



**2-(Ariletinil)-pivalanilidek előállítása és felhasználása
rézkatalizált gyűrűzárási reakciókban
Tudományos Diákköri Kutatómunka**

Mészáros Ádám
gyógyszervegyészmérnök hallgató
I. évfolyam

Témavezető:

Dr. Novák Zoltán
egyetemi adjunktus, ELTE Kémiai Intézet

Konzulens:

Sinai Ádám
okleveles vegyész, ELTE Kémiai Intézet

Budapest, 2012.
ELTE TTK Kémiai Intézet

1. Felhasznált rövidítések	3
2. Bevezetés.....	5
3. Irodalmi áttekintés	6
3.1. Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók	6
3.2. Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa	6
3.3. A palládium katalizált kapcsolási reakciók	9
3.4. A Sonogashira kapcsolat.....	10
3.4.1. A reakció mechanizmusa	10
3.4.2. A halogén minősége	12
3.4.3. Az oldószer hatása	13
3.4.4. A katalizátor szerepe és forrásai	14
3.4.5. Segédkatalizátor fontossága	17
3.5. A szekvenciális Sonogashira kapcsolat	19
3.6. Hipervalens jódivegyületek	22
3.6.1. A jódónium sók előállítása	23
3.6.2. A jódónium sók felhasználása	25
3.7. Meta-szelektív C-H aktiválás	26
3.8. Gyűrűzárási reakciók.....	28
4. Saját eredmények	30
4.1. 2-Jód-pivalanilid előállítása	33
4.2. Szubsztituálatlan aril gyűrűt tartalmazó 2-(ariletinil)-pivalanilidek	33
4.3. Halogénezett származékok előállítása.....	37
4.4. Egyéb szubsztituenst tartalmazó fenilszármazékok	39
4.5. Heteroaromás származékok előállítása	41
4.6. A reakciók összefoglalása	43
4.7. A jódónium sók előállítása	44
4.7.1. Szimmetrikusan szubsztituált diaril-jódónium sók szintézise	45
4.7.2. Nem szimmetrikusan szubsztituált diaril-jódónium sók szintézise	46
4.7.3. Egyéb oxidálószer használata	48
4.8. A gyűrűzárási reakciók kivitelezése.....	49
5. Kísérleti rész	54
6. Összefoglalás	74
7. Irodalomjegyzék	75

1. Felhasznált rövidítések

V/O:	''víz az olajban'' típusú emulzió
DBU:	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undeka-7-én
MeCN:	acetonitril
AO:	atompálya
DEE:	dietil-éter
dppb:	difenilfoszfino-bután
dppe:	difenilfoszfino-etán
dppf:	difenilfoszfino-ferrocén
dppp:	difenilfoszfino-propán
DIPA:	diizopropil-amin
DCE:	1,2-diklóretán
DKM:	diklórmétán
AcOH:	ecetsav
EtOAc:	etil-acetát
one pot:	egy üst (eljárás)
M ₁ , M ₂ :	fématomok
FMO:	Fukui-féle határmolekulapálya elmélet
GC-MS:	gázkromatográfia-tömegspektrométer
HMPA:	hexametil-foszforamid
Hex:	hexán
IBX:	jodoxibenzoészav
KOH:	kálium-hidroxid
HSAB:	kemény és lágy savak és bázisok elmélete
L:	ligandum
NMR:	mágneses magrezonancia spektroszkópia
MgSO ₄ :	magnézium-szulfát
mCPBA:	m-klórperbenzoészav
Me:	metil-csoport (-CH ₃)
MW:	mikrohullám (microwave)
NaOEt:	nátrium-etilát
NaOH:	nátrium-hidroxid

Na ₂ SO ₄ :	nátrium-szulfát
ⁿ BuZnCl:	<i>n</i> -butil-cink-klorid
ⁿ BuMgBr:	<i>n</i> -butil-magnézium-bromid
PVP:	polivinilpirrolidon
pK _a :	savi disszociációs állandó negatív tizes alapú logaritmus
rt:	szobahőmérséklet (room temperature)
TBAF:	tetrabutil-ammónium-fluorid
TBAI:	tetrabutil-ammónium-jodid
TsO ⁻ :	tozilát (<i>p</i> -toluolszulfonát)
TEA:	triethylamin
TfO ⁻ :	triflát-anion (trifluorometán-szulfonát)
TMEDA:	trimetil-etiléndiamin
TASF:	trisz-(dimetil-amino)-szulfónium-difluor-trimetil-szilikát
PG:	védőcsoport (protecting group)
VRK:	vékonyréteg kromatográfia

2. Bevezetés

Az aromás vegyületek szén-halogén kötésének átmenetifémekkel végzett katalitikus aktiválása széles körben kutatott reakció, mivel segítségével akár egy lépésben, nagyon kis mennyiségű katalizátor jelenlétében végezhető a reakció. Ezek a keresztkapcsolási reakciók felhasználhatóak gyógyszer-szintézisekben a soklépéses reakciók kiváltására, természetes vegyületek szelektív, gazdaságosabb szintézisében.

Kutatómunkámat az ELTE Kémiai Intézetben, Dr. Novák Zoltán kutatócsoportjában végeztem. Munkám során *orto*-jód-pivalanilidek szekvenciális Sonogashira reakciójában diaril-acetiléneket állítottam elő. A szintéziseket két különböző szintetikus úton végeztem el. Az egyik egy drágább, de biztonságosabb, TMS-védett acetilén felhasználásán alapuló eljárás, míg a másik, egy formálisan acetonnal védett acetilén kapcsolására épülő szintetikus eljárás. Munkám részét képezte a két reakciósor hatékonyságának összehasonlítása. A munka során egy új, trimetilszilil-acetilén felhasználásán alapuló szekvenciális kapcsolási reakciót fejlesztettem ki, amely segítségével bizonyos célmolekulák nagyobb hatékonysággal állíthatók elő.

Munkám része volt még, hogy egy hatékonyabb, általánosabb szintézisúton aszimmetrikus aril-mezitil-jodónium-triflátokat szintetizáljak, majd ezeket egy már leírt *meta*-szelektív arilezés körülményei között eddig az irodalomban ezen az úton még nem leírt, rézkatalizált 6-exo-dig gyűrűzárási reakciókba vigyem.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók

A palládiumot napjainkban meglehetősen széles körben alkalmazzák szerves szintézisekben. Felhasználható szén-szén kötés kialakítására, szén-heteroatom közötti kötés létrehozására, izomerizációs, valamint oxidációs, redukciós, addíciós és eliminációs reakciók kiváltására.

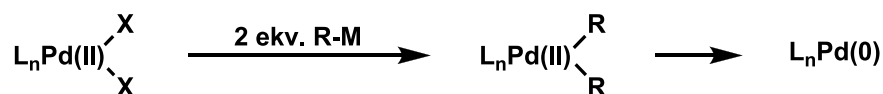
Dolgozatomban a közvetlen szén-szén kötés létrehozását szolgáló keresztkapcsolási reakciókat ismertetem.

3.2. Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa^{1,2}

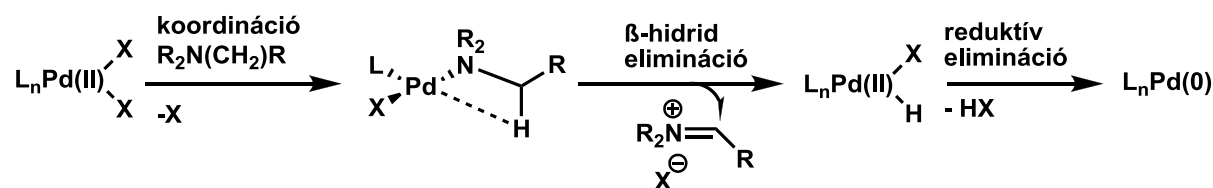
Az átmeneti-fém katalízisben kiemelkedő fontosságú a palládium. Leggyakrabban +2-es vagy 0-s oxidációs állapotában használják. A reakciók során a reagensen és a hőmérsékleten kívül nagy szerepet kap a palládiumhoz kötött ligandum (mind sztérikus mind elektronikus szempontból), illetve az oldószer is jelentős módosító hatással bír.

A katalizátor egy katalitikus cikluson keresztül fejti ki hatását. A ciklusindító lépést 0-s oxidációs állapotú palládium teszi. A palládium nullás oxidációs állapotú komplexei azonban tárolás szempontjából nem előnyösek, sokkal könnyebben oxidálódnak a levegő hatására, mint a +2-es oxidációs állapotú, ezért inkább ez utóbbi állapotú fém használata terjedt el. Így a katalitikus ciklus első lépése a katalizátor redukciója, amely az alábbi módokon történhet.

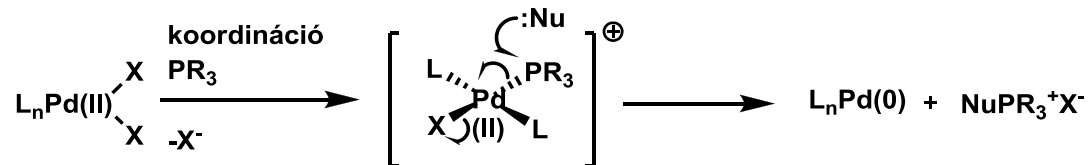
1. A fémorganikus reagens transzmetallálását követő redukatív elimináció során



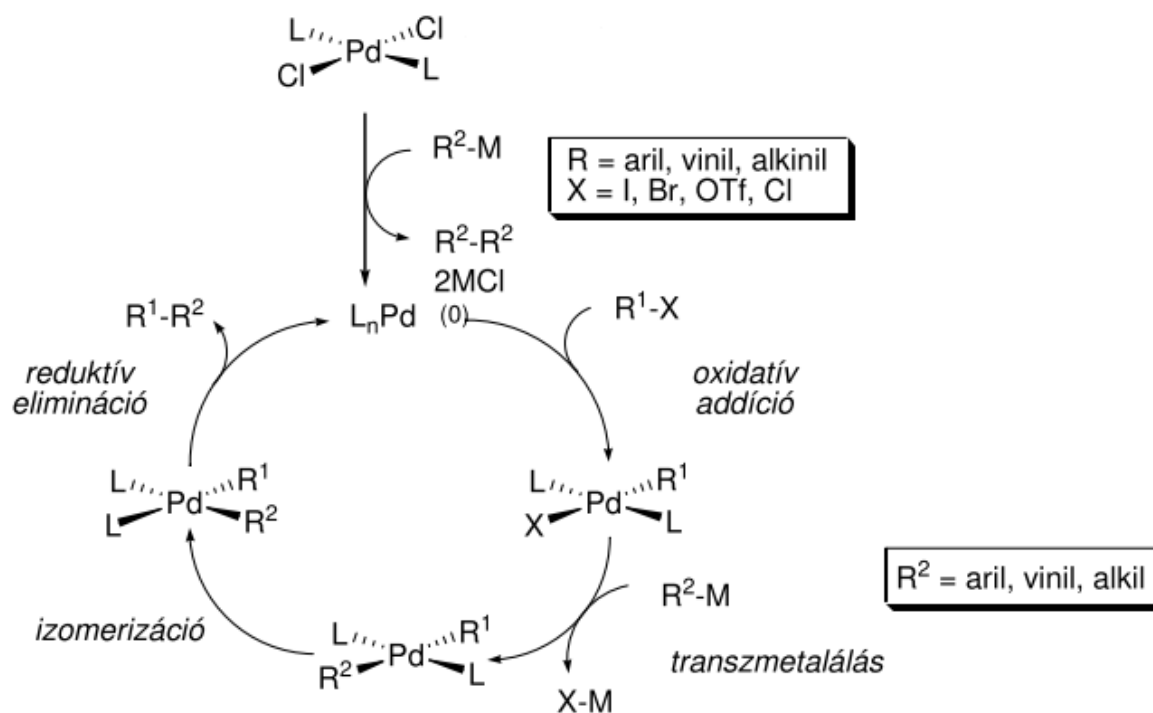
2. Tercier alifás aminok hatására



3. Foszfán ligandum és bázis együttes hatására



A kapcsolási reakciók általános mechanizmusa¹



<i>Kumada kapcsolás</i>	<i>Negishi kapcsolás</i>	<i>Stille kapcsolás</i>
Ni(0) vagy Pd(0) M = MgX, Li	Ni(0) vagy Pd(0) M = Al(i-Bu)₂ Zr(Cl)Cp₂ ZnX	Pd(0) M = SnR₃
<i>Suzuki kapcsolás</i>	<i>Hiyama kapcsolás</i>	<i>Sonogashira kapcsolás</i>
Pd(0) M = BX₂	Pd(0) M = SiR₃	Pd(0) M = Cu (in situ)

1. ábra A fémkatalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

A nyitólépésben a katalizátor redukálódik, feltéve, hogy oxidált állapotban tettük az elegybe. Ez a már ismertetett utakon kívül általában a fémorganikus vegyület homokapcsolásával történik.

