



Országos tudományos diákköri dolgozat

**(1,2,3-Triazol-4-il)metil-foszforamidát-
származékok előállítása azid-alkin-
cikloaddícióval**

Készítette:

Gerő Viktória

III. évf. vegyészmérnök hallgató
gyógyszeripari specializáció

Témavezető:

Dr. Bálint Erika

egyetemi docens

Konzulens:

Szabó Kármén Emőke

doktoráns

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2024

Lezárva: 2024. 12. 03.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni hálámat *Dr. Bálint Erika* egyetemi docensnek, aki kutatásom során végig értékes tanácsaival és támogatásával segített, mely nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg, valamint neki és *Dr. habil. Hegedűs László* egyetemi docens, tanszékvezetőnek, hogy a Szerves Kémia és Technológia Tanszék Innovatív Gyógyszeripari és Kirotechnológiai Kutatócsoportjában munkámat lehetővé tették.

Köszönettel tartozom konzulensemnek, *Szabó Kármén Emőke* doktoránsnak a laboratóriumi munkám során a töretlen biztatásáért és segítségéért, a mérhetetlen türelméért, illetve azt, hogy mindig bizalommal fordulhattam hozzá.

Szeretném megköszönni *Dr. Popovics-Tóth Nórának* a dolgozatíráshoz nyújtott szakmai segítséget és hasznos tanácsait.

Köszönet illeti *Orosz Máté* doktoránst és a laborban dolgozó összes munkatársat, hogy mindig segítségemre voltak, és kellemes légkört biztosítottak a munkavégzéshez.

Köszönetemet fejezem ki *Dr. Simon Andrásnak* és *Kis Erzsébetnek* az NMR spektrumok felvételéért.

Köszönöm továbbá *Dr. Mátravölgyi Bélának* a GC és HPLC-MS készülékek használatában nyújtott segítséget.

Végül de nem utolsó sorban köszönöm Családomnak és Barátaimnak, hogy mindvégig mellettem voltak és támogattak céljaim elérésében.



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

A kutatás az NKFIH FK-142712 és az NKFIH RRF-2.3.1-21-2022-00015 számú pályázatok támogatásával készült.

Tartalomjegyzék:

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. 1,2,3-Triazolilfoszfonátok és származékaik jelentősége	5
2.1.1. 1,2,3-Triazolokról általánosságban	5
2.1.2. Foszfortartalmú szerves vegyületek jelentősége	6
2.1.3. 1,2,3-Triazolilfoszfonátok jelentősége	7
2.2. A mikrohullámú technika alkalmazása a szerves kémiában.....	8
2.3. Az áramlásos kémia alapjai	10
2.4. Az 1,2,3-triazolilfoszfonát és származékainak előállítási lehetőségei	12
2.4.1. Az 1,2,3-triazolilfoszfonát- és foszforamidát-származékok előállítása szakaszos reakcióvezetéssel	13
2.4.1.1. Szobahőmérsékleten vagy hagyományos melegítés hatására végzett reakciók ..	14
2.4.1.2. Mikrohullámú reaktorban végzett kísérletek.....	15
2.4.2. Áramlásos kémiai reaktorban végzett kísérletek	16
2.4.2.1. 1,2,3-Triazol és származékaik előállítása heterogén Cu(I)-katalízissel	16
2.4.2.2. 1,2,3-Triazolszármazékok előállítása homogén katalízissel	20
3. Kísérleti rész	21
3.1. Szerves azidok előállítása	22
3.1.1. Kísérletek benzil-azid előállítására	22
3.1.2. Szubsztituált benzil-azidok előállítása	23
3.1.3. Fenil-azid előállítása.....	24
3.2. Dietil-prop-2-inil-foszforamidát és difenil-prop-2-inil-foszfinamid előállítása	24
3.3. Klikk-reakció	26
3.3.1. Klikk-reakció vizsgálata a választott modellreakciókon	26
3.3.1.1. A cikloaddíció vizsgálata szakaszos reakcióvezetéssel	26
3.3.1.2. A cikloaddíció vizsgálata áramlásos kémiai rendszerben	30
3.3.2. Klikk-reakció különféle szerves azidokkal	33
4. Kísérletek részletes leírása	36
4.1. Alkalmazott készülékek leírása	36
4.1.1. CEM [®] mikrohullámú reaktor és Asia [®] áramlásos rendszer leírása	36
4.1.2. Analitikai berendezések, mérési paraméterek leírása	38
4.2. Általános előiratok.....	39
4.2.1. Előirat benzil-azid (38) előállítására	39
4.2.2. Általános előirat benzil-azid (38) és szubsztituált benzil-azidok (39–43) előállítására.....	39
4.2.3. Általános előirat fenil-azidok (45–48) előállítására	40
4.2.5. Előirat 1,2,3-triazolilfoszforamidátok (50a–59a) és foszfinamidok (50b–59b) előállítására	42
4.2.6. Általános előirat 1,2,3-triazolilfoszforamidátok (50a–59a) és foszfinamidok (50a–59b) előállítására	43
5. Összefoglalás	51
6. Irodalomjegyzék	53

1. Bevezetés

A 2022/2023-as tanév tavaszi félévében elsőéves vegyészmérnök hallgatóként kapcsolódtam be a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén az Innovatív Gyógyszeripari és Kirotechnológiai Kutatócsoportba. Tudományos diákköri munkámat Dr. Bálint Erika egyetemi docens témavezetésével, illetve Szabó Kármén Emőke doktoráns segítségével végeztem.

Kutatómunkám során foszforamidát és foszfinamid szerkezeti egységet tartalmazó heterociklusos vegyületek, az 1,2,3-triazolilfoszforamidátok azid-alkin cikloaddícióval történő előállítását tűztük ki célul. A kutatócsoport céljai közé tartozik többek között környezetbarát szintézisek fejlesztése, melynek alkalmas eszköze lehet a mikrohullámú (MW) technika, mellyel sok esetben gyorsabbá és hatékonyabbá tehetők a reakciók, illetve a szükséges oldószer mennyisége is csökkenthető.

Az utóbbi évben alkalmam nyílt megismerkedni az áramlásos kémiával és készülékeivel. A szerves kémiai szintézisek esetén az áramlásos reakcióvezetés biztonságosabb lehetőséget biztosít állandó, jó minőségű termék előállítására, amely sok esetben – a megfelelő reakcióparaméterek mellett – nagyobb konverzióval és a melléktermék mennyiségének csökkenésével jár.

Munkám során így a szakaszos reakcióvezetés mellett, az áramlásos kémiai reakciómegvalósítást is tanulmányoztuk mind a kulcsintermedierek, mind pedig a célvegyületek előállítására. Az új vegyületek szintéziséen túl, célunk volt a termékek kipreparálása és jellemzése, valamint együttműködés keretében a származékok biológiai aktivitásának vizsgálata is.

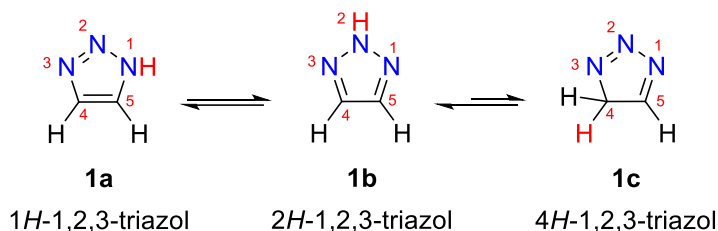
2. Irodalmi áttekintés

2.1. 1,2,3-Triazolilfoszfonátok és származékaik jelentősége

2.1.1. 1,2,3-Triazolokról általánosságban

A szerves vegyületek egyik legjelentősebb csoportját a heterociklusok alkotják.^[1,2] Ezen belül kiemelkedő szerepet töltenek be a triazolszármazékok.

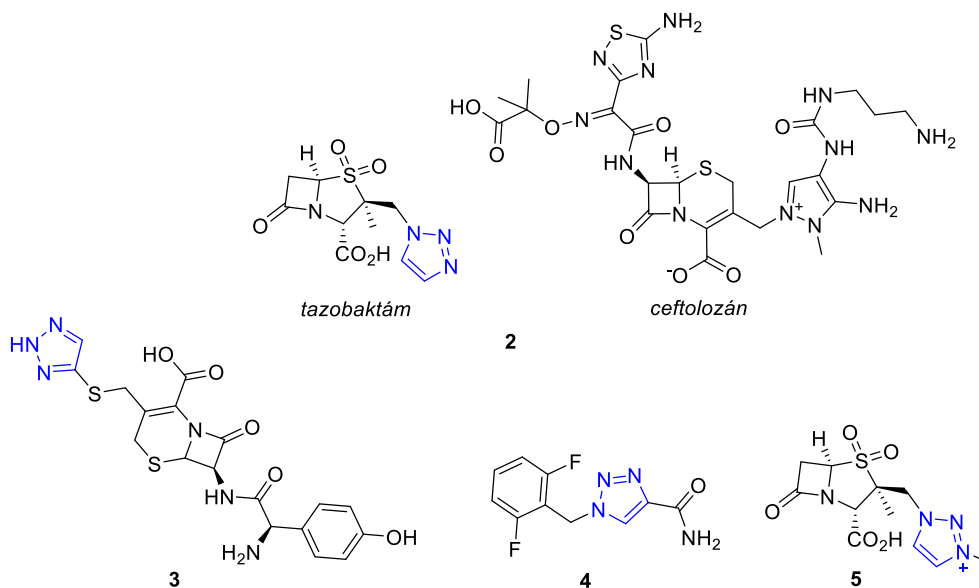
Az 1,2,3-triazol szerkezetét tekintve egy telítetlen, öttagú gyűrűs vegyület, melyben a két szén és a három nitrogén atomot egy 6π delokalizált elektron-gyűrűrendszer stabilizál.^[3] A három *N*-atom kémiai jellege különböző, az egyik pirrol, a másik kettő piridin típusú. Az NH proton helyzete alapján a monociklusos vegyületek között három izomert különböztetünk meg (**1a–c**) (1. ábra). Az 1*H*- és 2*H*-1,2,3-triazolok egymással egyensúlyban vannak oldat- és gázfázisban is, míg a 4*H*-1,2,3-triazol nem aromás szerkezetű. A lehetséges izomerek közül az 1*H*-1,2,3-triazol (**1a**) szerkezete a legstabilabb, melyre a gyógyszerkémia, agrokémia és anyagtudomány is egyre nagyobb érdeklődést mutat. A szintetikus úton előállított triazoltartalmú polimereket fotokatalizátorként, más származékokat fluoreszcens jelzőmolekulaként, kemoszenzorként vagy folyadékkristályként alkalmaznak, valamint több növényvédőszer hatóanyagának alapvázában is megtalálható.^[4,5]



1. ábra: Az 1,2,3-triazol izomerei

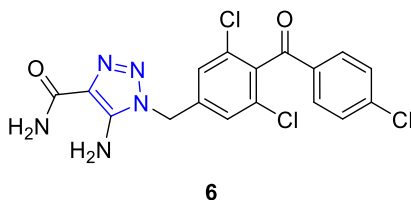
Az 1,2,3-triazolok többek között megtalálhatók gombaellenes, antimikrobiális, vírusellenes, antituberkulózis, antidiabetikus, HIV-ellenes, maláriaellenes és gyulladáscsökkentő, valamint fájdalomcsillapító szerekben egyaránt.^[4–6] Számos kereskedelmi forgalomban kapható gyógyszerhatóanyag szerkezetében megtalálható az 1,2,3-triazolgyűrű. Példaként említhető két termék, melyeket bakteriális fertőzések esetén alkalmaznak. Az egyik a Zerbaxa® (**2**) félszintetikus készítmény, amely két ágenszt tartalmaz, a tazobaktámot és a ceftozolánt (2. ábra).^[4,6] A másik a Cefazolin (**3**) széles spektrumú, félszintetikus, első generációs cefalosporin antibiotikum. További példaként említhető a rufinamid (**4**) görcsoldó gyógyszer, melyet a gyermekkori epilepsziás szindróma kezelésére alkalmaznak. Ezeken túlmenően érdemes megemlíteni, hogy az FDA (U.S. Food and Drug Administration) 2024-ben

elfogadott 20 kismolekulás hatóanyaga között szerepel az Exblifep nevű kombinált antibiotikum, melynek aktív ágense az enmetazobaktám (5).



2.ábra: 1,2,3-Triazolgyűrűt tartalmazó gyógyszer hatóanyagok

Triazoltartalmú vegyületek alkalmazhatóságát a rákkutatásban is vizsgálják.^[6–8] Erre példaként említhető a karboxi-amidotriazol (CAI) (6), amit többek között a limfóma, a tüdő-, az emlő-, a vese- és a petefészekrák kezelésében tanulmányoznak (3. ábra). Ez egy szájon át szedhető, potenciális antineoplasztikus hatással rendelkező hatóanyag, amely a Ca^{2+} csatorna blokkolása révén gátolhatja a tumor sejtek növekedését és metasztázisát is.



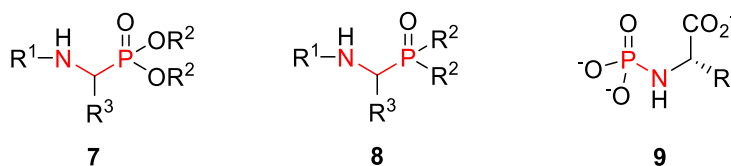
3.ábra: Karboxi-amidotriazol (CAI) (6)

2.1.2. Foszfortartalmú szerves vegyületek jelentősége

A foszfor az élő szervezet egyik fő eleme.^[9] Annak ellenére, hogy az emberi szervezetben mindössze 1–1,4%-ban van jelen, fontos szerepet játszik a biokémiai reakciókban. A foszfor a csontok és a fogak fő alkotóeleme és összekötő kapocsként működik a DNS-ben és az RNS-ben. A foszfolipidek a sejtmembránok fő alkotóelemei, amelyek a membrán áteresztőképességének szabályozásában, valamint a zsírok, zsírsavak és a koleszterin szállításában vesznek részt. Továbbá, az ATP-nek fontos szerepe van a sejtek energiaellátásában, míg a fehérjék (de)foszforilációja az életjelek továbbításának egyik módja.

Szerves foszforvegyületeket széleskörben alkalmaznak a vegyipar számos területén, például hatékony gyomirtószerként, ligandumként, organokatalizátorként, a C–H kötést aktiváló irányítócsoporthoz, illetve számos potenciális biológiai aktivitással rendelkező molekula szerkezetében is megtalálhatók.^[10,11] A természetben előforduló foszforvegyületek közül hatékony gyógyszereket, antibiotikumokat, gyomirtókat, rovarölő szereket és különböző bioregulátorokat állítottak elő.^[12]

Az α -aminofoszfónátok (7), illetve az α -aminofoszfín-oxidok (8) a természetes aminosavak foszforanalógjai (4. ábra). A vegyületcsalád több képviselőjével kapcsolatban is beszámoltak vírus-, gomba-, és rákellenes, valamint antibakteriális hatásokról.^[13] Továbbá fontos analógok az *N*-foszforil-aminosavak (9), amelyekben nem P–C, hanem nagyenergiájú P–N kötés alakul ki. Ezen vegyületek az aminosavak *N*-foszforilációjával a fehérjék poszttranszlációs módosításában játszanak szerepet, illetve ilyen *N*-foszforil-aminosav modellek a nagyenergiájú P–N kötések tanulmányozása révén elősegítették a prebiotikus kémia fejlődését.^[14]



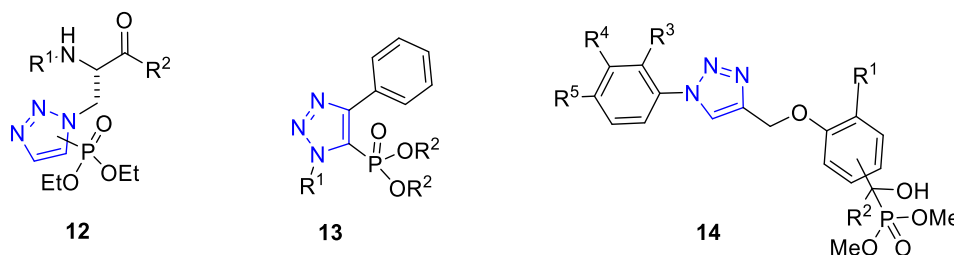
4. ábra: Az α -aminofoszfónátok (7), α -aminofoszfín-oxidok (8) és az *N*-foszforil-aminosavak (9) általános sémája

A foszfor(V)-szubsztituált heterociklusos vegyületek hasonló jelentőséggel bírnak, mint az eddig említett származékok. Kiemelendő, hogy a fémkatalizált szerves reakcióban Lewis-savakként és ligandumokként, az anyagtudományban kiváló tulajdonságokkal rendelkező polimerek és színezékek tervezéséhez használják őket, illetve széleskörű biológiai aktivitással rendelkeznek.^[11,15,16]

2.1.3. 1,2,3-Triazolilfoszfónátok jelentősége

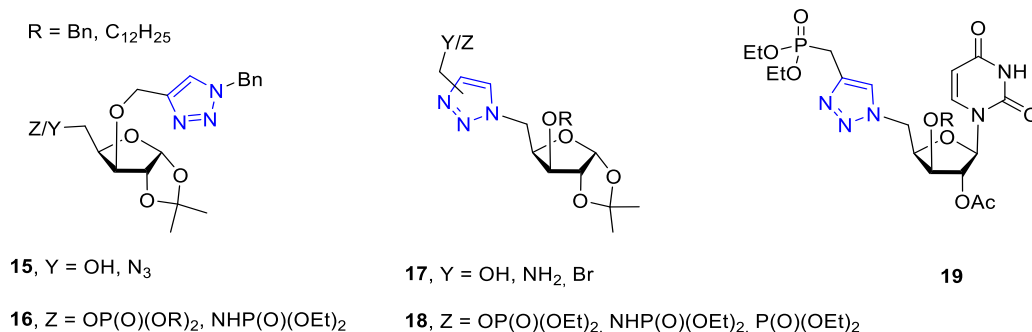
A két szerkezeti egység összekapcsolásával kapható 1,2,3-triazolilfoszfónátok és rokon vegyületeik az elmúlt évtizedben számos gyógyszerkémiai kutatás célpontjává váltak, az előzőekben ismertetett előnyös tulajdonságaiknak köszönhetően.

