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 158-163.

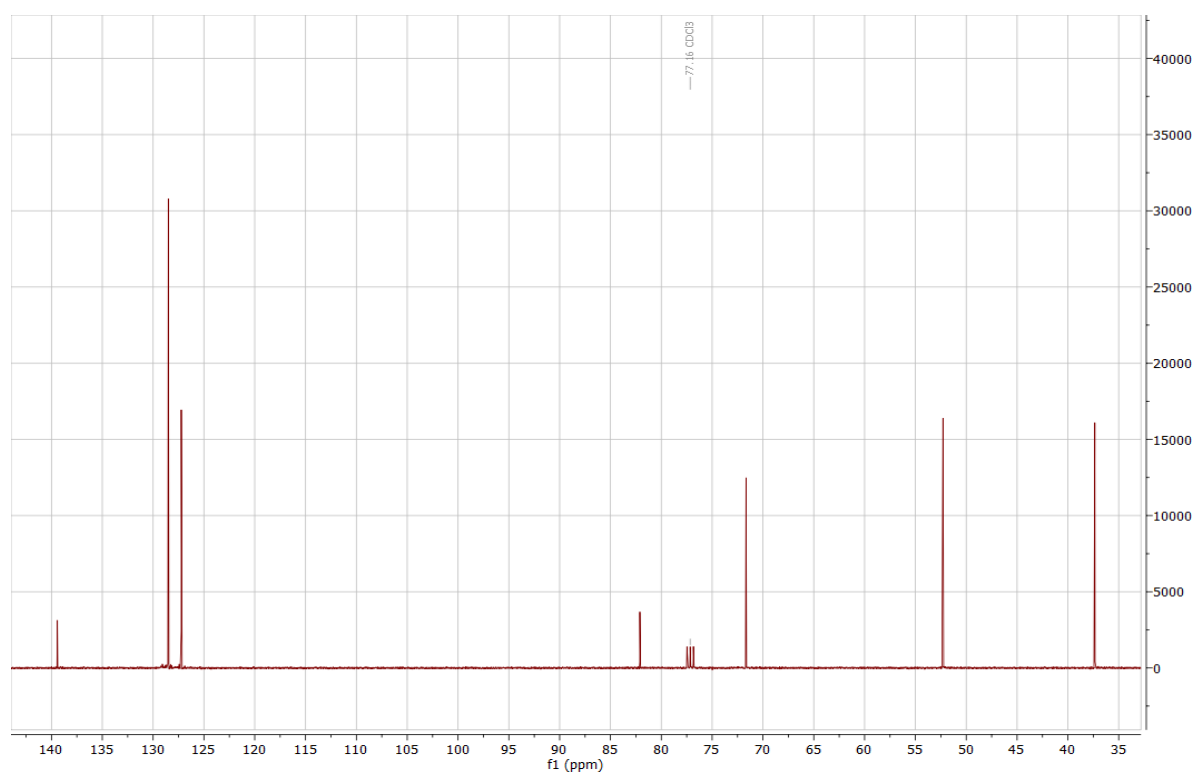
6 Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőimnek, Skodáné Dr. Földes Ritának és Ispán Dávidnak a rám áldozott idejüket, türelmüket és a szakmai támogatást, mellyel nagyban segítették munkámat. Köszönetet mondok a Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport valamennyi dolgozójának, akik valamilyen formában hozzájárultak munkásságomhoz, valamint a laboros társaimnak a laborban eltöltött feledhetetlen pillanatokért. Köszönet illeti Dr. Kovács Margitot az NMR spektrumok elkészítéséért. Végül szeretnék köszönetet mondani a családomnak türelmükért, önzetlen emberi és anyagi támogatásukért, valamint páromnak lelki támogatásáért, mellyel elősegítették céljaim elérését.