Oxidatív addíció

Az oxidatív addíciós lépés során a szubsztrát (alkil- v. aril halogenid) 2 részre hasad, és a palládium komplexre addicionálódik, ezzel feloxidálva azt. Az egyik csoport így a molekulába bevinni kívánt csoport, a másik egy jó távozó csoport (halogenidek, de akár szulfonátok, mint tozilát vagy triflát is lehet). A beépülés regioszelektivitását is vizsgálhatjuk, amiben nagy szerepe van a ligandumok elektronikus, ill. főként sztérikus sajátosságainak, mivel az addíció *cisz*-addíció, viszont az addukt átalakul a termodinamikailag stabilisabb *transz* átmeneti komplexszé.³

Transzmetallálás

A transzmetallálási lépés során a másik kapcsolni kívánt molekula fémmeel aktivált részén keresztül a palládiumra kapcsolódik, kiszorítva a komplexből az oxidatív addíció során bevitt jó távozó csoportot, amely az M_1 fématommal reagál.



2. ábra A transzmetallálás általános egyenlete

A reakció hajtóereje a HSAB- és az FMO-elmélet alapján is értelmezhető, mivel a kiszorított távozó csoport és a transzmetalláló ágens között kölcsönhatás jön létre, ami akkor okoz nagy energianyereséget (azaz a reakció akkor lesz termodinamikailag kedvező), ha a kemény nukleofilek a kemény elektrofilekkel lépnek kölcsönhatásba (töltéskontrollált reakció) vagy ha a lágy nukleofilek a lágy elektrofilekkel (pályakontrollált reakció). Ha ez nem teljesül, a reakció még végbemehet, feltéve, hogy az azt követő reakciólépésekben az így létrejövő komplex képes stabilizálódni.

Reduktív elimináció

Stille és kutatócsoportja vizsgálta ezt a lépést és úgy találták, hogy minden esetben ligandum disszociáció előzi meg.⁴ Az oxidatív addícióval ellentétben ebben a lépésben a palládiumhoz koordinált két csoport lehasad, hátrahagyva a Pd 0-s oxidációs állapotú

komplexét, amely a ciklust újratekdi. Ez a folyamat csak *cisz*-ligandumok esetén játszódik le (így kerülnek a koordinált csoportok egymáshoz elég közel, hogy kölcsönhathassanak egymással), így szükséges előtte egy spontán izomerizációs lépés, amely során a termodinamikailag stabilisabb *transz*-komplex *cisz* helyzetűvé alakul át.

A redukzív eliminációt befolyásoló tényezők:

- nagy térkitöltésű ligandumok kedvező hatással vannak
- alacsony elektronsűrűség a fémen
- a ligandumok stabilizáló hatása

3.3. A palládium katalizált kapcsolási reakciók

Az kutatások során az alkalmazott transzmetalláló ágensek sokat változtak, hogy egyre több igénynek feleljenek meg, úgymint az alkalmazott reagensek érzékenysége, a reakció sztereo- ill. regioszelektivitása.

Fémorganikus vegyületek (Grignard-vegyületek) átmenetifém-katalizált reakciójáról már 1941-ben Karash és Fields is beszámolt.⁵ Később, 1972-ben Kumada és munkatársainak sikerült nikkellel, majd 1975-ben a Murahashi-csoportnak palládium-katalizált kapcsolásokat végrehajtani.⁶

A magnéziumorganikus vegyületek kis toleranciájával való problémákat Negishi cinkorganikus vegyületek alkalmazásával küszöbölte ki palládium-katalizált reakciókban.⁷

Ennél is jobb megoldást jelentett az ónorganikus vegyületek alkalmazása, amelyet Stille és csoportja kutatózott.⁸ Hátránya az ónvegyületek erőteljes toxicitása.

Ezzel szemben a szerves bórvegyületek, amelyeket Suzuki és Miyaura kutatózott már nem toxikusak és az eltarthatóságuk is sokkal jobb, mint más, eddig tárgyalt kapcsoló ágensek.^{9,10}

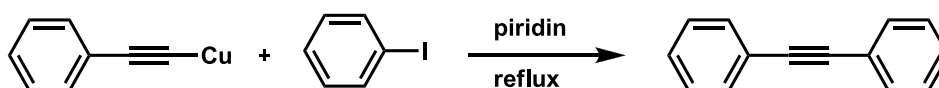
Terminális olefinek aktiválás nélküli, közvetlen kapcsolása valósítható meg a Heck reakcióban.^{11,12} Ennek a reakciónak a mechanizmusa eltér az 1. ábrán látható mechanizmustól, a transzmetallálási lépés helyett egy karbopalladálás, majd egy β -eliminációs lépést követően kapjuk meg a terméket.

Hiyama 1988-ban publikált cikkében szerves szilikátok palládium-katalizált reakciókban történő alkalmazásáról számol be.¹³ A organoszilikátok aktiválása legalább ekvivalens mennyiségű fluoriddal történik.

3.4. A Sonogashira kapcsolás

Mint azt az előzményekben láthattuk, a palládium-katalizált kapcsolási reakciókkal végzett sp^2 és sp^2 -es szénatomok közötti kötés kialakítására számos lehetőség kínálkozik, azonban ezek közül csak az egyik csoportot képzik a fentebb felsorolt kapcsolási módok, amikor is aril-fém reagenseket alkalmaztak a szén-szén kötés létrehozásához.

A másik lehetőség terminális acetilének palládium-katalizált kapcsolása. Ilyen típusú reakciót 1975-ben három, egymástól független kutatócsoport is leírt. Heck¹⁴ és Cassar¹⁵ eljárása a Heck reakció^{11,12} terminális acetilénekre történő kiterjesztésén alapult, míg Sonogashira katalitikus mennyiségben hozzáadott réz segédkatalizátorral oldotta meg a problémát.¹⁶ A Sonogashira kapcsolás alapja a Castro-Stephens reakció,¹⁷ amely réz-acetilidek és aril-halogenidek között bázis jelenlétében (pl. piridin) végbemenő kapcsolás (ez reakció rokonságot mutat az 1919-ben leírt Rosenmund–von Braun reakcióval,¹⁸ amikor is aril-halogenideket reagáltattak réz(I)-cianiddal, aril-cianidokat kapva termékül).

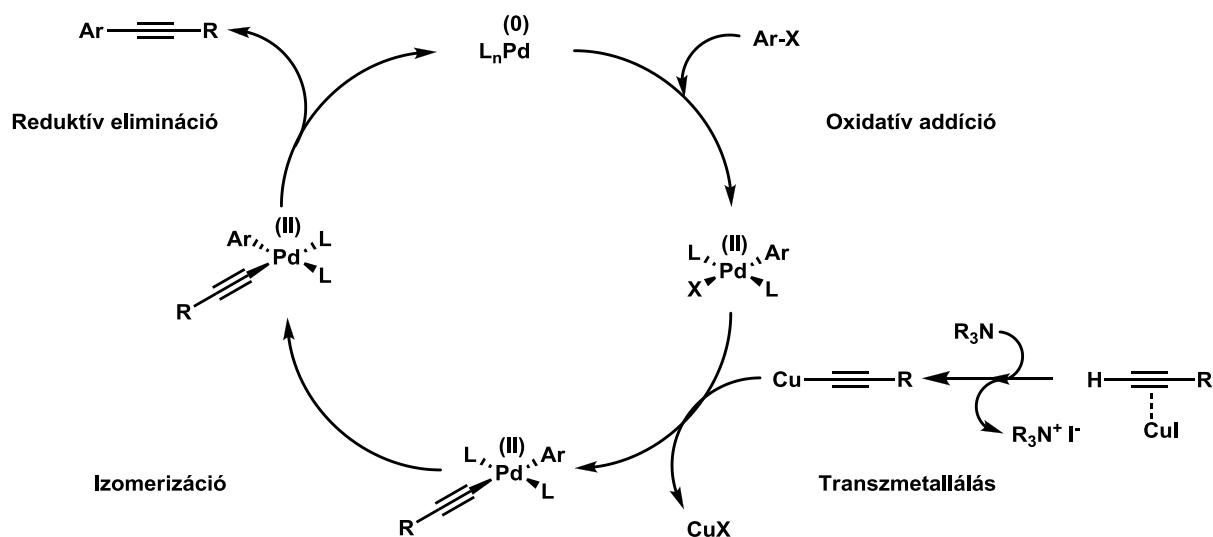


3. ábra Az első Castro-Stephens reakció

A réz acetilidek tárolásával és kezelhetőségével okozott problémákat katalitikus mennyiségű réz(I)-katalizátor hozzáadásával oldották meg. A Sonogashira-Hagihara kapcsolás eredetileg véve tehát palládium-katalizált, réz segédkatalizátor és bázis jelenlétében, szerves halogenidek és terminális acetilének között végbemenő kapcsolási reakció, azonban számos egyéb módot is kifejlesztettek már.

3.4.1. A reakció mechanizmusa

A reakció az előzményekben ismertetett katalitikus cikluson keresztül megy. A palládium +2-es oxidációs állapotából a már ismertetett módokon felszabadul a komplexált 0-s oxidációs állapotú fém, amely aztán a katalitikus ciklusba belép.



4. ábra A Sonogashira-kapcsolás reakciómechanizmusa

A ciklus első lépése az oxidatív addíció, amely során főként aril halogenidek, azon belül is főként jodidok, ill. –pseudohalogenidek addíciónálnak a palládiumra, ezzel oxidálva azt. Ezután következik a transzmetallálási lépés. A Sonogashira-Hagihara kapcsolat nagy előnye a fentebb ismertetett reakciókkal szemben, ahol főként nikkel- illetve palládiumkatalizátorok jelenlétében reagáltattak legalább ekvivalens mennyiségű fémorganikus reagenseket a megfelelő szubsztráttal, hogy ebben a reakcióban szintén katalitikus mennyiségű palládium katalizátort használtak, azonban az acetilid-forrás nem a már kipreparált, nehezen eltartható szerves fémvegyület, hanem a réz(I)-segédkatalizátor használatával *in situ* előálló réz-acetilidek voltak. Ebben a lépésben a réz(I)-acetiliden keresztül az acetilid-részlet a palládiumra addíciónálódik, miközben a halogenid (vagy a pseudohalogenid) távozik, és így a réz(I)-halogenidet visszanyerjük, amely újabb acetilidet képes a ciklusba vinni. Az izomerizációt követő reduktív elimináció során pedig a ciklus újratekődik.

A Sonogashira reakció kimenetelét, konverzióját, ill. esetleges enantioszelektivitását rendkívül sok tényező befolyásolja. Dolgozatomban az alábbi tényezők reakcióra gyakorolt hatását kívánom bemutatni:

- az halogén minősége
- az oldószer hatása
- katalizátor szerepe és forrásai
- segédkatalizátor fontossága

3.4.2. A halogén minősége

Eleinte a kapcsolási reakcióban csak aril- ill. vinil-jodidokat használtak, mivel ez a legreaktívabb vegyületes család. A reakciók során nem használnak fluoridokat, mivel azok egyáltalán nem alkalmasak a reakcióhoz kis méretük és a disszociációra való kis hajlandóságuk miatt, de a bromidok és kloridok reakciókészsége is kisebb, mint a megfelelő jodidoké. Azaz jodidok több szempontból is előnyösebbek a többi halogénhez képest.

1. A jodid-ion nagy mérete, azaz sokkal nagyobb elektronfelhőn elhelyezkedő esetleges töltése az e^- -pár donálási hajlandóságát megnöveli, vagyis a palládium-komplexet jobban képes stabilizálni, mint a nála kisebb, ezért sokkal keményebb klorid vagy bromid.
2. A jodid-ion nagyméretű, a vegyértékhéjon elhelyezkedő vegyértékelektronok kevésbé kötődnek a maghoz, az ion könnyebben polarizálható, mint a periódusos rendszerben felette elhelyezkedő társai, azaz jobb távozó csoport, ami fontos mind az oxidatív addíciós mind a transzmetallálási lépésben.

A jodidokkal való reakcióhoz elegendő az eredeti Sonogashira által kidolgozott eljárást alkalmazni, amikor is alacsony, általában szobahőmérsékleten reagáltatják az aril-jodidot és a terminális acetilént, mindehhez homogén komplexált palládium katalizátort alkalmazva.

Gazdasági és környezetvédelmi okokból sokkal előnyösebb a bromidok, ill. még inkább a kloridok alkalmazása, mivel ezek előállítása egyrészt sokkal olcsóbb, nagyobb mennyiségben is könnyebben beszerezhetők, másrészt a felszabaduló hidrogén-halogenidek is kevésbé savasak, ill. toxicitásuk is kisebb.

A kapcsolási reakcióban résztvevő aril-halogenidek közül az aromás kloridok és bromidok kisebb reaktivitással rendelkeznek a jodidokhoz és a triflátokhoz képest.

