

Országos Tudományos Diákköri Konferencia

**Palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók pikolilaminok
jelenlétében**

Készítette:

Gergely Máté

Vegyész MSc. I.

Témavezető:

Dr. Kollár László

egyetemi tanár

PTE TTK Szervetlen Kémia Tanszék

Pécs, 2012.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2
Bevezetés	3
Irodalmi áttekintés.....	5
1. Homogénkatalitikus reakciók típusai	5
1.1. Homogénkatalitikus hidrogénezési reakciók.....	5
1.2. Keresztkapcsolási reakciók; karbonilatív keresztkapcsolási reakciók	6
1.3. Cikloaddíciós reakció (Pauson-Khand)	7
1.4. Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók.....	8
1.4.1. Hidroformilezési reakció	8
1.4.2. Nukleofil ágensekkel végrehajtott karbonilezés	9
2. Kísérleti eredmények.....	14
2.1. A kísérleti munka célja	14
2.2. A reakciók időbeli lefutásának vizsgálata	14
2.2.1. Jód-benzol aminokarbonilezése	14
2.2.2 1-Jód-ciklohexén aminokarbonilezése	17
2.3. Pikolilamin izomerekkel végzett aminokarbonilezési reakciók kemoszelektivitásának vizsgálata.....	17
2.3.1. Jód-benzollal végzett kísérletek	17
2.3.2. 1-jód-ciklohexénnel végzett kísérletek.....	21
2.4. A termékek analitikai jellemzése.....	22
3. Metodikai rész	25
3.1. A vegyszerek eredete és minősége	25
3.2. A műszerek típusa, a mérések rövid leírása	25
3.3. A vegyületek szintézise	25
Összefoglalás	28
Irodalomjegyzék	29
Köszönetnyilvánítás	31

Rövidítések jegyzéke

BINAP	2,2'-bisz-(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil
dippe	1,2-bisz-(diizopropil-foszfino)-etán
TBS	<i>terc</i> -butil-dimetil-szilil
P-P*	királis difoszfinok
PPh ₃	trifenil-foszfin
Pd(OAc) ₂	palládium(II)-acetát
P(o-tolil) ₃	tri-(<i>orto</i> -tolil)-foszfin
<i>terc</i> -BuONO	<i>terc</i> -butil-nitrit
AcOH	ecetsav
DMF	dimetil-formamid
NBD	norbornadién
DABCO	1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktán
TBAB	tetrabutil-ammónium-bromid
Diglyme	1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etán
n.m.	nem meghatározott
Et ₃ N	triethylamin
Konv.	konverzió
Kemoszel.	Kemoszelektivitás
MeOH	metanol
EtOAc	etil-acetát
Py	piridil
Ph	fenil

Bevezetés

Wilkinson és munkatársai által elsőként leírt, homogénkatalitikus, ródium-komplexekkel végrehajtott hidrogénezés [1] az átmenetifém-komplexek jelentőségére hívta fel a figyelmet. A szén-fém kötés tulajdonságainak megismerése és az alapvető katalitikus reakciók mechanizmusának feltérképezése számos új katalizátorrendszert eredményezett. Új reakció utak nyíltak meg szén-szén, illetve szén-heteroatom kötések létrehozására, módosítására. Az átmenetifém-organikus vegyületek napjaink szintetikus szerves kémiájának nélkülözhetetlen eszközei.

A homogénkatalitikus reakciók elterjedésüket a heterogénkatalitikus reakciókkal szemben mutatott számos előnyös tulajdonságuknak köszönhetik. Többek között aktívabbak, alacsonyabb hőmérsékleten is kifejtik hatásukat. A katalizátor és a reaktánsok azonos fázisban vannak, így az általánosan alkalmazott nagyműszeres analitikai módszerek segítségével, oldatfázisban végzett vizsgálatokkal, könnyebb felderíteni a reakció mechanizmusát. Az átmenetifém koordinációs szférájában található ligandumok rendkívül változatosak lehetnek, melyek cseréjével a katalizátor szerkezete egyszerűbben módosítható, az adott feladatnak megfelelően tervezhető ('tailor-made catalyst').

A katalizátor működésének alapkövetelménye, hogy — a központi fémhez erősen kapcsolódó ligandumok mellett — a reaktánsok is képesek legyenek a központi fémion koordinációs szférájában ligandumként átmenetileg megkötődni. A homogénkatalitikus reakciók szelektivitását (kemo-, regio-, enantioszelektivitás) befolyásolja a hőmérséklet és nyomás hatásán kívül még az oldószer, az átmenetifém, és a ligandum(ok) anyagi minősége. Ennek következménye, hogy rendkívül változatos hatású katalizátorrendszereket kapunk. A reakciókörülmények és katalizátor helyes megválasztásával elérhető, hogy az előállítani kívánt terméket nyerjük minimális melléktermék keletkezése mellett. Az egyszerű modellvegyületek reakcióinak vizsgálata után bonyolultabb, gyakorlati jelentőségű kiindulási anyagok homogénkatalitikus átalakítására terelődött a figyelem. Mára számos biológiai fontosságú vegyület ily módon történő előállítása ismert.

Az átmenetifémek ipari alkalmazását elősegítette a jelenlétükben lejátszódó reakció nagy szelektivitása. A homogénkatalitikus reakciók során keletkező minimális mennyiségű melléktermék és a nagy konverzió gazdaságossá és ezáltal kívánatosá tette az ipar számára új technológiák kidolgozását. A módszer hátránya a katalizátor

magas költsége, illetve esetenként a termék és katalizátor nehézkes szétválasztása. Ezen hátrányok mérséklésére egyrészt a katalizátorok hordozóhoz kötése ('heterogenizálása'), másrészt új, alternatív oldószerek alkalmazása jelenthet megoldást. Ezek között egyre elterjedtebben alkalmaznak ionfolyadékokat és 'fluoros' (perfluoroalkán, perfluorocikloalkán) oldószereket. Az ilyen új típusú oldószerek javítják a katalizátorok újrafelhasználhatóságát, megkönnyíthetik a termék és katalizátor szétválasztását, és megszűnik az illékony szerves oldószerek kibocsájtása is.

A szintetikus szerves kémikusok körében is egyre elterjedtebb az átmenetifém-komplexek használata a hagyományos szintetikus módszerekkel megoldhatatlan, vagy csak igen kis hozamú reakciók helyettesítésére.

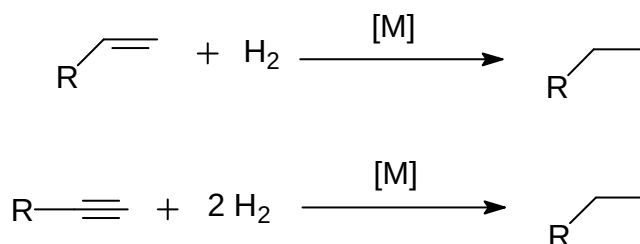
Tudományos diákköri munkám során — a Pécsi Tudományegyetem TTK Szervetlen Kémiai Tanszékén folyó kutatómunka részeként — pikolilamin izomerekkel végzett palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók kemoszelektivitását vizsgáltam jód-benzol és 1-jód-ciklohexén modellvegyületeken keresztül.

1. Irodalmi áttekintés

1. Homogénkatalitikus reakciók típusai

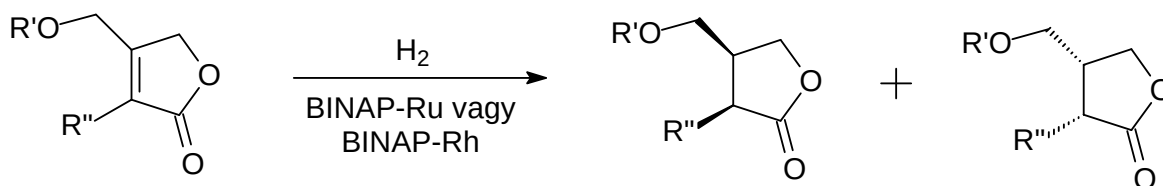
1.1. Homogénkatalitikus hidrogénezési reakciók

Az alkének és az alkinek hidrogénnel történő telítésére leggyakrabban ródiom-, ruténium- és irídium-komplexekeket használnak. A reakciókban kiváló kemo- és regioszelektivitással keletkezik az előállítani kívánt termék [2].



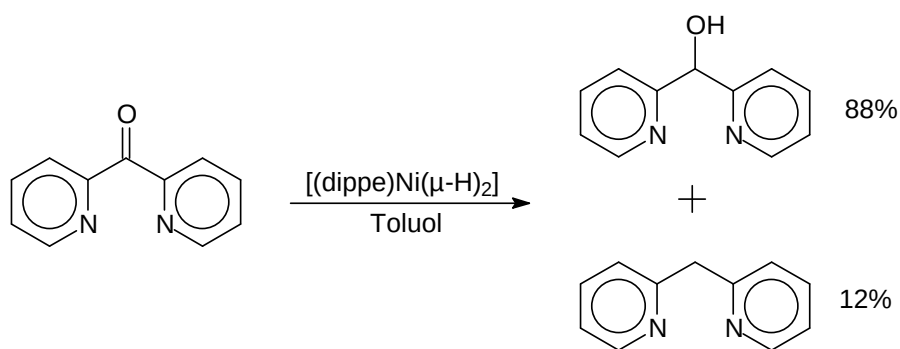
1. ábra. Hidrogénezés általános reakcióegyenletei.

Prokirális alkének esetén lehetőség nyílik királis vegyületek előállítására. A kiindulási anyagtól, a C=C kettőskötés szubsztituenseitől függően a termékek tartalmazhatnak egy, illetve két aszimmetriacentrumot. A megfelelő katalizátorrendszer alkalmazásával nagy enantioszelektivitás mellett keletkezik a kívánt termék [2,3].