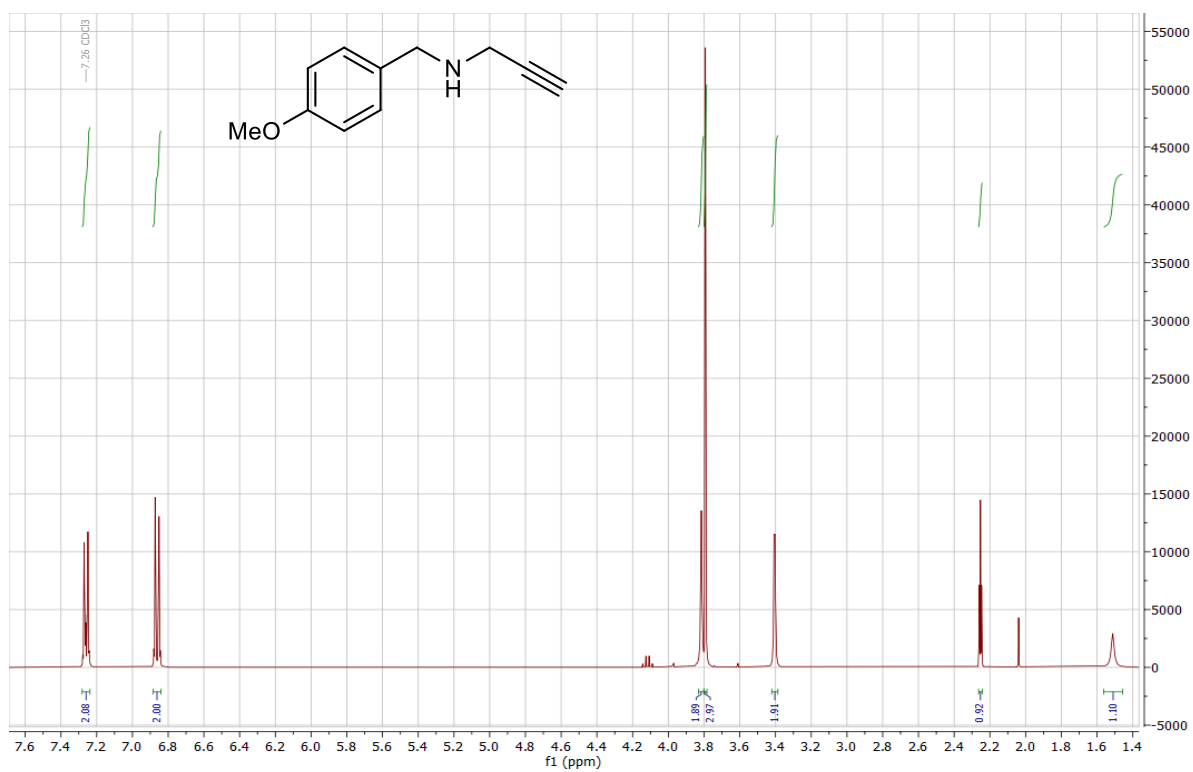
Mellékletek



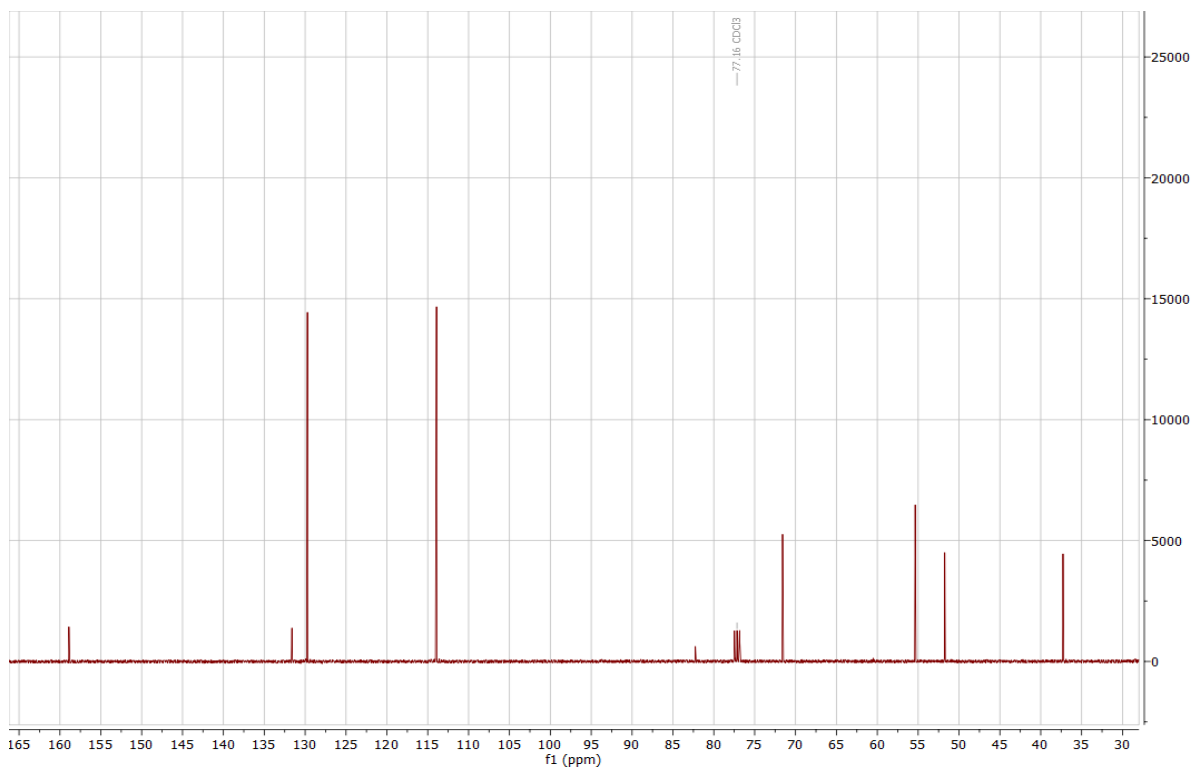
Az **5a** ^1H NMR spektruma (CDCl₃, 400MHz)



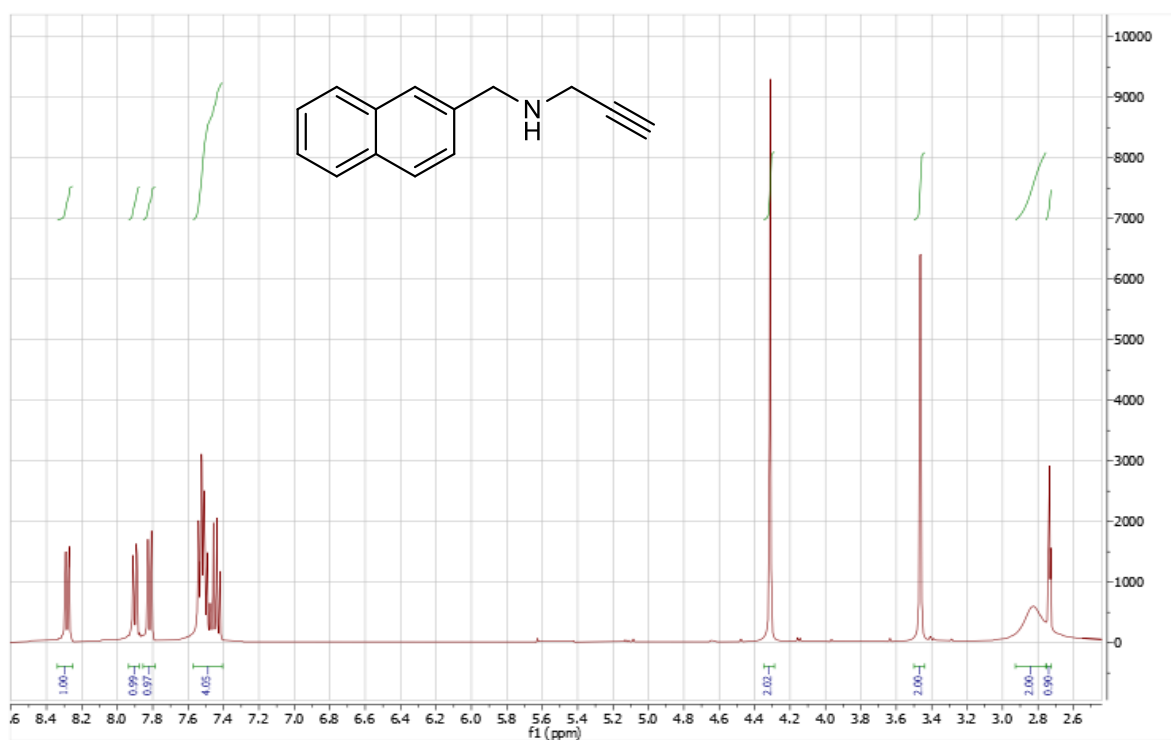
Az **5a** ^{13}C NMR spektruma (CDCl₃, 100MHz)