A kevésbé aktív halogenidek keresztkapcsolási reakcióval történő átalakításával számos kutatócsoport foglalkozik. A kevésbé reaktív aromás szubsztrátumok átalakítására a következő módszerek alkalmasak:

1. A katalizátor aktivitásának növelése. Ebben az esetben választhatunk: vagy a ligandumokkal befolyásoljuk vagy a reakcióhoz szükséges egyéb paramétert (oldószer, hőmérséklet, katalizátor formájának változtatása) változtatjuk. A legegyszerűbb, széles körben használt ligandum a trifenil-foszfán, ami viszonylag

egyszerűen és olcsón előállítható, azonban aktivitása nem mindig megfelelő, ezért szükség lehet egyéb, esetleg más heteroatomot tartalmazó ligandumra.^{19,20}

Aril-bromidok hatékonyan vihetők Sonogashira reakcióba csontszénre leválasztott palládium-katalizátorral is, ami egyrészt a katalizátor visszanyerhetősége, másrészt a reakcióelegy feldolgozhatósága szempontjából is előnyösebb.²¹

A katalizátor lecserélése is elősegítheti a teljesebb konverziót. Leírtak nikkellel végzett Sonogashira reakciót is, ahol kevésbé aktivált bromidokkal és kloridokkal is jó termelést értek el,²² de homogén katalitikus körülmények között kivitelezett aranykatalizált átalakításról is beszámoltak már.^{23,24}

Bár a katalizátor változtatásával végzett kapcsolások esetén már nem az eredeti Sonogashira reakcióról beszélünk, mégis az irodalomban általában minden $sp-sp^2$ kapcsolást annak neveznek.

2. Segédkatalizátor mennyiségét is növelhetjük, vagy éppen csökkenthetjük esetleg el is hagyhatjuk, ha a reakció megköveteli.²⁵⁻³⁶ Például a konverzió a segédkatalizátor jelenlétében történő mellékreakció (ld. Glaser-,^{37,38} Hay-^{39,40} vagy Eglinton-kapcsolás^{41,42}) miatt lehet nem megfelelő.^{43,44} Beszámoltak aril-kloridok cink segédkatalizátor jelenlétében végbemenő reakciójáról,⁴⁵ de ezüst jelenlétében is végeztek kapcsolást.⁴⁶

3.4.3. Az oldószer hatása

A Sonogashira kapcsolatban főként laboratóriumi körülmények között gyakran a bázisként alkalmazott amin használják oldószernek, mivel az alifás aminok olcsóbbak, mint sok más szerves oldószer és a reakciók is sokszor kedvezőbb termeléssel, gyorsabban mennek végbe. Ez azonban nem környezetkímélő módszer, az oldószer a feldolgozás alatti vizes extrakció alatt elveszik, azaz nem, vagy csak meglehetősen nehezen regenerálható.

Az amin szerepe a Sonogashira kapcsolási reakcióban:

1. oldószer
2. bázis

3. ligandumképző (a transz $\text{RPdX(PPh}_3)_2$ adduktból részben kiszorítja a trifenilfoszfánt⁴⁷⁾)
4. részt vesz a palládium 0-s, aktív formájának kialakulásában

Azonban épp a fentebb már ismertetett okok miatt próbálták kiküszöbölni az amin használatát (először oldószerként, majd ligandumként, végül a bázis szerepének betöltésére találtak más, kevésbé környezetterhelő megoldást). Az aminban végzett reakciók hátránya, hogy a környezetet terhelik és a reakciók kitermelése sem mindig optimális.

A Sonogashira kapcsolás általában poláros oldószerekben éri el a legmagasabb konverziót optimális körülmények között, azaz a hőmérséklet jelentős emelése nélkül. Ez sokszor lehet az amin, DMF, acetonitril és hasonló polaritású oldószerek, de akár víz is. Leírtak ionos folyadékban végzett kapcsolást is, ahol még a katalizátort is sikerült újrahasznosítani.⁴⁸⁾

A reakciót lehet végezni apoláros oldószerekben is (pl. toluol), ahol bizonyos esetekben jó termeléssel sikerült a kívánt kapcsolt terméket előállítani.

Az oldószer a reakcióban elhagyható, számos példa található erre az irodalomban. Az oldószer nélküli kapcsolások általában magas hőmérsékleten és mikrohullámú reaktorokban mennek végbe.⁴⁴⁾

3.4.4. A katalizátor szerepe és forrásai

A katalizátor a katalitikus ciklus legfontosabb eleme. A működése a 5. ábrán látható. A katalizátort általában oxidált formában visszük be a rendszerbe, mivel ezek levegővel, fénnyel és hővel szembeni stabilitása sokkal nagyobb, mint a nekik megfelelő Pd(0) -s komplexeké. A komplexképzők fontosságát az eltarthatóságban és a kapcsolásban később ismertetem.

Miután a fém katalitikus ciklusba lépett, a már ismertetett módon (oxidatív addíció, transzmetallálás, izomerizáció, végül redukzív elimináció) megy végbe a reakció.

A palládium katalizátort nullás oxidációs állapotban bevinni többféleképpen is lehet. Ezek általában az alábbiak lehetnek:

1. Komplexképzővel előzetesen preparált Pd(0) használatával: csökkenti a katalizátor levegőre és nedvességre való érzékenységet és ezzel együtt a kapcsoláshoz szükséges ligandumot is bevihetjük a rendszerbe (azonban például a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ komplexben a dba

nem a reakcióhoz szükséges ligandumképző). Hátránya, hogy még így is érzékenyebb, mint a megfelelő palládium sók ill. az abból készített komplexek.

2. Végeztek kapcsolásokat heterogén, csontszénre leválasztott palládiummal is.^{21,49} Ekkor is kell az elegyhez ligandumot adni, mivel a palládiumot vizsgálva azt találták, hogy annak egy része a felszíni atomok közül lehasad, az oldatfázisba kerül (amit nagyban elősegít a komplexképző használata), majd a reakció végén újra kiválik a csontszénre. Ez a módszer olcsóbb megoldást jelent a vissza nem nyerhető homogén katalizátorokkal szemben és a termék fémszennyezése is jelentősen csökken.¹

3. Heterogén palládium-katalizált reakciókat leírtak palládium nanorészecskékkel is.^{50,51} Ehhez poláros közegben felületaktív anyagok (pl. PVP) által kialakított nanoszemcséket használnak. A katalizátort képesek voltak regenerálni, és az eredeti Sonogashira-kapcsolás által felvetett problémákat is (amin, segédkatalizátor, ligandum környezetszennyezése) sikerült megoldani.

Egy másik cikkben mindhárom típusú, azaz, anionos, kationos, illetve nemionos tenziddel létrehozott V/O emulzióban végezték a reakciót, és úgy találták, hogy jó konverzióval a kationos és néhány nemionos tenzid jelenlétében játszódtott le.⁵²

A Sonogashira reakciók hatékony kivitelezéséhez a nanoszemcsés katalizátoron kívül mindig szükséges valamilyen típusú ligandum jelenléte. A legelterjedtebbek a foszán-típusú ligandumok, azonban ezeknek is megvannak az előnyei és a hátrányai. Az alábbiakban ismertetem a ligandumok főbb típusait.

a) Aminok

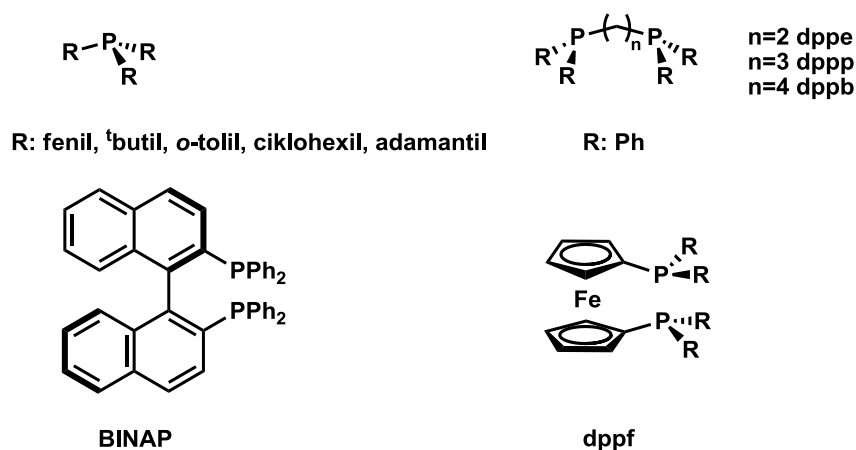
Elektronpár donálásával növelik az elektronsűrűséget az átmenetifém üres d-pályáján, így σ -kötést hozva létre. Ez a stabilizáló hatás is jelentkezik, ha amin (főként szekunder amin) jelenlétében végezzük (oldószer vagy csak egyszerűen bázisként alkalmazzuk) a katalitikus reakciókat.

b) Foszánok (régies néven: foszfinok)

A legelterjedtebben használt ligandumcsalád, mivel meglehetősen széles skálán előállíthatóak különböző származékaik, különös tekintettel a központi foszfor atomhoz

kapcsolódó csoportok szterikus és elektronikus sajátosságaira. Ez utóbbiak megfelelő megválasztásával a reakció finomhangolása is lehetővé válik. Ez azzal magyarázható, hogy ebben az esetben is megvan az aminoknál leírt elektronpár donálás, azonban egy másik hatás, a π -akceptálás is jelentkezik (vagy más néven viszont koordináció, back donation). Ekkor a fém betöltött pályáiról elektronsűrűség kerül a foszfor betöltetlen d-pályájára.

A foszfánokkal az elektronikus sajátságok mellett a szterikus hatásokkal is befolyásolhatjuk a reakciót. A Tolman által definiált kúpszög és a reakciókészség között korreláció fedezhető fel: a nagyobb térkitöltésű ligandumokkal gyorsabban és enyhébb reakciókörülmények között végezhető a reakció.⁵³ (Közben az oxidatív addíciós lépés mechanizmusa is változhat.)



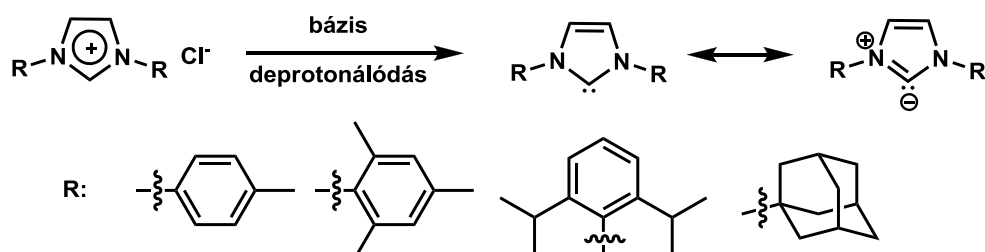
6. ábra Leggyakrabban alkalmazott foszfán-ligandumok

A foszfán ligandumok nagy hátránya, hogy oxigénre érzékenyek. Fu és munkatársai ezt a problémát úgy küszöbölték ki, hogy a foszfán tetrafluoro-borát sóját képezték, amely stabil, jól kezelhető kristályos anyag, levegőre és nedvességre nem érzékeny.⁵⁴ A reakció bázikus körülményei között a ligandum felszabadul és aktivitásvesztés nélkül használhatók a reakcióban.

c) N-heterociklusos karbén

A nukleofil jellegű, nitrogént tartalmazó heterociklikus karbén is megfelelő σ -donálási képességgel bírnak, ezért használhatók ligandumként kapcsolási

reakciókban.⁵⁵⁻⁵⁷ A gyakorlatban a leggyakrabban az imidazol-sókból képzett karbének terjedtek el.⁵⁶



7. ábra Az N-heterociklusos karbén előállítása és a leggyakrabban alkalmazott szubsztituensek

További kutatások a ligandumok teljes kizárását célozták meg és sikerült is kidolgozni ezek nélkül lejátszódó reakciókat. Legtöbbször heterogén katalízissel érik el (bár a legtöbb esetben elősegíti a felszíni palládium beoldódását a hozzáadott ligandum) a kapcsolást.

A másik lehetőség a fentebb említett Pd-nanoklaszterek^{58,59} vagy egyéb kolloid rendszerekben (mikroemulzió, micellák, de akár polimer hordozóra leválasztott katalizátorral is^{60,61}) lejátszódó kapcsolások.

A Sonogashira reakciót, mint már az korábban említésre került, bővebb értelemben az sp^2 szén-szén kapcsolásokra használják palládium-katalizátorok jelenlétében. Azonban ezt a reakciót nem csak palládium katalizátor jelenlétében végezhet el.

Leírtak az irodalomban nikkel katalizált reakciókat is, amelyekben bár magasabb hőmérsékleten, bázisként cézium-karbonátot használva sikerült még a kevésbé aktivált jodidokat, bromidokat és néhány kloridot kapcsolási reakcióba vinni.²²

Ezenkívül beszámoltak homogén⁶² és heterogén arany,²⁴ vas-réz,⁶³ de még szamárium katalizált reakciókról is,⁶⁴ azonban ezek ezidáig nem nyertek teret a szerves preparatív kémiában.