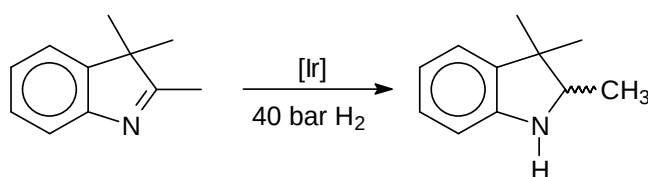
2. ábra. Laktonok kemoszelektív katalitikus hidrogénezése.

Nemcsak szén-szén kettős kötések telítésére alkalmazható a homogénkatalitikus hidrogénezés, hanem szén-heteroatom kettős kötésének redukciójára is. Ilyen például a ketonok C=O kötésének szelektív redukciója Ni-komplexekeken keresztül [4].



3. ábra. Di-(2-piridil)-keton katalitikus hidrogénezése.

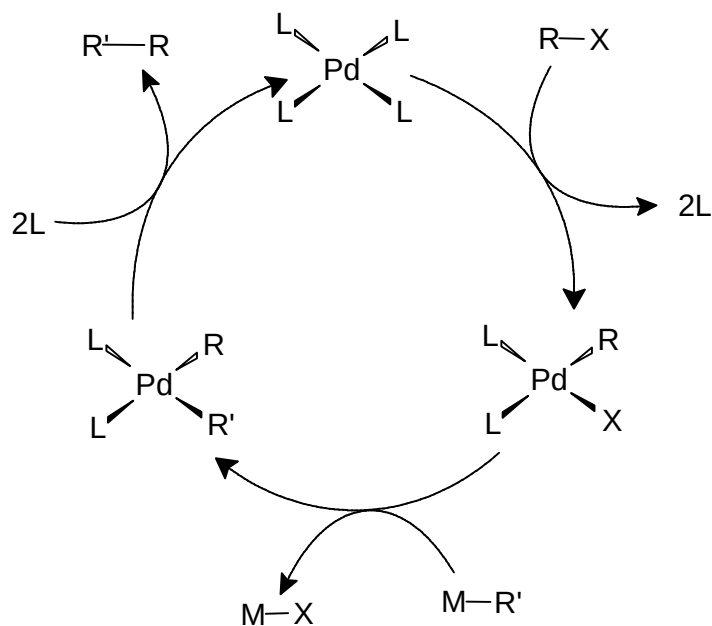
Iminek szelektív redukciója is végrehajtható a megfelelő irídium komplexszel [5].



4. ábra. 2,2,3-trimetil-indolinin redukciója.

1.2. Keresztkapcsolási reakciók; karbonilatív keresztkapcsolási reakciók

A keresztkapcsolási reakciók alaptípusainak mechanizmusa sok hasonlóságot mutat. A különbség a mechanizmus egyik kulcslépésében, a transzmetallálásban van. Ennél a lépésnél többféle nukleofil sajátosságú fémorganikus reagens alkalmazható. Stille-kapcsolás során ónorganikus [6], Suzuki-Miyaura reakcióban bórorganikus [7], Sonogashira-kapcsolásnál rézorganikus [8], Negishi-kapcsolásnál cinkorganikus reagenseket használunk [9].



5. ábra. Keresztkapcsolási reakciók sematikus mechanizmusa.

Szén-monoxid atmoszférában vagy átmenetifém-karbonil komplex hozzáadásával a reakció mechanizmusa kiegészül egy szén-monoxid molekula beépülésével a két R-csoport közé, azaz karbonilatív kapcsolási reakciók is végrehajthatók [10-13].

1.3. Cikloaddíciós reakció (Pauson-Khand)

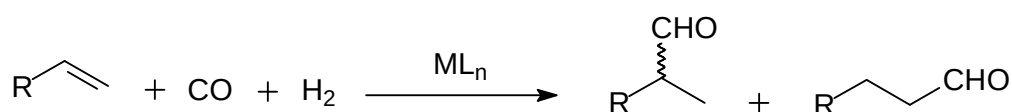
A cikloaddíciós reakciókat a molekulák gyűrűt felépítő atomjainak száma szerint lehet csoportosítani. Az ilyen módon nyert csoportok közül a nevezetesebbek a Diels-Alder reakció – vagy [4+2] addíció – és a Pauson-Khand reakció, mely egy szén-monoxid reagenst is alkalmazó [2+2+1] típusú addíció.

Pauson és *Khand* felfedezése, hogy alkénekből és alkinekből sztöchiometrikus dikobalt-oktakarbonil jelenlétében ciklopentenon származékok keletkeznek. A reakció több funkciós csoporttal szemben is toleráns, így számos esetben sikeresen alkalmazható. Szteroidok E-gyűrűjének kialakítása is megvalósítható ily módon [14].

1.4. Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók

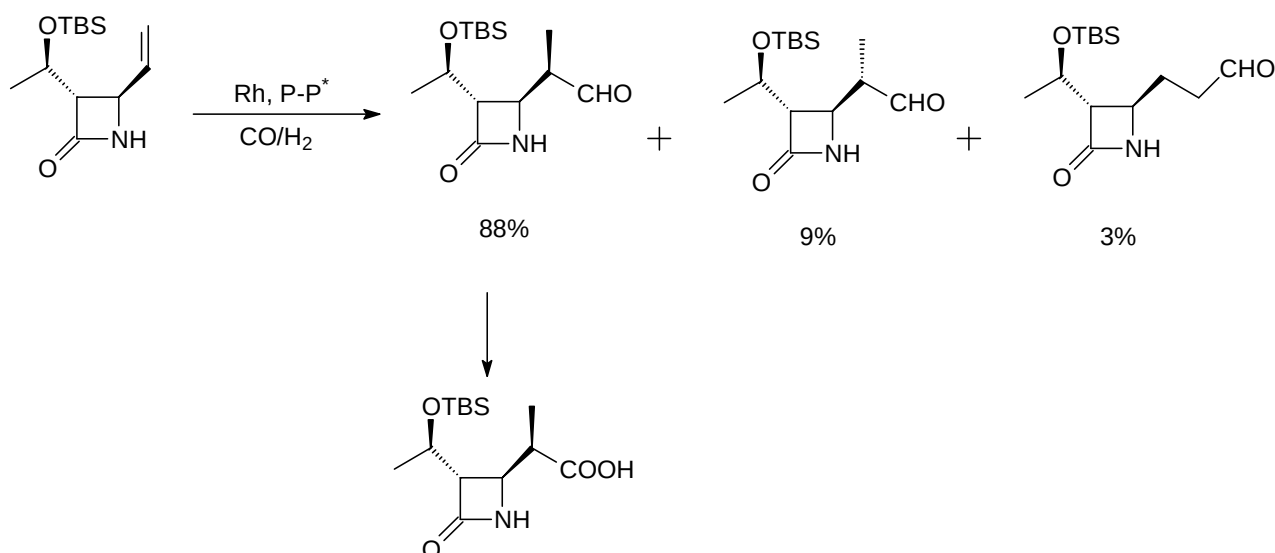
1.4.1. Hidroformilezési reakció

Az egyik legrégebbi homogénkatalitikus eljárás a hidroformilezés, amelyben a szén-monoxid, mint C1-építőelem jelenik meg [15]. A reakcióban olefinek szén-monoxiddal és hidrogénnel átmenetifém katalizátor jelenlétében aldehideket képeznek. A legáltalánosabban alkalmazott átmenetifémek: a kobalt, a ródium és a platina. A reakció regio- és enantioszelektivitása jelentős mértékben függ a reakciókörülményektől.



6. ábra. Hidroformilezés általános reakcióegyenlete.

Napjainkra számos biológiai fontosságú vegyület homogénkatalitikus előállítását valósították meg, melyek között gyakran találkozunk hidroformilezéssel, ha aldehyd funkciós csoport kialakításáról, majd annak továbbalakításáról van szó. Erre jó példa az 1 β -metilkarbapenem antibiotikum család előállításához szükséges kulcs fontosságú intermedier szintézise [16].

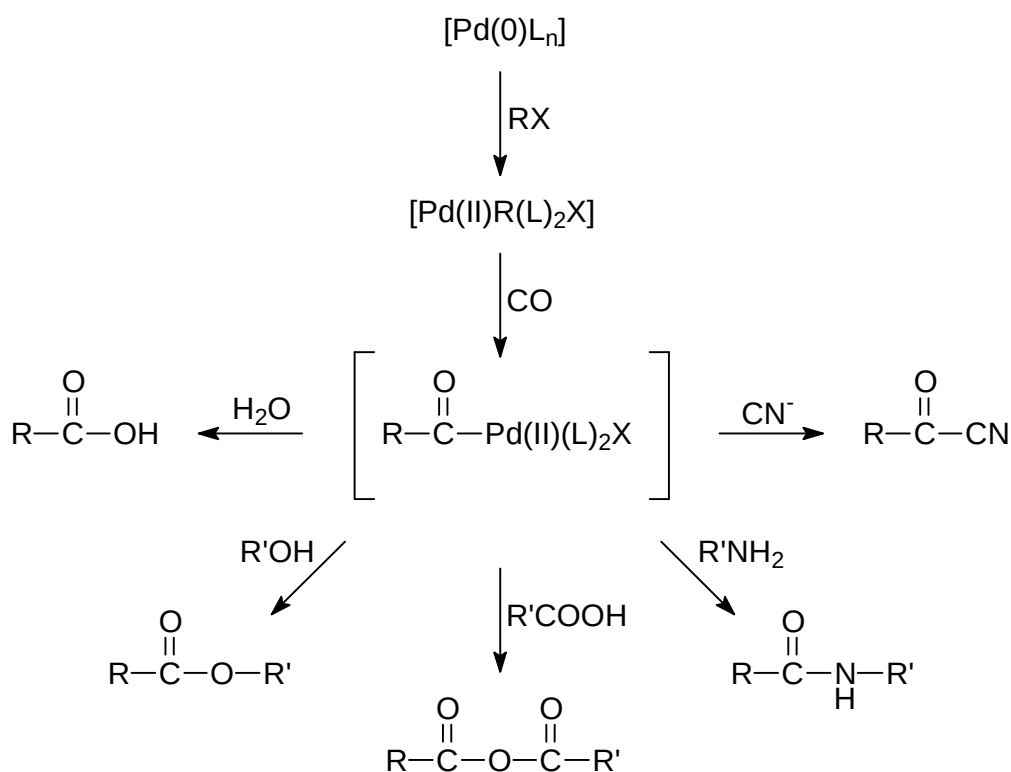


7. ábra. Karbapenem prekursor szintézise.