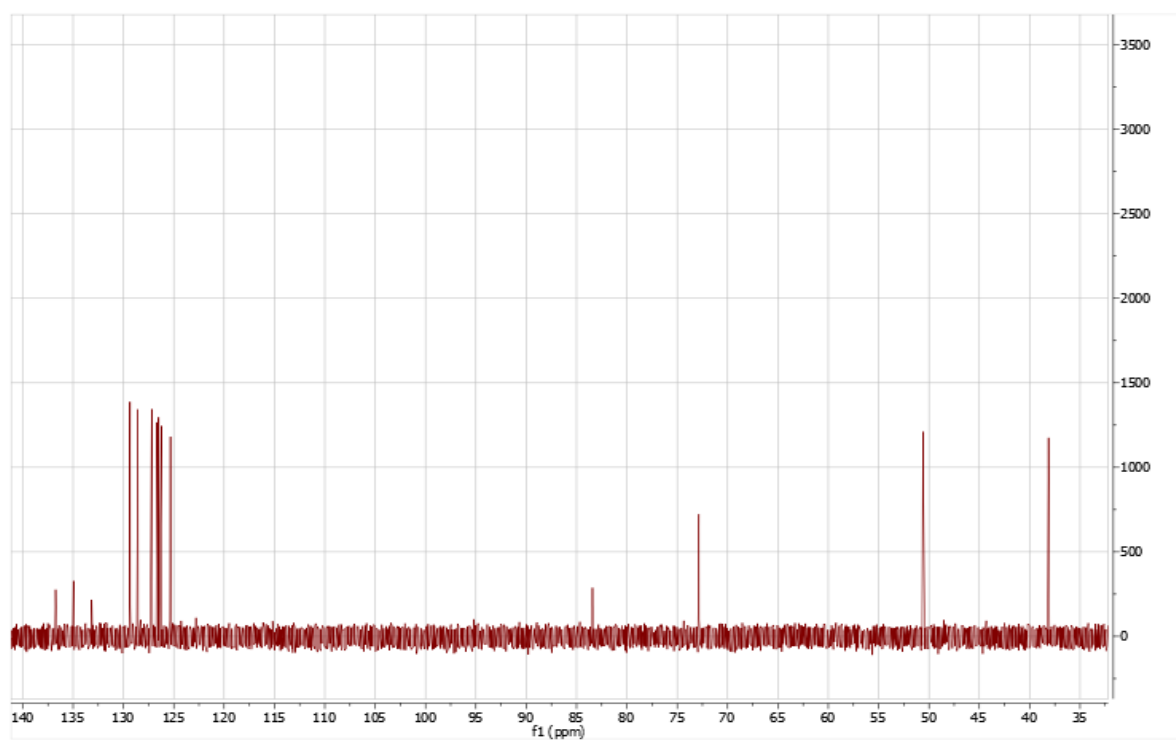
Az 5b ¹H NMR spektruma (CDCl₃, 400MHz)



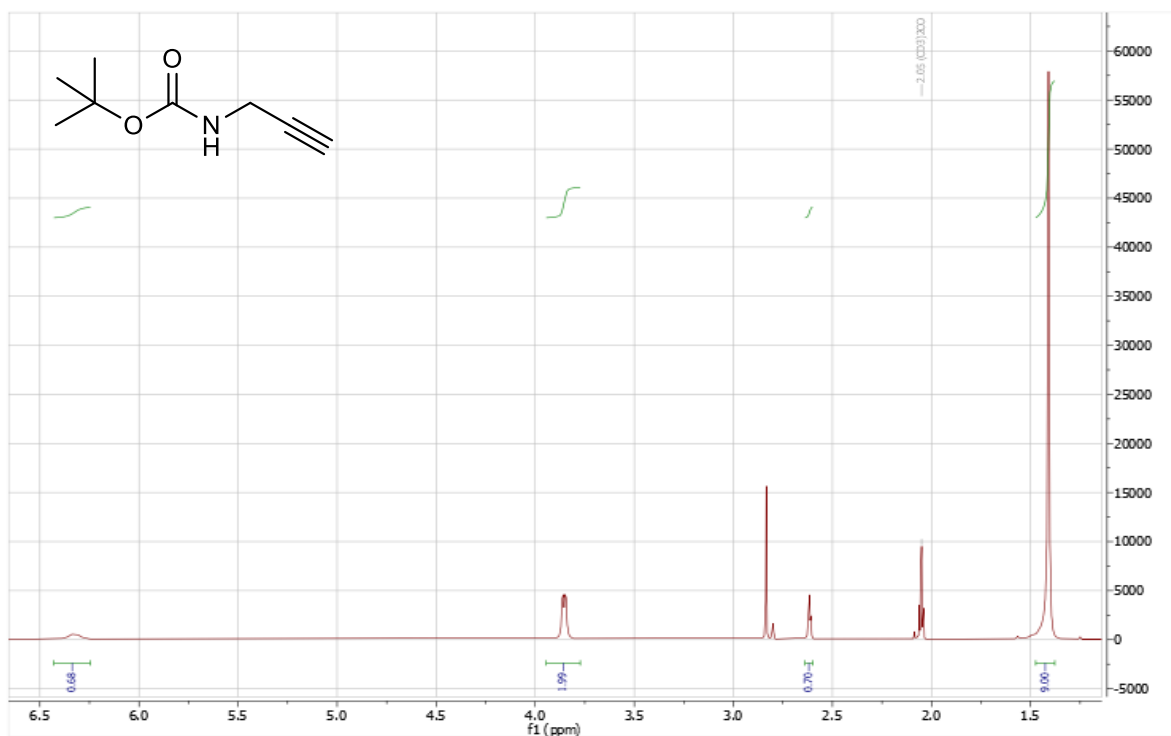
Az 5b ¹³C NMR spektruma (CDCl₃, 100MHz)