Példaként említhetők a foszforhisztidin-analógok (12), melyeket fehérjekötődési vizsgálatokban teszteltek, továbbá a 13 vegyületek rákellenes, valamint a 14 származékok antibakteriális hatásáról is beszámoltak (5. ábra).^[17–21]



5.ábra: Néhány példavegyület 1,2,3-triazolilfoszfonátokra

A triazoltartalmú nukleozid-, és nukleotid-analógok nagy hatékonyságú rákellenes hatást mutattak és hatásmechanizmusuk révén új terápiás lehetőségeket kínálnak (6. ábra).^[22,23] Portugál kutatók különféle xilofuranózból kiindulva állítottak elő triazoltartalmú izonukleozidokat (15, 17), izonukleotidokat (16) potenciális cukor foszfátokat, foszforamidátokat, illetve foszfonátokat (18) és nukleotid analógokat (19). A vegyületeket többek között ST-(szialiltranszferáz), és BChE-(butiril-kolinészteráz) inhibitoroként vizsgálták, melyek igazoltan szerepet játszanak rákos megbetegedések kialakulásában.^[24] Mindezek mellett tesztelték nAChR (nikotin acetilkolin receptorok) pozitív alloszterikus modulátoraiként (PAM), melyek közül az $\alpha 7$ -nAChR típusú PAM-ok számos neurológiai és pszichiátriai rendellenességben játszott szerepe miatt kiemelkedő fontosságúak a terápiás gyógyszerkutatásban.^[25]



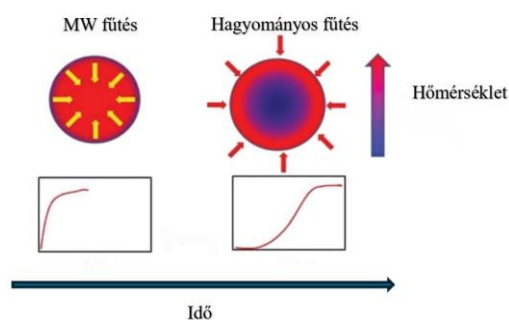
6.ábra: 1,2,3-Triazoltartalmú nukleotid- és nukleozid-analógok

2.2. A mikrohullámú technika alkalmazása a szerves kémiában

A mikrohullám (MW) elektromágneses sugárzás, melynek frekvenciája 0,3 és 300 GHz között, a hullámhossza 1 mm és 1 m között van, így a rádióhullám és az infravörös sugárzás között helyezkedik el.^[26] A MW technika az 1950-es években vált széles körben elterjedté, amikor megjelentek az első konyhai MW sütők. Az 1980-as években került sor az első MW besugárzás hatására végzett kémiai kísérletekre, melyeket konyhai MW készülékekben hajtottak végre, amelyekben nincs lehetőség a reakció paramétereinek (pl. a nyomás vagy a

hőmérséklet) pontos mérésére és szabályzására.^[27,28] Ezen hiányosságok kiküszöbölésére fejlesztették ki a professzionális MW reaktorokat, melyek lehetővé teszik a reakció paramétereinek pontos monitorozását és szabályozását.^[29]

A hagyományos melegítés során a hő hővezetés útján terjed, így először az edény fala melegszik fel, és az adja át a hőt a reakcióelegynek (7. ábra).^[30] Ezzel szemben MW besugárzás során a mikrohullámok közvetlenül behatolnak az anyagba, hogy energiát szolgáltatassanak, a hő az egész térfogatban keletkezik, és „térfogati fűtés” következik be. A térfogatifűtés minimalizálja a reakcióidőt, csökkenti az energiafogyasztást és javítja a diffúziós sebességet; a MW fűtés vonzó a folyamat intenzifikálása (PI) szempontjából. Érdekes azonban figyelembe venni, hogy a MW besugárzás hasznosulásának szempontjából a nagy aktivitási gáttal (≥ 120 kJ/mol) rendelkező termonukleáris átalakulások az optimálisak. A MW besugárzás háttérében álló folyamatok pontos feltérképezése továbbra sem teljeskörűen tisztázott annak tekintetében, hogy a megfigyelt hatások kizárólag termikus hatásoknak tulajdoníthatók-e, ideértve például a „nano-méretű” helyi túlmelegedéseket („hot spots”); vagy szerepet játszanak-e az úgynevezett nem termikus MW hatások (az elektromágneses sugárzás hatása) is.



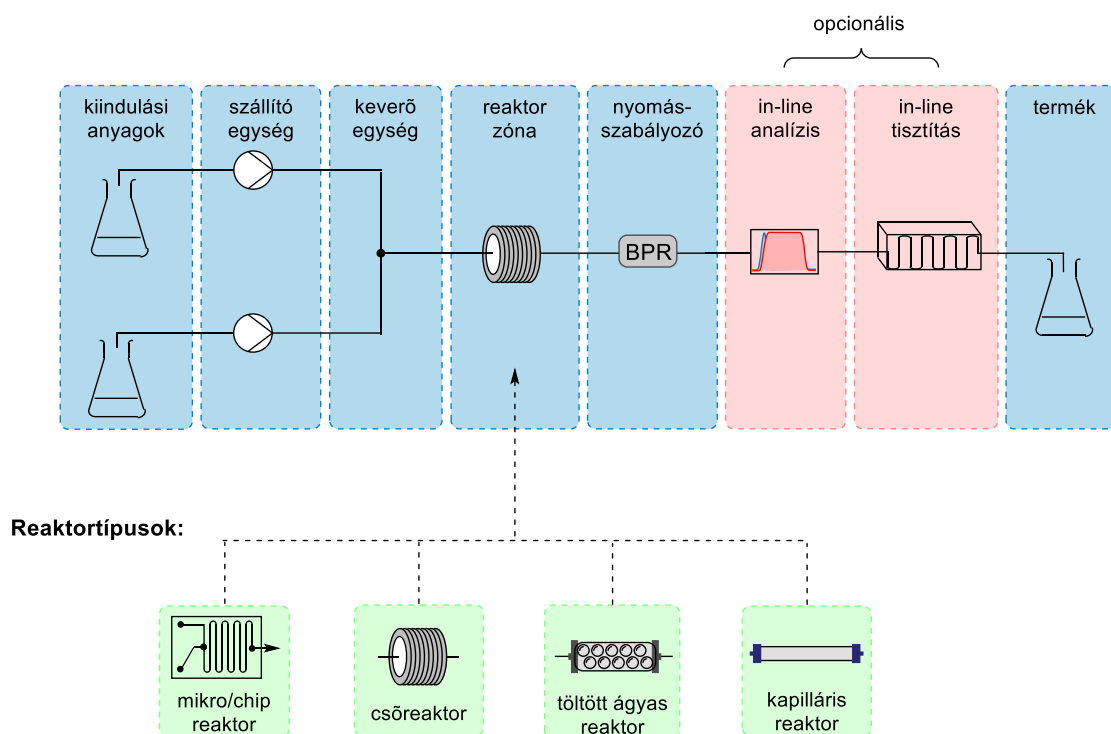
7.ábra: A MW és hagyományos melegítés összehasonlítása^[30]

Habár a MW technika számos előnnyel jár (oldószer és/vagy katalizátor csökkentésének lehetősége vagy teljes elhagyhatósága, reprodukálhatóság növelése, szelektivitás növelése, reakcióidő csökkentése) a MW kémia számára a legnagyobb kihívást a méretnövelés jelenti.^[31–33] A reaktor fizikai méretei nem növelhetők tetszőlegesen; a sugárzást biztosító magnetron tekercs geometriája adott, illetve a készülék szerkezeti anyagaként használható speciális üvegek (pl. Pyrex[®], boroszilikát), illetve a Teflon[®] sem alkalmazhatók túl nagy méretben. Az áttörést a folyamatos üzemű reaktorok jelenthetik, melyek a következő alfejezetben kerülnek részletesebb bemutatásra.

2.3. Az áramlásos kémia alapjai

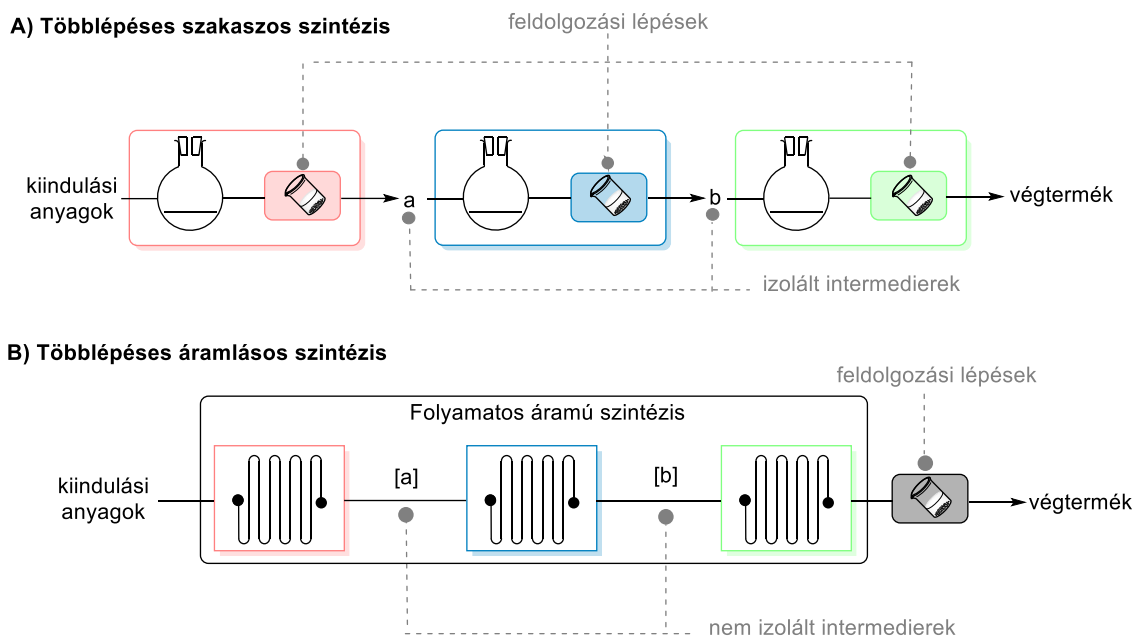
Az áramlásos kémiai technológiát (angolul *flow chemistry*, *FC*) először a petrokémiai és finom vegyipari ágazatokban alkalmazták.^[34,35] A technika gyógyszeriparban történő alkalmazása a 2000-es évek elejétől fokozatosan teret hódított, mivel megoldást jelenthet az egyre szigorodó biztonságtechnikai szabályozások, sürgető környezeti problémák, illetve piaci verseny a vegyipari folyamatok idő-, energia- és anyaghatékonyságának javítására.^[36] A 2019-es koronavírus (*COVID19*) világjárványt követően még inkább előtérbe került a gyógyszerhatóanyagok kutatásának és előállításának hatékonyabb fejlesztése, ennek következtében ma már a Nemzetközi Elméleti és Alkalmazott Kémiai Szövetség (IUPAC) az áramlásos kémiát a tíz legfontosabb feltörekvő innovációs technológia között tartja számon a kémia tudományában.^[37]

Szakaszos (*batch*) kémiai reakcióvezetés esetén az átalakításokat legtöbbször mechanikus kevertetést alkalmazva gömblombikban végzik, melyet több feldolgozási, valamint tisztítási lépés követ (pl. extrakció, bepárlás, átkristályosítás). Az áramlásos kémiai reakciók esetén a reaktortér kialakítása, valamint a reakcióhoz szükséges oldószer állandó térfogatáramú bevezetése biztosítja a reakció lejátszódásához szükséges keveredést. A kiindulási anyagok oldatát egy csőrendszeren keresztül folyamatosan áramoltatják egy adagolórendszer vagy pumpa segítségével, majd a betáplált anyagok egy keverőelem által (pl. keresztcsillagos vagy "T" keverő) jutnak el a reaktortérig (8. ábra).^[38,39] Az áramlásos kémiai reaktorok általánosan négy fő típusra oszthatók fel: az ún. *chip*, a töltött ágyas reaktor (*packed bed reactor*), a spirális csőreaktor (*coil*) és a kapilláris reaktor. A megvalósítandó kémiai átalakítás jellegéből (pl.: endoterm, többfázisú) adódóan kerül kiválasztásra a reaktor típusa és anyaga. Az ilyen egységek esetén fűtés vagy hűtés egyaránt megvalósítható. Nyomásszabályozó egység (*back pressure regulator*, *BPR*) beépítésével a rendszerben nagy nyomás is biztosítható.



8.ábra: A folyamatos technológiai rendszer felépítése, illetve az általánosan alkalmazott áramlásos kémiai reaktortípusok

A folyamatos technológia alkalmazásával a reaktorok megfelelő térfogat – reagens anyagmennyiség eloszlásából adódóan lehetőség nyílik a veszélyes és/vagy toxikus anyagokkal való biztonságosabb munkavégzésre, valamint a jó felület/térfogat arány révén elősegítik a hatékony hőátadást és keveredést.^[40] Ezekből következik, hogy a hőmérséklet pontosabb és hatékonyabb szabályozása révén csökkenthetők az exoterm reakciókkal járó veszélyek is. Emellett túlnyomáson is könnyen megvalósíthatók a kémiai átalakítások, egy BPR segítségével az oldószerek és/vagy reagensek forráspontja feletti hőmérsékleten is lehet dolgozni. A paraméterek (hőmérséklet, tartózkodási idő, nyomás) változtatásával egyszerűbbé válik a kísérletek optimalizálása, továbbá megfelelő beállításokkal sok esetben nagyobb konverzió érhető el, mint a szakaszos kísérletek során. Ez lehetővé teszi, hogy a többlépéses szintézisek esetén az egyes reaktorból kilépő termékelegy közvetlenül, feldolgozás nélkül átvezethető a következő reaktorba, így az intermedierek izolálásának elkerülésével sok esetben anyag, idő és energia spórolható meg (9. ábra).^[41] Továbbá szükség esetén a technológiába egyszerűen integrálhatók különböző feldolgozási, tisztítási, analitikai és formulálási lépések is (ezzel akár a teljes gyártási technológiát egy folyamattá téve). Ezeknek köszönhetően csökkenthető a hulladékok és melléktermék keletkezése. A technológia előnyeit számba véve, mindenképp kiemelendő, hogy a reakciók automatizálása, valamint méretnövelése is egyszerűbben kivitelezhető.



9.ábra: A többlépéses szintézisek szakaszos megvalósításának (A) összehasonlítása a többlépéses áramlós szintézisre alkalmas rendszerek általános felépítésével (B)

Hátrányát a szakaszos eljáráshoz képest az jelenti, hogy a kis belső átmérőjű csövek könnyen eltömődhetnek, ezáltal a reakció közben nem történhet csapadékképződés, kiválás, és a betáplálendő oldatoknak homogénnek kell lenniük.^[42] További korlátot szab a reaktorok egyelőre nagy beruházási költsége, illetve a bevált szakaszos gyártási technológiák átalakításának idő-, költség és munkaigénye.^[41]

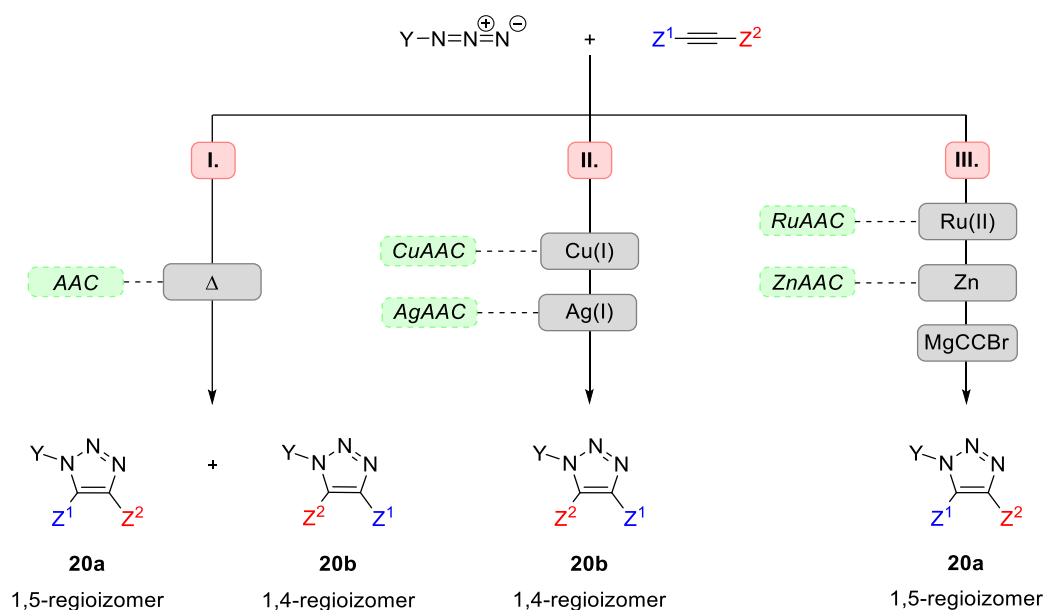
2.4. Az 1,2,3-triazolilfoszfonát és származékainak előállítási lehetőségei

Az 1,2,3-triazolok különböző katalitikus, azid-alkin-cikloaddícióval (AAC) történő előállításának lehetőségeit a 10. ábra mutatja be.^[4,5,43] A Huisgen-típusú hagyományos, katalizátortmentes reakció esetén (10. ábra/I./AAC), nem szimmetrikusan szubsztituált alkinekből kiindulva két regioizomer (**20a** és **20b**) keletkezik. Terminális acetiléneket alkalmazva 1,5- ($Z^2 = \text{H}$, **20a**), illetve 1,4-diszubsztituált triazolokhoz ($Z^2 = \text{H}$, **20b**) juthatunk.

A regioszelektivitás javítása érdekében különféle fémkatalizátorokat alkalmaztak. Meldal és Sharpless nevéhez köthető a réz(I)-katalízis első alkalmazása az 1,3-dipoláris cikloaddícióban (10. ábra/II./CuAAC). A módszer egyik előnye, hogy enyhe körülmények között szelektíven csak az 1,4-regioizomer keletkezik ($Z^2 = \text{H}$, **20b**), továbbá a reakció lejátszódása 10^7 -szer gyorsabban történik meg. A származékok biológiai jelentősége és a

réz(I)-vegyületek toxicitása miatt, alternatív megoldás lehet az AgAAC, ezüst(I)-katalizált cikloaddíció, mely kémiaiag robusztus és hasonlóan hatékony.^[44]

A harmadik lehetőség a ruténium(II)-katalizált azid-alkin-cikloaddíció (10. ábra/III./RuAAC), mellyel a komplementer, 1,5-regioizomer (**20a**) szelektív előállítása valósítható meg.^[45,46] Részen gazdasági okokból, egyéb módszereket is kidolgoztak, ilyen például a cink-katalizált (ZnAAC), valamint a bróm-magnézium-acetilidek által elősegített reakciók.^[47,48]



10.ábra: 1,3-Dipoláris azid-alkin cikloaddíciók

Abban az esetben, ha a célunk foszfonát szerkezeti egységet tartalmazó triazolszármazékok szintézise, a kívánt szerkezeti részt foszfortartalmú azidon vagy foszfortartalmú acetilénen keresztül építhetjük be a molekulába.^[49–52] Kutatómunkám során foszfortartalmú acetilén és szerves azidok 1,3-dipoláris cikloaddícióját vizsgáltam szakaszos reakcióvezetéssel (hagyományos melegítéssel és MW reaktorban), valamint áramlásos kémiai rendszerben, ezért a továbbiakban a kutatómunkámhoz szorosan kapcsolódó irodalmi példákat tárgyalom részletesebben.

2.4.1. Az 1,2,3-triazolilfoszfonát- és foszforamidát-származékok előállítása szakaszos reakcióvezetéssel

Munkám során 1,2,3-triazolilfoszforamidátok és 1,2,3-triazolilfoszfinamidok előállításának és hasznosíthatóságának vizsgálatát kaptam feladatul. A következőkben egyrészt a P–O és P–N kötést tartalmazó vegyületek előállításának lehetőségeit, ezt követően a témához kapcsolódó áramlásos kémiai szintézisek példáit mutatom be.