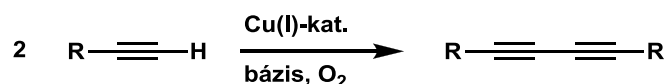
3.4.5. Segédkatalizátor fontossága

A segédkatalizátor a palládium (vagy más katalizátor esetén) katalitikus ciklusába segíti a terminális acetilén belépését. Az acetilén pK_a -ja elég nagy (~23-25), emiatt elég nehezen ékelődik be a C-Pd kötésbe. Ezt a problémát Sonogashira és Hagihara a réz segédkatalizátor bevezetésével oldotta meg, amikor is a réz(I)-vegyülettel *in situ* réz-acetilid képződik. A réz koordinációja a hármas kötéshez kb. 10 nagyságrenddel növeli a savasságot, így könnyebben történik meg a transzmetallálás. Ezenkívül nagy előnye a reakciónak, hogy

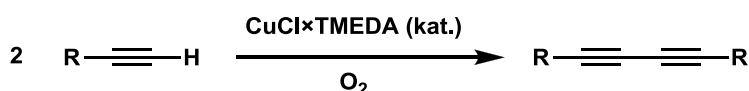
nincs szükség előre kipreparált fém-acetilidre, amely előállítása több biztonsági és eltarthatósági problémát is felvet.

A réz-acetilidek használatának is megvan a maga árnyoldala, ugyanis ezek megnövekedett reakciókészsége miatt felléphetnek mellékreakciók, főként ha nem inert atmoszféra alatt dolgozunk és így oxigén éri a rendszert.

Acetilének homokapcsolásával oxigén és réz katalizátor jelenlétében már Glaser és Hay is foglalkozott.^{37–39} Réz(I) katalizátor és bázis jelenlétében vitték végbe a reakciót.

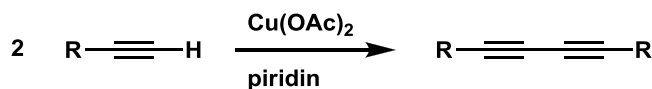


8. ábra Glaser kapcsolás



9. ábra A Hay kapcsolás

Eglinton réz(II)-sók és bázis jelenlétében, szintén levegőn végezte a reakciót.



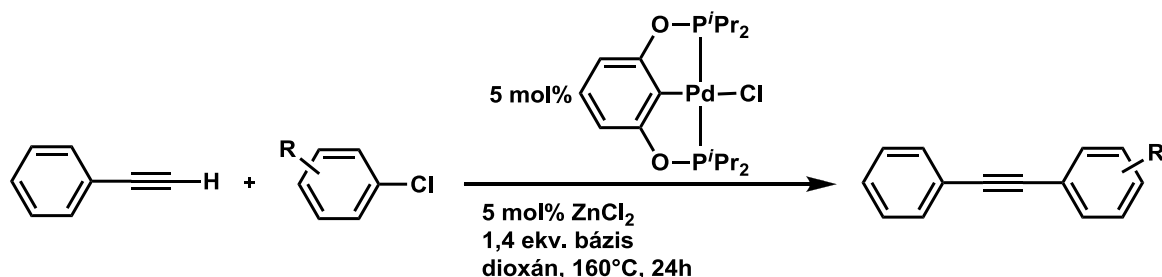
10. ábra Az Eglinton-reakció

Jól belátható, hogy megfelelő körülmények között a réz mindkét oxidált állapotában képes homokapcsolni és ezáltal a konverziót csökkenteni. Ezenfelül a keletkező diinek meglehetősen robbanásveszélyes vegyületek, amik nagyobb méretben komoly balesetet okozhatnak. Ezért dolgoztak ki már rézmentes kapcsolásokat is. Többféleképpen is próbálták a megfelelő konverziót elérni:

1. A katalizátor aktivitásának növelése erre célra megfelelő ligandumokkal.^{26–28,31,65–68} Ekkor olyan különlegesen aktiváló ligandumokat alkalmaznak, mint például a hivatkozásokban említett ferrocén alapú foszfimin-foszfin ligandrendszerek, az 1,2-bisz(2-tieniletinil)-benzol vagy éppen a ciklikus palládium komplexek. Ezek szükségtelenné teszik a segédkatalizátor jelenlétét.
2. A katalizátor aktivitásának növelése a katalizátor forma változtatásával növelni. Hordozóra leválasztott,^{36,69,70} ill. nanoszemcsés eloszlású palládium tartalmú reakciók sem igényelnek segédkatalizátort.^{36, 51,76}

A réz használatának elkerülésére nemcsak a katalizátor aktivitásának növelését lehet alkalmazni, hanem bevezethetünk egyéb segédkatalizátorokat is.

Az irodalomban leírtak cink segítségével végbemenő reakciót,⁴⁵ amikor is katalitikus (néhány esetben ekvivalens) mennyiségű cink(II)-klorid jelenlétében végezték a kapcsolást. Ehhez bázisként főként cézium-karbonátot használtak.

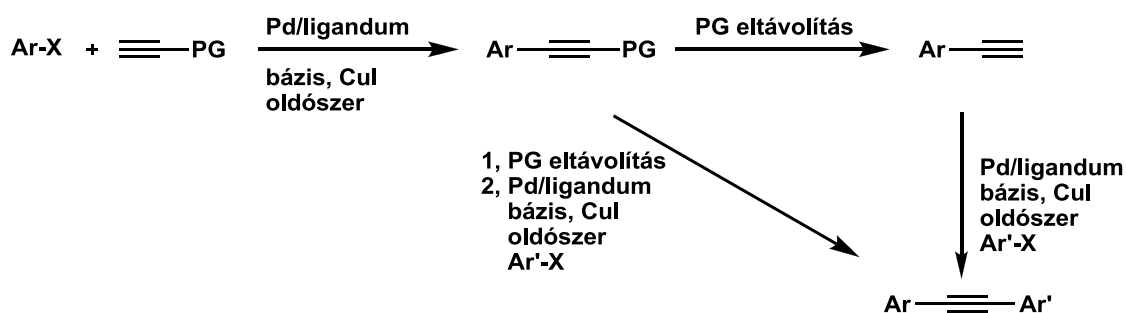


11. ábra Cink segédkatalizátor jelenlétében történő kapcsolási reakció

Leírták a reakciót ezüst jelenlétében is, azonban gyakorlati jelentőséget még nem nyert.⁴⁶

3.5. A szekvenciális Sonogashira kapcsolás

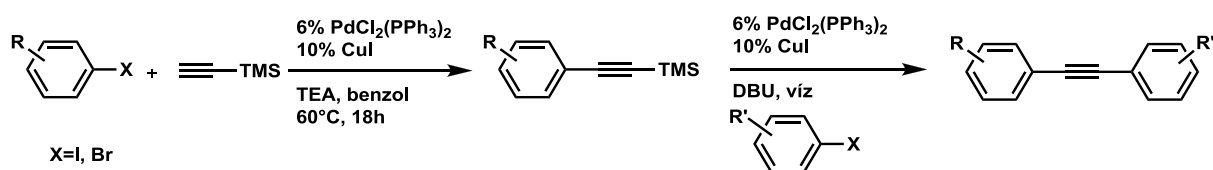
Ha a célunk a terminális acetilén származék előállítása, akkor azt megtehetnénk acetilén kapcsolásával is, azonban az acetilén gáz halmazállapota és a gyúlékonysága miatt főként laboratóriumi körülmények között nehezen kezelhető. Az előbb felsoroltak miatt más úton kell eljutnunk a megfelelő eredményhez. Alternatív lehetőségként kínálkozik a védőcsoporttal ellátott acetilének kapcsolása aril-halogenidekkel, amelyekből aztán a védőcsoport megfelelő körülmények közötti eltávolításával kapjuk meg a kívánt terminális acetilén származékot.



12. ábra A szekvenciális és tandem Sonogashira kapcsolás általános sémája

Védőcsoportként leggyakrabban szilil- ill. karbinol típusú védőcsoportokat használnak, ezeken belül is főként trimetilszilil-acetilént és 2-metilbut-3-in-2-olt vagy 1-etinilciklohexán-1-olt. Az acetilénszármazékok reaktivitása közel megegyezik, azonban a karbinol típusú vegyületek hozzávetőlegesen egy nagyságrenddel olcsóbbak, nem beszélve az eltávolításukról. A szilil-csoport fluoridionok jelenlétében lehasítató (mivel a Si-F kötés rendkívül stabilis, ezért használható a szilil védőcsoport eltávolításához). Tetrahidrofuránban⁷¹ vagy metanolban⁷² már szobahőmérsékleten is eltávolítható, szemben a karbinol típusú védőcsoportokkal, amelyek erősebb körülményeket igényelnek (erős bázis, magas hőmérséklet), ami kevésbé tolerál néhány más funkció csoportot. Az aceton eltávolításához leggyakrabban toluol-NaH,⁷³ toluol-KOH,⁷⁴ izopropanol-KOH,⁷⁵ vagy izobutanol-KOH⁷⁶ oldószer-bázis párt használnak az oldószer forráshőmérsékletén, éppen ezért érdemes magasabb forráspontú oldószereket (ásványi olajok, nagy szénatomszámú paraffinok) használni, hogy a keletkező keton kidesztilláljon és ezzel az egyensúly eltolódjon.

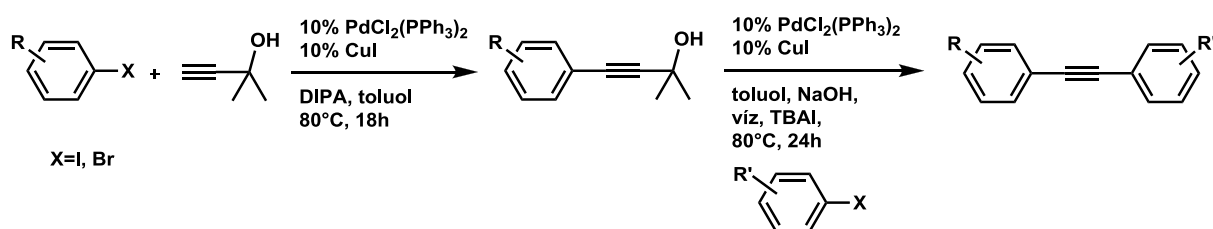
A védőcsoport eltávolításával azonban nemcsak terminális acetilént kaphatunk, mint végtermékek, hanem egy újabb kapcsolási reakcióban reagáltatva diarilacetilént is elő lehet állítani ilyen módon. Ez kivitelezhető két lépésben, amikor az előállított terminális acetilént újabb reakcióba visszük, vagy egy lépéses reakcióban is, amikor a védőcsoport eltávolítása közben egy másik aril-halogeniddel kapcsoljuk a keletkező acetilénszármazékot. Beszámoltak aril-halogenidek trimetilszilil-acetilénnel történő kapcsolásáról, majd ezt követően DBU segítségével a védőcsoportot egy újabb aril-halogenid jelenlétében eltávolították, így a megfelelő diarilacetilént kapták meg.⁷⁷



13. ábra Szekvenciális kapcsolás TMS-acetilén (47) kapcsolásán keresztül

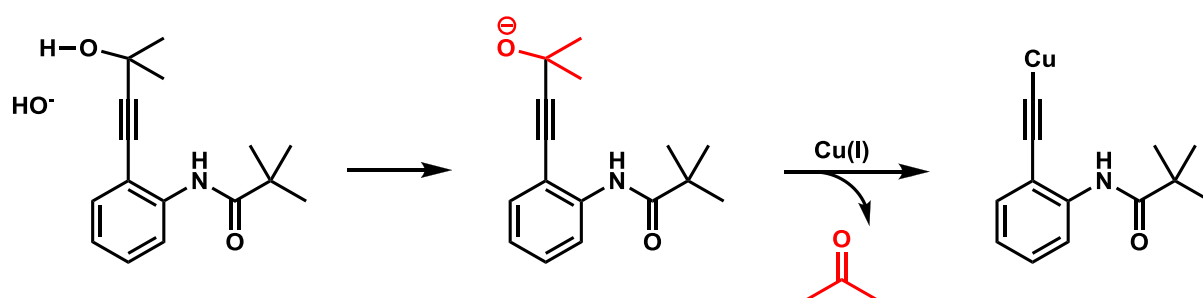
2-Metil-but-3-in-2-olt Chow és munkatársai használtak diszubsztituált acetilének előállítására. Az első metilbutinol és aril-halogenid kapcsolásban keletkező terméket izolálás után reagáltatták tovább az első reakcióban használt összetételű katalizátorrendszerben, de

kétfázisú oldatban, bázisként NaOH-ot, fázistranszfer katalizátorként tetrabutil-ammónium-jodidot használva. A kapcsolás jó termeléssel eredményezte a megfelelő diarilacetilént.⁷⁸



14. ábra Szekvenciális kapcsolás 2-metilbut-3-in-2-ol (50) kapcsolásán keresztül

A karbinol típusú védőcsoport eltávolításához erélyesebb körülmények kellenek, mint a TMS esetén, mivel az egyensúlyt az acetone eltávolításával toljuk el.