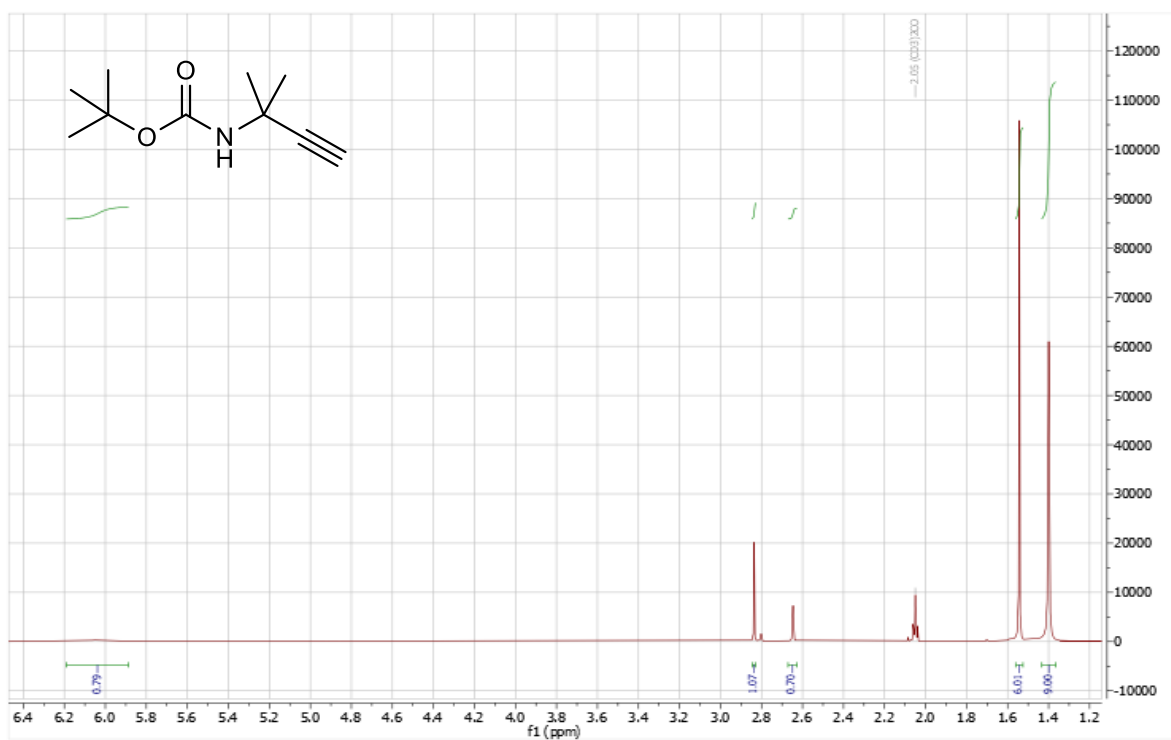
Az 5c ^1H NMR spektruma ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400MHz)



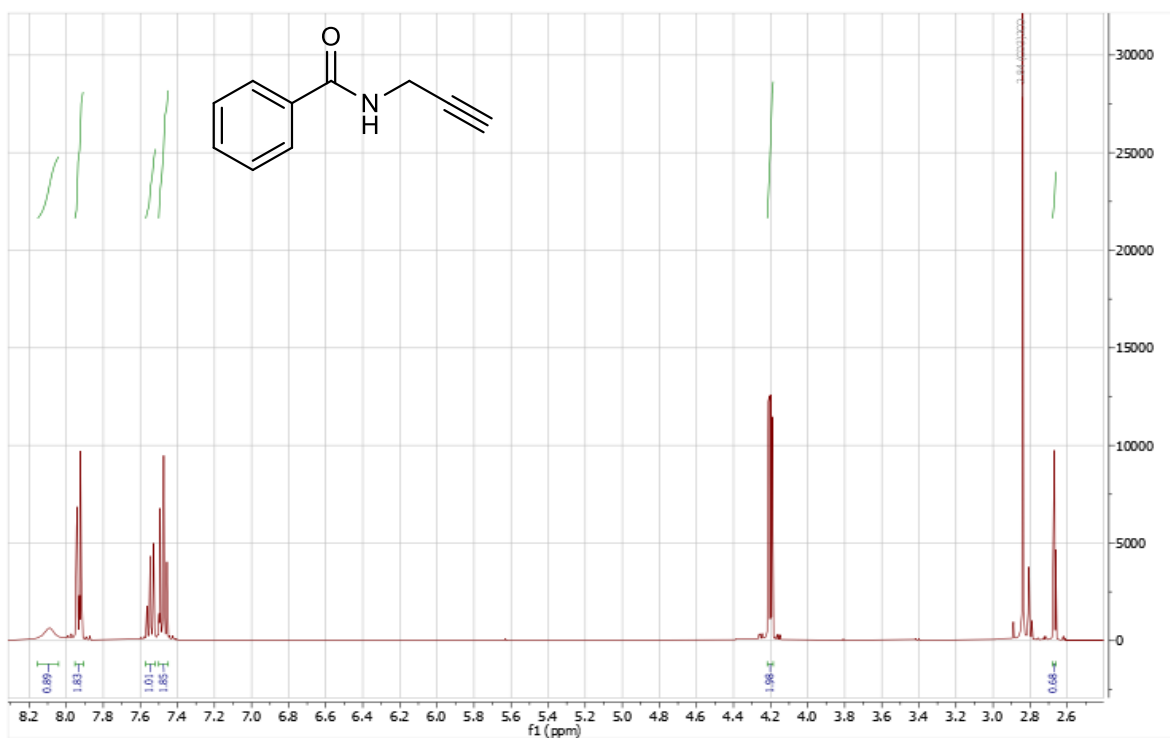
Az 5c ^{13}C NMR spektruma ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100MHz)