2.4.1.1. Szobahőmérsékleten vagy hagyományos melegítés hatására végzett reakciók

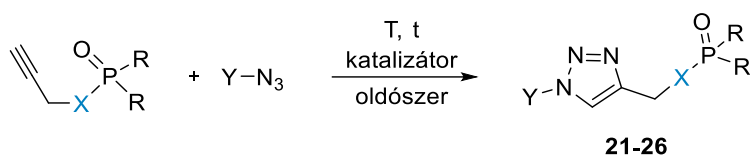
Kutatócsoportunkban korábban már vizsgálták a P–O kötést tartalmazó terminális acetilének Cu(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddícióját (1. táblázat/1. sor). Zwillinger-Tripolszky Anna a reakciókat réz(II)-szulfát-pentahidrát ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) és nátrium-aszkorbát (NaAsc) jelenlétében, *tert*-butanol:víz ($\text{tBuOH}:\text{H}_2\text{O}$) (4:1) elegyében hajtotta végre, mellyel rövid reakcióidő mellett, jó termeléssel állította elő az 1,2,3-triazolilfoszfónátokat (**21**) és foszfátokat (**22**).

Egy orosz kutatócsoport a 3α -, és 3β -epesavakhoz kapcsolt triazolszármazékok (**23**, **24**) előállítását tanulmányozta. Ebben az esetben is *in situ* Cu(I)-katalízist alkalmaztak és szobahőmérsékleten, 15 perc alatt, tetrahidrofuran:víz (THF: H_2O) (4:1) elegyében jutottak a kívánt származékokhoz (1. táblázat/2. sor).

Berchel és kutatócsoportja a célvegyületek (**25**) előállítását hosszabb reakcióidővel (18 óra) valósította meg szobahőmérsékleten, THF: H_2O oldószer elegyben (1. táblázat/3. sor).

2012-ben egy francia kutatócsoport foszfónát szerkezeti egységet tartalmazó poli(etilén-oxid)-monometil-étereket (**26**) állított elő Kabachnik–Fields és klikk-reakció kombinációjával (1. táblázat/4. sor). A reakciókat réz(I)-bromid és N,N,N',N'',N''' -pentametil-dietilén-triamin (PMDTA) jelenlétében, szobahőmérsékleten, N,N -dimetil-formamidban (DMF) hajtották végre, mely során a **26** vegyületekhez 70–72%-os termeléssel jutottak.

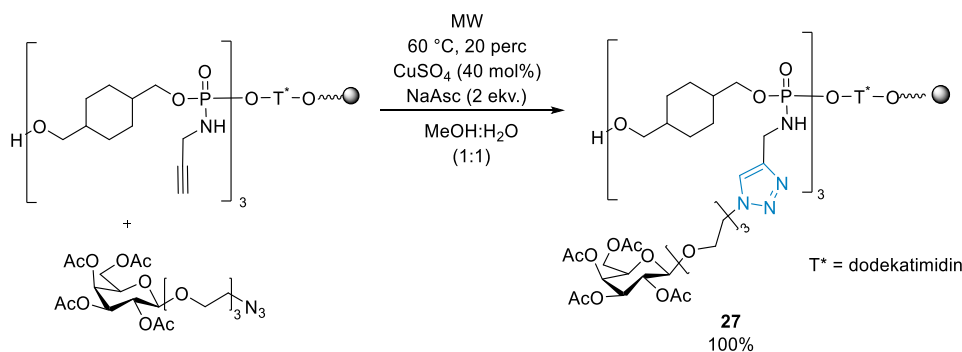
1. táblázat: 1,2,3-Triazolilfoszfonát- és foszforamidát származékok előállításának lehetőségei



Sor	X	R	Y	Körülmények	Termelés [%]	Ref.
1	O	Ph	^c Hex, Bn, 2-FC ₆ H ₄ CH ₂ , 3-FC ₆ H ₄ CH ₂ , 4-FC ₆ H ₄ CH ₂ , 4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ , 4-MeC ₆ H ₄ CH ₂ , Oct, ⁱ Oct, Ph	60 °C, 10 perc 3 mol% CuSO ₄ ·5 H ₂ O 5 mol% NaAsc ^t BuOH:H ₂ O (4:1)	63–91 (21)	[53]
		OEt		60 °C, 30 perc 3 mol% CuSO ₄ ·5 H ₂ O 5 mol% NaAsc ^t BuOH:H ₂ O (4:1)	51–75 (22)	
2	O	Ph	3α-, és 3β-epesavak	25 °C, 15 perc 10 mol% CuSO ₄ ·5 H ₂ O 40 mol% NaAsc THF:H ₂ O (4:1)	75–77 (23)	[54]
	NH				80 (24)	
3	NH	OC ₁₈ H ₃₅	7-hidroxikumarin, 4-bróm-1,8-naftálsav-anhidrid	25 °C, 18 óra 1 ekv. CuSO ₄ ·5 H ₂ O 1 ekv. NaAsc THF:H ₂ O (1:1)	78–80 (25)	[55]
4	NH	OMe, OEt	CH ₃ (OCH ₂ CH ₂) _n (PEO)	25 °C, 24 óra CuBr/PMDTA DMF	70–72 (26)	[56]

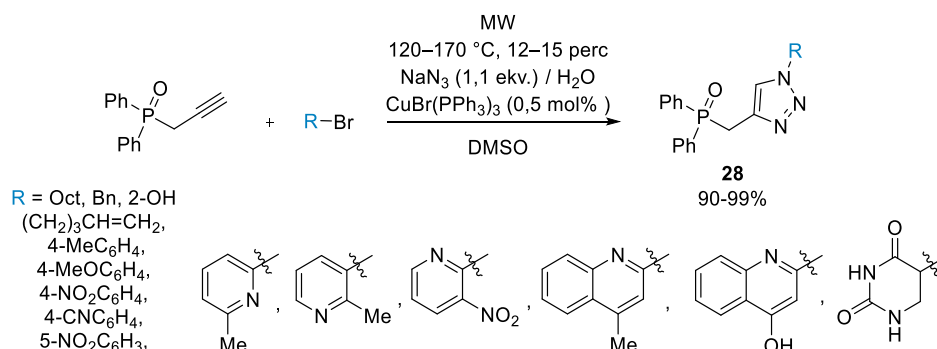
2.4.1.2. Mikrohullámú reaktorban végzett kísérletek

Triazolilfoszforamidát-származékok mikrohullámú besugárzással történő réz(I)-katalizált előállítására kevés példa található az irodalomban. Francia kutatók a CuAAC reakciót azido-funkcionalizált galaktozid konjugálására alkalmazták egy arra megfelelő alkin-oldalláncot tartalmazó oligonukleotiddal szilárd hordozón (11. ábra).^[57,58]



11.ábra: MW reaktorban, szilárd hordozón végzett kísérlet

Indiai kutatók a megfelelő halogenidből és nátrium-azidból *in situ* generált szerves azidok és difenil-prop-2-ínil-foszfin-oxid reakcióját tanulmányozták (12. ábra).^[59] A cikloaddíció során katalizátorként trisz(trifenilfoszfin)-réz(I)-bromid-komplext alkalmaztak, a kívánt vegyületeket (**28**) magas hőmérsékleten, rövid reakcióidő alatt, jó termeléssel állították elő.



12.ábra: *In situ* generált szerves azidok és propinil(difenilfoszfin-oxid) klikk-reakciója

2.4.2. Áramlásos kémiai reaktorban végzett kísérletek

Az 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolszármazékok réz(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciójának áramlásos kémiai megvalósítására a rézforrás biztosításának szempontjából beszélhetünk heterogén, illetve homogén katalízisről. A témában számos publikáció született az utóbbi években, azonban konkrétan a triazolilfoszfonátok vagy foszforamidátok áramlásos kémiai előállítását még nem írták le, ezért dolgozatomban csupán néhány áramlásos kémiai példa kerül bemutatásra a következő alfejezetekben.

2.4.2.1. 1,2,3-Triazol és származékaik előállítása heterogén Cu(I)-katalízissel

Heterogén katalitikus reakció kivitelezésére az egyik lehetőség, ha maga a reaktor réztartalmú. Egy korábban már bemutatott triazoltartalmú görcsoldószer, a rufinamid (**4**) szintézisét is elvégezték egy sorba kapcsolt rézcsövekből készült áramlásos kémiai reaktorban (2. táblázat/1. sor).^[60] A reakció során két külön ágon *in situ* állították elő rövid tartózkodási idővel a 2,6-difluorbenzil-azidot dimetil-szulfoxidban (DMSO), valamint a propil-amid vizes oldatát, ezt követően az ágak összekötése után egy fűtött (140 °C) reaktorban, közel 6 perc alatt kapták jó hozammal (92%) a kívánt célvegyületet (**4**). Ez az eljárás számos előnnyel járt a szakaszos technológiához képest, melyek közül kiemelendő a szerves azidok előállításának biztonságosabb módja, valamint az azid-tartalmú vegyületek felhalmozódásának elkerülése.

Heterogén katalízisre másik lehetőség, amikor a reaktorban egy hordozóágyhoz rögzítik a megfelelő réz-ion forrást. *Smith* és munkatársai az 1,2,3-triazoltartalmú vegyületek (**29**) szintézisét

valósította meg diklórmetánban (DKM), három különböző módon módosított gyantát tartalmazó reaktor sorba kapcsolásával (2. táblázat/2. sor).^[61] A terminális acetilének és szerves azidok oldatát először egy réz(I)-jodiddal kezelt Amberlyst A21 szilárd bázis tartalmú gyantaágyon áramoltatták át, ezt követően a tiokarbamid-tartalmú szilárdhordozó segítségével eltávolították a fém-szennyezőket, végül egy foszfin-gyanta oszlopon átvezetve megszabadultak az azid feleslegtől is.

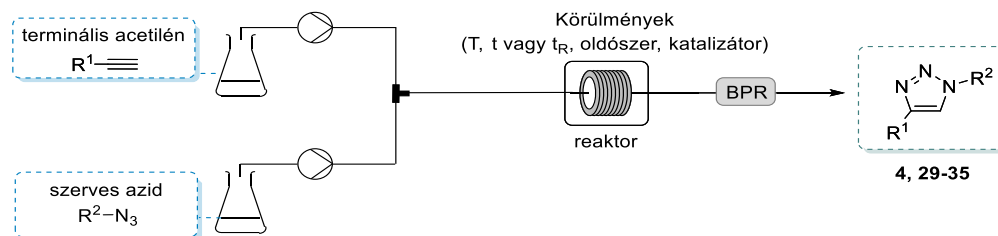
Egy magyar kutatócsoport két módszert is kidolgozott a **30**-as célvegyület előállítására (2. táblázat/3. sor).^[62] A szintézist egy módosított H-Cube-Pro[®] berendezésben – nem hidrogénező üzemmódban – fenil-acetilén és benzil-azid modellreakcióján keresztül végezték, mely során azonos nyomáson, azonos áramlási sebességgel és koncentrációkkal dolgozva (1450 PSI, 0,5 mL/perc, 0,04M acetilén oldat és 0,085M azid oldat) szobahőmérsékleten vagy 100 °C-on, diizopropil-etilamin (DIPEA) és ecetsav (AcOH) jelenlétében kvantitatívan lejártsódott a reakció. A kutatócsoport, eredményeiket felhasználva további 1,2,3-triazol-egységet tartalmazó β -amino-ciklohexán-karboxilátok (**31**) előállítását valósította meg, melyek különféle gyógyszerhatóanyagok prekursorai lehetnek.^[63]

Yamada és kutatócsoportja a réz(I)-katalizált Huisgen-cikloaddíciót különféle réz-tartalmú polimer membránnal felszerelt mikroreaktorokban vizsgálta (2. táblázat/4. sor).^[64] A piridinalapú triazolszármazékokat (**32**) acetonitril:víz (MeCN:H₂O) (3:1) elegyében, enyhe hőmérsékleten (50 °C) és rövid tartózkodási idő mellett (8–38 másodperc) állította elő jó termeléssel.

Wuhani kutatók katalitikusan aktív membránon szerves azidok és fenil-acetilén CuAAC reakcióját végezték el (2. táblázat/5. sor).^[65] Szintetikus úton előállított Au/Cu nanodrótokat helyeztek polikarbonát szűrőre, és ezen átvezetve a reagensek etanolos oldatát, állították elő a **33**-as származékokat. A termékelegy összetételére nézve, vizsgálták az Au/Cu arányának és az oldószer változtatásának hatását.

Drelinkiewicz és munkatársai réz-szénnel (Cu/C) töltött katalitikus oszlop használatával állítottak elő változatos összetételű 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolokat (**34**), DKM-ban, 110 °C-on (2. táblázat/6. sor).^[66] Az alkalmazott szintézismódszer robusztus, mely változó hozamot (44–99%) eredményez.

Egy 2019-ben megjelent cikkben a **35**-ös vegyületek előállítását egy bambusztörzsből készített, réz-funkcionalizált lignocellulóz mikroreaktorban valósították meg (2. táblázat/7. sor).^[67] Az átalakításokat 25 °C-on metanol:víz (MeOH:H₂O) (2:1) oldószerkelegyen, a megszokottól eltérően hosszabb reakcióidővel (8 óra) végezték.

2. **táblázat:** Réz reaktorokban és hordozóhoz rögzített réz típusú katalizátorokkal végzett reakciók

Sor	R ¹	R ²	Reaktor típusa	Körülmények	Termelés [%]	Ref.
1	NH ₂ C(O)	2,6-diFC ₆ H ₃ CH ₂	rézcső	2,8M acetilén H ₂ O 0,29M azid DMSO 140 °C, 6,2 perc, 100 PSI	92 4	[60]
2	HOCH ₂ HOCH ₂ CH ₂ Ph (4-Me)PhSO ₂ Ph ₂ P(O)(CH ₂) ₂ C(O)OCH ₂ Ph ₂ P(O)Ph 4-NH ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄ Bn 4-FC ₆ H ₄ CH ₂ 4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ 4-MeOC ₆ H ₄ PhC(O)CH ₂ 4-CO ₂ HC ₆ H ₄ CH ₂	Hordozóhoz kötött Cu-reaktor	1 ekv. acetilén DKM 1,5–2 ekv. azid (0,15–0,2M) 100 µL/perc, DKM 100 PSI	75–93 29	[61]
3	C ₆ H ₁₁ Bn 2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ 2-FC ₆ H ₄ CH ₂ 3-FC ₆ H ₄ CH ₂ 4-FC ₆ H ₄ CH ₂ 2,5-diFC ₆ H ₃ CH ₂ 4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ 4-MeC ₆ H ₄ CH ₂ 2-MeC ₆ H ₄ CH ₂ 1-naftalin Ph C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ PhC(O)CH ₂	ⁿ Pr C(O)OCH ₂ CH ₃ Ph	Hordozóhoz kötött Cu-reaktor	0,04M acetilén DKM 0,085M azid DKM 100 °C, 0,5 mL/perc, 1450 PSI 0,04M acetilén DKM 0,085M azid DKM 25 °C, 0,5 mL/perc, 1450 PSI 0,04 ekv. DIPEA, 0,04 ekv. AcOH	33–99 30, 31 76–99 30, 31	[62,63]

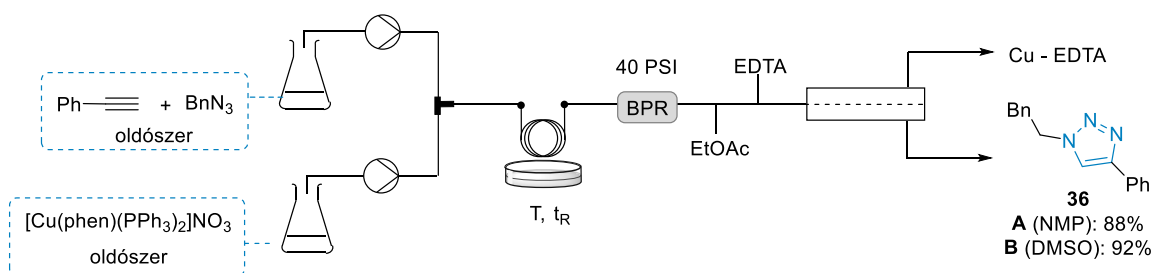
(1,2,3-Triazol-4-il)metil-foszforamidát-származékok előállítása azid-alkin-cikloaddícióval

Sor	R ¹	R ²	Reaktor típusa	Körülmények	Termelés [%]	Ref.
4	Ph 4-MeC ₆ H ₄ 4-MeOC ₆ H ₄ C ₅ H ₁₁ (CH ₂) ₃ (OH)CH ₂	C ₁₀ H ₂₁ Bn 4-FC ₆ H ₄ CH ₂ 4-MeC ₆ H ₄ CH ₂ 4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ 4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ 2-C ₁₀ H ₇ CH ₂	Hordozóhoz kötött Cu-reaktor	22mM acetilén 20mM azid 50 °C, 8–38 másodperc MeCN:H ₂ O (3:1)	83–99 32	[64]
5	Bn Ph 4-MeOC ₆ H ₄ 4-CF ₃ C ₆ H ₄ C ₆ H ₁₂ 9-fenantrén	Bn	AuCu nanodrót membránnal töltött reaktor	0,025M acetilén EtOH 0,05M azid EtOH 25 °C, 5 mL/perc	75–96 33	[65]
6	COOH HOCH ₂ CH ₂ HO(CH ₂) ₂ CH ₂ Oct Ph PhC(O)OCH ₂ 4-MeOC ₆ H ₄ 4- ^t BuC ₆ H ₄ 4-MeC ₆ H ₄ 4-CF ₃ C ₆ H ₄	Bu Bn 2,6-FC ₆ H ₄ CH ₂ Ph 4-ClC ₆ H ₄ 4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ 4-MeOC ₆ H ₄ 3-MeOC ₆ H ₄ 2-CNC ₆ H ₄ C ₆ H ₁₂ 1-naftalin	Cu/C töltött katalitikus oszlop	0,13M acetilén DKM 0,1M azid DKM 110 °C, 129 másodperc	42–99 34	[66]
7	Ph	Ph 4-ClC ₆ H ₄ 4-BrC ₆ H ₄ 4-NO ₂ C ₆ H ₄ 4-MeOC ₆ H ₄	Cu-lignocellulóz mikroreaktor	25 °C, 8 óra, 0,1–0,8 mL/perc, MeOH:H ₂ O (2:1), 10 mol% NaAsc	60–96 35	[67]

2.4.2.2. 1,2,3-Triazolszármazékok előállítása homogén katalízissal

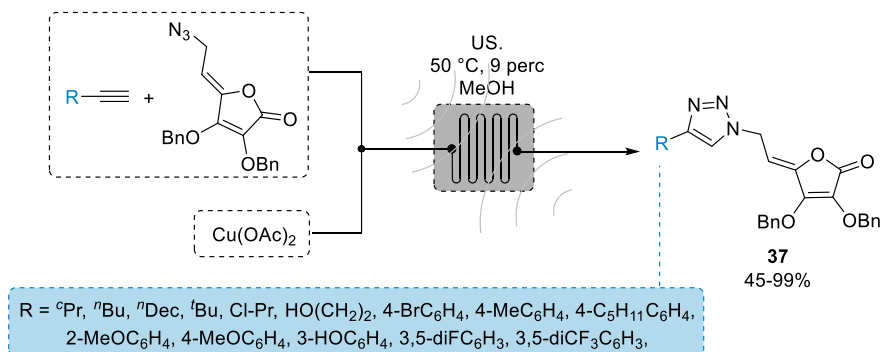
Az 1,2,3-triazolszármazékok előállítását néhány esetben homogén katalízissal is megvalósították, mely során a reakció lejátszódásához szükséges rézforrást oldatként vezették be a reaktorba.