1.4.2. Nukleofil ágensekkel végrehajtott karbonilezés

Olefinok szén-monoxid atmoszférában alkoholokkal átmenetifém-komplexek jelenlétében lejátszódó reakciójából (hidroalkoxikarbonilezés) karbonsavészterekhez jutunk [17]. Ennek reakciómechanizmusa sok hasonlóságot mutat a fentebb tárgyalt hidroformilezési reakcióval. Mindkét reakciótípus kulcslépése a reakció sztereokémiai lejátszódása szempontjából is jelentős átmenetifém-alkil komplex keletkezése.

Aril- vagy alkenil-halogenid szubsztrátumok szénmonoxid atmoszférában alkoholokkal átmenetifém-komplexek jelenlétében aromás, illetve telítetlen karbonsavésztereket adnak (alkoxikarbonilezés) [18, 19]. Míg a nukleofil ágenszt vízre (hidrokarbonilezés) cserélve karbonsavakat, addig aminokkal (aminokarbonilezés) [20], karbonsavakkal és cianiddal a megfelelő karbonsav-származékokat kapjuk eredményül.



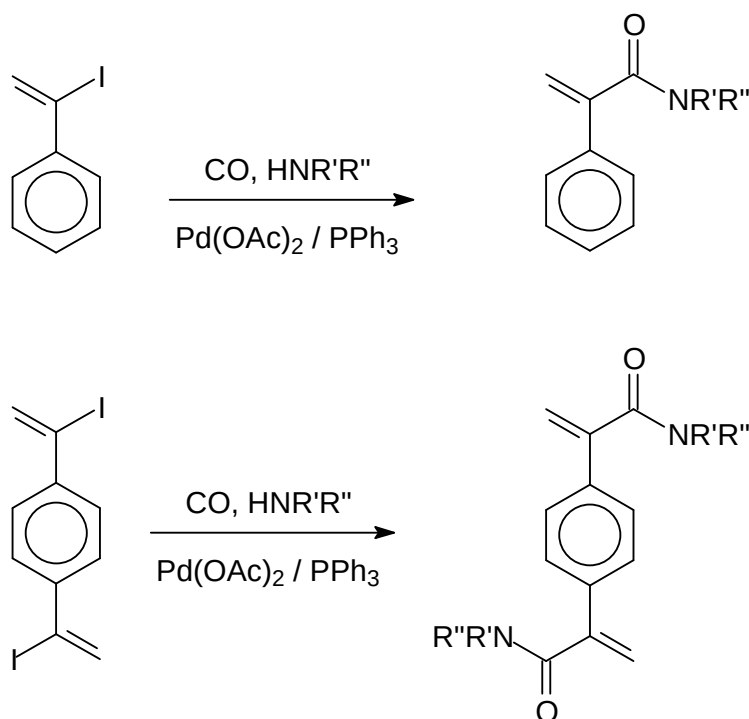
8. ábra. Acil-palládium komplex reakciója nukleofil ágensekkel.

A munkám szempontjából fontos aminokarbonilezés témaköréről a továbbiakban egy átfogóbb képet szeretnék bemutatni. 1974-ben közzétették az első eredményeket aril-, heteroaril- és alkenil-halogenidek palládium katalizátor jelenlétében végzett aminokarbonilezéséről. Mind primer, mind szekunder aminok mint *N*-nukleofilek alkalmazásáról beszámoltak [21].

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

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

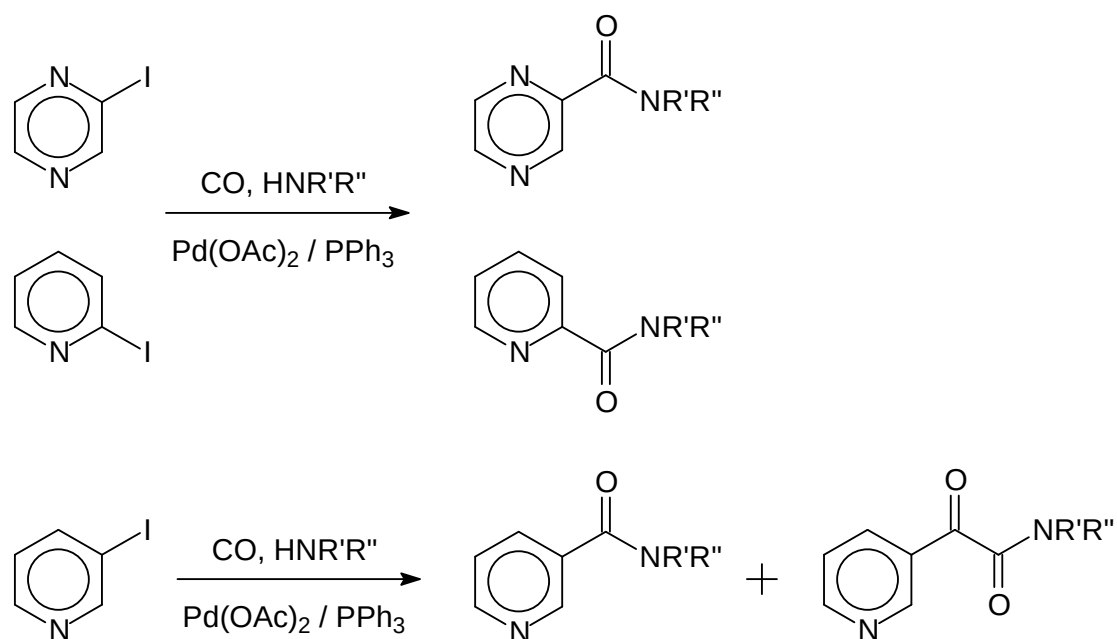
Az ipari szempontból igen fontos sztirol és 1,4-divinil-benzil jód és dijód származékainak aminokarbonilezését jó hatásfokkal hajtották végre egyszerű aminok (*terc*-butil-amin, anilin, stb.), valamint közepes hatásfokkal aminosav észterek (glicin-metil-észter, alanin-metil-észter, stb.) esetén [22].



9. ábra. α -Jód-sztirol és α, α' -dijód-1,4-divinil-benzil aminokarbonilezése.

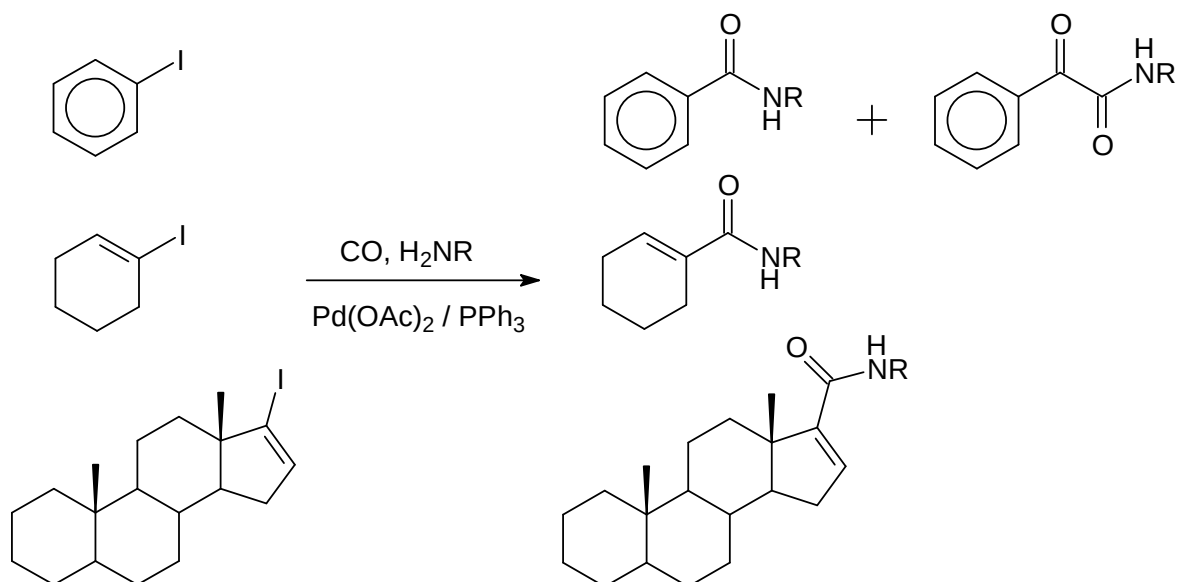
2- és 3-jód-piridin és jód-pirazin aminokarbonilezési reakciójában az a jelenség tapasztalható (az alkalmazott amintól függetlenül), hogy a nitrogén atomhoz képest *orto*-helyzetben jód-szubsztituenszt tartalmazó származékok nagy nyomás alkalmazása mellett sem alakíthatók át jelentős mértékben a megfelelő 2-keto-amidokká. Más szóval, a kettős szén-monoxid-beékelődés nem kedvezményezett. Ettől alapvetően eltér a nitrogénatomhoz képest *meta*-helyzetű jódot tartalmazó származékok viselkedése: már atmoszférikus szén-monoxid nyomás alatt is összemérhető mennyiségben keletkezik a karbonsavamid és a 2-

ketokarbonsavamid. A két termék aránya a nyomás növelésével a ketokarbonsavamid keletkezésének irányába tolódik el [23].