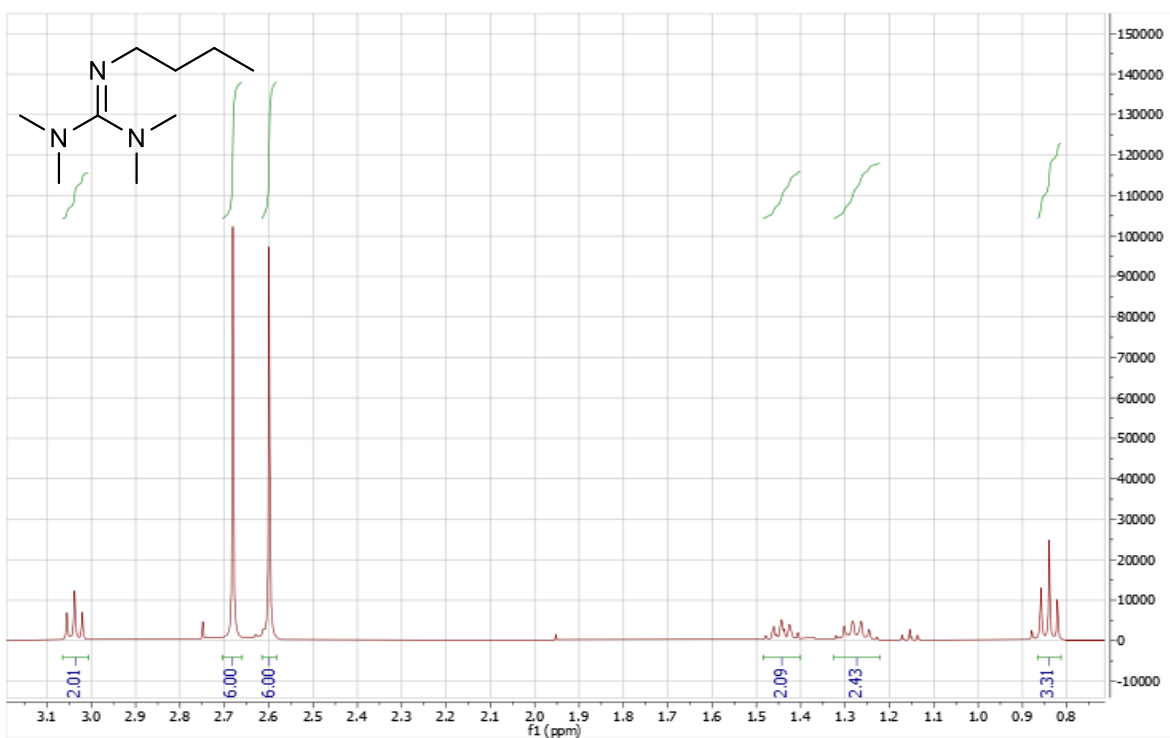
Az **5f** ^1H NMR spektruma ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400MHz)



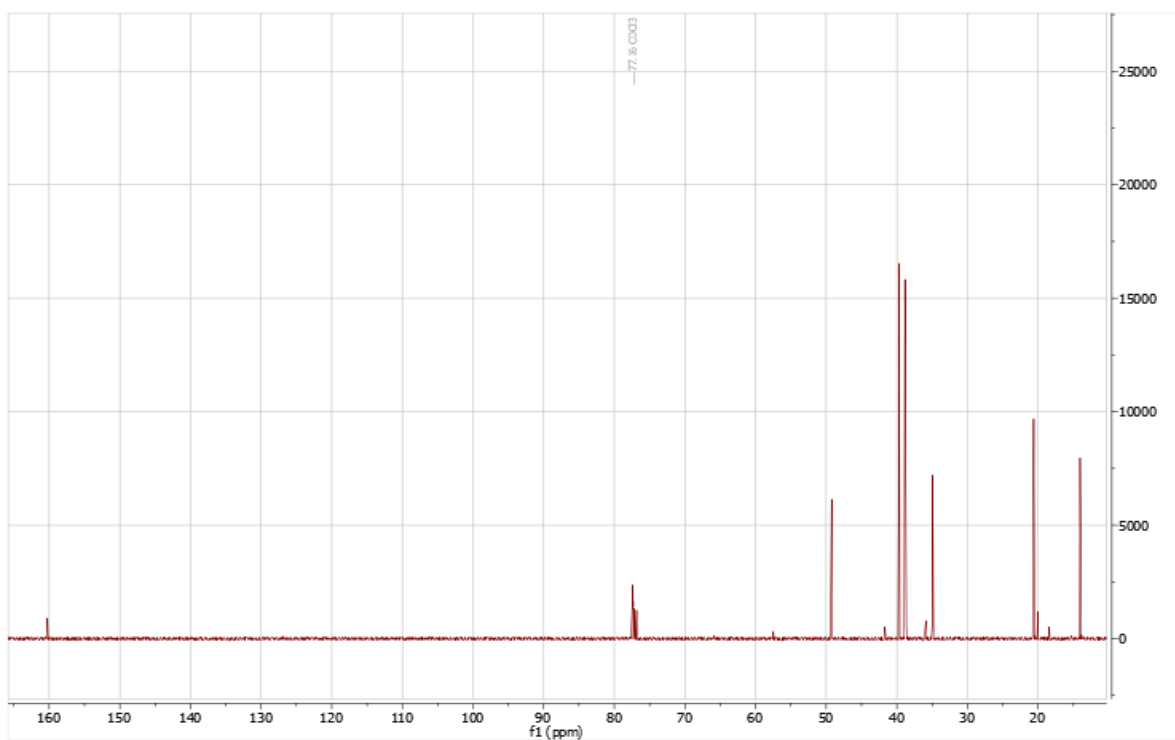
Az **5g** ^1H NMR spektruma ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400MHz)



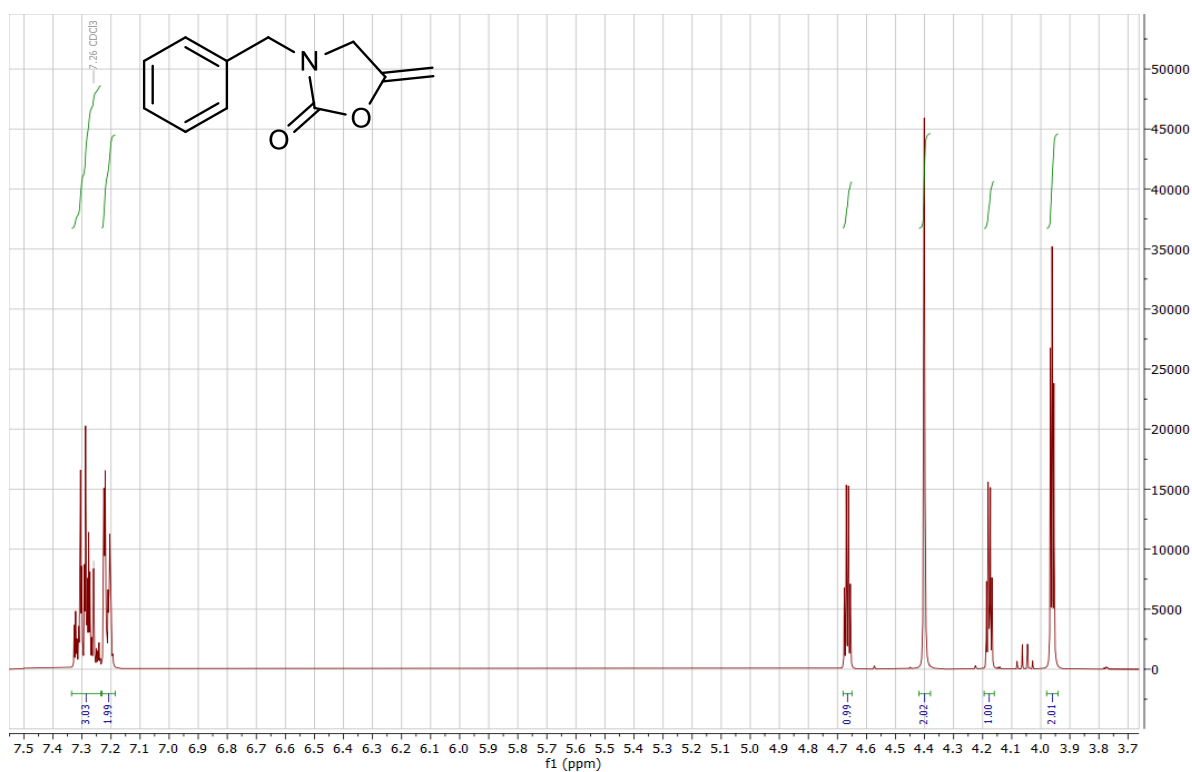
5h ¹H NMR spektruma ((CD₃)₂CO, 400MHz)