Holland kutatók fenil-acetilén és benzil-azid reakcióján keresztül vizsgálták a homogén katalízist a 13. ábrán látható áramlásos kémiai rendszerben.^[68] A reakciót trifenilmetán (Ph_3CH) belső standard jelenlétében végezték, katalizátorként réz-1,10-fenatrolin-ditrifenil-nitrát komplexet ($[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$) alkalmaztak, melyet *N*-metil-2-pirrolidonban (NMP) oldottak. A legjobb eredményt (88%-os termelés) 1 mol% katalizátorral, 180 °C-on, 10 perc alatt érték el (13. ábra, A). Egy másik példában a 36-os vegyület előállítását DMSO-ban végezték, 5 mol% katalizátor jelenlétében, 170 °C-on, és 92%-os termelést értek el (13. ábra, B).^[69]



13.ábra: 1-Benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (36) előállítása és feldolgozása

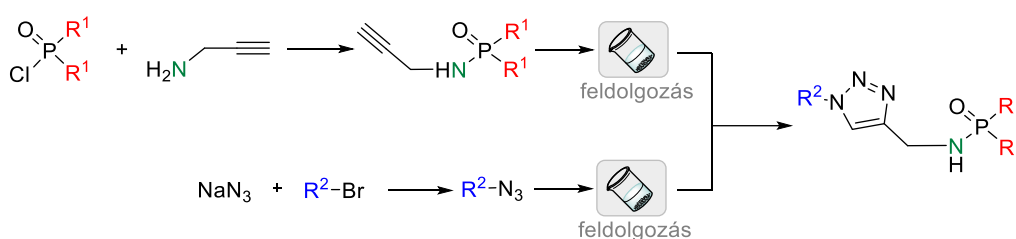
Egy horvát kutatócsoport 6-os helyzetben azidált *L*-aszcorbinsav és terminális acetilének reakcióját vizsgálta ultrahangos kádba helyezett mikroreaktorban (14. ábra).^[70] Az átalakításokat réz(II)-acetát ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) jelenlétében, metanolban (MeOH) végezték, a céltermékeket (37) változó termeléssel (45–99%) kapták. A vegyületeket előállították szakaszos és folyamatos technológiát alkalmazva, a kapott eredményekből elmondható, hogy áramlásos közegben a reakcióidő csökkenése mellett, szignifikánsan nőtt a konverzió is.



14.ábra: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ katalizált, US segített CuAAC reakció

3. Kísérleti rész

Kutatómunkám során célul tűztük ki potenciális biológiai aktivitással rendelkező (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszforamidát-származékok előállítását réz(I)-katalizált azid-alkin-cikloaddícióval. A reakciókat szakaszos (hagyományos kevertetés és MW reaktor), valamint áramlásos kémiai rendszerekben is tanulmányozni kívántuk, majd a módszerek összehasonlítása után, a céltermék előállítása szempontjából legmegfelelőbb eljárással, célunk volt a reakció kiterjesztése is (15. ábra).



15.ábra: A célvegyület előállításának sémája

A reakció feltérképezését, választott modellreakciókon (dietil-klórfoszfát vagy difenil-foszfinsav-klorid és propargil-amin, valamint benzil-bromid és nátrium-azid reakcióin) keresztül valósítottuk meg, mely során vizsgáltuk a reakcióidő, a hőmérséklet és a hőközlés módjának hatását a reakciók összetételére nézve. Első lépésben a kulcsintermedierek előállítását optimalizáltuk szakaszos és áramlásos kémiai rendszerben. A következő lépésben a céltermékek előállítását tanulmányoztuk különféle reakciómegvalósítási módszerekkel, a hőmérséklet, az idő, valamint a katalizátor mennyiségi és minőségi változtatásával. A gyűrűzárást szakaszos és áramlásos kémiai rendszerben, a közttermékek reagáltatásával, illetve *in situ* képződő szerves-azid vagy acetilén reakcióján keresztül is vizsgáltuk.

Munkám folytatásaként az intermedierek és céltermékek előállítása szempontjából legmegfelelőbb paraméterek megválasztása után, a reakciólépéseket termelés és termelékenység alapján összehasonlítottuk. Ezt követően a választott módszerrel elvégeztük a reakció kiterjesztését különféle benzil-azidokra (2-fluorbenzil-, 3-fluorbenzil-, 4-fluorbenzil-, 3,5-dimetilbenzil- és 4-trifluorbenzil-azid), valamint fenil-azidokra (4-klórfenil-, 4-metoxifenil-azid és 4-azidobenzaldehyd).

A reakciókat vékonyréteg- (VRK), gáz- (GC) és folyadékkromatográfiás (HPLC) mérésekkel követtük. A termékeket HPLC-MS és ^{31}P NMR segítségével azonosítottuk, szerkezetük ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) vizsgálattal jellemeztük.

3.1. Szerves azidok előállítása

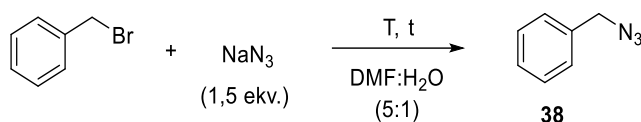
3.1.1. Kísérletek benzil-azid előállítására

Munkám során első lépésben a klikk-reakcióhoz szükséges szerves azidok, ezek közül is a benzil-azid előállítását tanulmányoztuk a reakcióidő, hőmérséklet és hőközlés módja alapján (3. táblázat). A reakciókat benzil-bromiddal és feleslegben vett (1,5 ekvivalens) nátrium-aziddal végeztük, DMF:H₂O oldószerkeverékben^[71] hagyományos kevertetéssel mágneses keverőn, olajfürdőben, valamint MW reaktorban és Asia[®] áramlásos reaktorban. A reakciókat VRK és GC mérések segítségével követtük.

Először szobahőmérsékleten (25 °C) végeztük el a reakciót (3. táblázat/1. kísérlet), ekkor a benzil-azidot (**38**) 24 óra után 92%-os konverzióval kaptuk. Ezt követően a hőmérséklet emelésének hatását vizsgáltuk (3. táblázat/2. és 3. kísérletek). Termikus melegítéssel 80 °C-on, 18 óra alatt értük el a legjobb eredményt (98%), míg MW besugárzás hatására, 120 °C-on már 1 óra alatt teljes volt az átalakulás.

A szakaszos reakciókat követően Asia[®] áramlásos kémiai rendszerben is tanulmányoztuk a benzil-azid (**38**) előállítását (3. táblázat/4. és 5. kísérletek). Az előzőekhez hasonlóan, először 25 °C-on vizsgáltuk az átalakulást a tartózkodási idő függvényében, mely során már 10 perc alatt 100%-os konverziót értünk el. Tanulmányoztuk a reakciót 80 °C-on is, ebben az esetben a teljes átalakuláshoz 5 perces tartózkodási idő is elegendő volt.

Elmondható, hogy a benzil-bromid és nátrium-azid reakciója, az általunk vizsgált körülmények között, minden esetben közel kvantitatívan lejátékozódott (85–100%). Azonban áramlásos kémiai reaktorban a teljes átalakuláshoz szükséges idő nagymértékben csökkenthető volt, ugyanis 25 °C-on már 10 perces tartózkodási idő is elegendő volt. Tehát a reaktortér fűtése sem szükségszerű a benzil-azid előállítása során.

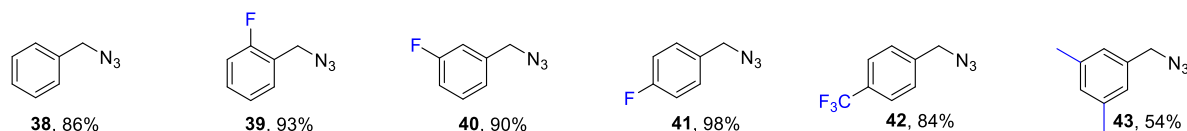
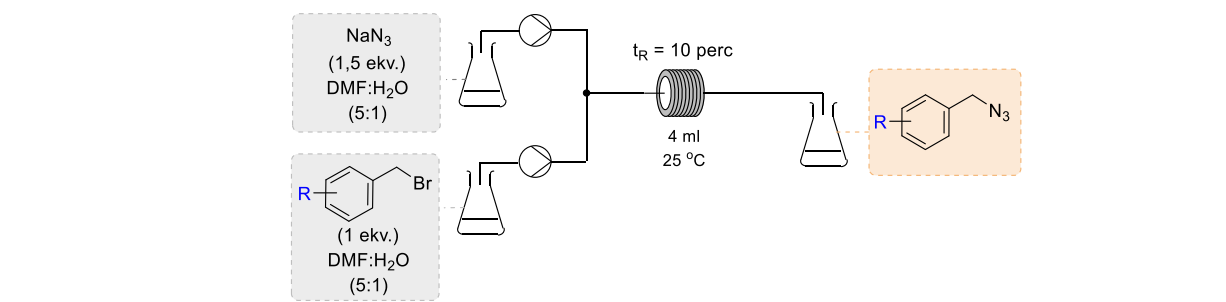
3. táblázat: Benzil-bromid és nátrium-azid reakciójának vizsgálata

Kísérlet	T [°C]	t/t _R	Reakciókivitelezés	Konverzió [%] ^a
1	25	24 óra	–	92
2	80	18 óra	Δ	98
		6 óra	MW	95
3	120	6 óra	Δ	96
		1 óra	MW	100 (83%) ^b
4	25	2 perc	Asia [®] áramlósos reaktor	79
		5 perc		85
		10 perc		100 (86%) ^b
5	80	2 perc	Asia [®] áramlósos reaktor	89
		5 perc		100
		10 perc		100

^a) GC alapján. ^b) Izolált termelés.

3.1.2. Szubsztituált benzil-azidok előállítása

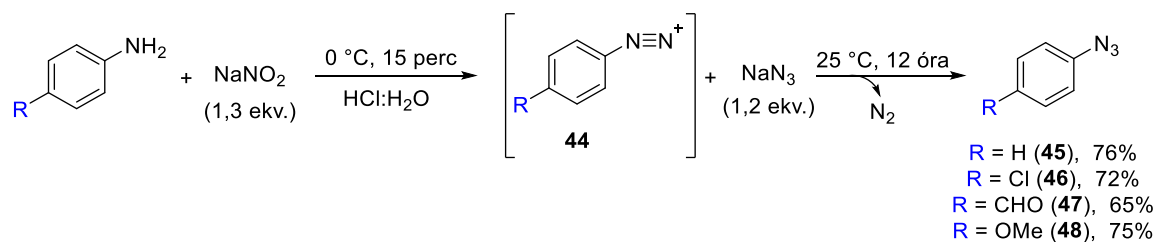
Az optimalizálást követően áramlósos Asia[®] rendszerben, a megfelelő reakcióparamétereket alkalmazva (25 °C, t_R = 10 perc), kiterjesztettük a reakciót szubsztituált benzil-bromidokra (2-fluorbenzil-, 3-fluorbenzil-, 4-fluorbenzil-, 3,5-dimetilbenzil- és 4-trifluorbenzil-bromid) (16. ábra). Feldolgozást követően általában jó, illetve kiváló termeléssel (86–98%) jutottunk a kívánt aralkil-azidokhoz (38–42). A legjobb eredményeket az elektronszívó fluor helyettesítőt tartalmazó származékokkal kaptuk (39–41), közülük is a 4-fluorbenzil-aziddal (41) (98%), míg a 3,5-dimetilbenzil-azidhoz (43) csak közepes termeléssel jutottunk (54%), aminek az oka a 3,5-dimetilbenzil-bromid – két elektronküldő metilcsoportja miatt bekövetkező – csökkent reakcióképessége.



16.ábra: Benzil-azidok (38–43) előállítása

3.1.3. Fenil-azid előállítása

A fenil-azidot és származékait (45–48) kétlépésben szintetizáltuk aril-aminokból (17. ábra).^[53] Az amin diazotálását követően, az intermedier diazónium sót (44) nátrium-aziddal reagáltattuk. A feldolgozást követően az aromás azidokat 65–76%-os termeléssel izoláltuk.



17.ábra: Fenil-azidok (45–48) szintézise

3.2. Dietil-prop-2-inil-foszforamidát és difenil-prop-2-inil-foszfinamid előállítása

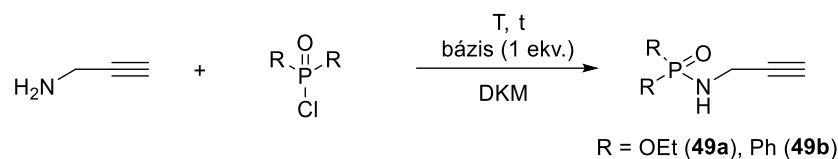
A klikk-reakció másik intermedierje, egy foszforamidát vagy foszfinamid szerkezeti egységet tartalmazó acetilén, mely előállításához a dietil-klórfoszfát és propargil-amin modellreakcióját tanulmányoztuk (4. táblázat).

A kísérleteket diklórmetánban,^[54] a reagensek ekvimoláris mennyisége mellett hajtottuk végre. Az irodalmi adatok alapján^[54–56,72] a bázikus katalizátorok bizonyultak hatékonyak, ezért mi is bázikus jellegű katalizátorok jelenlétében, 25 °C és 70 °C-on tanulmányoztuk a reakciót (4. táblázat). Vizsgáltuk a trietil-amin (TEA), pentametil-dietilén-triamin (PMDTA), dimetil-aminopiridin (DMAP), diizopropil-etilamin (DIPEA) hatását a 49a vegyület előállítására (4. táblázat/1.–4. kísérletek). Szobahőmérsékleten, hosszú reakcióidővel (14 óra)

az alkalmazott bázisok mindegyike közepes konverziót eredményezett, rendre 73%, 77%, 68% és 74%-ot. A következő lépésben a hőmérséklet emelésének hatását vizsgáltuk MW körülmények között. A reakciókat 70 °C-on, 30 percen át végeztük és azt találtuk, hogy a TEA, PMDTA és DIPEA esetén 100%-os konverziót értünk el, míg a DMAP valamivel kisebb, 84%-os átalakulást indukált. Az eredmények és a gazdasági megfontolások alapján a továbbiakban a TEA-t alkalmaztuk bázisként.

Munkám folytatásaként a difenil-prop-2-inil-foszfinamid (**49b**) előállítását vizsgáltuk TEA jelenlétében az előzőekhez hasonlóan (25 °C, 14 óra vagy MW, 70 °C, 30 perc) (4. táblázat/5. kísérlet). A reakcióban alkalmazott difenilfoszfinsav-klorid reaktívabbnak bizonyult, mint a dietil-klórfoszfát, mivel már szobahőmérsékleten közel teljes volt az átalakulás (98%), valamint erősebb körülmények között fél óra alatt kvantitatívan lezajszódott a reakció.

A szintézist áramlásos kémiai rendszerben is megvalósítottuk, mely során a homogenitás biztosítása érdekében nagyobb hőmérsékletre (100 °C) volt szükség. Az átalakulás mértékét a tartózkodási idő (t_R) függvényében vizsgáltuk (4. táblázat/6. és 7. kísérletek). Azt találtuk, hogy mind a dietil-prop-2-inil-foszforamidát (**49a**), mind pedig a difenil-prop-2-inil-foszfinamid (**49b**) előállítása során is 30 perces tartózkodási időre volt szükség a teljes konverzió eléréséhez. A reakció szakaszos MW és folyamatos Asia[®] reaktorban is hatékonyan lezajszódott 30 perc alatt, azonban a homogenitást csak nagyobb hőmérsékleten tudtuk biztosítani, mely elengedhetetlen a folyamatos technológia megvalósításához.

4. táblázat: Propargil-amin és dietil-klórfoszfát vagy difenilfoszfinsav-klorid reakciójának vizsgálata

Kísérlet	R	Bázis	T [°C]	t [perc]	Reakciókivitelezés	Konverzió [%] ^a 49a,b
1	OEt	TEA	25	840	–	73
			70	30	MW	100 (85%) ^b
2	OEt	PMDTA	25	840	–	77
			70	30	MW	100
3	OEt	DMAP	25	840	–	68
			70	30	MW	84
4	OEt	DIPEA	25	840	–	74
			70	30	MW	100
5	Ph	TEA	25	840	–	98
			70	30	MW	100 (89%) ^b
6	OEt	TEA	100	5	Asia [®] áramlósos reaktor	22
				15		43
				30		100 (87%) ^b
7	Ph	TEA	100	5	Asia [®] áramlósos reaktor	35
				15		62
				30		100 (92%) ^b

^{a)} HPLC mérés alapján (256 nm). ^{b)} Izolált termék.

3.3. Klikk-reakció

3.3.1. Klikk-reakció vizsgálata a választott modellreakciókon

3.3.1.1 A cikloaddíció vizsgálata szakaszos reakcióvezetéssel

Az 1,2,3-triazolvegyületek előállítása a reaktánsok, a katalizátor, az oldószer, a reakcióvezetés és a reaktor típusok szempontjából sokféleképpen megvalósítható. Dolgozatomban három módszer tanulmányozását (5.–7. táblázatok) végeztük el. Vizsgáltuk a triazolgyűrű kialakítását a preparált kulcsintermedierek (**38** és **49a,b**) reagáltatásával (5. táblázat), valamint a reakcióban *in situ* képzett köztitermékekkel (6. és 7. táblázatok), mely során egy feldolgozási lépés és az oldószercsere elhagyható.

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciót 'BuOH:H₂O oldószerelegyen ekvivalens mennyiségű benzil-azid (**38**) és dietil-prop-2-inil-foszforamidát (**49a**) vagy difenil-prop-2-inil-foszforamid (**49b**) reakcióján keresztül tanulmányoztuk. Kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján,^[53] a legjobb eredményeket réz(II)-szulfát-pentahidrát (CuSO₄·5 H₂O) és nátrium-aszkorbát

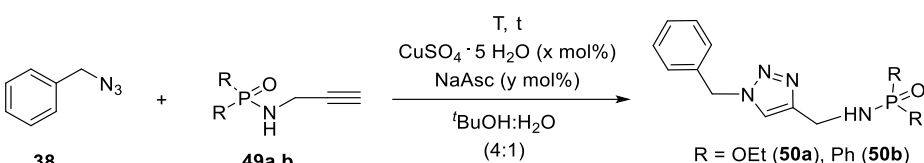
(NaAsc) katalizátorkeverék alkalmazásával kapták, így ebben az esetben mi is ezt választottuk. A kísérletek során a fűtési mód, a hőmérséklet, a reakcióidő és a katalizátor arány változtatásának hatását vizsgáltuk a termékelegy összetételre nézve.

Először a **49a** és **49b** terminális acetilének és a benzil-azid (**38**) reakcióját vizsgáltuk 25 °C-on, 3 mol% CuSO₄·5 H₂O és 10 mol% NaAsc jelenlétében, mely során az **50a** és **50b** céltermékeket hosszú reakcióidő ellenére (10 óra) közepes konverzióval (46% és 63%) kaptuk (5. táblázat/1. és 2. kísérletek). Azonos mennyiségű katalizátor és redukáló ágens jelenlétében dietil-propinil-foszforamidáttal (**49a**) 60 °C-on, 30 perc alatt termikus melegítéssel 57%-ra, míg MW besugárzás hatására 95%-ra nőtt az átalakulás mértéke (5. táblázat/3. és 4. kísérletek). A kapott eredmények alapján, a reakció vizsgálatát a továbbiakban MW reaktorban végeztük.

A következő lépésben tanulmányoztuk a hőmérséklet és a reakcióidő emelésének hatását, mely során mindkét esetben közel 30%-kal kisebb konverziót értünk el (5. táblázat/5. és 6. kísérletek). Végül végeztünk egy kísérletet a katalizátorok mennyiségének emelésével is (6 mol% CuSO₄·5 H₂O és 20 mol% NaAsc) (5. táblázat/7. kísérlet). Ebben az esetben sem tudtuk növelni a célvegyület (**50a**) mennyiségét a reakcióelegyben. A kapott eredmények alapján, az általunk vizsgált körülmények között a legjobb eredményt (95%) 3 mol% CuSO₄·5 H₂O és 10 mol% NaAsc jelenlétében, MW reaktorban, 60 °C-on 30 perces reakcióidővel kaptuk.