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

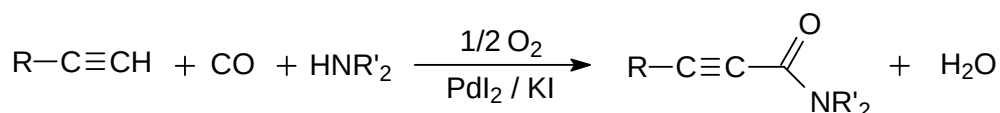
Jód-benzol, 1-jód-ciklohexén és 17-jód-androszt-16-én modellvegyületek aminosav-metil-észterekkel végzett aminokarbonilezése során azt tapasztalták, hogy azonos reakciókörülmények (hőmérséklet, nyomás, stb.) alkalmazása mellett a jód-alkének esetén csak karbonsavamid keletkezett, míg jód-aromások esetén a termékelegyben megjelent a ketokarbonsavamid is. A szén-monoxid nyomás növelése nincs hatással a jód-alkének reakciójára, míg a jód-aromások esetén a ketokarbonsavamid keletkezik főtermékként [24].



11. ábra. Jód-benzol és jód-alkének aminokarbonilezése.

Az androsztén 3-, 11- és 17-jódszármazékainak aminokarbonilezése kemoselektív reakcióban, jó hozammal megvalósítható. A jódszármazékok előállításánál ketál védőcsoporton keresztül megoldható a megfelelő jód-androsztén származék kialakítása, majd az aminokarbonilezést követően savas hidrolízissel visszaalakítható a ketál csoport ketonná [25].

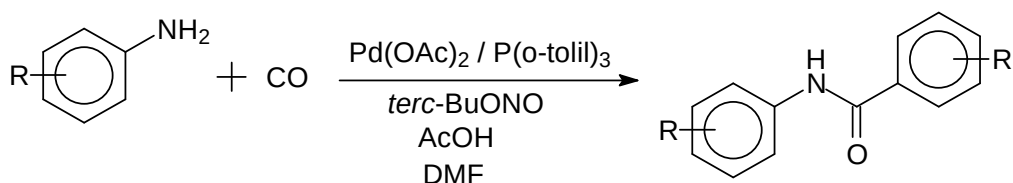
Palládium(II)-jodid és kálium-jodid katalizátorrendszerrel oxidatív aminokarbonilezés valósítható meg terminális alkinekkal.



12. ábra. Terminális alkinek oxidatív aminokarbonilezése.

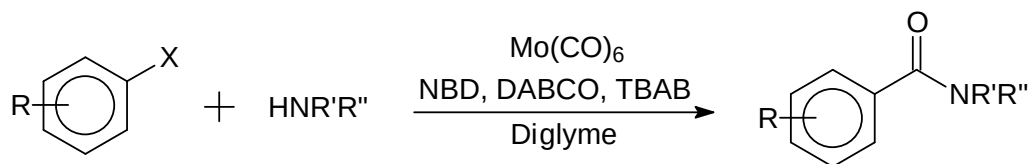
Akrilamidokkal és alkil-akrilátokkal az oxidatív aminokarbonilezési reakció két fő lépésre bontható, a palládium-acil komplex kialakulására, és egy ezt követő, hármas kötésre történő intermolekuláris konjugált addícióra [26].

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



13. ábra. Anilin származékok aminokarbonilezése.

Az aminokarbonilezési reakció palládium-katalizátor nélkül is megvalósítható. Ekkor a reakcióelegyben 'karbonil-forrásként' sztöchiometrikus mennyiségű molibdén-karbonilt vagy wolfrám-karbonilt kell alkalmazni. A palládium-katalizált reakciókkal szemben itt nincs lehetőség a kettős szén-monoxid beékelődésre [28].



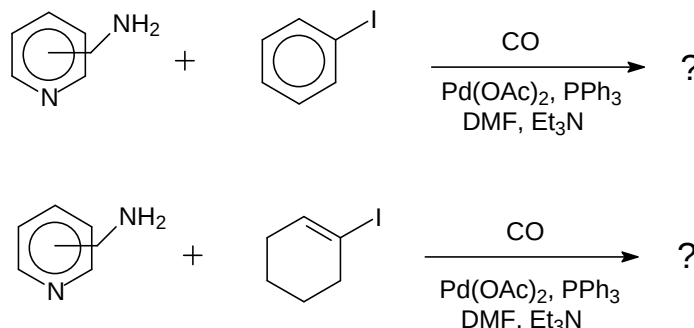
14. ábra. Aril-halogenid származékok palládium-mentes aminokarbonilezése.

2. Kísérleti eredmények

2.1. A kísérleti munka célja

A kutatást célként a pikolilamin három szerkezeti izomerének, mint *N*-nukleofilnek vizsgálatát tűztem ki homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakcióban. Alapvető feladatomban volt a jódaromás és jódkén szubsztrátumok esetében mutatott kemoselektivitásbeli eltérések feltérképezése. A reakciókban szubsztrátumként két jól ismert modellvegyületet, jód-benzolt és 1-jód-ciklohexént vizsgáltam.

A homogénkatalitikus reakció részleteinek alaposabb megismerésén túl a célok kitűzésénél fontos szerepet játszott az is, hogy jónéhány olyan farmakológiai fontosságú származékot ismerünk (*Picotamide*, *Tropicamide*), amelyek *N*-pikolil-karbonsavamid szerkezeti részletet tartalmaznak. A megfelelő szerkezetű szubsztrátum (aril-jodid, aril-triflát, jódkén, enol-triflát) kialakításával, a fenti, egyszerű modellvegyületekkel szerzett tapasztalatok birtokában lehetőség nyílik hasonló, gyakorlati jelentőségű származékok nagy szelektivitással történő előállítására.



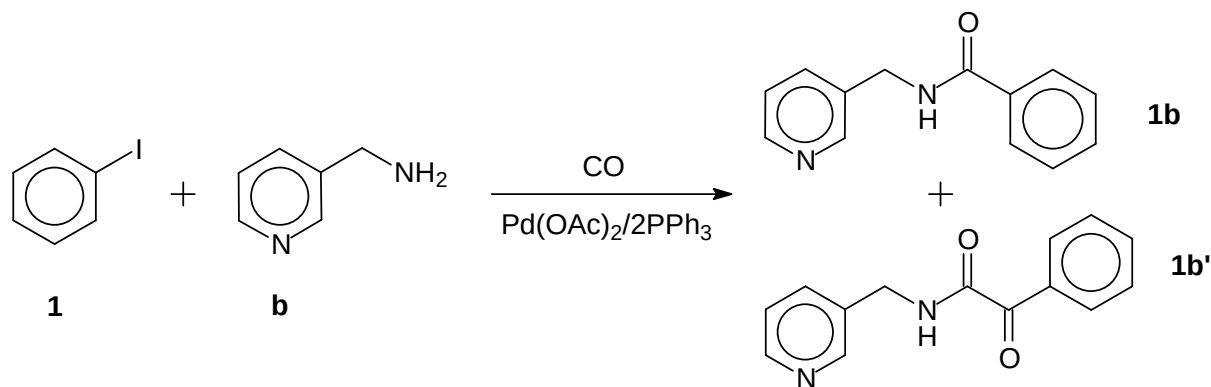
15. ábra. A kutatási célok reakciósémában történő 'megfogalmazása'.

2.2. A reakciók időbeli lefutásának vizsgálata

2.2.1. Jód-benzol aminokarbonilezése

3-Pikolilamin és jód-benzol reakcióján keresztül vizsgáltam a reakció időbeli lefutását atmoszférikus, illetve 40 bar szén-monoxid nyomáson. A kísérleteimet DMF-ben végeztem, katalizátorként *in situ* előállított palládium(0)-trifenil-foszfín katalizátorrendszert használtam. A reakcióelegyekből 2, 6, 10 és 24 óra elteltével mintát vettem.

Megállapítottam, hogy az aminokarbonilezési reakció mindkét esetben két terméket eredményezett: az egy szén-monoxid beépülésével keletkező karbonsavamid-származékot (**1b**) és a két szén-monoxid beépülésével keletkező ketokarbonsavamid-származékot (**1b'**) (16. ábra). A mintákról készült kromatogramok alapján meghatároztam a konverzió mértékét és a két termék (**1b**, **1b'**) arányát. A mérések eredményeit az 1. táblázat foglalja össze.



16. ábra. 3-pikolilamin reakciója jód-benzollal.

1. táblázat. Jód-benzol (**1**) és 3-pikolilamin (**a**) reakciójának időbeli lefutása^a

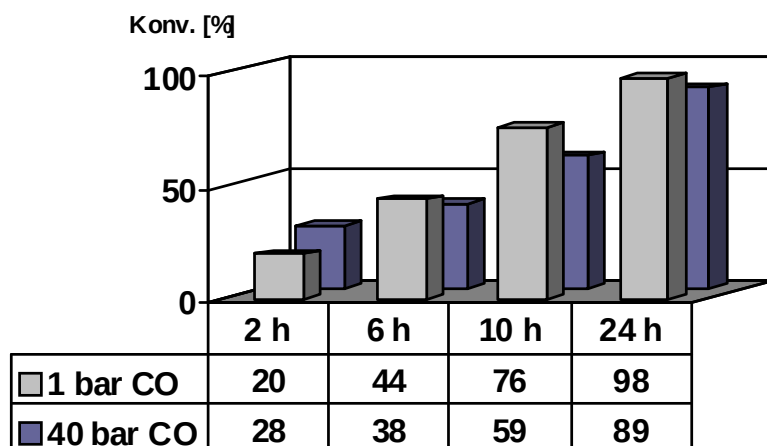
p(CO) [bar]	Reakcióidő [h]	Konv. ^{b)} [%]	Kemoszel. ^{c)} [%]
40	2	28	84
40	6	38	92
40	10	59	94
40	24	89	84
1	2	20	63
1	6	44	61
1	10	76	65
1	24	>98	69

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

^b GC alapján meghatározva.