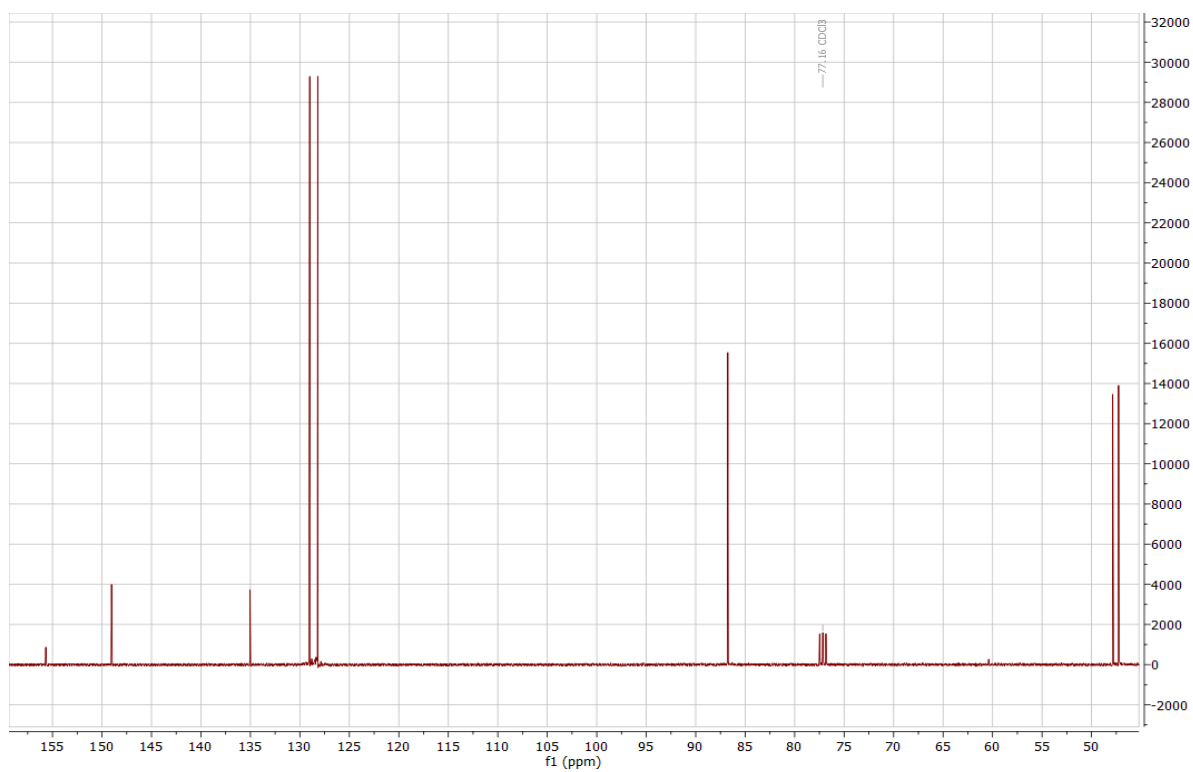
2b ¹H NMR spektruma (CDCl₃, 400MHz)



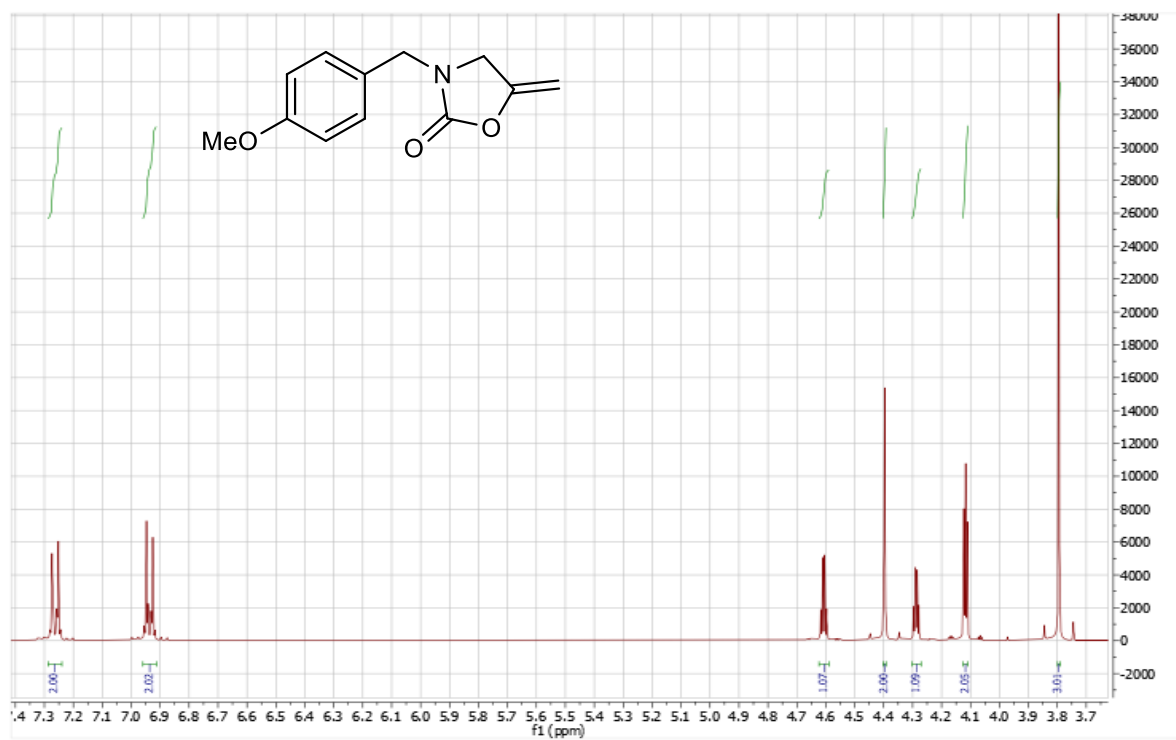
A **2b** ^{13}C NMR spektruma (CDCl_3 , 100MHz)