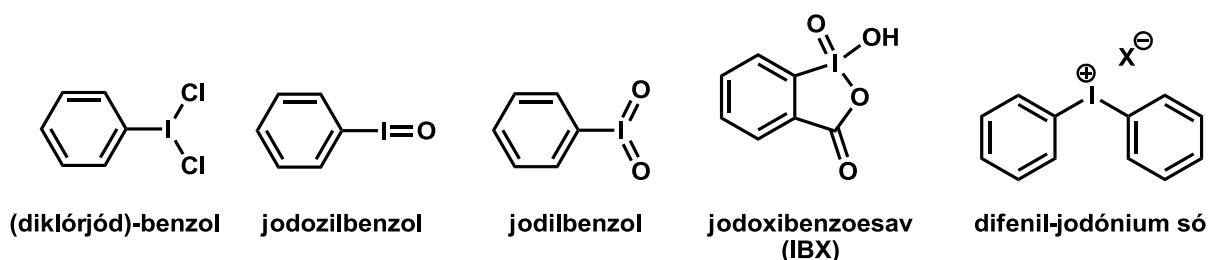
15. ábra Karbinol típusú védőcsoport eltávolításának mechanizmusa

A mechanizmus szerint elsőként az alkoholos hidroxilcsoportról a bázis lehasítja a hidrogén-iont. Ezt követően az alkoholát oxigénjének egyik nemkötő elektronpárja a termodinamikailag kedvezőbb kettőskötés kialakítására törekszik, így az sp - és sp^3 -hibridállapotú

Az ismertett szekvenciális kapcsolások általában eredményesen használhatók diarilacetilének előállítására, azonban a karbinol típusú védőcsoportok eltávolításának erélyessége miatt az erre érzékeny csoportok jelenléte a drágább, de enyhébb reakciókörülményeket igénylő trimetilszilil-acetilén használatát tehetik szükségessé.

3.6 Hipervalens jódvegyületek

A hipervalens jódvegyületeket már az 1800-as évek végén felfedezték, Willgerodt 1886-ban beszámolt a (diklórjód)-benzol előállításáról,⁷⁹ azonban komolyabban csak sokkal később, az 1960-as években kezdtek el velük foglalkozni.⁸⁰



16. ábra Hipervalens jódvegyületek főbb típusai (fenilszármazékok)

A hipervalens jódvegyületek rendkívül széles körben felhasználhatók, az oxidációtól⁸¹ kezdve egészen a C-C kapcsolási reakciókig.⁸² Magas funkciós csoport toleranciájuk, alacsony toxicitásuk és a már enyhe körülmények között is megmutatkozó reaktivitásuk miatt sok reakcióban mutatkoznak megfelelőnek.^{83–85}

Ezeket a vegyületeket feloszthatjuk két nagy csoportra, a 3 ill. 5 vegyértékű jódot tartalmazó vegyületekre, amelyeket a IUPAC nomenklatúra alapján nevezhetünk λ^3 - és λ^5 -jódvegyületeknek.

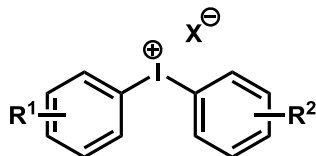
A hipervalens jódvegyületek jellemzője, hogy a jód körül kialakuló elektronfelhő nem a megszokott 8 elektronos, hanem 10 ill. 12 veszi körül. Ez a megnövekedett reaktivitás oka is.

Szerkezetüket tekintve λ^3 -jódvegyületek pszeudo trigonális bipiramis, míg a λ^5 -vegyületek trigonális bipiramis szerkezetűek.

A λ^3 -jódvegyületeket vizsgálva elmondható, hogy ha például az egyik L csoport aril-csoport és a másik kettő valamilyen egyéb heteroligand, akkor az aril-csoport és a két nemkötő elektronpár ekvatoriális állású, míg a másik két ligandum apikális.

Az L-I-L kötés a kétszeresen betöltött 5p AO-ból származik, két elektron a jódtól és kettő a ligandumoktól. Ez a kötés már egy 3 centrumos 4 elektronos (3c-4e), hipervalens kötés.

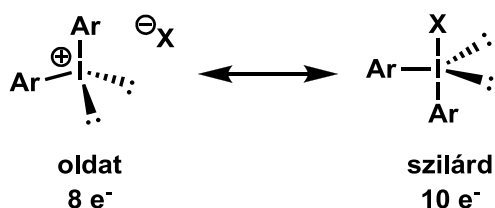
A diaril-jodónium sók, amelyeket diaril- λ^3 -jódvegyületeknek is neveznek, a 17. ábrán látható szerkezetűek. Ezek lehetnek szimmetrikusak ($R^1=R^2$), de lehetnek aszimmetrikusak is ($R^1 \neq R^2$).



18. ábra Diaril-jodónium sók általános képlete

Az anion minősége nemcsak a vegyület oldhatóságát befolyásolja, hanem a reaktivitását is, éppen ezért általában előnyben részesítik a csökkent nukleofilitású anionokat, mint a BF_4^- , TfO^- , TsO^- a halogenidekkel szemben.

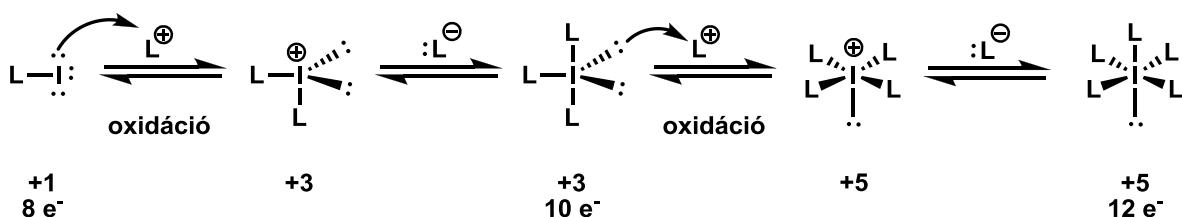
A jodónium sók szerkezete kissé összetettebb, mint azt először feltételeznénk. Oldatban egyértelműen kimutathatók a lokalizált töltések, tetrahedrális szerkezettel, azonban szilárd állapotban végzett röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján jelentős kötőerők lépnek fel az anion és a jód között.⁸⁶



19. ábra A jodónium sók szerkezete oldatban és szilárd fázisban

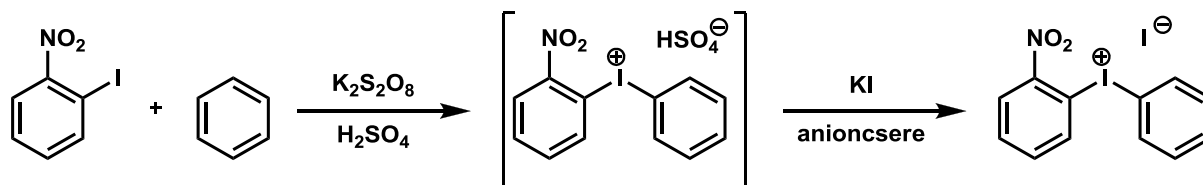
3.6.1. A jodónium sók előállítása

A hipervalens jódvegyületeket általában +1-es oxidációs állapotú jódvegyületből oxidálják a kívánt +3-as ill. +5-ös oxidációs állapotba.



20. ábra Hipervalens jódvegyületek egymásba alakításának sémája

Az első szintézist Meyers dolgozta ki,⁸⁷ majd az eljárást az 1950-es években Beringer dolgozta át, hogy alkalmazható legyen a jodónium sók one pot előállítására is.⁸⁸



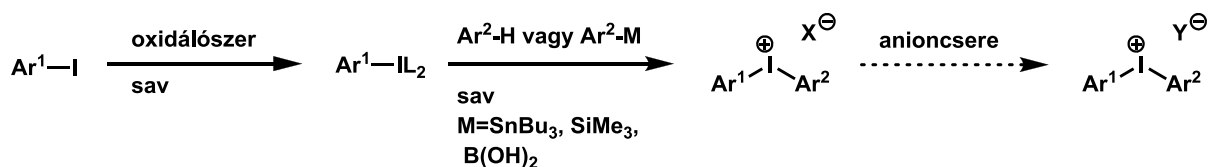
21. ábra Az első one pot jodónium só szintézis

A jodónium sók előállítására rendkívül sok lehetőség van, amelyeket a kiindulási anyagok elektronikus, ill. kisebb mértékben a szterikus sajátosságai határoznak meg. Manapság a régi, többlépéses, esetleg közbülső tisztítási lépést is tartalmazó eljárások helyett előtérbe kerültek a one pot eljárások, amelyek során minél egyszerűbb kiindulási anyagokból próbálnak meg lehetőleg elektronküldő ill. -szívó csoportot tartalmazó diaril-jodónium sókat előállítani, mivel eddig ezek előállítása eltérő volt, nemcsak típusonként, de sokszor anyagonként is, ezenkívül az esetleg szükséges jód(III) kiindulási vegyületek nem, vagy csak drágán kaphatóak, így a laborban kell őket in situ előállítani.

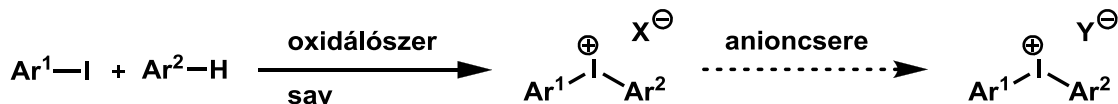
Az előállításuk történhet:

1. Savas út

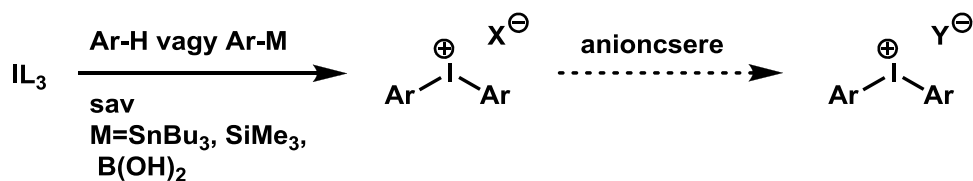
a) aril-jodidból többlépésben



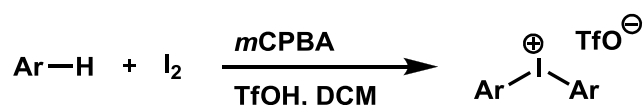
b) aril-jodidból one pot



c) megfelelő jód(III) vegyületből



d) elemi jód és aktiválatlan aromás vegyület one pot reakciójában

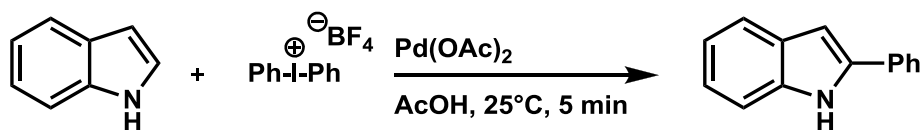


2. Bázikus út: ritkán használt, bár nem elhanyagolható út, mivel néhány heteroaril vegyület (pl. piridil) csak ezen az úton állítható elő. Hátránya, hogy általában valamilyen jód(III) vegyület a kiindulási anyag, amelyek legtöbbször nem stabilisak (lsd. ICl_3), ill. bázisként legtöbbször fémorganikus reagens szükséges.⁸⁹⁻⁹¹

3.6.2. A jodónium sók felhasználása

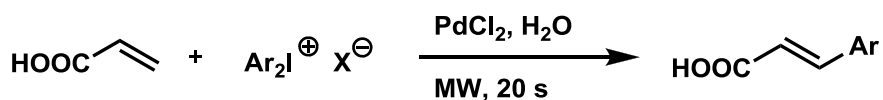
A hipervalens jódvegyületek alkalmazhatósága rendkívül széleskörű, C-C, C-heteroatom, heteroatom-heteroatom kötések létrehozására, oxidációra, gyökös reakciók és átrendeződések kivitelezése is lehetséges velük. A jód(V) vegyületek, mint a DMP és az IBX a reakciókörülményektől függő szelektív oxidálószer.^{84,85} A jód(III) vegyületek, ha a két ligandum heteroatomon keresztül kapcsolódik, szintén alkalmas oxidációra, ezenkívül egyéb kapcsolási reakciókban is alkalmazható. A diaril-jodónium sók jellemzője, hogy általában az egyik aril csoport bevitele történik meg, ha megfelelő nukleofilekkel reagáltatjuk őket, azonban ezek már nemigen használhatók oxidációra.^{92,93}

Felhasználják őket sztereo- ill. regioszelektív szintézisekben, amelyekben meglehetősen magas enantiomer/diasztereomer tisztaságú terméket nyerhetünk.^{94,95}



22. ábra Indol regioszelektív arilezése jodónim sóval, katalitikus körülmények között