A klikk-reakciót az optimálisnak talált körülmények között difenil-propinil-foszfinamidból (**49b**) kiindulva is elvégeztük (5. táblázat/8. kísérlet). Ekkor 76% volt az **50b** termék aránya a termékelegyben, valamint a **49b** mellett 19% egyéb, bomlást tapasztaltunk. Ennek egyik magyarázata lehet a foszfortartalmú acetilének közötti reaktivitásbeli különbség. A céltermék (**50b**) előállítása szempontjából közel teljes átalakulást (98%) a reakcióidő felére csökkentésével (15 perc) értük el a többi paraméter változtatása nélkül (5. táblázat/9. kísérlet).

5. táblázat: Benzil-azid (**38**) és dietil-prop-2-inil-foszforamidát (**49a**) vagy difenil-prop-2-inil-foszforamidat klikk-reakciója (**49b**)



c1ccccc1CN=[N+]=[N-] (**38**) + R2P(=O)(R)CC#C (**49a,b**)

 Conditions: $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ($x \text{ mol}\%$), NaAsc ($y \text{ mol}\%$), $t\text{BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), T, t

 Product: c1ccccc1CN1C=CC=C1CN2P(=O)(R)R2 (**50a,b**)

 $R = \text{OEt}$ (**50a**), Ph (**50b**)

Kísérlet	R	Katalizátor molarány		T [°C]	t [perc]	Fűtési mód	Összetétel [%] ^a		
		x	y				38	49a,b	50a,b
1	OEt	3	10	25	600	—	24	30	46
2	Ph	3	10	25	600	—	17	20	63
3	OEt	3	10	60	30	Δ	20	23	57
4	OEt	3	10	60	30	MW	2	3	95
5	OEt	3	10	80	30	MW	20	28	62
6	OEt	3	10	60	60	MW	14	18	68
7	OEt	6	20	60	30	MW	9	9	82
8 ^b	Ph	3	10	60	30	MW	0	5	76
9	Ph	3	10	60	15	MW	0	2	98

^a) HPLC alapján (256 nm). ^b) Bomlást tapasztaltunk.

Az izolálási lépések és a felhasznált oldószer csökkentése érdekében, vizsgáltuk a gyűrűzáródást *in situ* képződő benzil-azid (**38**), illetve a kétféle terminális acetilén (**49**) reakcióján keresztül réz(I)-jodid jelenlétében (6. táblázat). A reakció során alkalmazott paraméterek alapjául a 3. táblázat MW reaktorban végzett kísérletek paramétereit (120 °C, 1,5 ekv. azid felesleg, DMF:H₂O (5:1) oldószerkeverék) vettük. Az 5. táblázat eredményei alapján belátható, hogy az **50** termék képződését főként az alkalmazott hőmérséklet és a reakcióidő befolyásolja. MW besugárzás hatására teljes átalakulást 125 °C-on értünk el, ezért a kísérletek során a reakcióidő változtatásának (10–60 perc) hatását vizsgáltuk a termék (**50**) átalakulására nézve.

Először a dietil-propinil-foszforamidáttal (**49a**) vizsgáltuk a reakciót (6. táblázat/1. kísérlet). A kapott eredmények alapján ebben az esetben is elmondható, hogy a hosszabb reakcióidő nem kedvez az **50a** termék kialakulásának. A legjobb eredményt 30 perces reakcióidővel értük el (58%), azonban az átalakulás mértéke elmarad az enyhébb körülmények között végzett kísérlethez képest (5. táblázat/4. kísérlet, 95%).

Az **50b** triazolszármazék előállítása esetén szintén 30 perces reakcióidővel kaptuk a legnagyobb termékarányt (81%) (6. táblázat/2. kísérlet). A reakciók lefutása mindkét esetben hasonló tendenciát mutatott.

6. táblázat: 1,2,3-triazolilfoszforamidát-származékok előállítása *in situ* azid képződésével

Kísérlet	R	t [perc]	Konverzió [%] ^a 50a,b
1	OEt	10	52
		20	56
		30	58
		60 ^b	36
2	Ph	10	43
		20	76
		30	81
		60 ^b	49

^a) HPLC alapján (256 nm). ^b) Bomlást tapasztaltunk.

A továbbiakban a preparálás elkerülésének másik lehetőségét, a foszforamidát- vagy foszfinamid-tartalmú acetilén (**49a,b**) *in situ* felhasználását tanulmányoztuk a triazolgyűrű kialakításához (7. táblázat). A kísérleteket diklórmetánban, MW besugárzás mellett, 20 mol% CuI jelenlétében végeztük, és vizsgáltuk a bázis, illetve a reakcióidő hatását a konverzióra nézve. A reakciókat HPLC mérésekkel követtük.

A folyamat első lépésében a 4. táblázatban optimálisnak tekintett körülményeiből indultunk ki (MW, 1 ekv. TEA, 70 °C, 30 perc). A második lépésében a reakcióelegyet a katalizátor és a benzil-azid (**38**) hozzáadását követően MW reaktorban, 60 °C-on 30 vagy 60 percig reagáltattuk, így mindkét esetben közepes konverziót értünk el (7. táblázat/1. és 2. kísérletek). A bázist DIPEA-ra cserélve, ugyanezen reakcióparaméterek mellett már 30 perc alatt 85%-os átalakuláshoz jutottunk, a reakcióidő növelésével (60 perc) azonban bomlástermék megjelenését és a céltermék (**50a**) arányának csökkenését tapasztaltuk (7. táblázat/3. és 4. kísérletek).

A két lépéses szintézist difenilfoszfinsav-kloridból kiindulva hasonló módon tanulmányoztuk (7. táblázat/5.–7. kísérletek). A foszforvegyület nagyobb reaktivitásából fakadóan, rövidebb reakcióidővel (15 perc) kezdtük a céltermék (**50b**) előállításának vizsgálatát. Az 1.–4. kísérletekhez hasonlóan, DIPEA jelenlétében valamelyest nagyobb termékarányt kaptunk (7. táblázat/6. kísérlet, 89%), mint a TEA-val végzett reakció során (7. táblázat/5. kísérlet, 81%), továbbá az idő növelésével (30 perc) a konverzió csökkenését tapasztaltunk (7. táblázat/7. kísérlet).

A kapott eredmények alapján elmondható, hogy a réz(I)-jodid-katalizált reakciók esetén DIPEA bázissal érték el a legjobb eredményeket, valamint a reakcióidő növelése egy ponton túlmenően, a konverzió csökkenését és bomlást eredményezett.

7. táblázat: 1,2,3-Triazolilfoszforamidát-származékok előállítása a terminális acetilén izolálása nélkül

Kísérlet	R	bázis	1. lépés		2. lépés		Konverzió [%] ^a 50a,b
			T [°C]	t [perc]	T [°C]	t [perc]	
1	OEt	TEA	70	30	60	30	63
2 ^b	OEt	TEA	70	30	60	60	70
3	OEt	DIPEA	70	30	60	30	85
4 ^b	OEt	DIPEA	70	30	60	60	74
5	Ph	TEA	70	30	60	15	81
6	Ph	DIPEA	70	15	60	15	89
7 ^b	Ph	DIPEA	70	15	60	30	82

^a) HPLC alapján (256 nm). ^b) Bomlást tapasztaltunk.

Az elvégzett kísérletek alapján, szakaszos reakcióvezetéssel a legjobb eredményt **50a** és **50b** célvegyületek előállítására az acetilén-származékok (**49a** és **49b**) és a benzil-azid (**38**) reakciójával érték el. A vizsgált körülmények közül a következő paramétereket találtuk optimálisnak: MW besugárzás, 3 mol% CuSO₄·5 H₂O, valamint 10 mol% NaAsc, 'BuOH:H₂O (4:1) oldószerkelet, 60 °C, 30, illetve 15 perces reakcióidő (5. táblázat/4. és 9. kísérletek).

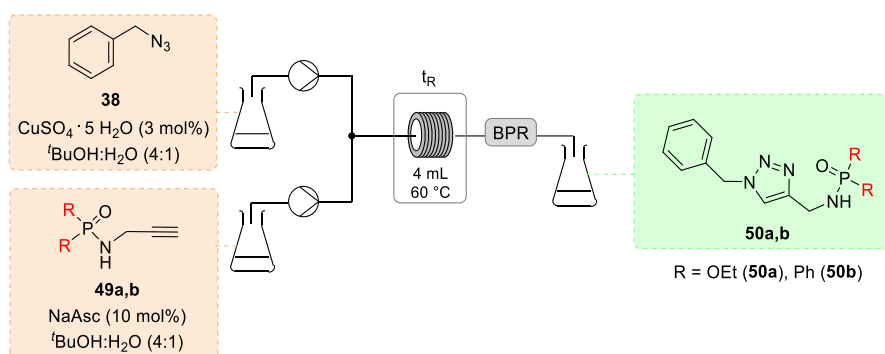
3.3.1.2. A cikloaddíció vizsgálata áramlós kémiai rendszerben

A szakaszos kísérletek után a benzil-azid és dietil-prop-2-inil-foszforamidát (**49a**), valamint a benzil-azid és difenil-prop-2-inil-foszfinamid (**49b**) klikk-reakcióját áramlós kémiai rendszerben is tanulmányoztuk (8. táblázat). A gyűrűzárást a MW reakciók során optimálisnak talált körülmények között (60 °C, 3 mol% CuSO₄·5 H₂O és 10 mol% NaAsc, 'BuOH:H₂O 4:1 arányú oldószerkelet) kezdtük el vizsgálni a tartózkodási idő változtatásával. Az irodalmi adatok alapján, az említett homogén katalitikus körülmények között még nem végeztek klikk-reakciót folyamatos technikát alkalmazva.

A dietil-prop-2-inil-foszforamidát (**49a**) és benzil-azid (**38**) reakciója során a tartózkodási idő növelésével (2–30 perc) párhuzamosan nőtt a konverzió is, melynek maximális értéke 82%-nak adódott a vizsgált körülmények között (8. táblázat/1. kísérlet). Összevetve a szakaszos MW és a folyamatos reakciókat, 30 perc alatt hasonló átalakulás volt elérhető.

Az cikloaddíció áramlásos kémiai megvalósítását vizsgálva a reaktívabb difenil-prop-2-inil-foszfinamid (**49b**) és benzil-azid (**38**) reakciójával már 15 perces tartózkodási idővel 86%-os konverziót értünk el (8. táblázat/2. kísérlet). Az idő további növelésével ($t_R = 30$ perc) a bomlástermék mennyisége a reakcióelegyben jelentősen növekedett (24%). Enyhébb reakciókörülmények alkalmazásának azonban határt szab, hogy a homogenitás biztosítása érdekében a reaktor fűtésére szükség volt, így 60 °C-on a 15 perces tartózkodási idővel értük el a legjobb eredményt.

8. táblázat: A benzil-azid és a foszforamidát-származékok reakciója áramlásos kémiai reaktorban



Kísérlet	R	t_R	Összetétel [%] ^a		
			38	49a,b	50a,b
1	OEt	2 perc	46	41	13
		5 perc	37	34	29
		10 perc	33	30	37
		15 perc	25	27	48
		30 perc ^b	6	12	82
2	Ph	2 perc	35	38	27
		5 perc	27	28	45
		10 perc	18	20	62
		15 perc ^c	0	10	86
		30 perc ^d	0	3	73

^a) HPLC alapján (256 nm). ^b) Hosszabb tartózkodási idővel bomlás tapasztaltunk. ^c) Bomlást tapasztaltunk (4%).

^d) Bomlást tapasztaltunk (24%).

Végül az egyes módszerek eredményeinek összehasonlítását is elvégeztük. Minden esetben a legnagyobb termékarányú reakcióelegy tisztítását végeztük el, melyből termelést és termelékenységet számoltunk (9. táblázat). A szakaszos kísérletek esetén MW reaktorban, a folyamatos reakciók során Asia[®] áramlásos reaktorban kaptuk a legjobb eredményeket. A **49a,b** köztitermékeket TEA bázis jelenlétében, az **50a** és **50b** termékeket pedig az intermedierek 3 mol% $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ és 10 mol% NaAsc katalizált reakciójával sikerült hatékonyan előállítani.

9. táblázat: A köztitermékek (38 és 49a,b) és célvegyületek (50a,b) termelési és termelékenységi adatai

Vegyület	Körülmények		Termelés [%]		Elérhető termelékenység [g/óra]	
	Szakaszos	Folyamatos	Szakaszos	Folyamatos	Szakaszos	Folyamatos
38	120 °C, 1 óra	60 °C, 10 perc	83	86	0,110	6,868
49a	70 °C, 30 perc	100 °C, 30 perc	85	87	0,325	0,997
49b	70 °C, 30 perc	100 °C, 30 perc	89	92	0,454	1,408
50a		60 °C, 30 perc	92	77	0,599	0,499
50b		60 °C, 15 perc	92	80	1,429	2,483

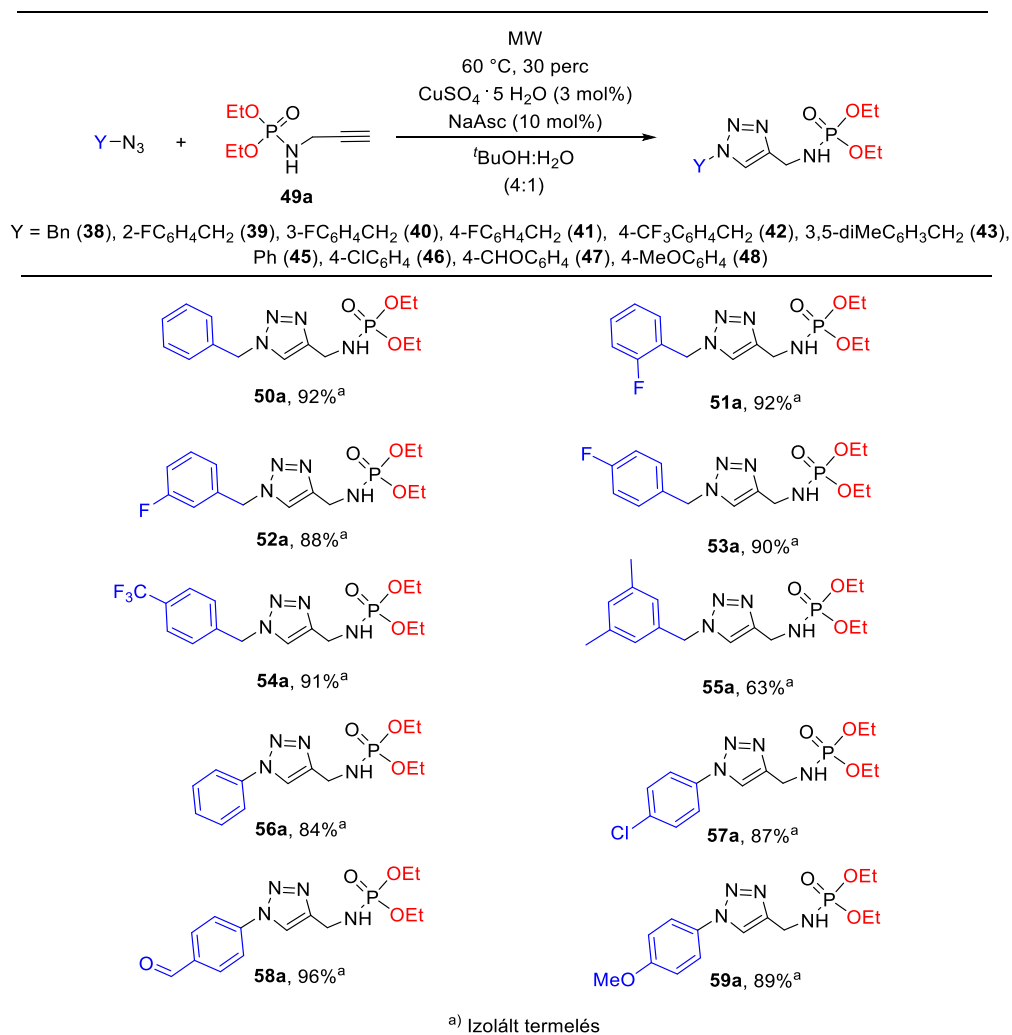
Az eredmények alapján elmondható, hogy a termelés szempontjából mind a szakaszos, mind pedig a folyamatos reakcióvezetéssel hasonlóan jó, illetve kiváló termelést értünk el. A termelékenységet figyelembe véve, az áramlásos kémiai reakciókkal nagyságrendekkel nagyobb hozam érhető el.

A reakció kiterjesztését különféle benzil- és fenil-azidokkal, MW reaktorban végeztük el a foszfor szerkezeti egységet tartalmazó acetilén szempontjából optimálisnak talált körülmények között, melynek oka, hogy a vegyületek megfelelő jellemzéséhez nem volt szükség nagy mennyiségű nyers anyagra, így a termelési adatokat vettük figyelembe. Abban az esetben, ha nagyobb mennyiségű termék előállítása vagy kifejezetten a méretnövelés a cél, akkor az áramlásos kémiai reakciók jelenthetnek megoldást.

3.3.2. Klikk-reakció különféle szerves azidokkal

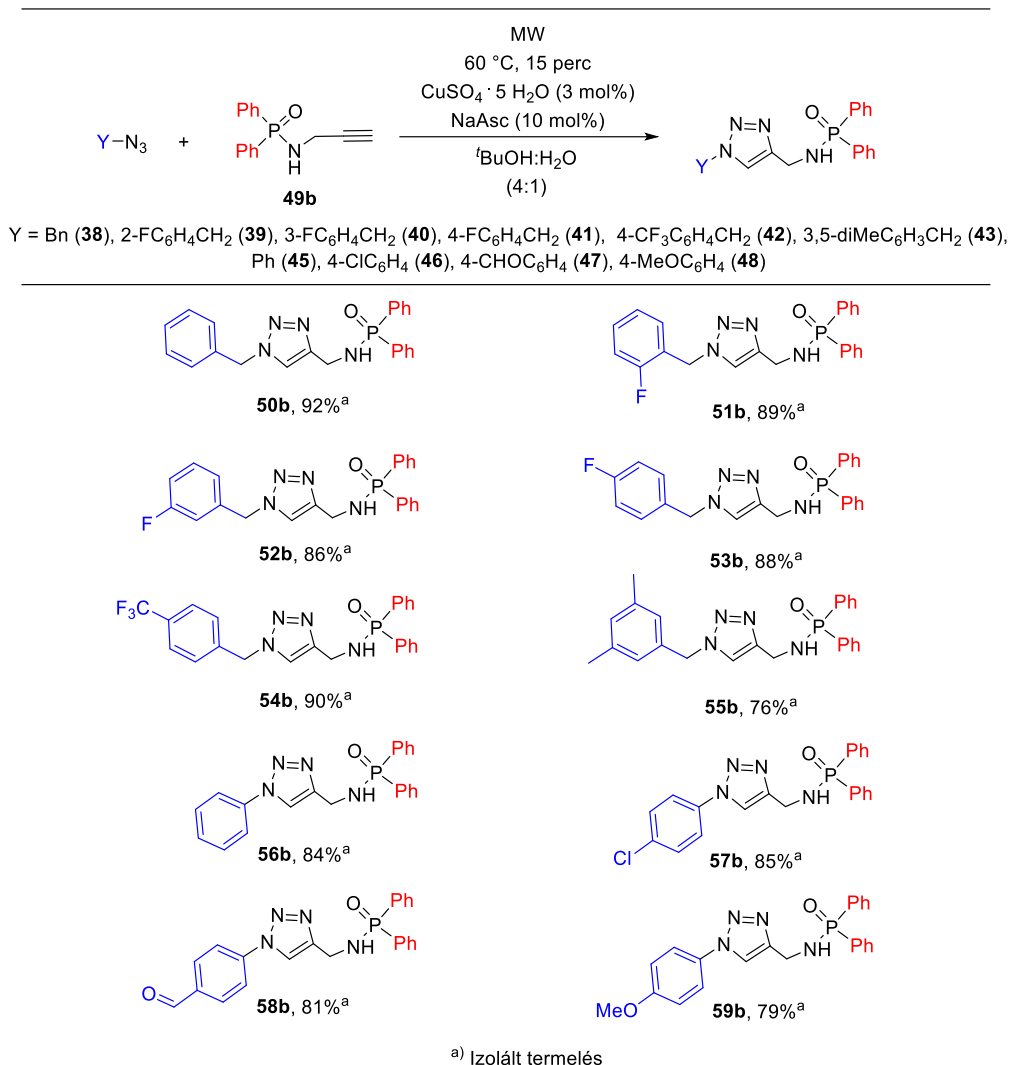
A reakciók kiterjesztését MW reaktorban, a reagensek ekvimoláris mennyisége mellett, 3 mol% CuSO₄·5 H₂O, valamint 10 mol% NaAsc jelenlétében, ^tBuOH:H₂O (4:1) oldószerkeletben, 60 °C-on, 30, illetve 15 perces reakcióidővel végeztük.