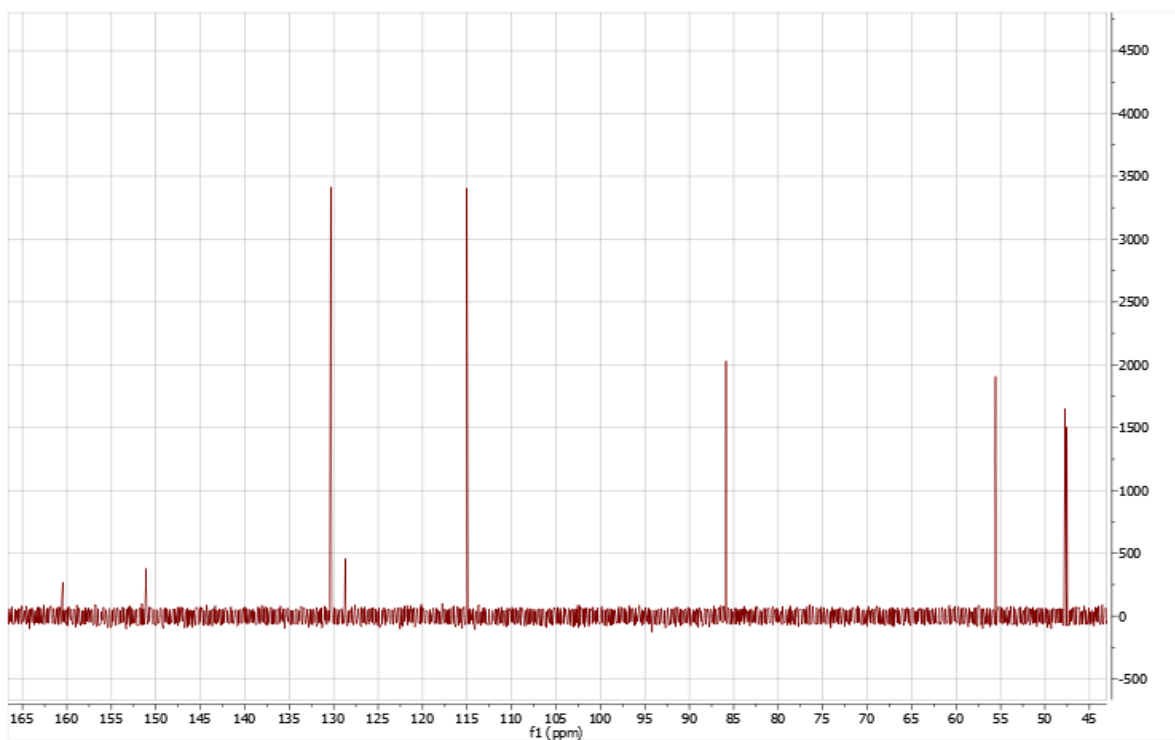
A **6a** ^1H NMR spektruma (CDCl_3 , 400MHz)



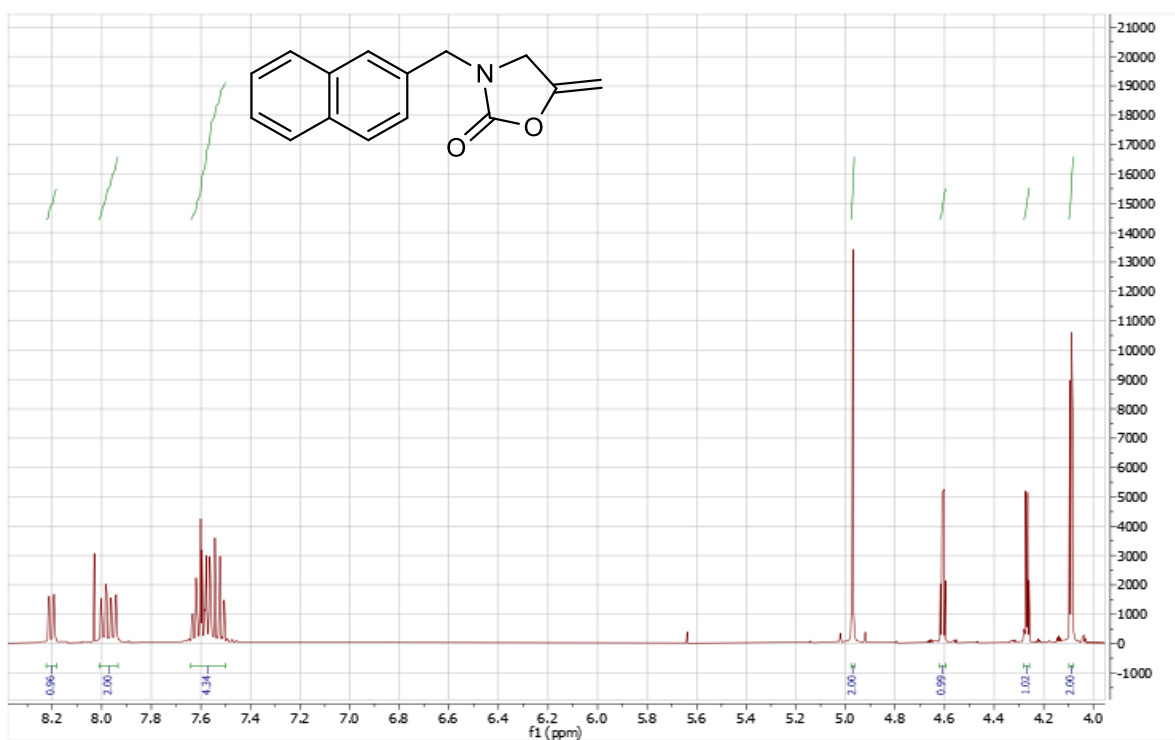
Az 6a ^{13}C NMR spektruma (CDCl_3 , 100MHz)