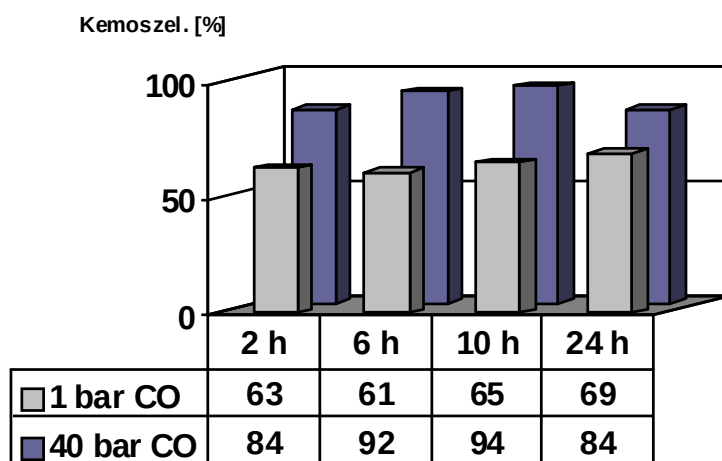
^c Kemoszelektivitást (a ketokarbonsavamidra (**1a'**) nézve):
 $\frac{\mathbf{1a'}}{\mathbf{1a'} + \mathbf{1a}} \cdot 100$

A mérések alapján megállapítottam, hogy atmoszférikus nyomáson valamivel gyorsabban játszódik le a reakció, mint 40 bar szén-monoxid nyomáson. A meglepő jelenséget magyarázza, hogy ekkora nyomáson kialakulhat a palládium-di-, illetve trikarbonil komplexe, mely gátolja a jód-benzol aktiválását (oxidatív addícióját) a palládium(0) komplexre (17. ábra).



17. ábra. Konverzió időfüggése atmoszférikus és 40 bar szén-monoxid nyomáson.

A kemoszelektivitás, melyet a ketokarbonsavamid mennyiségének és az összes termék (karbonsavamid és ketokarbonsavamid) mennyiségének hányadosaként kapunk meg, a reakció előrehaladtával nem mutatott jelentős változást. Összehasonlítva az atmoszférikus és nagy nyomású reakciók kemoszelektivitásának kismértékű ingadozását, megállapítottam, hogy nagynyomású reakciók esetén 10 órás reakcióidő után a kemoszelektivitás valamelyest csökken, atmoszférikus nyomáson végrehajtott reakciók esetén pedig enyhén növekszik (18. ábra).



18. ábra. Kemoszelektivitás időfüggése légköri és 40 bar szén-monoxid nyomáson, jódbenzol 3-pikolilaminnal végzett aminokarbonilezése során.

A további, jód-benzollal végzett részletesebb vizsgálataimhoz egységesen 48 órás reakcióidőt választottam.

2.2.2. 1-Jód-ciklohexén aminokarbonilezése

Az 1-jód-ciklohexén esetén jelentős mértékben csökkent a reakcióidő. A 3- és 4-pikolilamin esetén már 30 perc elteltével 95% feletti konverziót mértem. A 2-pikolilaminnal végzett reakció csak 3 óra után ért el hasonló konverzió értéket. Ez a jelentős reakcióidő növekedés a 2-pikolilamin szakirodalomból ismert komplexképző sajátosságával magyarázható [29]. A reakcióelegy reakció kezdetén mutatott szokatlan kékeszöld elszíneződése is ezt támaszthatja alá. Feltételezésem szerint palládiumhoz *cisz*-helyzetben, *N,N'*-kétfogú ligandumként (*N,N'*-heterobidentate ligand') koordinálódó 2-pikolilamin gátolja a jód-alkén aktiválását (oxidatív addícióját).

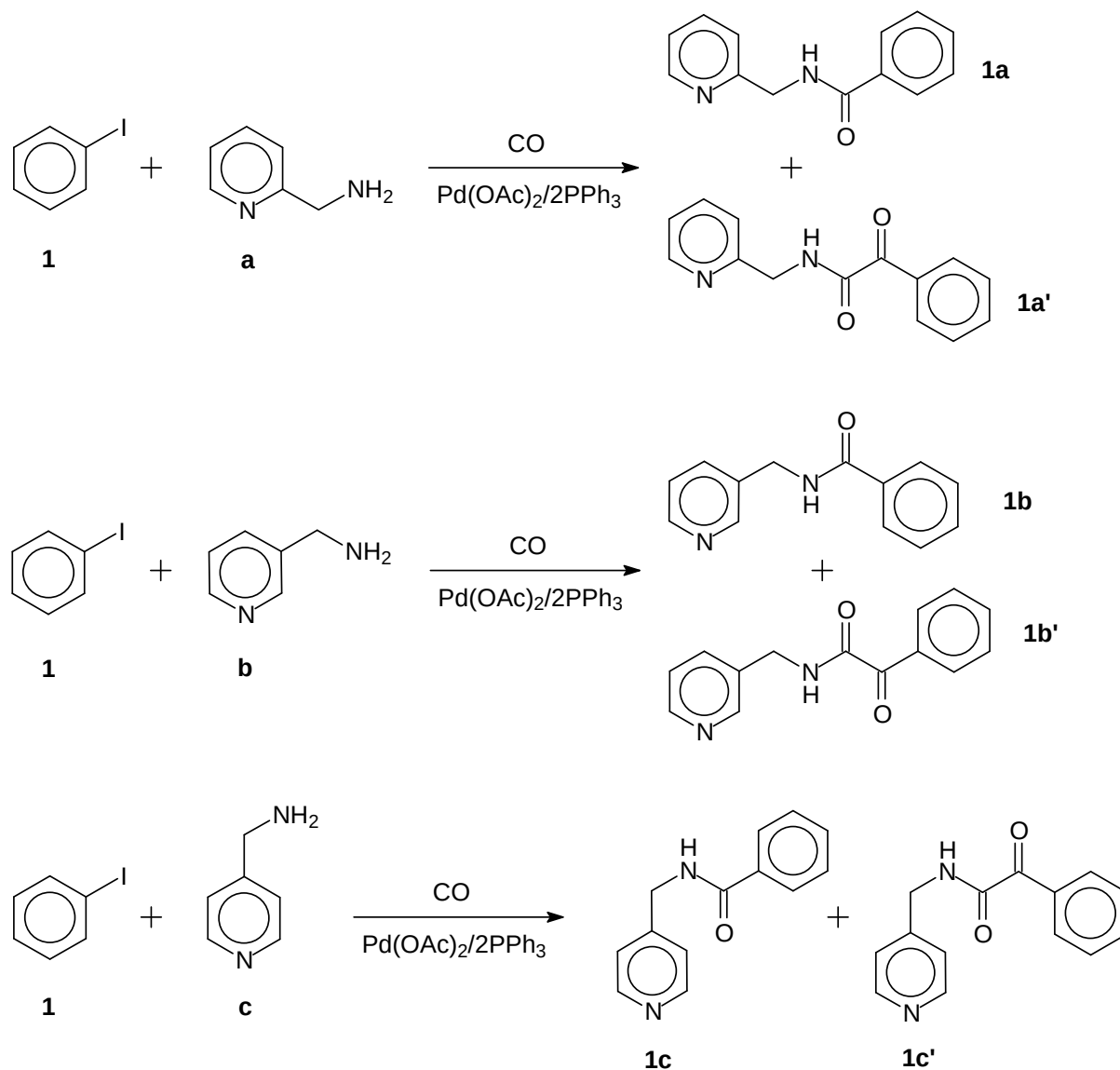
2.3. Pikolilamin izomerekkel végzett aminokarbonilezési reakciók kemoszelektivitásának vizsgálata

2.3.1. Jód-benzollal végzett kísérletek

2-Pikolilamin és jód-benzol reakciójával *N*-(2-pikolil)-benzamidot (**1a**) és *N*-(2-pikolil)-glioxilamidot (**1a'**) állítottam elő. A reakciót DMF-ben végeztem, katalizátorként *in situ* előállított palládium(0) és trifenil-foszfin komplexét használtam. Atmoszférikus szén-monoxid nyomás mellett 50 °C-on 48 órán keresztül kevertettem a reakcióelegyet. A nyers termék összetételét GC és GC-MS alapján határoztam meg. Az oldószer eltávolítását követően kloroformban feloldottam a mintát és vizes mosással megtisztítottam az aminoktól. A keletkezett termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam és választottam el egymástól. A *N*-(2-pikolil)-benzamidot (**1a**) sikerült tiszta formában izolálnom, a *N*-(2-pikolil)-glioxlamid (**1a'**) kinyerése ebben az esetben nem sikerült a reakcióelegyből. A kapott tisztított terméket (**1a**) ezután analitikai vizsgálatoknak (NMR, IR) vetettem alá.

Az *N*-(2-pikolil)-glioxilamidot (**1a'**) nagy szén-monoxid nyomás (40 bar) esetén sikerült tisztán elkülönítenem. A reakciót 50 °C-on, 48 órás reakcióidőben végeztem. Ebben az esetben a kis mennyiségben jelenlévő *N*-(2-pikolil)-benzamidot (**1a**) nem nyertem ki tisztán a reakcióelegyből.

A másik két izomerrel (3- és 4-pikolilaminnal) is végrehajtottam a fent leírt kísérleteket. Mind atmoszférikus, mind 40 bar szén-monoxid nyomáson végzett reakciók termékei közül analitikai tisztaságban csak a megfelelő ketokarbonsavamid-származékokat (**1b'**, **1c'**) sikerült izolálnom (2. táblázat).



19. ábra. 3- és 4-pikolilamin reakciója jód-benzollal.