A klikk-reakciót dietil-prop-2-inil-foszforamidáttal (**49a**) és benzil-aziddal (**38**) végrehajtva a dietil-[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]-foszforamidáthoz (**50a**), a tisztítást követően 92%-os termeléssel jutottunk (18. ábra). A következőkben az 1,3-dipoláris cikloaddíciót az optimálisnak talált körülmények között számos szerves aziddal (**38–43**, **45–48**) elvégeztük. A reakciókat először a fluor-szubsztituált azidokkal (2-, 3-, illetve 4-fluorbenzil-azid) (**39–41**) valósítottuk meg, mely során a kívánt triazolszármazékokat (**51a–53a**) kiváló termeléssel (88–92%) izoláltuk. A dietil-prop-2-inil-foszforamidát (**49a**) és a 4-(trifluormetil)benzil-azid (**42**) klikk-reakciójával a dietil-{[1-(4-trifluormetilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil}-foszforamidátot (**54a**) is kitűnő termeléssel (91%) kaptuk. A (3,5-dimetil)benzil-azid (**43**), valamint a **49a** cikloaddíciója során – az elektronküldő metilcsoportok által okozott csökkent reakcióképesség miatt – valamivel kisebb termeléssel (63%) jutottunk a megfelelő célvegyülethez (**55a**). Fenil-azid (**45**), illetve 4-klórfenil-azid (**46**) esetén 84%, illetve 87%-os termeléssel kaptuk a kívánt származékokat (**56a** és **57a**). A dietil-prop-2-inilfoszforamidát (**49a**) és a 4-azidobenzaldehid (**47**) reakciója után is kiváló termeléssel (96%) kaptuk az **58a** triazolszármazékot. Végül a reakciót 4-metoxifenil-aziddal (**48**) is végrehajtottuk, és a feldolgozást követően 89%-os termeléssel izoláltuk a kívánt célvegyületet (**59a**).



18.ábra: Dietil-prop-2-inil-foszforamidát és szerves azidok klikk-reakciója

A difenil-prop-2-inil-foszfinamid (**49b**) és benzil-azid (**38**) optimalizált (MW reaktor, 3 mol% $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{ H}_2\text{O}$ és 10 mol% NaAsc, 60 °C, 15 perc) reakciója során a kívánt 1,4-diszubsztituált triazolt (**50b**) tisztítás után 92%-os termeléssel kaptuk (19. ábra). Arazil-azidok (2-, 3- és 4-fluorbenzil-azid, 4-(trifluormetil)benzil-azid és (3,5-dimetil)benzil-azid) (**39–43**) esetén a megfelelő triazolilfoszfinamidokat (**51b–55b**) 76–90%-os termeléssel kaptuk. A legkisebb hozamot (76%) ebben az esetben is a kevésbé reakcióképes (3,5-dimetil)benzil-azid (**43**) reakciója során értük el. Fenil-azidot (**45**) és difenil-prop-2-inil-foszfinamidot (**49b**) reagáltatva az *N*-[(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]-*P,P*-difenilfoszfinamidot (**56b**) 84%-os termeléssel szintetizáltuk. A cikloaddíciót szubsztituált fenil-azidokkal (4-klór-fenil-, 4-metoxifenil-azid és 4-azidobenzaldehid) (**46–48**) is megvalósítottuk, és oszlopkromatográfiás tisztítást követően a megfelelő triazolszármazékokat 79–85%-kal izoláltuk.



19.ábra: Difenil-prop-2-inil-foszfinamid és szerves azidok klikk-reakciója

A dietil-propinil-foszforamidát (**49a**), illetve a difenil-propinil-foszfinamid (**49b**) és szubsztituált benzil- (**38–43**) és fenil-azidok (**45–48**) klikk-reakciójával összesen 20 vegyületet (**50a,b–59a,b**) állítottunk elő jó, illetve kiváló termeléssel (63–96%), melyek az irodalomban eddig nem ismert, új vegyületek.

Az előállított **50a,b–59a,b** származékok esetén az alkalmazott foszfortartalmú acetilén (**49a,b**) vagy szerves azid nincs (**38–43**, **45–48**) jelentős hatással a kitermelésre, ezzel szemben az elektronszívó helyettesítőt tartalmazó azidok minden esetben növelték az átalakulás mértékét, míg az elektronküldő metilcsoportok rontották azt.

4. Kísérletek részletes leírása

4.1. Alkalmazott készülékek leírása

4.1.1 CEM[®] mikrohullámú reaktor és Asia[®] áramlásos rendszer leírása

A mikrohullámú (MW) reakciókat nyomástartó feltétellel ellátott 300 W-os CEM[®] Discover típusú MW reaktorban hajtottuk végre 80–100 W teljesítményen (20. ábra).



20.ábra: CEM[®] Discover mikrohullámú reaktor

A kulcsintermedierek és a célvegyület áramlásos kémiai előállítását a Syrris által gyártott Asia[®] rendszerben végeztük, az oldatokat Asia[®] fecskendőpumpákkal juttattuk a reaktorba (21. ábra).



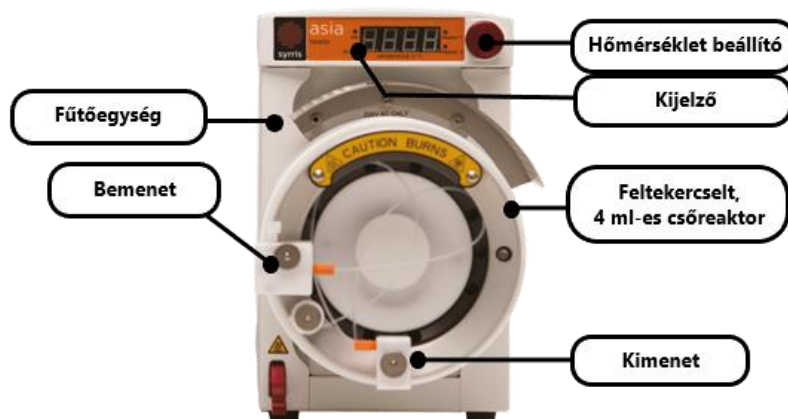
21.ábra: Asia[®] fecskendőpumpa

Ebben a rendszerben két fecskendőpumpa segítségével széles tartományban szabályozhatók az áramlási sebességek (1 μ L/perc – 10 mL/perc) a megfelelő pumpatípus kiválasztásával, és lehetőség van két különböző oldat bevezetésére a reaktortérbe. A rendszer megbízhatóan működik akár 20 bar (300 PSI) nyomás alatt is, és rendkívül ellenálló a vegyszerekkel szemben. A fecskendőpumpák további komponensekkel bővíthetők, lehetővé

téve a számítógép-vezérelt működést és az online adatgyűjtést. A manuális kezelés is egyszerű: a felhasználói felületen található tekerő segítségével könnyedén beállítható az áramlási sebesség, amit a kijelzőn megjelenített aktuális értékek segítségével és a pumpák kivezetésénél elhelyezett nyomásérzékelők által a rendszerben uralkodó nyomást is figyelemmel kísérhetjük.

A kutatásom során olyan fecskendőpumpákat használtunk, amelyek 10–1250 $\mu\text{L}/\text{perc}$ áramlási sebességet biztosítanak. A csövek csatlakozását a reaktorhoz és a fecskendőpumpákhoz az Asia[®] saját gyártmányú fittingjeivel oldottuk meg.

Az 1,2,3-triazolvegyületeket áramlásos kémiai előállításának mindegyik lépéséhez fűtésre is szükség volt, amit az Asia[®] fűthető áramlásos reaktorában végeztük, amely egy 4 mL térfogatú csőreaktor (22. ábra). A fűthető rendszer két modulból áll: egy fűtőegységből és egy arra feltekert csőreaktorból. A fűtőmodul körülbelül 8 °C/perc fűtési sebességgel képes elérni a kívánt hőmérsékletet, a hűtést a csőreaktor mögött elhelyezett ventilátor biztosítja.



22.ábra: Fűthető Asia[®] csőreaktor

A hőmérséklet könnyen szabályozható a felhasználói felület jobb oldalán található tekerővel, amelynek lenyomásával a fűtést is el lehet indítani. A kijelzőn megjelenik az aktuális és a beállított hőmérséklet. Az Asia[®] csőreaktor beépített, három bemenetű keverővel rendelkezik, így a reakciók során nem volt szükség külön T-mixer használatára.

4.1.2. Analitikai berendezések, mérési paraméterek leírása

A gázkromatográfiás méréseket Agilent® 6890, FID detektorral felszerelt készülék segítségével végeztük el. A gázkromatográf egy 15 m × 0,18 mm-es Restek®, Rtx-5 típusú 0,20 µm filmvastagságú kolonnát tartalmaz. A kolonna hőmérséklete 1 percre 40 °C, majd a hőmérsékletprogram percenként 25 °C-ot emelkedik, amíg el nem éri a 300 °C-ot, és ezt a hőmérsékletet 10 percre keresztül állandó értéken tartja. Az injektor hőmérséklete 290 °C, a FID detektoré pedig 300 °C. A vivőgáz N₂.

A HPLC-MS méréseket egy Agilent® 1200 folyadékkromatográfiás készüléken végeztük, melyhez egy 6130 kvadrupól tömegspektrométert csatlakoztattak. ESI (Electrospray ionization) ionforrással (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). A vizsgálatokat 40 °C-on végeztük Gemini C18 típusú oszlopon (150 mm x 4,6 mm, 3 µm; Phenomenex®, Torrance, CA, USA), a mozgófázis áramlási sebessége 0,60 mL/min értéket vett fel. A használt eluenskeverék két alkotórésze: **A**: 0,1% ammónium-formiát tartalmú víz, **B**: 0,1% ammóniumformiát és 8% víz tartalmú acetonitril. A mérések a következő program szerint történtek: 0→3 perc 5% **B**, 3→13 perc gradiens elúció, 13→20 perc 100% **B**. Az injektált térfogat 2 µL. A kromatográfiás profil 252 nm-en lett rögzítve. Az MSD működési tényezői a következők: pozitív ionizációs mód, szkennelési spektrum $m/z = 120\text{--}1200$ -ig, szárítógáz hőmérséklete 300 °C, nitrogénáramlási sebesség 10 L/min, porlasztónyomás 60 PSI, kapilláris feszültség 2500 V.

Az előállított vegyületek szerkezetét ³¹P, ¹³C és ¹H NMR spektroszkópiával igazoltuk. A ³¹P NMR felvételeket Bruker® AV-300 típusú készüléken 121,5 MHz-en készítették, a kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz viszonyították. A ¹³C és ¹H NMR spektrumok Bruker® AV-300 vagy DRX-500 típusú spektrométerrel 75,5 és 300, vagy 125,7, illetve 500 MHz-en készültek, referenciaanyagként TMS szolgált. A ¹³C és ¹H NMR spektrumokban non-ekvivalencia jelenséget figyeltünk meg. A kémiaileg ekvivalens, de mágneseesen non-ekvivalens atomok eltolódásait (I) és (II) jelöléssel láttuk el.

A nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) mérések TripleTOF® 5600+ típusú készülékekkel készültek, ESI pozitív ionizációs módban.

4.2. Általános előiratok

4.2.1. Előirat benzil-azid (38) előállítására

Szakaszos reakciók: 1,5 mmol (0,098 g) Nátrium-azid vizes oldatához 1,0 mmol (0,12 mL) benzil-bromid DMF-ben oldott elegyét csepegtettük. A reakciókat 25–120 °C-on végeztük, mágneses keverőn, olajfürdőn vagy nyomástartó feltétellel ellátott CEM® Discover MW reaktorban, 1–24 órán keresztül.

Folyamatos reakció: 1,0 mmol (0,12 mL) Benzil-bromidot feloldottunk 6 mL DMF:H₂O (5:1) elegyében (**A** oldat). 1,5 mmol (0,098 g) Nátrium-azidot 1 mL vízben feloldottuk, majd ehhez 5 mL DMF-t mértünk (**B** oldat). Az Asia® fecskendőpumpa-rendszert és a 4 mL térfogatú fűthető csőreaktort a reakció kezdete előtt 5 percen keresztül 1–1 mL/perc áramlási sebességgel átmostuk DMF segítségével. A mosást követően az **A** és **B** oldatokat 1000–200 µL/perc bemeneti áramlási sebességgel vezettük be a rendszerbe 25 vagy 80 °C-on, az első 2,5–15 percben a rendszerből távozó folyadékot regdó edénybe gyűjtöttük, majd pedig a termékgyűjtőbe. Ezután mind a két fecskendőpumpán keresztül 1000–200 µL/perc áramlási sebességgel tiszta DMF-t vezettünk be a rendszerbe 2,5–15 percen keresztül, a kilépő folyadékot még a termékgyűjtőbe szedtünk. Ezt követően 5 percen át 1 mL/perc áramlási sebességgel metanollal mostuk a rendszert.

A reakciókat VRK és GC mérések segítségével követtük.

4.2.2. Általános előirat benzil-azid (38) és szubsztituált benzil-azidok (39–43) előállítására

1,0 mmol alkil-halogenidet (0,12 mL benzil-bromid; 0,12 mL 2-fluorbenzil-bromid; 0,12 mL 3-fluorbenzil-bromid; 0,12 mL 4-fluorbenzil-bromid; 0,24 g 4-trifluorbenzil-bromid vagy 0,20 g dimetilbenzil-bromid) feloldottunk 6 mL DMF:H₂O (5:1) elegyében (**A** oldat). 1,5 mmol (0,098 g) nátrium-azidot 1 mL vízben feloldottuk, majd ehhez 5 mL DMF-t mértünk (**B** oldat). Az Asia® fecskendőpumpa-rendszert és a 4 mL térfogatú csőreaktort a reakció kezdete előtt 5 percen keresztül 1–1 mL/perc áramlási sebességgel átmostuk DMF segítségével. A mosást követően az **A** és **B** oldatokat 200 µL/perc bemeneti áramlási sebességgel vezettük be a rendszerbe 25 °C-on. Az első 15 percben a rendszerből távozó folyadékot regdó edénybe gyűjtöttük, majd a továbbiakban a termékgyűjtőbe. Ezután 15 percen keresztül tiszta DMF-t vezettünk be a rendszerbe mindkét fecskendőpumpán keresztül 200 µL/perc bemeneti áramlási sebességgel, a távozó folyadékot a termékgyűjtőbe szedtük.

Ezt követően 1 mL/perc áramlási sebességgel 5 percen keresztül metanollal mostuk át a rendszert. A reakcióelegyet etil-acetáttal (3 x 25 mL) extraháltuk, majd a szerves fázist telített sóoldattal mostuk. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk.

A következő vegyületeket állítottuk így elő:^[73–76]

Szerves azid	Termelés [%] ^a	[M+H] ⁺ _{mért}	[M+H] ⁺ _{számított}
<i>Benzil-azid (38)</i>	86% (0,11 g)	134,0725	134,0718
<i>2-Fluorbenzil-azid (39)</i>	93% (1,40 g)	152,0632	152,0624
<i>3-Fluorbenzil-azid (40)</i>	90% (1,14g)	152,0633	152,0624
<i>4-Fluorbenzil-azid (41)</i>	92% (1,48 g)	152,0632	152,0624
<i>4-Trifluorbenzil-azid (42)</i>	84% (1,69 g)	202,0519	202,1522
<i>3,5-Dimetilbenzil-azid (43)</i>	54% (0,87 g)	162,1587	162,2080

4.2.3. Általános előírat fenil-azidok (45–48) előállítására

5,0 mmol aromás amin (0,46 mL anilin, 0,11 mL 4-klóranilin, 0,17 mL 4-aminobenzaldehid vagy 0,15 mL *p*-anizidin) és 25 mL 17%-os HCl oldat elegyéhez 7,5 mmol (0,51 g) NaNO₂ vizes oldatát (3 mL) csepegtettünk 0 °C-on. A reakcióelegyet 15 percig 0 °C-on kevertettük, majd hozzácsepegtettünk 9,6 mmol (0,62 g) nátrium-azid vizes oldatát (2,5 mL). A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd dietil-éterrel (3 x 340 mL) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk.

A következő vegyületeket állítottuk így elő:^[73,76]

Szerves azid	Termelés [%] ^a	[M+H] ⁺ _{mért}	[M+H] ⁺ _{számított}
<i>Fenil-azid (45)</i>	76% (0,90g)	120,1354	120,1270
<i>4-Klórphenil-azid (46)</i>	72% (1,10 g)	154,4950	154,5690
<i>4-Azidobenzaldehid (47)</i>	65% (0,96 g)	148,2160	148,1370
<i>4-Metoxifenil-azid (48)</i>	75% (1,12 g)	150,2130	150,1530

4.2.4. Előírat dietil-prop-2-inil-foszforamidát (49a) és difenil-prop-2-inil-foszfinamid (49b) előállítására

Szakaszos reakciók: 1,0 mmol (0,064 mL) Propargil-amint, 1,0 mmol (0,14 mL) dietil-klórfoszfátot vagy (0,19 mL) difenil-foszfinsav-kloridot és 1,0 mmol bázist (0,14 mL TEA; 0,21 mL PMDTA; 0,12 g DMAP vagy 0,17 mL DIPEA) 0 °C-on, kevertetés mellett 3 mL diklórmetánhoz (DKM) adagoltunk. Ezt követően az elegyet 25–70 °C-on 0,5–14 órán át kevertettük mágneses keverőn vagy a nyomástartó feltétellel ellátott CEM® Discover MW reaktorban.