Az utóbbi időben egyre több átmenetifém-katalizált reakcióban is sikerrel alkalmazták. Zhu és munkatársai mikrohullámú körülmények között végzett Heck reakcióban meglehetősen jó termeléssel kapták a megfelelő terméket, a szokásosnál kisebb reakcióidő alatt.⁹⁶



23. ábra Jodónium só alkalmazása Heck-reakcióban

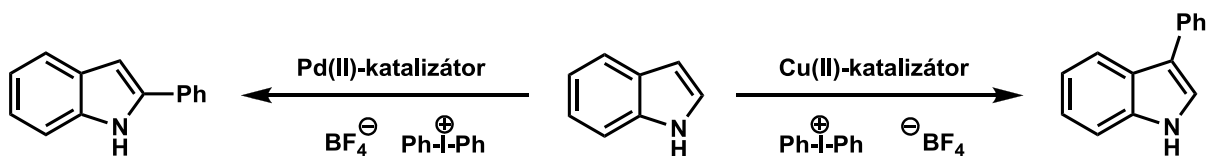
Ezeket a sókat a fenti példákon kívül felhasználják még benzin prekursorokként,⁹⁷ és polimerizációs reakciókban fotoiniciátorokként is.^{98,99}

3.7. Meta-szelektív C-H aktiválás

Az aromás gyűrűn végzett átalakítások már régóta kutatott és a mai napig meghatározó területe a kémiának. Bár erélyes körülmények között gyökös, ill. speciális esetekben nukleofil szubsztitúciós reakcióba vihetők, még mégis ez idáig az aromás elektrofil szubsztitúciós reakciók voltak a jellemzőek. Ezeknek megvannak a maguk korlátai, például az irányítási szabályok: az elektronküldő csoportok *o,p*-irányítók, míg az elektron-szívók *m*-irányítók. Ezen szabályok kikerülésére már kifejlesztettek olyan katalitikus reakciókat, amelyek segítségével főként koordináció révén szelektíven építhetők be különböző csoportok (főként aril csoportok) aromás magra.

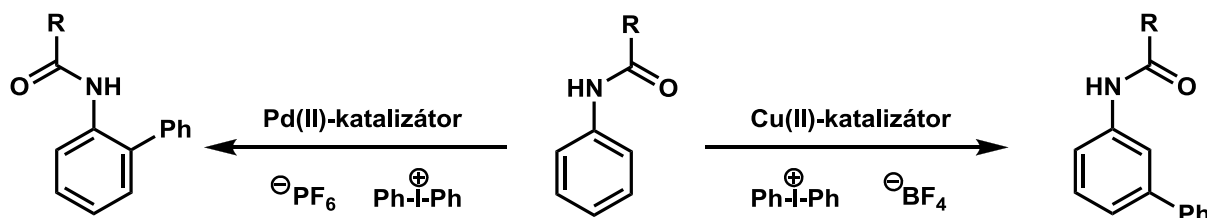
Phipps és Gaunt 2009-ben beszámolt aromás vegyületek réz(II)-katalizált *meta*-szelektív arilezéséről, amelyhez reagensként jodónium sókat használtak,⁹⁵ ill. korábban, 2005-ben

Daugulis és mtsai,¹⁰⁰ majd 2006-ban Deprez és mtsai írtak le hasonló körülmények között végzett palládium(II) katalizált *orto*-szelektív arilezési reakciókat.⁹⁴



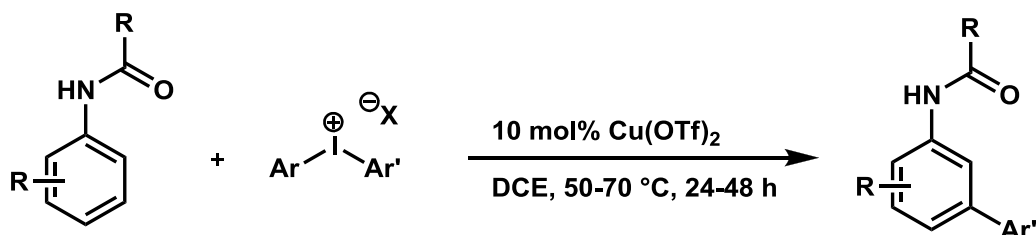
24. ábra Indol katalizátortól függő regioszelektív arilezése jodónium sóval

A 25. ábrán látható a két katalizátor regioszelektivitása közti különbség. Ez akkor is megmutatkozik, ha modellvegyületként elektron-küldő csoportot, pl. amidot választunk, ahol ráadásul az acilcsoport maga is erősen elektronküldő (pivaloil-csoport). Ekkor Pd(II) esetén megtörténik az elvárt *o*-arilezés, azonban a *p*-helyzetű melléktermék keletkezése nélkül, míg réz(II) katalízis esetén szelektíven az elektrofil reakciókban nem preferált *m*-termék keletkezik.^{95,100}



26. ábra Anilidek katalizátorfüggő arilezése jodónium sókkal

Gaunt és Phipps az optimálási kísérletek során úgy találták, hogy ha a gyűrűn *o*-szubsztituens van, főként elektronküldő, az pozitívan befolyásolja a konverziót. 2009-es közleményükben vizsgálták a gyűrűn lévő szubsztituensek és az acilcsoport minősége mellett az aszimmetrikus jodónium só variábilis része szubsztituáltságának hatását is a reakcióra. Ezek nagy többségében úgy találták, hogy a reakció közepes ill. jó termeléssel szolgáltatja a *m*-terméket, kivéve *m*-helyzetű, erősen elektronküldő (pl. MeO-) szubsztituens esetén, amikor előfordulhat a csoporthoz képest *p*-helyzetű (azaz az amidcsoporthoz képest *o*-helyzetű) beépülés is.⁹⁵



27. ábra Anilidek Cu(II)-katalizált meta-szelektív arilezése

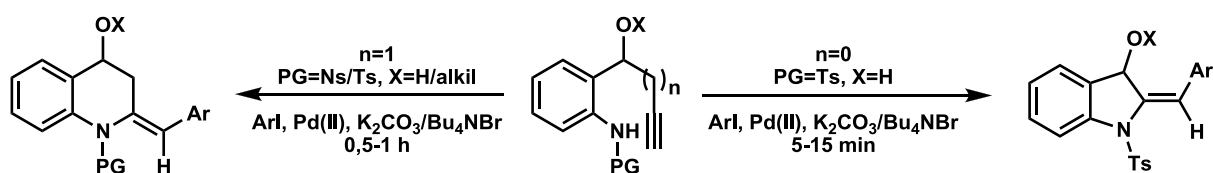
3.8. Gyűrűzárási reakciók

A természetben található molekulák körülbelül 90%-a valamilyen formában tartalmaz valamilyen gyűrűs vegyületet (általában heterociklust). Éppen ezért fontos és rendkívül sokat kutatott terület a heterociklusok előállítása egy általában egylépéses gyűrűzárással.

Egyik jelentős része ennek a kémiának, amikor a gyűrűzáró reaktánsok közül az egyik C-C hármaskötést tartalmaz. Ehhez a témához kapcsolódóan meglehetősen sok közleményben számoltak be pl. azidokkal ill. hasonló vegyületekkel végzett klikk-reakcióról, azonban manapság egyre jobban előtérbe kerültek az egyéb, általában arilezéssel egybekötött gyűrűzárási reakciók is.

Az általam is vizsgált egymáshoz képest *orto*-helyzetű szubsztituált etinil és amid/amin csoportot tartalmazó vegyületek gyűrűzárásáról több közleményben is beszámoltak, elsősorban Pd-katalizált reakciókban.

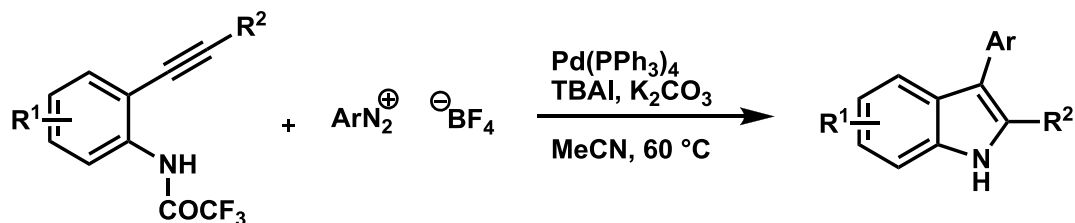
Chowdhury és mtsai beszámoltak védett anilinek Pd-katalizált gyűrűzárásáról.¹⁰¹ Ezekben a reakciókban a kiindulási anyagtól függően elő tudtak állítani tetrahidrokinolinokat és indolin-származékokat is.



28. ábra Védett anilinek Pd-katalizált gyűrűzárása

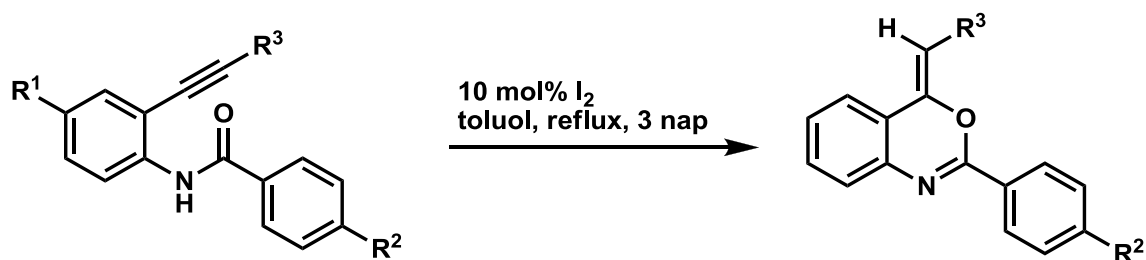
Cacchi és mtsai 2-(alkil-etinil)-anilidek és aril-diazónium-tertrafluoroborát palládiumkatalizált reakciójában állítottak elő 2,3-diszubsztituált indolszármazékokat.¹⁰² A

reakció előnye, hogy a N védőcsoportja a reakció során lehasad, így közvetlen kapjuk meg az indolt. Ezenkívül a reakció nagyfokú toleranciát mutat nagyon sok funkciós csoporttal szemben, mint a nitro-, ciano, ketocsoport, stb.



29. ábra 2,3-Diszubsztituált indolok előállítása

Lee és kutatócsoportja már az enyémhez nagyon hasonló vegyületekkel végzett gyűrűzárást.¹⁰³ Ekkor elemi jódot katalizátorként használva 6-*exo-dig* ciklizációs reakciót hajtottak végre. Itt az R³-csoport legtöbbször szintén aromás.



30. ábra Benzoxazin származékok előállítása gyűrűzárási reakcióban

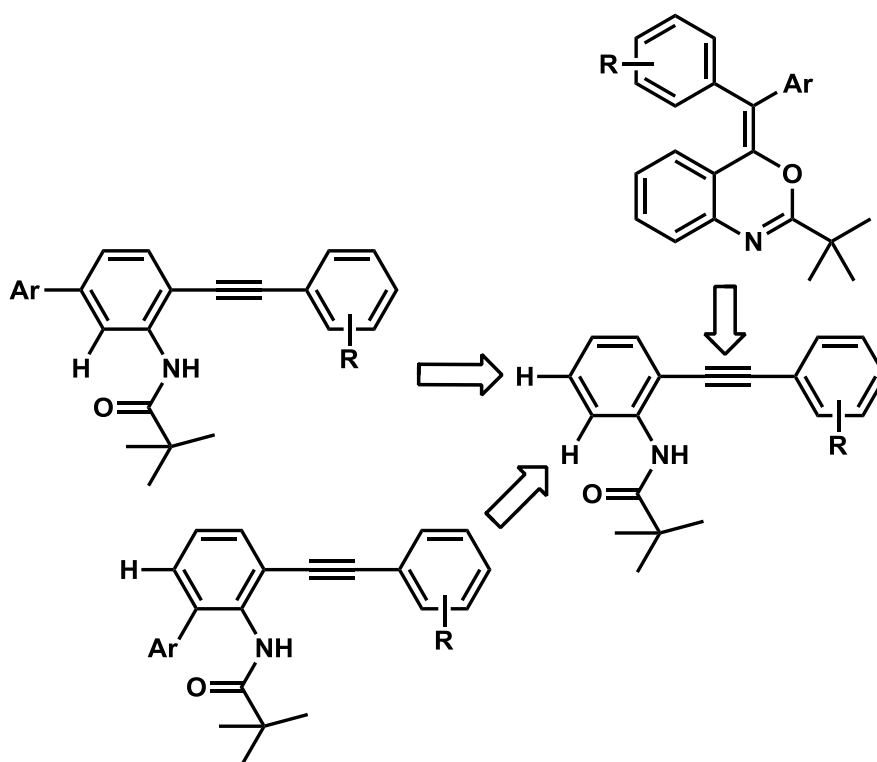
Gyűrűzárási reakciókat végzett Feng és csoportja is, akik oxazolidin-2-on származékokat állítottak elő réz(I)-katalizált tandem reakciókban.¹⁰⁴

4. Saját eredmények

Munkám célja, egy általam későbbiekben vizsgálni kívánt C-H aktiváláson keresztül lejátszódó arilezési reakció kiindulási anyagainak szintézise Sonogashira ill. szekvenciális Sonogashira reakcióval. Az alábbi ábrán látható *orto*-(artiletinil)-pivalanilidek feltételezhetően három ponton funkcionálizálhatóak aromás csoportokkal.