2. táblázat. Jód-benzol (**1**) és pikolilaminok (**a**, **b**, **c**) aminokarbonilezési reakciója^a

amin	p(CO) [bar]	Konv. ^{b)} [%]	Kemoszel. ^{c)} [%]	Izolált hozam [%] (termék)
2-pikolilamin (a)	1	>98	59	16 (1a)
2-pikolilamin (a)	40	>98	79	32 (1a')
3-pikolilamin (b)	1	>98	75	n.m.
3-pikolilamin (b)	40	>98	82	20 (1b')
4-pikolilamin (c)	1	>98	69	16 (1c')
4-pikolilamin (c)	40	>98	92	17 (1c')

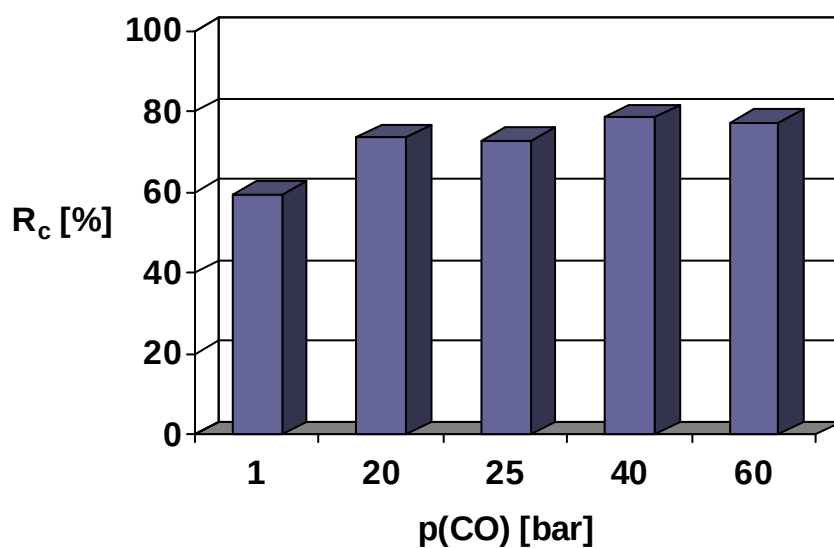
^a Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol **1**; 2 mmol **a** (**b** vagy **c**); 0,5 ml trietilamin; 10 ml DMF; 50 °C.

^b GC alapján meghatározva.

^c Kemoszelektivitást a ketokarbonsavamidra **1a'** (**1b'** vagy **1c'**) nézve:
 $\frac{1a' \text{ mmol}}{(1a' \text{ mmol} + 1a \text{ mmol})} \cdot 100$

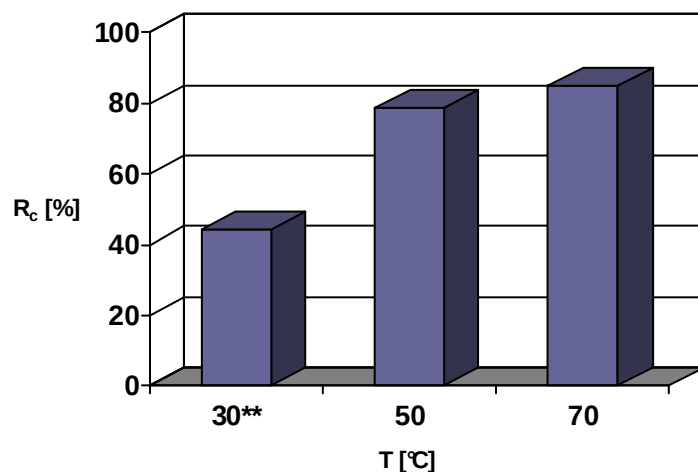
Atmoszférikus és nagy nyomású szén-monoxiddal végrehajtott reakciók főterméke minden esetben a ketokarbonsavamid (**1a'**, **1b'**, **1c'**) volt. Természetes módon a kettős szén-monoxid beékelődés a nyomás növelésével nagyobb mértékben játszódtott le, így nagyobb mennyiségben keletkezett a megfelelő ketokarbonsavamid-származék. A kísérleti eredmények alapján (2. táblázat) megállapítható, hogy az egyes pikolilamin izomerekkel végzett reakciók kemoszelektivitása között nincs jelentősebb különbség, ezért a 2-pikolilamint választottam a további vizsgálatok alanyául. A választás oka, hogy itt tapasztaltuk a legnagyobb mértékben a karbonsavamid keletkezését.

Kísérletet hajtottam végre 20, 25, 40 és 60 bar szén-monoxid nyomás alatt. A termékek arányát a GC kromatogramjai alapján határoztam meg (21. ábra). A kísérleti eredmények alapján azt tapasztaltam, hogy a nyomás növelésével a reakciótermékek aránya a ketokarbonsavamid felé tolható el. Ugyanakkor a 20 – 60 bar nyomástartományban a kemoszelektivitásra nincs hatással a szén-monoxid nyomása.



21. ábra. Kemoszelektivitás nyomásfüggése.

A kemoszelektivitás hőmérsékletfüggés vizsgálatának alanya szintén a 2-pikolilamin volt. A kísérletet elvégeztem 30, 50 és 70 °C-on. A termékek arányát a GC kromatogramjai alapján határoztam meg (22. ábra). A kísérleti eredmények alapján a következőket állapítottam meg. A hőmérséklet csökkentésével a reakció lassabban játszódott le, és nagyobb mennyiségben keletkezett a karbonsavamid. 50 °C felett, a hőmérséklet emelésével nem jelentős mértékben, de nőtt a ketokarbonsavamid mennyisége.

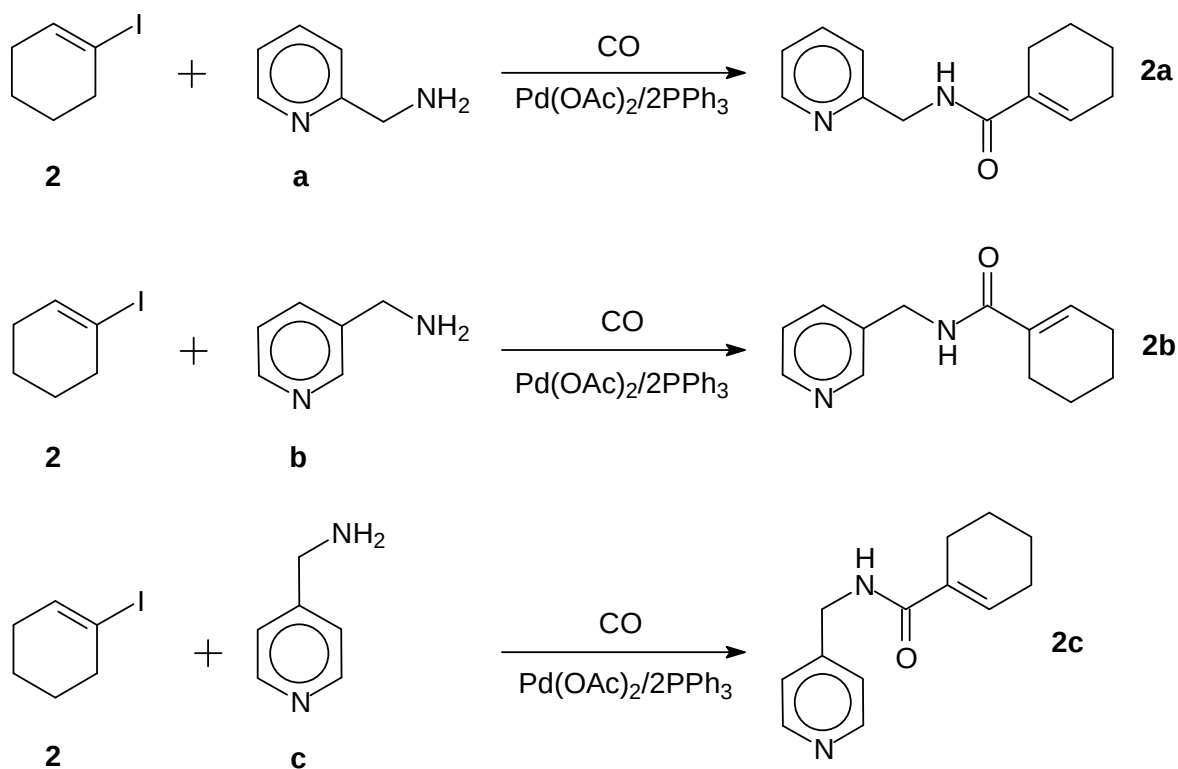


22. ábra. Kemoszelektivitás hőmérsékletfüggése.

2.3.2. 1-jód-ciklohexénnel végzett kísérletek

A kísérletek során mind atmoszférikus, mind nagy nyomás esetén csak a megfelelő karbonsavamid-származékok (**2a**, **2b**, **2c**) keletkeztek, melyeket jó hozammal sikerült izolálni (3. táblázat). A reakcióidő jelentős mértékben csökkent. 1-3 óra kevertetés után fém-palládium kiválását figyeltem meg, ami ugyancsak az aminokarbonilezési reakció lejátszódására utal. A jód-alkén teljes átalakulása esetén — azaz oxidatív addícióra képes szubsztrátum hiányában — a feleslegben jelenlévő primer amin (pikolilaminok) hatására a palládium fém formájában kiválik.

Az 1-jód-ciklohexén esetében nyilvánvalóvá vált, hogy a nyomástól függetlenül nem játszódik le a kettős szén-monoxid beékelődés (3. táblázat).



23. ábra. 2-, 3- és 4-pikolilamin reakciója 1-jód-ciklohexénnel.

3. táblázat. 1-jód-ciklohexén (**2**) és pikolilaminok (**a**, **b**, **c**) aminokarbonilezési reakciója^a

amin	p(CO) [bar]	Reakcióidő [h]	Konv. ^{b)} [%]	Kemoszel. ^{c)} [%]	Izolált hozam [%] (termék)
2-pikolilamin	1	3	>98	>98	61 (2a)
2-pikolilamin	40	3	>98	>98	n.m.
3-pikolilamin	1	1	>98	>98	75 (2b)
4-pikolilamin	1	1	>98	>98	70 (2c)

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

^b GC alapján meghatározva.