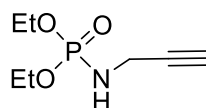
Folyamatos reakció: 1,0 mmol (0,064 mL) Propargil-amint és 1,0 mmol (0,14 mL) TEA-t feloldottunk 20 mL DKM-ban (**A** oldat). 1,0 mmol (0,14 mL) Dietil-klórfoszfátot vagy (0,19 mL) difenil-foszfinsav-kloridot feloldottunk 20 mL DKM-ban (**B** oldat). Az Asia® fecskendőpumpa-rendszert és a 4 mL térfogatú fűthető csőreaktort a reakció kezdete előtt 5 percen keresztül 1–1 mL/perc áramlási sebességgel átmostuk DKM-nal. A mosást követően az **A** és **B** oldatokat 400–66,7 µL/perc bemeneti áramlási sebességgel bevezettük a rendszerbe 100 °C-on, az első 15–45 percben a rendszerből távozó folyadékot regdő edénybe gyűjtöttük, a továbbiakban pedig a termékgyűjtőbe. Ezután 15–45 percen keresztül tiszta DKM-t vezettünk be a rendszerbe mindkét fecskendőpumpán keresztül 400–66,7 µL/perc bemeneti áramlási sebességgel, a távozó folyadékot a termékgyűjtőbe szedtük. Ezt követően 5 percen át 1 mL/perc áramlási sebességgel átmostuk metanollal a rendszert.

A reakcióelegyek összetételét GC, illetve HPLC mérésekkel határoztuk meg.

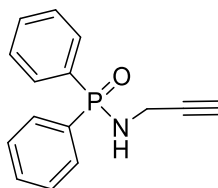
A reakcióelegyet 10 mL 1 M HCL oldat segítségével mostuk, majd (3 x 15 mL) DKM-nal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk, végül az oldószert bepároltuk.

A következő vegyületeket állítottuk így elő:

Dietil-prop-2-inil-foszforamidát (49a)



Termelés: 87% (1,66 g); elérhető termelékenységi: 0,997 g/óra; narancssárga olaj; ³¹P NMR (121,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93; ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 81,30, 81,28, 72,78, 72,75, 62,58, 62,53, 35,24, 35,20, 16,26, 16,21; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,87 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,06 (dq, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 4H), 3,83 (dd, *J* = 5,0, 3,0 Hz, 2H), 2,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,29 (td, *J* = 6,8, 0,7 Hz, 6H); [M+H]⁺_{mért}: 192,1846 C₇H₁₅NO₃P-re számított: 192,1668.

Difenil-prop-2-inil-foszfinamid (49b)

Termelés: 92% (2,35 g); elérhető termelékenységi: 1,408 g/óra; narancssárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 22,71; ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 132,52, 132,29, 130,81, 128,07, 81,29, 72,76, 34,78; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80–7,74 (m, 4H), 7,59–7,53 (m, 1H), 7,57–7,49 (m, 1H), 7,52–7,46 (m, 4H), 5,57 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 4,2$, 3,0 Hz, 2H), 2,40 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{mért}: 256,2897 C₁₅H₁₅NOP-re számított: 256,2568.

4.2.5. Előírat 1,2,3-triazolilfoszforamidátok (50a–59a) és foszfinamidok (50b–59b) előállítására

1. Módszer (5. táblázat):

1,0 mmol (0,13 g) Benzil-azidot, 1,0 mmol acetilént (0,26 g difenil-prop-2-inil-foszfinamid vagy 0,19 g dietil-prop-2-inil-foszforamidát) 2 mL $t\text{BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1) elegyében szuszpendáltuk. A reakcióelegyhez 0,03–0,06 mmol (7,5–15 mg) $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ -ot és 0,1–0,2 mmol (20–40 mg) nátrium-aszkorbátot adtunk. Az elegyet mágneses keverőn vagy MW reaktorban 25–80 °C-on 15–600 percig kevertettük.

2. Módszer (6. táblázat):

1,0 mmol Acetilént (0,26 g difenil-prop-2-inil-foszfinamid vagy 0,19 g dietil-prop-2-inil-foszforamidát) és 1,0 mmol (0,12 g) benzil-bromidot szuszpendáltattunk 2,5 mL DMF-ben. 1,5 mmol (0,096 g) NaN_3 -ot feloldottunk 0,5 mL vízben, és a reakcióelegyhez adtuk, majd 0,1 mmol (0,019 g) CuI -ot mértünk be. Az elegyet nyomástartó feltétellel ellátott CEM[®] Discover MW reaktorban 10–60 percig, 125 °C-on kevertettük.

3. Módszer (7. táblázat):

1,0 mmol (0,064 mL) Propargil-amint, 1,0 mmol (0,14 mL) dietil-klórfoszfátot vagy (0,19 mL) difenil-foszfinsav-kloridot, és 1,0 mmol bázist (0,14 mL TEA vagy 0,17 mL DIPEA) 0 °C-on kevertetés mellett 3 mL DKM-hoz adagoltuk. Majd egy nyomástartó feltétellel ellátott CEM[®] Discover MW reaktorban 70 °C-on 0,5–1 órán keresztül kevertettük. Ezután 1,0 mmol (0,13 g) benzil-azidot és 0,2 mmol (0,038 g) CuI -ot adtunk hozzá és további 15–60 percig kevertettük az elegyet a MW reaktorban 60 °C-on.

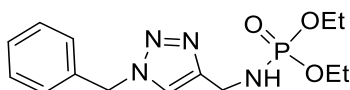
Folyamatos kísérletek: 1,0 mmol (0,13 g) Benzil-azidot bemértünk 12 mL $t\text{BuOH}$ -ba, illetve 0,03 mmol (7,5 mg) $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ -ot 3 mL H_2O -ban. Az azidos elegyet a katalizátor oldatához

adagoltuk (**A** oldat). 1,0 mmol Acetilént (0,26 g difenil-prop-2-inil-foszfinamid vagy 0,19 g dietil-prop-2-inil-foszforamidát) bemértünk 12 mL ^tBuOH-ba, illetve 0,1 mmol (0, 20 g) nátrium-aszkorbátot feloldottunk 3 mL H₂O-ban. Az acetilénes elegyet a nátrium-aszkorbát oldatához adagoltuk (**B** oldat). Az Asia[®] fecskendőpumpa-rendszert és a 4 mL térfogatú fűthető csőreaktort a reakció kezdete előtt 5 percen keresztül 1-1 mL/perc áramlási sebességgel átmostuk ^tBuOH:H₂O (4:1) elegyével. A mosást követően az **A** és **B** oldatokat 1000–133 µL/perc bemeneti áramlási sebességgel vezettük be a rendszerbe 60 °C-on, az első 2,5–45 percben. A rendszerből távozó folyadékot regdó edénybe gyűjtöttük, a továbbiakban pedig a termékgyűjtőbe. Ezután 2,5–45 percen keresztül tiszta ^tBuOH:H₂O (4:1) elegyet vezettünk be a rendszerbe mindkét fecskendőpumpán keresztül 1000–133 µL/perc bemeneti áramlási sebességgel, a távozó folyadékot a termékgyűjtőbe szedtük. Ezt követően 5 percen át 1 mL/perc áramlási sebességgel átmostuk metanollal a rendszert.

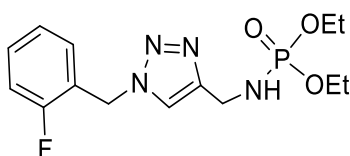
A reakcióelegyek összetételét folyadékkromatográfiás (HPLC) mérésekkel határoztuk meg.

4.2.6. Általános előírat 1,2,3-triazolilfoszforamidátok (50a–59a) és foszfinamidok (50a–59b) előállítására

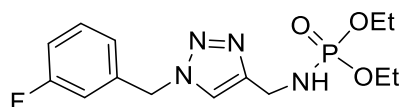
1,0 mmol Szerves azidot (0,13 g benzil-azid; 0,15 g 2-fluorbenzil-azid; 0,15 g 3-fluorbenzil-azid; 0,15 g 4-fluorbenzil-azid; 0,20 g 4-(trifluormetil)benzil-azid; 0,16 g 3,5-dimetilbenzil-azid; 0,12 g fenil-azid; 0,15 g 4-klórphenil-azid; 0,15 g 4-formilphenil-azid vagy 0,15 g 4-metoxifenil-azid) és 1,0 mmol acetilént (0,26 g difenil-prop-2-inil-foszfinamid vagy 0,19 g dietil-prop-2-inil-foszforamidát) 2 mL ^tBuOH:H₂O (4:1) elegyében szuszpendáltuk. A reakcióelegyhez 0,03 mmol (7,5 mg) CuSO₄·5 H₂O-t és 0,1 mmol (20 mg) nátrium-aszkorbátot adtunk. Az elegyet egy nyomástartó feltétellel ellátott CEM[®] Discover MW reaktorban 60 °C-on 15 vagy 30 percig kevertettük. A reakcióelegyet etil-acetáttal (3 x 30 mL) extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk. A nyerstermékeket bepárlás után oszlopkromatográfiával DKM:MeOH (97:3) eluenssel tisztítottuk.

Dietil-[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-foszforamidát (50a)

Termelés: 92% (2,98 g); elérhető termelékenység: 0,599 g/óra; sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29; ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 147,60, 147,55, 136,65, 129,16, 128,55, 128,41, 123,18, 61,67, 61,63, 53,17, 36,74, 16,46, 16,41; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,38 (tt, J = 6,8, 1,3 Hz, 2H), 7,33 (tt, J = 7,7, 1,5 Hz, 3H), 5,59 (s, 2H), 5,39 (dt, J = 11,9, 7,1 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 12,3, 7,0 Hz, 2H), 3,88–3,76 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{mért}: 325,3805; $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ -re számított: 325,3208.

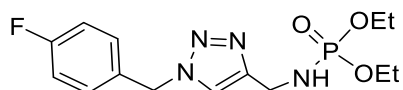
Dietil-[[1-(2-fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-foszforamidát (51a)

Termelés: 92% (3,15 g); narancssárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 9,35; A ^{13}C NMR spektrum kiértékelése folyamatban van. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,34–7,23 (m, 2H), 7,11 (tdd, J = 8,1, 5,1, 1,3 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 5,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,34–4,19 (m, 2H), 4,06 (dq, J = 8,6, 6,8 Hz, 4H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{mért}: 343,3187; $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3\text{P}$ -re számított: 343,3112.

Dietil-[[1-(3-fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-foszforamidát (52a)

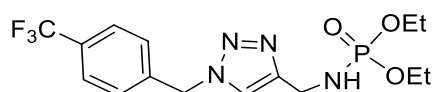
Termelés: 88% (3,01 g); halványsárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 9,28; A ^{13}C NMR spektrum kiértékelése folyamatban van. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,35–7,26 (m, 1H), 7,11 (ddt, J = 7,6, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (tdd, J = 8,0, 2,1, 1,2 Hz, 2H), 5,41 (t, J = 1,0 Hz, 2H), 5,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 15,4, 7,0 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,4, 7,0 Hz, 1H), 4,06 (dq, J = 8,6, 6,8 Hz, 4H), 1,29 (td, J = 6,8, 0,7 Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{mért}: 343,3182; $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3\text{P}$ -re számított: 343,3112.

Dietil-}{[1-(4-fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-foszforamidát (53a)



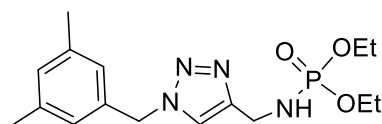
Termelés: 90% (3,08 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,23; A ^{13}C NMR spektrum kiértékelése folyamatban van.; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,67 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Hz, 2H), 7,16–7,08 (m, 2H), 5,40 (t, $J = 0,9$ Hz, 2H), 5,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,34–4,19 (m, 2H), 4,09 (dq, $J = 8,3, 6,9$ Hz, 4H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért: 343,3169; $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3\text{P}$ -re számított: 343,3112.

Dietil-}{[1-(4-trifluormetilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-foszforamidát (54a)



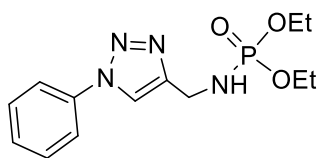
Termelés: 91% (3,57 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,75; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 143,81, 143,76, 134,54, 129,47, 129,45, 129,43, 129,42, 129,41, 129,15, 126,34, 126,31, 125,97, 125,94, 125,91, 125,88, 125,23, 123,09, 62,58, 62,53, 54,09, 38,01, 37,96, 16,26, 16,21; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,64 (s, 1H), 7,56–7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, $J = 6,3, 1,0$ Hz, 2H), 5,37 (t, $J = 1,0$ Hz, 2H), 5,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,34–4,19 (m, 1H), 4,06 (dq, $J = 8,6, 6,8$ Hz, 4H), 1,29 (td, $J = 6,8, 0,7$ Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért: 393,4218; $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ -re számított: 393,3190.

Dietil-}{[1-(3,5-dimetilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-foszforamidát (55a)



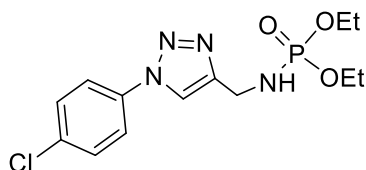
Termelés: 63% (2,22 g); narancssárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,81; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 143,81, 143,76, 134,54, 129,47, 129,45, 129,43, 129,42, 129,41, 129,15, 126,34, 126,31, 125,97, 125,94, 125,91, 125,88, 125,23, 123,09, 62,58, 62,53, 54,09, 38,01, 37,96, 16,26, 16,21; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,64 (s, 1H), 7,56–7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, $J = 6,3, 1,0$ Hz, 2H), 5,37 (t, $J = 1,0$ Hz, 2H), 5,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,34–4,19 (m, 1H), 4,06 (dq, $J = 8,6, 6,8$ Hz, 4H), 1,29 (td, $J = 6,8, 0,7$ Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért: 353,4182; $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ -re számított: 353,3748.

Dietil-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-foszforamidát (56a)



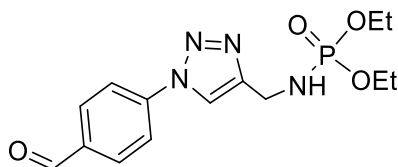
Termelés: 84% (2,61 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,29; A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van. $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}}$: 311,2478; $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ -re számított: 311,2938.

Dietil-[[1-(4-klórphenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-foszforamidát(57a)

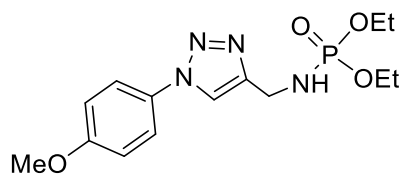


Termelés: 87% (2,99 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,72; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 144,49, 144,43, 134,34, 134,33, 130,38, 122,76, 122,73, 122,24, 62,58, 62,53, 38,04, 38,00, 16,26, 16,21; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,04 (s, 1H), 7,67–7,61 (m, 2H), 7,36–7,30 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,06 (dq, J = 8,6, 6,8 Hz, 4H), 1,29 (td, J = 6,8, 0,7 Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}}$: 345,8941; $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{P}$ -re számított: 345,7358.

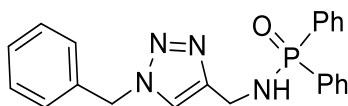
Dietil-[[1-(4-formilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-foszforamidát (58a)



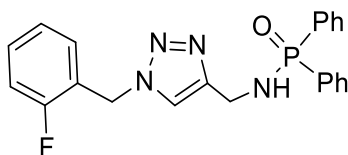
Termelés: 96% (3,25 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,16; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 190,57, 144,49, 144,43, 137,15, 132,41, 130,39, 122,74, 122,70, 120,49, 62,58, 62,53, 38,04, 38,00, 16,26, 16,21; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,93 (s, 1H), 8,06–7,98 (m, 3H), 7,74–7,68 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4,06 (dq, J = 8,6, 6,8 Hz, 4H), 1,29 (td, J = 6,8, 0,7 Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}}$: 339,4150; $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}$ -re számított: 339,3038.

Dietil-}[1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-foszforamidát (59a)

Termelés: 89% (3,03 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19; ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 135,94, 133,27, 130,35, 122,07, 121,42, 83,21, 83,14, 73,33, 61,78, 61,71, 36,60, 31,74, 30,48, 16,51, 16,42; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,42 (ddt, $J = 19,2, 13,0, 7,0$ Hz, 2H), 4,09 (dd, $J = 110,6, 6,8$ Hz, 2H), 3,91 (p, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,54 (ddd, $J = 13,2, 7,0, 2,5$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,20 (dt, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{mért}: 341,4210; $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}$ -re számított: 341,3198.

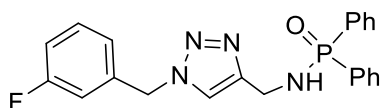
N-}[1-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-P,P-difenilfoszfinamid (50b)

Termelés: 92% (3,57 g); elérhető termelékenység: 1,429 g/óra; sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 22,31; ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 135,94, 133,27, 130,35, 122,07, 121,42, 83,21, 83,14, 73,33, 61,78, 61,71, 36,60, 31,74, 30,48, 16,51, 16,42; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89–7,76 (m, 4H), 7,58–7,47 (m, 4H), 7,47–7,29 (m, 5H), 7,29–7,16 (m, 3H), 5,94 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,58 (dq, $J = 7,7, 6,2$ Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{mért}: 389,4210; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OP}$ -re számított: 389,4108.

N-}[1-(2-Fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-P,P-difenilfoszfinamid (51b)

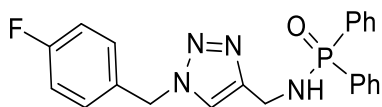
Termelés: 89% (3,61 g); narancssárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 24,21; A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van. $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{mért}: 407,3978; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OP}$ -re számított: 407,4012.

N-{[1-(3-Fluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil}-*P,P*-difenilfoszfinamid (**52b**)



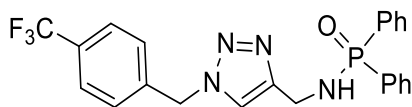
Termelés: 86% (3,49 g); halványsárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 24,16; A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van. $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}}$: 407,3967; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OP}$ -re számított: 407,4012.

N-{[1-(4-Fluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil}-*P,P*-difenilfoszfinamid (**53b**)



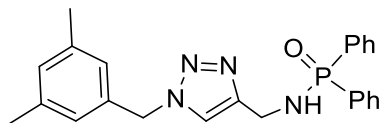
Termelés: 88% (3,57 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 24,20; A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van. $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}}$: 407,3956; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OP}$ -re számított: 407,4012.

N-{[1-(4-Trifluormetilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil}-*P,P*-difenilfoszfinamid (**54b**)



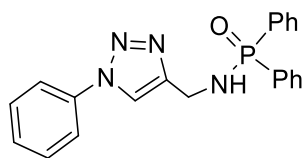
Termelés: 90% (4,10 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 24,32; A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van. $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}}$: 457,4250; $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{OP}$ -re számított: 457,4090.

N-{[1-(3,5-Dimetilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil}-*P,P*-difenilfoszfinamid (**55b**)



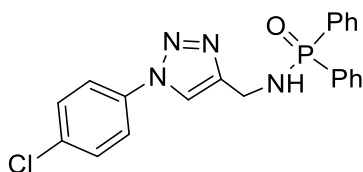
Termelés: 76% (3,16 g); narancssárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 25,10; ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 144,38, 137,92, 136,32, 133,49, 132,29, 130,81, 128,05, 127,95, 127,59, 126,17, 54,44, 37,25, 21,07; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80–7,74 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,59–7,49 (m, 4H), 7,49–7,46 (m, 2H), 6,99 (dt, J = 2,1, 0,9 Hz, 2H), 6,80–6,76 (m, 1H), 5,77 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 1,0 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,2 Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}}$: 417,4587; $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OP}$ -re számított: 417,4648.