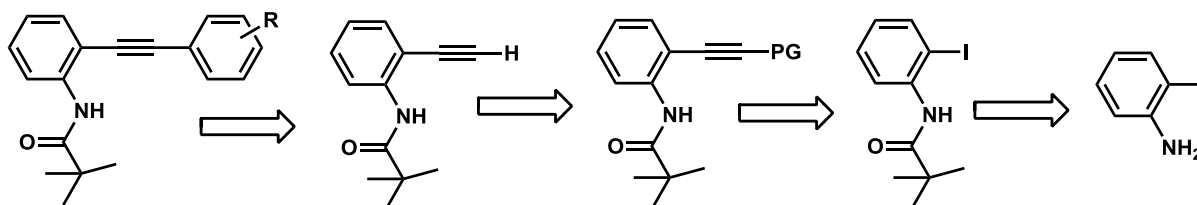
Munkám során előállítottam a reakcióhoz szükséges jodónium sókat, majd ezeket az irodalmi előzményekben említett meta-szelektív arilezések körülményei között reagáltattam, így jutva a benzoxazin származékokhoz

Átmenetifém-katalizált C-C kötés kialakítása



31. ábra Alkalmazott alapmolekula átalakítási lehetőségei

Az átmenetifém-katalizált C-C kötés kialakítása acetilénrészletet tartalmazó aromás vegyületeken a fém minőségétől és az alkalmazott egyéb paraméterektől függően regioszelektíven játszódhat le. Így aril csoport a szubsztrátumokba az amid funkcióhoz képest



32. ábra A 2-(aril-etinil)-pivalanilidek (56) retroszintetikus előállítása

A C-H aktiválással járó regioszelektív funkcionálizáláshoz szükséges 2-(ariletinil)-pivalanilidek előállításának retroszintetikus analízise a 22. ábrán látható. A 2-jódanilin pivaloilezésével kapott 2-jód-pivalanilidből az alapvegyületként előállított 2-(fenil-etinil)-pivalanilidet fenilacetilén kapcsolásával kaptuk meg, azonban az egyéb szubsztituált származékokat a 2-etinil-pivalanilid és a megfelelő aril-jodid kapcsolásával lehetne előállítani. Ehhez acetilénnel lehetne kapcsolni, viszont mivel ez körülményes lenne, ezért az egyik végén védőcsoporttal ellátott acetilénnel kapcsoljuk, majd védőcsoport-eltávolítást követő szekvenciális kapcsolással állítjuk elő a kívánt vegyületet.

A szekvenciális kapcsoláson belül két módszert használtam és hasonlítottam össze: a trimetilszilil-acetilén és a 2-metilbut-3-in-2-ol kapcsolásával kapott köztterméken keresztül a megfelelő jódvegyület hozzáadásával és a megfelelő körülmények biztosításával (amelyeket később ismertetek) kaptam a kívánt acetilénszármazékokat. A különböző módszereket összehasonlítottam több szempontból is, mivel, bár reakciókészségük közel megegyezett, akadtak jelentős eltérések.

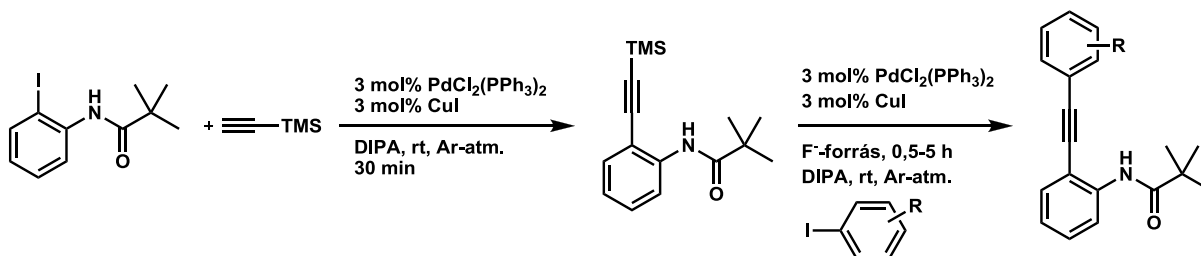
A reakciók hatékonyságának összevetéséhez az alábbi szempontokat vettem figyelembe:

- kitermelés
- szilárd termékek eltávolítása a reakcióelegyből
- oszlopkromatográfiás tisztítás hatékonysága

Mindkét módszer esetén a kiinduló anyag a 2-jód-pivalanilid volt.

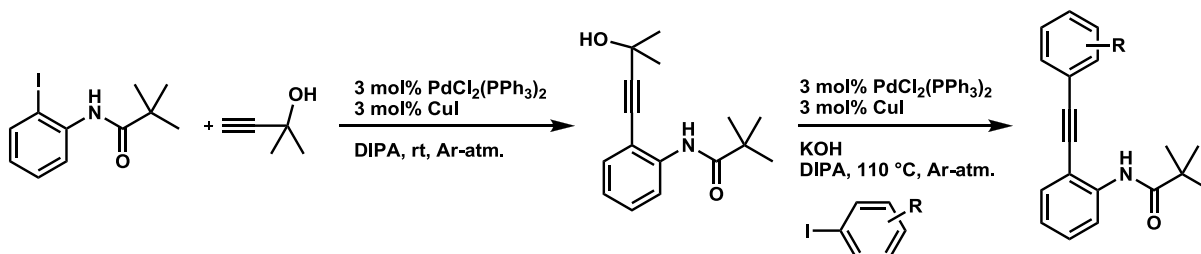
Az általam elsőként bemutatott szekvenciális kapcsolásban az első lépés a trimetilszilil-acetilén kapcsolása. Ez a lépés gyorsan, 30 perc alatt végbemegy szobahőmérsékleten. A reakció második lépése, amikor hozzáadjuk a megfelelő jódvegyületet és a fluorid-forrást,

szintén szobahőmérsékleten végeztem. A reakcióidő az aromás gyűrűn elhelyezkedő funkciós csoportoktól jelentős mértékben függött. Az elektronban gazdagabb aril-jodidok gyorsabban, az elektronszegényebbek lassabban reagáltak.



33. ábra A trimeltiszilil-acetilén kapcsolásán keresztül lejátszódó reakció általános egyenlete

A reakcióban fluoridforrásként egy reakció kivételével hexafluorkovavasav 34%-os vizes oldatát használtam (1,5 ekv. mennyiségben minden alkalommal elég volt a reakció teljességéhez). A reakció elég gyors volt, vetekedett a másik módszer tiszta aminban, 110°C-on végzett reakciósebességével (a csoportban végeztek kutatásokat és kimutatták, hogy kb. amin:víz 1:1 arányig nő a reakciósebesség, utána az általam alkalmazott körülmények esetén már csökkenne, a hígulás miatt).



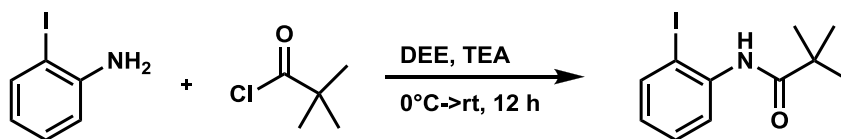
34. ábra A 2-metilbut-3-in-2-ol kapcsolásán keresztül lejátszódó reakció általános egyenlete

A reakciók első lépésének kivitelezése mindig azonos körülmények között történt. Általában vizes hűtést alkalmaztam, mivel a reakció enyhén exoterm. Ez a hűtés a TMS-acetilénen alapuló módszer (35. ábra) alkalmazásakor az esetek döntő többségében megfelelt.

A butinollal végzett kapcsolás (36. ábra) során hűtésre nem volt szükség, mivel a reakció csak az acetone kilépésekor indul meg, amihez szükséges a magas hőmérséklet.

4.1. 2-Jód-pivalanilid előállítása

A 2-jód-pivalanilidet már leírt recept alapján készítettem el.¹⁰⁸ Az o-jódanilint acileztem pivaloil-kloriddal híg éteres oldatban, jeges-vizes hűtés mellett.



37. ábra o-Jódanilin acilezése

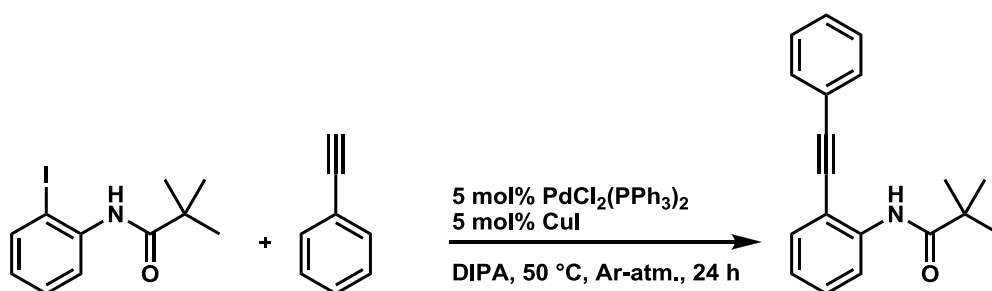
A reakció lassabban játszódott le, mint azt a cikkben közölték. A reakció végén bepároltam az elegyet és a kapott narancssárga kristályokat a leírt eljárásnak megfelelően oszlopkromatográfiásan tisztítottam. A kapott anyag a várt tiszta termék helyett még mindig szennyezett volt, ezért megpróbáltam átkristályosítani. Az alábbi oldószerekkel kíséreltem meg: hexán, hexánból EtOAc-tal kicsapni, EtOAc, DKM, toluol, 95%-os vizes etanol. Teljesen tiszta terméket csak a 95%-os vizes etanolos átkristályosítással kaptam. A kapott anyag tisztaságát VRK-val és GC-MS-sel ellenőriztem.

Később megismételtem a kísérletet, viszont akkor már nem gyári jódanilinból, hanem hallgatói laborban készített anyagból (amely VRK alapján kevés szennyezést tartalmazott). A reakció lejátszódása után oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül, csak a 95%-os vizes etanolból történő átkristályosítás alkalmazásával is tiszta terméket kaptam, azaz nincs szükség hosszadalmas kromatográfiára.

4.2. Szubsztituátlan aril gyűrűt tartalmazó 2-(ariletinil)-pivalanilidek

Először a 2-(fenil-etinil)-pivalanilid előállítását céloztuk meg, mivel ennek előállítása egy egyszerű Sonogashira reakcióval megoldható volt. Ezt a szubsztituátlan fenilcsoportot tartalmazó származékot háromféle módszerrel is előállítottam, és összehasonlítottam a kapott eredményeket. Mivel a forgalomban kapható szubsztituátlan fenilacetilén nem drága, ezért érdemes volt annak közvetlen Sonogashira kapcsolását vizsgálni. Ezt azután összehasonlítottam a két ismertetett szekvenciális kapcsolással is: a trimetilszilil-acetilén kapcsolását követő deszililezéssel összekötött kapcsolást (31. ábra) és a 2-metilbut-3-in-2-ol kapcsolását követő acetone eltávolítással egybekötött reakciót (32. ábra).

Először az irodalomban már leírt recept alapján állítottam elő a célvegyületet.¹⁰⁹ 1 ekv. kiindulási 2-jód-pivalanilidet és 5-5 mol%-nyi $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplexet és réz(I)-jodidot oldottam fel az oldószerként is használt DIPA-ban, majd az inertizálás után hozzáadtam a fenilacetilént. A reakció meglepően lassan, 24 óra alatt ment végbe. Az elegyet a reakció lejátszódása után, amit VRK segítségével állapítottam meg, leszűrtem, majd a szűrlethez 50 ml vizet és 70 ml DEE-t adtam. Mivel emulzió képződött, a szerves oldószert nagyrészt lepároltam róla, majd DKM-nal extraháltam. A végén oszlopkromatográfiásan tisztítottam és jó termeléssel (71%) kaptam meg a kívánt terméket.

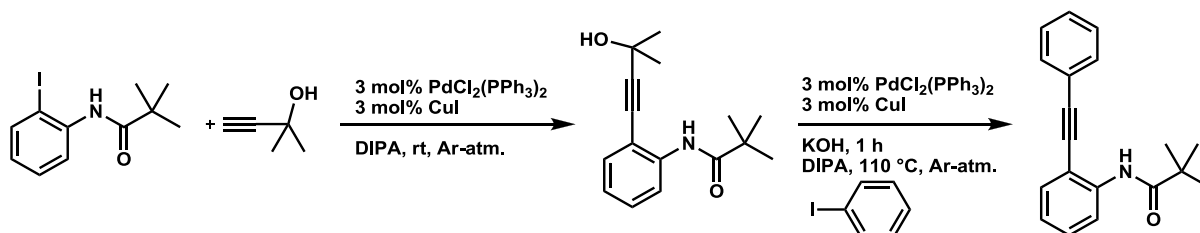


38. ábra Közvetlen Sonogashira-kapcsolás

A reakcióban, mint látni lehet, nagyobb mennyiségű katalizátor hozzáadása szükséges, mint a szekvenciális kapcsolások esetében.