^c Kemoszelektivitást a karbonsavamidra **2a** (**2b** vagy **2c**) nézve: $2a \text{ mmol} / (2a' \text{ mmol} + 2a \text{ mmol}) \cdot 100$

2.4. A termékek analitikai jellemzése

N-(2-pikolil)-benzamid (**1a**): Hozam: 34,3 mg (16 %); sötétbarna viszkózus folyadék; *R_f* (5% MeOH, 45% EtOAc, 50% CHCl₃) 0,42; δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,55 (1 H, d, 4,7 Hz, H-6(Py)), 7,89 (2 H, d, 7,4 Hz, H_{orto}(Ph)), 7,78 (1 H, s, NH), 7,70 (1 H, td, 1,5 Hz, 7,6 Hz, H-5(Py)), 7,50 (1 H, t, 7,2 Hz, H-4(Py)), 7,44 (2 H, t, 7,3 Hz, H_{meta}(Ph)), 7,35 (1 H, d, 7,8 Hz, H-3(Py)), 7,23 (1 H, t, 6,2 Hz, H_{para}(Ph)), 4,77 (2 H, d, 4,9 Hz, CH₂); δ_{C} (125,7 MHz, CDCl₃) 167,4, 156,2, 148,7, 137,2, 134,3, 131,5, 128,5, 127,1, 122,5, 122,4, 44,7. IR (KBr v (cm⁻¹)) 3310 (NH), 1647 (CON); MS *m/z* (rel. int.): 135 (12), 107 (100), 105 (26), 77 (36).

N-(2-pikolil)-fenilglioxilamid (**1a'**): Hozam: 76 mg (32 %); narancssárga viszkózus folyadék; *R_f* (5% MeOH, 45% EtOAc, 50% CHCl₃) 0,62; δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,55 (1 H, d, 4,5 Hz, H-6(Py)), 8,31 (2 H, d, 7,9 Hz, H_{orto}(Ph)), 7,66 (1 H, td, 1,5 Hz, 7,4 Hz, H-5(Py)), 7,60 (1 H, t, 7,5 Hz, NH)????, 7,53 (1 H, t, 7,5 Hz, H-4(Py)), 7,46 (2 H, t, 7,5 Hz, H_{meta}(Ph)), 7,30 (1 H, d, 7,8 Hz, H-3(Py)), 7,20 (1 H, t, 5,7 Hz, H_{para}(Ph)), 4,69 (2 H, d, 5,5 Hz, CH₂); δ_{C} (125,7 MHz, CDCl₃) 187,6, 162,1, 155,5, 149,1, 136,9, 134,2, 131,0, 128,4, 128,3, 122,5, 121,9, 44,2. IR (KBr v (cm⁻¹)) 3327 (NH), 1667 (br, CO, CON); MS *m/z* (rel. int.): 135 (100), 105 (31), 92 (76), 77 (23).

N-(3-pikolil)-benzamid (**1b**): MS *m/z* (rel. int.): 135 (9), 107 (26), 105 (100), 77 (41).

N-(3-pikolil)-fenilglioxilamid (**1b'**): Hozam: 47,8 mg (20 %); halvány sárga viszkózus folyadék; *R_f* (5% MeOH, 95% CHCl₃) 0,58; δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,56 (1 H, s, H-2(Py)), 8,51 (1 H, d, 4,7 Hz, H-6(Py)), 8,31 (2 H, d, 8,0 Hz, H_{orto}(Ph)), 7,89 (1 H, s, NH), 7,68 (1 H,

d, 7,8 Hz, H-4(Py)), 7,63 (1 H, t, 7,4 Hz, H-5(Py)), 7,48 (2 H, t, 7,6 Hz, H_{meta}(Ph)), 7,27 (1 H, t, 7,4 Hz, H_{para}(Ph)), 4,58 (2 H, d, 6,3 Hz, CH₂); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 187,5, 162,1, 149,2, 149,1, 135,8, 134,6, 133,2, 133,1, 131,2, 128,6, 123,7, 40,9. IR (KBr ν (cm⁻¹)) 3180 (NH), 1677 (CO), 1663 (CON); MS m/z (rel. int.): 105 (100), 92 (18), 77 (48).

N-(4-pikolil)-benzamid (**1c**): MS m/z (rel. int.): 212 (67, M⁺), 105 (100), 77 (62).

N-(4-pikolil)-fenilglioxilamid (**1c'**): Hozam: 41,1 mg (17 %); sárga viszkózus folyadék; R_f (5% MeOH, 95% CHCl₃) 0,54; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,53 (2 H, d, 5,6 Hz, H_{orto}(Py)), 8,32 (2 H, d, 7,3 Hz, H_{meta}(Py)), 7,97 (1 H, s, NH), 7,64 (1 H, t, 7,3 Hz, H_{para}(Ph)), 7,49 (2 H, t, 7,9 Hz, H_{meta}(Ph)), 7,25 (2 H, d, 5,8 Hz, H_{orto}(Ph)), 4,59 (2 H, d, 6,1 Hz, CH₂); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 187,4, 162,2, 149,8, 146,7, 134,7, 133,1, 131,2, 128,6, 122,4, 42,2. IR (KBr ν (cm⁻¹)) 3339 (NH), 1669 (br, CO, CON); MS m/z (rel. int.): 105 (100), 92 (14), 77 (47).

N-(2-pikolil)-ciklohexén-1-karbonsavamid (**2a**): Hozam: 151,5 mg (70 %); világossárga viszkózus folyadék; R_f (5% MeOH, 45% EtOAc, 50% CHCl₃) 0,45; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,55 (1 H, d, 4,3 Hz, H-6(Py)), 7,67 (1 H, td, 7,6 Hz, 1,5 Hz, H-5(Py)), 7,29 (1 H, d, 7,7 Hz, H-3(Py)), 7,21 (1 H, dd, 6,7 Hz, 5,5 Hz, H-4(Py)), 7,07 (1 H, s, NH), 6,75 (1 H, br s, CH), 4,62 (2 H, d, 4,8 Hz, NHCH₂), 2,32 (2 H, br s, CH₂), 2,19 (2 H, br s, CH₂), 1,71 (2 H, qi, 5,9 Hz, CH₂), 1,62 (2 H, qi, 5,9 Hz, CH₂); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 168,6, 156,8, 148,9, 136,7, 133,9, 132,8, 122,2, 122,1, 44,4, 25,4, 24,2, 22,1, 21,5. IR (KBr ν (cm⁻¹)) 3326 (NH), 1661 (CON); MS m/z (rel. int.): 216 (17, M⁺), 107 (100), 92 (21), 79 (32).

N-(3-pikolil)-ciklohexén-1-karbonsavamid (**2b**): Hozam: 161,4 mg (75 %); sárga viszkózus folyadék, R_f (7% MeOH, 93% CHCl₃) 0,65; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,50 (1 H, s, H-2(Py)), 8,49 (1 H, d, 4,7 Hz, H-6(Py)), 7,64 (1 H, d, 7,7 Hz, H-4(Py)), 7,25 (1 H, dd, 7,5 Hz, 4,9 Hz, H-5(Py)), 6,68 (1 H, br s, CH), 6,39 (1 H, s, NH), 4,50 (2 H, d, 6,1 Hz, NHCH₂), 2,24 (2 H, br s, CH₂), 2,16 (2 H, br s, CH₂), 1,67 (2 H, qi, 5,9 Hz, CH₂), 1,59 (2 H, qi, 5,9 Hz, CH₂); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 168,9, 148,9, 148,3, 135,6, 134,7, 134,2, 132,5, 123,5, 40,8, 25,3, 24,2, 22,1, 21,4. IR (KBr ν (cm⁻¹)) 3310 (NH), 1660 (CON); MS m/z (rel. int.): 216 (100, M⁺), 187 (26), 173 (26), 159 (19), 109 (37), 92 (31), 81 (69), 79 (53).

N-(4-pikolil)-ciklohexén-1-karboxamid (**2c**): Hozam: 131,7 mg (61 %); világos sárga tűs kristály, o.p. 90-91 °C; R_f (7% MeOH, 93% CHCl₃) 0,63; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,53 (2 H, d,

5,7 Hz, H_{orto}(Py)), 7,20 (2 H, d, 5,3 Hz, H_{meta}(Py)), 6,72 (1 H, s, CH), 6,36 (1 H, s, NH), 4,51 (2 H, d, 6,0 Hz NHCH₂), 2,28 (2 H, br s, CH₂), 2,19 (2 H, br s, CH₂) 1,71 (2 H, qi, 5,9 Hz, CH₂), 1,62 (2 H, qi, 5,9 Hz, CH₂); δ_C (125,7 MHz, CDCl₃) 168,8, 149,8, 148,1, 134,4, 132,7, 122,2, 42,2, 25,4, 24,3, 22,1, 21,5. IR (KBr ν (cm⁻¹)) 3319 (NH), 1660 (CON); MS m/z (rel. int.): 216 (100, M⁺), 187 (24), 173 (18), 159 (12), 109 (61), 92 (26), 81 (76), 79 (54).

3. Metodikai rész

3.1. A vegyszerek eredete és minősége

A pikolilaminok, a jód-benzol és a trietilamin a Sigma-Aldrich termékei voltak.

Az 1-jód-ciklohexén az intézetben lett szintetizálva [24]-ben leírtak alapján.

Az oldószerek a Merck és a VWR termékei voltak.