N-[(1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]-*P,P*-difenilfoszfinamid (**56b**)



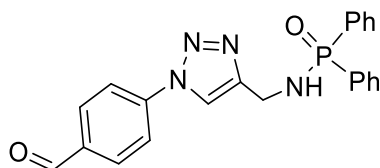
Termelés: 84% (3,14 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 23,42; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 144,79, 134,37, 134,33, 133,49, 132,29, 130,81, 130,38, 128,05, 122,94, 122,24, 37,28; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,06 (s, 1H), 7,80–7,74 (m, 4H), 7,67–7,61 (m, 2H), 7,59–7,52 (m, 2H), 7,52–7,46 (m, 4H), 7,36–7,30 (m, 2H), 5,79 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért: 375,4156; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OP}$ -re számított: 375,3838.

N-{1-(4-Klórphenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metil}-*P,P*-difenilfoszfinamid (**57b**)



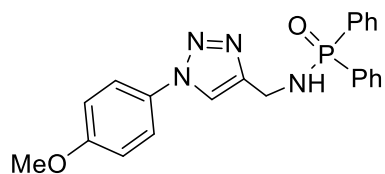
Termelés: 85% (3,47 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 24,10; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 144,79, 134,37, 134,33, 133,49, 132,29, 130,81, 130,38, 128,05, 122,94, 122,24, 37,28; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,06 (s, 1H), 7,80–7,74 (m, 4H), 7,67–7,61 (m, 2H), 7,59–7,52 (m, 2H), 7,52–7,46 (m, 4H), 7,36–7,30 (m, 2H), 5,79 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért: 409,8752; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{P}$ -re számított: 409,8258.

N-{1-(4-Formilphenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metil}-*P,P*-difenilfoszfinamid (**58b**)



Termelés: 81% (3,26 g); sárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 23,09; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 192,00, 177,60, 146,04, 140,95, 136,01, 133,48, 132,30, 132,23, 132,08, 132,06, 131,85, 131,70, 131,05, 128,95, 128,89, 128,85, 124,65, 120,50, 120,13, 77,21, 29,52, 29,04, 21,11; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,93 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,97–7,83 (m, 4H), 7,58–7,42 (m, 4H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,59 (dp, $J = 7,7, 6,2$ Hz, 3H), 4,16 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,78–3,71 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért: 403,2145; $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$ -re számított: 403,3938.

N-{1-(4-Metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metil}-*P,P*-difenilfoszfinamid (**59b**)

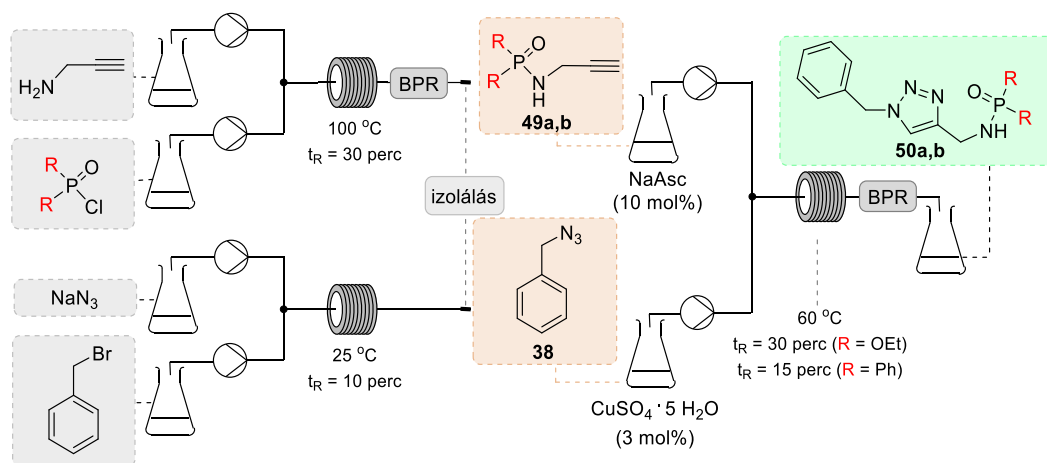


Termelés: 79% (3,19 g); halványsárga olaj; ^{31}P NMR (121,5 MHz, DMSO- d_6) δ 23,21; A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van. $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}}$: 405,4191; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$ -re számított: 405,4098.

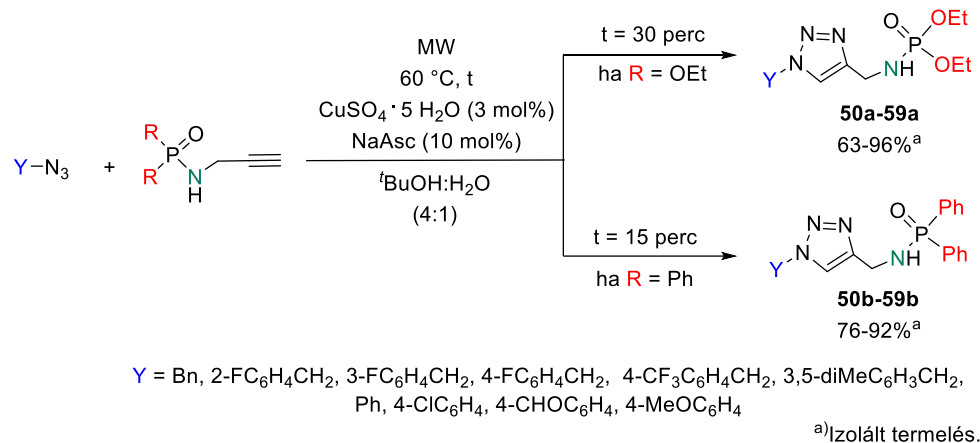
5. Összefoglalás

Kutatómunkám során (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszforamidátok (**50a–59a**) és (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfinamidok (**50b–59b**) előállítását valósítottuk meg. A reakciók feltérképezését egy-egy választott modellreakción (diethyl-klórfoszfát vagy difenil-foszfinsav-klorid és propargil-amin, valamint benzil-bromid és nátrium-azid reakcióin) keresztül végeztük el szakaszos (hagyományos melegítés és MW technika), illetve áramlásos kémiai rendszerben. A kulcsintermedierek, a diethyl-prop-2-inil-foszforamidát (**49a**) és a difenil-prop-2-inil-foszfinamid (**49b**), illetve a benzil-azid (**38**) előállítását sikerült mind MW, mind pedig Asia[®] áramlásos reaktorban teljes konverzióval megvalósítani.

A következő lépésben, a triazolszármazékok (**50a,b**) előállítását szakaszos körülmények között, három módszerrel vizsgáltuk, az izolált intermedierek reakciójával, és *in situ* azid vagy *in situ* acetilén képzésen keresztül. A legjobb eredményeket a köztitermékek (**49a** vagy **49b**, valamint a **38**) azid-alkin-cikloaddícióján keresztül, MW reaktorban, 60 °C-on, 3 mol% CuSO₄·5 H₂O, és 10 mol% NaAsc jelenlétében, ^tBuOH:H₂O (4:1) oldószerkeletben, **50a** vegyület esetén 30 perces, míg **50b** vegyület esetén 15 perces reakcióidővel értük el. Az optimális paramétereket alkalmazva, a homogén katalitikus átalakítást sikerült hatékonyan megvalósítani Asia[®] áramlásos reaktorban is.



A különféle reakciómegvalósítási módszereket termelés és termelékenység szempontjából összehasonlítottuk, ezt követően az optimálisnak talált körülményeket felhasználva, a szintézist további szerves azidokra (2-fluorbenzil-, 3-fluorbenzil-, 4-fluorbenzil-, 4-trifluorometilbenzil-, 3,5-dimetilbenzil-, fenil-, 4-klórbenzil-, 4-metoxifenil-azidra és 4-azidobenzaldehydre) is kiterjesztettük. Összesen 20 triazolszármazékot szintetizáltunk, 63–96%-os termeléssel, melyek mindegyike az irodalomban eddig nem ismert, új vegyület.



A reakciókat vékonyréteg- (VRK), gáz- (GC) és folyadékkromatográfiás (HPLC) mérésekkel követtük. A termékeket HPLC-MS és ³¹P NMR segítségével azonosítottuk, szerkezetük ¹³C és ¹H NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) vizsgálattal jellemeztük.

Elsőként szintetizáltunk áramlósos kémiai körülmények között foszforamidát vagy foszfinamid szerkezeti egységet tartalmazó acetiléneket (**49a,b**) és triazolvegyületeket (**50a** és **50b**). Az alkalmazott CuSO₄·5 H₂O és NaAsc redukáló ágens, mint homogén katalitikus eljárást, mi alkalmaztuk először áramlósos kémiai rendszerben.

Megállapítható, hogy a szakaszos MW klikk-reakciók méretnövelésére az áramlósos kémia alkalmas lehet. Továbbá, a teljes szintézis áramlósos kémiai megvalósításával az azid-tartalmú vegyületek felhalmozódása is elkerülhető, és az eljárás biztonságosabbá tehető.

Az előállított (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszforamidátok (**50a–59a**) és (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfinamidok (**50b–59b**) *in vitro* citotoxitásának vizsgálata együttműködés keretein belül folyamatban van.

6. Irodalomjegyzék

- [1] J. Huang, R. Chen, *Heteroatom Chem.* **2000**, *11*, 480–492.
- [2] B. David StC, C. Janine, S. Christian V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, Elsevier, **2022**.
- [3] D. P. Vala, R. M. Vala, H. M. Patel, *ACS Omega* **2022**, *7*, 36945–36987.
- [4] L. Da S. M. Forezi, C. G. S. Lima, A. A. P. Amaral, P. G. Ferreira, M. C. B. V. De Souza, A. C. Cunha, F. De C. Da Silva, V. F. Ferreira, *The Chemical Record* **2021**, *21*, 2782–2807.
- [5] J. Dai, S. Tian, X. Yang, Z. Liu, *Front. Chem.* **2022**, *10*, 891484.
- [6] T. Liang, X. Sun, W. Li, G. Hou, F. Gao, *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 661173.
- [7] M. Mortazavi, M. Eskandari, F. Moosavi, T. Damghani, M. Khoshneviszadeh, S. Pirhadi, L. Saso, N. Edraki, O. Firuzi, *Sci Rep* **2023**, *13*, 14685.
- [8] A. Mushtaq, R. Asif, W. A. Humayun, M. M. Naseer, *RSC Adv.* **2024**, *14*, 14051–14067.
- [9] O. I. Kolodiaznyi, *Symmetry* **2021**, *13*, 889.
- [10] W. Lee, A. Abdillah, J. Palma, D. G. Churchill, in *Contemporary Topics about Phosphorus in Biology and Materials* (Eds.: D. G. Churchill, M. Dutour Sikirić, B. Čolović, H. Füredi Milhofer), IntechOpen, **2020**.
- [11] L. Chen, X. Liu, Y. Zou, *Adv Synth Catal* **2020**, *362*, 1724–1818.
- [12] S. P.-M. Ung, C.-J. Li, *RSC Sustain.* **2023**, *1*, 11–37.
- [13] Z. Rezaei, S. Khabnadideh, K. Zomorodian, K. Pakshir, S. Nadali, N. Mohtashami, E. Faghih Mirzaei, *International Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *2011*, 1–11.
- [14] F. Ni, C. Fu, X. Gao, Y. Liu, P. Xu, L. Liu, Y. Lv, S. Fu, Y. Sun, D. Han, Y. Li, Y. Zhao, *Sci. China Chem.* **2015**, *58*, 374–382.
- [15] J. M. Bayne, D. W. Stephan, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 765–774.
- [16] Y. Volkova, I. Zavarzin, *Molecules* **2023**, *28*, 2472.
- [17] J.-M. Kee, B. Villani, L. R. Carpenter, T. W. Muir, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14327–14329.
- [18] T. E. McAllister, K. A. Horner, M. E. Webb, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 1088–1091.
- [19] S. Mukai, G. R. Flematti, L. T. Byrne, P. G. Besant, P. V. Attwood, M. J. Piggott, *Amino Acids* **2012**, *43*, 857–874.
- [20] A. Tripolszky, E. Tóth, P. T. Szabó, L. Hackler, B. Kari, L. G. Puskás, E. Bálint, *Molecules* **2020**, *25*, 2643.
- [21] J. R. Telu, N. Kuntala, J. S. Anireddy, S. Pal, *CSIJ* **2020**, 1–7.
- [22] A. Fortuna, P. J. Costa, M. F. M. Piedade, M. Conceição Oliveira, N. M. Xavier, *ChemPlusChem* **2020**, *85*, 1676–1691.
- [23] E. Bjerg, J. Marchán-García, G. Radivoy, Y. Moglie, E. Buxaderas, in *ECSOC 2022*, MDPI, **2022**, p. 9.
- [24] C. Dobie, A. P. Montgomery, R. Szabo, H. Yu, D. Skropeta, *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1680–1689.
- [25] S. A. Stabile, C. Vitale, in *22nd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, MDPI, **2018**, p. 35.
- [26] S. Tiwari, S. Talreja, *JPRI* **2022**, 74–79.
- [27] R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 279–282.
- [28] G. Majtich, R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 4945–4948.
- [29] G. Cravotto, D. Carnaroglio, *Microwave Chemistry*, Walter De Gruyter GmbH, Berlin/Boston, **2017**.

- [30] V. Palma, D. Barba, M. Cortese, M. Martino, S. Renda, E. Meloni, *Catalysts* **2020**, *10*, 246.
- [31] Y. Zhang, in *Proceedings of the 2016 International Conference on Engineering Management (Iconf-EM 2016)*, Atlantis Press, Guangzhou City, China, **2016**.
- [32] S. Horikoshi, N. Serpone, Eds., *RF Power Semiconductor Generator Application in Heating and Energy Utilization*, Springer Singapore, Singapore, **2020**.
- [33] Q. Saleem, M. Torabfam, T. Fidan, H. Kurt, M. Yüce, N. Clarke, M. K. Bayazit, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9*, 9988–10015.
- [34] S. V. Luis, E. Garcia-Verdugo, Eds., *Chemical Reactions and Processes under Flow Conditions*, Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **2010**.
- [35] S. L. Bourne, F. Amann, S. V. Ley, *Chimia* **2023**, *77*, 288.
- [36] A. A. Volk, Z. S. Campbell, M. Y. S. Ibrahim, J. A. Bennett, M. Abolhasani, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2022**, *13*, 45–72.
- [37] F. Gomollón-Bel, *Chem. Int.* **2019**, *41*, 12–17.
- [38] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- [39] M. Guidi, P. H. Seeberger, K. Gilmore, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8910–8932.
- [40] S. G. Newman, K. F. Jensen, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456.
- [41] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583.
- [42] *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 1779–1789.
- [43] K. Sykam, S. Donempudi, P. Basak, *J of Applied Polymer Sci* **2022**, *139*, e52771.
- [44] J. McNulty, K. Keskar, *Eur J Org Chem* **2012**, *2012*, 5462–5470.
- [45] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.
- [46] W. Song, M. Li, K. Dong, Y. Zheng, *Adv Synth Catal* **2019**, *361*, 5258–5263.
- [47] A. Krasinski, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237–1240.
- [48] C. D. Smith, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4826–4829.
- [49] O. I. Artyushin, E. V. Matveeva, I. S. Bushmarinov, I. L. Odinets, *Arkivoc* **2012**, *2012*, 252–263.
- [50] J. Veliscek-Carolan, A. Rawal, *Chemical Communications* **2019**, *55*, 1168–1171.
- [51] O. I. Artyushin, D. V. Vorob'eva, T. P. Vasil'eva, S. N. Osipov, G.-V. Röschenthaler, I. L. Odinets, *Heteroatom Chemistry* **2008**, *19*, 293–300.
- [52] I. E. Głowacka, J. Balzarini, A. E. Wróblewski, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2012**, *31*, 293–318.
- [53] A. Tripolszky, K. Németh, P. T. Szabó, E. Bálint, *Molecules* **2019**, *24*, 2085.
- [54] D. A. Erzunov, G. V. Latyshev, A. D. Averin, I. P. Beletskaya, N. V. Lukashev, *Eur J Org Chem* **2015**, *2015*, 6289–6297.
- [55] M. Berchel, J. Haelters, H. Couthon-Gourvès, L. Deschamps, P. Midoux, P. Lehn, P. Jaffrès, *Eur J Org Chem* **2011**, *2011*, 6294–6303.
- [56] T. T. T. N'Guyen, K. Oussadi, V. Montembault, L. Fontaine, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2013**, *51*, 415–423.
- [57] C. Bouillon, A. Meyer, S. Vidal, A. Jochum, Y. Chevolot, J.-P. Cloarec, J.-P. Praly, J.-J. Vasseur, F. Morvan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4700–4702.
- [58] C. O. Kappe, E. Van Der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280–1290.
- [59] R. R. Chinthaparthi, C. S. R. Gangireddy, M. K. R. Kandula, S. K. Balam, S. R. Cirandur, *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, *52*, 1876–1882.
- [60] P. Zhang, M. G. Russell, T. F. Jamison, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1567–1570.
- [61] C. D. Smith, I. R. Baxendale, S. Lanners, J. J. Hayward, S. C. Smith, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1559.

- [62] S. B. Ötvös, I. M. Mándity, L. Kiss, F. Fülöp, *Chemistry An Asian Journal* **2013**, 8, 800–808.
- [63] S. B. Ötvös, Á. Georgiádes, I. M. Mándity, L. Kiss, F. Fülöp, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1508–1516.
- [64] Y. M. A. Yamada, A. Ohno, T. Sato, Y. Uozumi, *Chemistry A European J* **2015**, 21, 17269–17273.
- [65] J. Wen, K. Wu, D. Yang, J. Tian, Z. Huang, A. S. Filatov, A. Lei, X.-M. Lin, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10, 25930–25935.
- [66] D. Drelinkiewicz, R. J. Whitby, *RSC Adv.* **2022**, 12, 28910–28915.
- [67] D. S. De Sá, R. De Andrade Bustamante, C. E. Rodrigues Rocha, V. D. Da Silva, E. J. Da Rocha Rodrigues, C. Djenne Buarque Müller, K. Ghavami, A. Massi, O. Ginoble Pandoli, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7, 3267–3273.
- [68] A. C. Varas, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *ChemSusChem* **2012**, 5, 1703–1707.
- [69] I. Vural Gürsel, F. Aldiansyah, Q. Wang, T. Noël, V. Hessel, *Chemical Engineering Journal* **2015**, 270, 468–475.
- [70] A. Mešić, A. Šalić, T. Gregorić, B. Zelić, S. Raić-Malić, *RSC Adv.* **2017**, 7, 791–800.
- [71] C. Yang, J. P. Flynn, J. Niu, *Angew Chem Int Ed* **2018**, 57, 16194–16199.
- [72] N. V. Lukashev, D. A. Erzunov, G. V. Latyshev, A. D. Averin, I. P. Beletskaya, *Russ J Org Chem* **2018**, 54, 45–50.
- [73] A. W. Gann, J. W. Amoroso, V. J. Einck, W. P. Rice, J. J. Chambers, N. A. Schnarr, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2003–2005.
- [74] M. Bao, W. Lu, H. Su, L. Qiu, X. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3258–3265.
- [75] G. Colombano, C. Albani, G. Ottonello, A. Ribeiro, R. Scarpelli, G. Tarozzo, J. Daglian, K. Jung, D. Piomelli, T. Bandiera, *ChemMedChem* **2015**, 10, 380–395.
- [76] F. Sebest, J. J. Dunsford, M. Adams, J. Pivot, P. D. Newman, S. Díez-González, *ChemCatChem* **2018**, 10, 2041–2045.