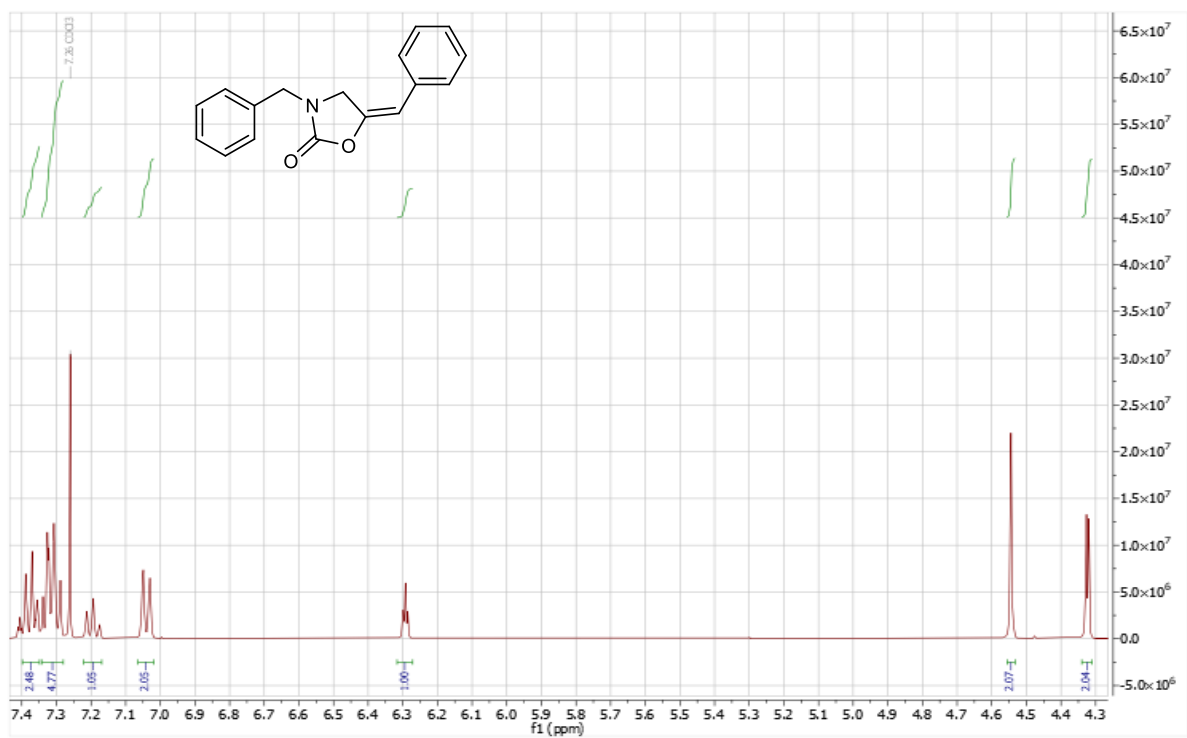
A 6b ^1H NMR spektruma ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400MHz)



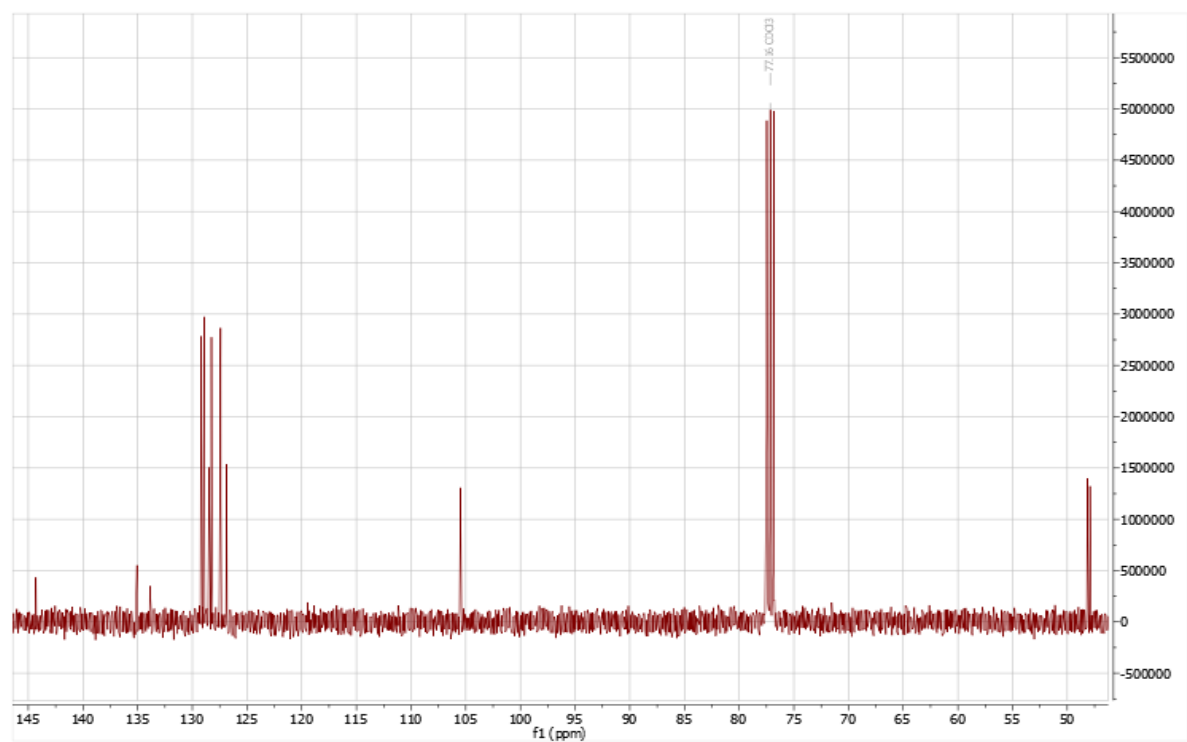
A **6b** ^{13}C NMR spektruma ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100MHz)



A **6c** ^1H NMR spektruma ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400MHz)



Az E8aa ¹H NMR spektruma ((CDCl₃, 400MHz)



Az E8aa ¹³C NMR spektruma ((CDCl₃, 100MHz)