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

3.2. A műszerek típusa, a mérések rövid leírása

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

3.3. A vegyületek szintézise

Kísérletek atmoszférikus szén-monoxid nyomáson

Egy háromnyakú gömblombikba palládium(II)-acetátot (5,6 mg; 0,025 mol), trifenilfoszfint (13,1 mg; 0,05 mol) mértem be. A lombikot elláttam egy csapos gázkivezetővel és egy visszacseppegő hűtővel (tetején Ar/CO labda). Először a levegőt argon atmoszférára cseréltem. Ezt követően a reakcióhoz szükséges többi komponenst a katalizátorrendszer védelme érdekében argon ellenáramban adagoltam a lombikba. Így az oldószerként alkalmazott dimetil-formamidot (DMF) (10 ml), bázisként trietilamint (0,5 ml), a kiindulási anyagokat a 2-pikolil-amint (205 μl ; 2 mmol) és a jód-benzolt (110 μl ; 1 mmol). Néhány másodperces keverést követően a szilárd komponensek feloldódtak és halványsárga oldatot kaptam. Ezután az argon atmoszférát CO atmoszférára cseréltem. Az oldat kékeszöld színű lett, mely negyedóra elteltével visszaváltozott sárgává. Az elegyet 50 °C-on 48 órát kevertettem. Az idő letelte után hagytam kihűlni, majd az oldatból (sötét sárga) kivált

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

A kísérletet ugyanezen metodika alapján végrehajtottam 3- és 4-pikolilaminnal. Mindkét esetben elmaradt az oldat kékeszöld elszíneződése. A reakció végén halványsárga színű elegyet kaptam.

Az oszlopkromatográfiás elválasztást a 2-pikolilaminnal végrehajtott reakció esetén kloroform:etil-acetát:metanol = 50:45:5 arányú eleggyel, szilikagéllel töltött oszlopon végeztem. A 4-pikolilaminnal kapott termékelegyet a termékek elkülönítéséhez kloroform:metanol = 95:5 arányú eluent használtam.

Az 1-jód-ciklohexén esetén a reakciókörülmények és a metodika teljes egészében megegyezett a jód-benzollal végzett kísérletekkel. A 2-pikolilaminnal végrehajtott reakció kezdetén ismét a reakcióelegyet kékeszöld elszíneződését tapasztaltam, míg a másik kettő amin esetén nem.

Az oszlopkromatográfiás elválasztást a 2-pikolilaminnal végrehajtott reakció esetén kloroform:etil-acetát:metanol = 50:45:5 arányú eleggyel végeztem. A 3- és 4-pikolilaminnal végrehajtott reakciók esetén a céltermék kinyerése kloroform:metanol = 93:7 arányú eluens alkalmazásával történt.

Kísérletek nagy nyomású szén-monoxiddal

Egy 100 ml-es autoklávba palládium(II)-acetátot (5,6 mg; 0,025 mol), trifenil-foszfint (13,1 mg; 0,05 mol) mértem be. Először a levegőt argon atmoszférára cseréltem. Ezt követően a reakcióhoz szükséges többi komponenst adagoltam az autoklávba. Így az oldószerként alkalmazott dimetil-formamidot (DMF) (10 ml), bázisként trietilamint (0,5 ml), a kiindulási anyagokat a 2-pikolil-amint (205 μl ; 2 mmol) és a jód-benzolt (110 μl ; 1 mmol). Néhány másodperces keverést követően az autoklávot CO nyomás (40 bar) alá helyeztem. Az elegyet 50 °C-on 48 órát kevertettem. A reakcióidő letelte után hagytam kihűlni, majd az oldatból (sötét sárga) kivált katalizátort kiszűrtem és vákuumdesztillálással eltávolítottam az oldószert. A visszamaradt szilárd anyagot kloroformban feloldottam (20 ml), majd vízzel (20 ml) háromszor mostam. A víznyomok eltávolítása céljából Na_2SO_4 -on szárítottam. A megszárt

oldatot bepároltam, majd oszlopkromatográfiával megtisztítottam a katalizátortól és egyéb szennyező anyagoktól. A tiszta frakciókat összeöntöttem, bepároltam, és analitikai módszerekkel tovább vizsgáltam (NMR, GC-MS, IR).

A kísérletet ugyanezen metodika alapján végrehajtottam 3- és 4-pikolilaminnal. A reakciók végén cseresznye piros elegyet kaptam.

Az oszlopkromatográfiás elválasztást a 2-pikolilaminnal végrehajtott reakció esetén kloroform:etil-acetát:metanol = 50:45:5 arányú eleggyel végeztem. A 3- és 4-pikolilaminnal végrehajtott reakciók esetén az elválasztás kloroform:metanol = 95:5 arányú elegy felhasználásával történt.

Az 1-jód-ciklohexén és 2-pikolilamin aminokarbonilezési reakciójának körülményei és a metodikája teljes egészében megegyezett a jód-benzollal végzett kísérletekkel.

Összefoglalás

Tudományos diákköri munkám során a pikolilamin három szerkezeti izomerének, mint *N*-nukleofilnek alkalmazását vizsgáltam homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakcióban. A jódaromás (jód-benzol) és jódkén (1-jód-ciklohexén) szubsztrátumok esetében mutatott kemoszelektivitásbeli eltérések feltérképezése során a következő megállapításokra jutottam.

- A jódbenzol szubsztrátum pikolilamin izomerek, mint *N*-nukleofilek jelenlétében végzett, palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciójában megvalósítottam a megfelelő *N*-pikolil-karbonsavamid, ill. *N*-pikolil-glioxilamid származékok előállítását. Az *N*-(2-pikolil)-benzamidot és valamennyi *N*-pikolil-glioxilamid származékot analitikai tisztaságban elkülönítettem és meghatároztam a szerkezetét.
- Az 1-jód-ciklohexén aminokarbonilezési reakciója során kizárólag az egy szén-monoxid beékelődésével magyarázható karbonsavamid keletkezett. Mindhárom pikolilaminnal kapott amidot analitikai tisztaságban kinyertem és meghatároztam a szerkezetét.
- Megállapítottam, hogy jódbenzol aminokarbonilezése során a nagy nyomás (>20 bar CO) a kettős szén-monoxid beékelődéssel keletkező ketokarbonsavamid képződésének kedvez.
- A fenti reakcióban, a 20-60 bar tartományban a CO nyomás növelése nem befolyásolja lényegesen a kemoszelektivitást.
- Megállapítottam, hogy jódbenzol aminokarbonilezése során az alacsonyabb hőmérséklet a karbonsavamidok, míg a magasabb hőmérséklet a ketokarbonsavamidok képződésének kedvez.

A jövőbeli terveim közé tartozik olyan biológiai fontosságú vegyületek szintézise, új szintézis-stratégiák kidolgozása, amelyek pikolilamin izomerek jelenlétében végzett aminokarbonilezés, mint kulcsreakció alkalmazásán alapulnak.

Irodalomjegyzék

- [1] C. K. Brown, G. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 1725.
- [2] H. Takaya, R. Noyori, *Homogeneous Catalytic Hydrogenation of C=C and C≡C Bonds in Comprehensive Organic Synthesis* (Vol. 8), B. M. Trost, I. Fleming (Eds.), Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo, 2005, pp. 443-463.
- [3] E. S. Bronze-Uhle, M. Inês de Sairre, P. M. Donate, D. Frederico, *J. Mol. Catalysis A: Chem.* **2006**, 259, 103.
- [4] A. Flores-Gaspar, P. Pinedo-González, M. G. Crestani, M. Muñoz-Hernández, D. Morales-Morales, B. A. Warsop, W. D. Jones, J. J. García, *J. Mol. Catalysis A: Chem.* **2009**, 309, 1.
- [5] J. W. Faller, S. C. Milheiro, J. Parr, *J. Org. Chem.* **2006**, 691, 4945.
- [6] D. Milstein; J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992.
- [7] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437.
- [8] K. Sonogashira, *J. Org. Chem.* **2002**, 653, 46.
- [9] M. Qian, E.-I. Negishi, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2927.
- [10] J. Sävmarker, J. Lindh, P. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6886.
- [11] S. Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3689.
- [12] Y. Wang, J. Liu, Ch. Xia, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1587.
- [13] Q. Wang, Ch. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2916.
- [14] E. Kaasalainen, J. Tois, L. Russo, K. Rissanen, J. Helaja, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5669.
- [15] R. H. Crabtree, H. Felkin, *J. Mol. Catal.* **1979**, 5, 75.
- [16] E. Cesarotti, I. Rimoldi, *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 15, 3841.
- [17] Cs. Benedek, L. Prókai, Sz. Törös, B. Heil, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 165, 15.
- [18] J. Liu, B. Liang, D. Shu, Y. Hu, Z. Yang, A. Lei, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9581.
- [19] A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4193.
- [20] R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Cur. Org. Chem.* **2002**, 6, 1097.
- [21] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3327.
- [22] A. Takács, R. Farkas, L. Kollár, *Tetrahedron* **2008**, 64, 61.
- [23] A. Takács, B. Jakab, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10372.
- [24] E. Müller, G. Péczely, R. Skoda-Földes, E. Takács, G. Kokotos, E. Bellis, L. Kollár, *Tetrahedron* **2005**, 61, 797.

- [25] P. Ács, A. Takács, M. Kiss, N. Pálkás, S. Mahó, L. Kollár, *Steroids* **2011**, 76, 280.
- [26] B. Gabriele, R. Mancuso, I. Ziccarelli, G. Salerno, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6694.
- [27] X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3702.
- [28] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, S. Motevalli, M. Talebi, *Tetrahedron* **2013**, 69, 418.
- [29] S. Tanase, M. Ferbinteanu, M. Andruh, C. Mathonière, I. Strenger, G. Rombaut, *Polyhedron*, **2000**, 19, 1967.

Köszönetnyilvánítás

Első sorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kollár László professzor úrnak, aki munkámat figyelemmel kísérte és hasznos tanácsokkal, útmutatással segített.

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

Továbbá köszönöm Farkas Rolandnak a GC-MS kromatogramok elkészítését.