A kísérletet kétszer is elvégeztem, egyszer kis, a másik alkalommal nagyobb mennyiségben. Érdekes módon a méretnövelt reakció kitermelése sokkal jobb lett és a termék is tisztább. Kis mennyiségben, 1 mmol 2-jód-pivalanilidből kiindulva 27%-os, míg 10 mmol kiindulási anyaggal dolgozva azonos körülmények között 71%-os kitermelést értem el.

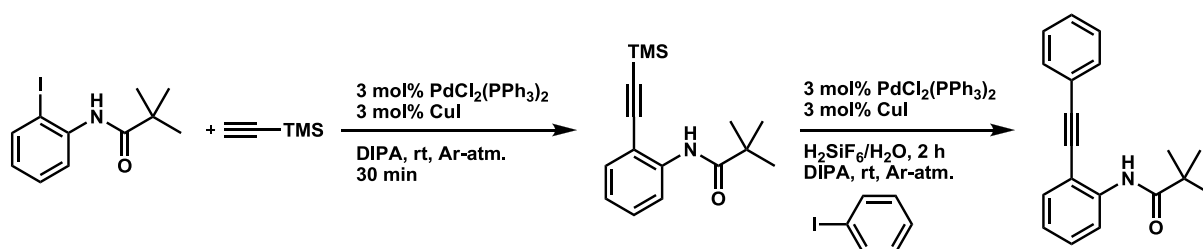
Ezek után összehasonlításképp elvégezem a kívánt vegyület szekvenciális Sonogashira kapcsolásán keresztül történő előállítását is, mind a karbinol, mind pedig a szilil típusú védőcsoport alkalmazásával.



39. ábra

A reakció az általános reakcióséma (32. ábra) szerint megy. A butinol kapcsolása 3-3 mol%-nyi Pd(II) és Cu(I) jelenlétében DIPA-ban 30-60 perc alatt végbemegy. A 2. lépés, a szubsztituált jódbenzol-származék kapcsolása az első lépésből maradt katalizátorrendszerrel, a 32. ábrán látható köztiterméken keresztül 5 ekv. KOH jelenlétében is gyorsan végbement. A reakciót VRK-val követtem. A reakcióban jelentős melléktermék nem keletkezett, azonban a feldolgozás során sok termék elveszett és csak 21%-os kitermeléssel tudtuk izolálni a kívánt terméket. Az oszlopkromatográfiás tisztítás meglehetősen egyszerű, mivel a VRK-s vizsgálatnál is látszik, hogy a szennyezők retenciós faktora szilikagélen még poláros eluensben is kicsi.

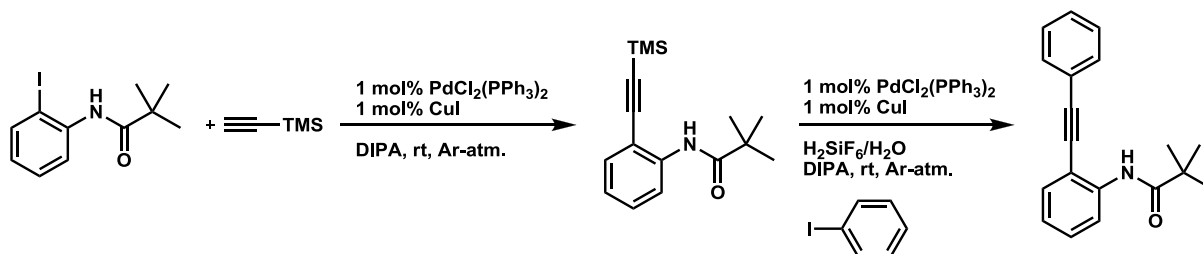
Ezek után megvizsgáltam, hogy vajon drágább reagenseket igénylő reakcióúton, azaz a szilil védőcsoport alkalmazása esetén elérhetjük-e a kitermelés növekedését, és ha igen, akkor mekkora mértékben.



40. ábra

A kiindulási jódanilid és a trimetilszilil-acetilén kapcsolása DIPA-ban 3-3 mol%-nyi $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és CuI jelenlétében szobahőmérsékleten szintén 30 perc alatt végbement a VRK alapján, azonban a következő lépésben, a jódbenzol és a hexafluorkovavasav hozzáadása után a reakció második lépése, a deszililezéssel együtt lejátszódó Sonogashira reakció csak 2 óra alatt játszódott le. A feldolgozás is nehezebb volt, mint a butinolos vagy a fenilacetilén kapcsolás (4.2.1.) esetén, mivel a keletkező szilikátokat és sókat csak Büchner-tölcséren sikerült végül belátható időn belül leszűrni. Az extrakció már DEE-rel megvalósítható, mint az előző két esetben. Az oszlopkromatográfiás tisztításánál körültekintőbben kell eljárni a sikeres elválasztáshoz, mivel a szennyezők R_f értéke a termékhez közeli szilikagélen. A sikeres elválasztás érdekében meglehetősen apoláros eluenssel kellett dolgoznom, viszont a végén sokkal tisztább (értse kevesebb fémszennyezőt tartalmazó) terméket, nagyobb kitermeléssel kaptam.

A továbbiakban megvizsgáltam, hogy ha csökkentem a katalizátor mennyiségét, akkor az milyen hatással lesz a reakcióra. Ezért elvégeztem 1-1 mol% palládiumot és rezet tartalmazó rendszerben is.

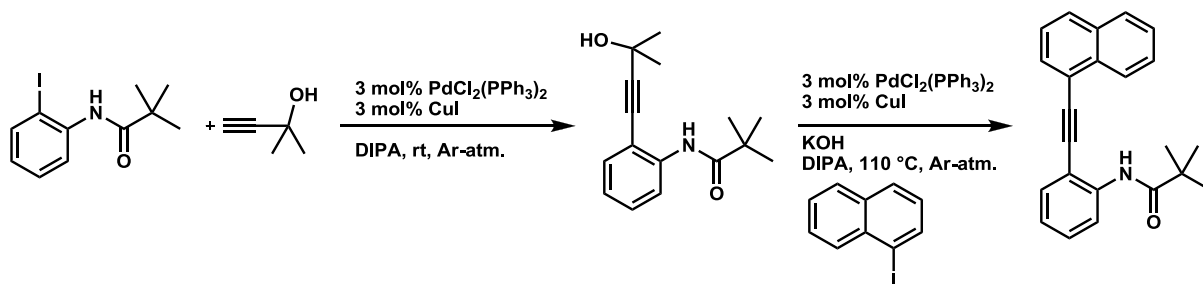


41. ábra

A reakció első lépése ebben az esetben a VRK-s reakciókövetés alapján a szokásos fél óra helyett csak 1,5 óra alatt ment végbe és a második lépés is csak 3,5 óra alatt játszódott le.

Összefoglalva elmondható, hogy az alapvegyületként kiválasztott 2-(fenil-etinil)-pivalanilid a 3%-nyi katalizátort tartalmazó, szilil-védett köztiterméken keresztül végbemenő reakcióban állítható elő a legtisztábban a legjobb termeléssel.

Másik szubsztituátlan arilszármazékként az 1-naftil csoport mellett döntöttünk. Ezt a vegyületet is előállítottam mind a két szekvenciális kapcsolással. Az eredmények hasonló tendenciát mutatnak, mint a szubsztituátlan fenil-származék esetén: a TMS-acetilénen alapuló módszer sokkal több, tisztább terméket szolgáltat, azonban itt mindkét esetben viszonylag alacsony termeléssel sikerült megkapnom a terméket.



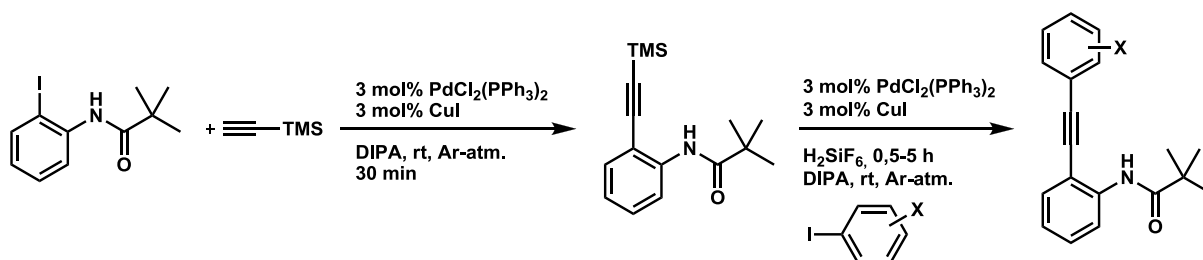
42. ábra

A reakció a jódbenzolos kapcsoláshoz hasonlóan gyorsan lejátsszódott, a VRK alapján 30 perc mindkét módszer esetén.

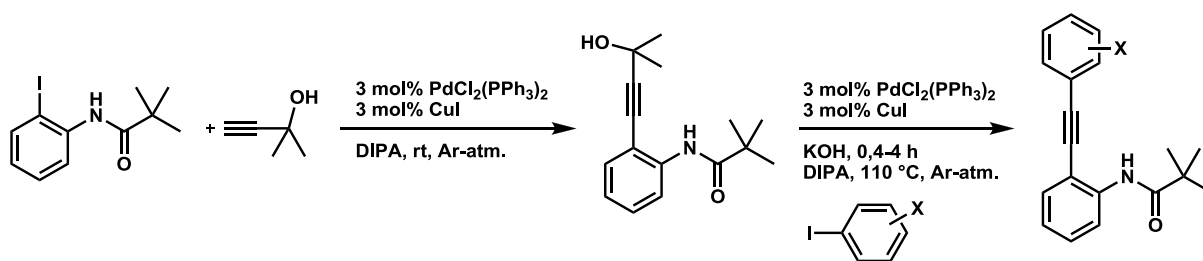
Meglepő azonban, hogy a jódbenzollal való kapcsolással ellentétben, az 1-jódnaftalinnal való kapcsolat a szilil-védett köztiterméken keresztül a várt 2 óra helyett már 30 perc alatt lejártszódott.

Elmondható tehát, hogy a szubsztituátlan homoaromás gyűrűk kapcsolását a trimetilszilil-acetilénnel kapcsolt köztiterméken keresztül hatékonyabban, magasabb kitermeléssel lehet megvalósítani.

4.3. Halogénezett származékok előállítása



43. ábra A halogénezett származékok előállítása TMS-védett köztiterméken keresztül



44. ábra A halogénezett származékok előállítása karbinol-védett köztiterméken keresztül

A halogénezett származékok közül legelőször a monobróm származékokat állítottuk elő, mivel a jód után ez a legreaktívabb halogén, így vizsgálni kívántuk azt is, hogy ez mennyire van hatással a termelésre, ill. mennyire érzékeny az alkalmazott módszerekre.

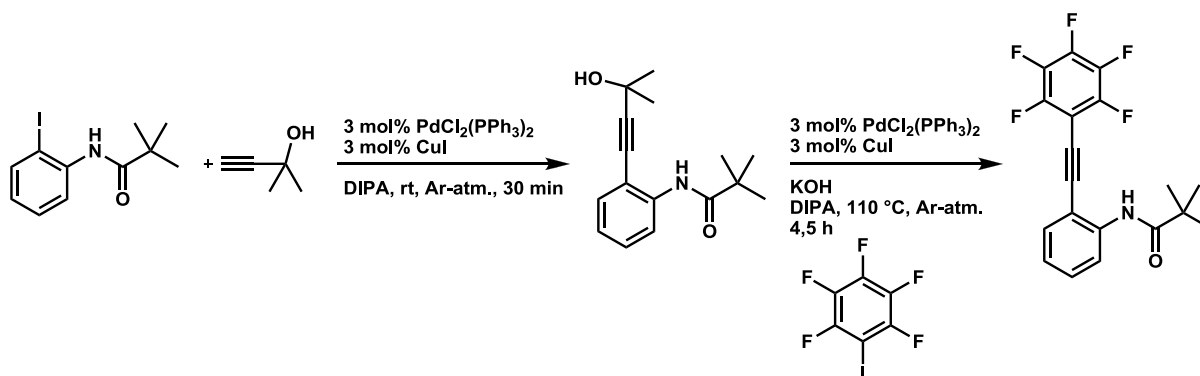
A *m*-származék előállítását is kétféleképpen végeztem. Mindkét módszer közepes termeléssel szolgáltatva a megfelelő vegyületet, bár a TMS-acetilénen alapuló módszer (41. ábra) itt is hatékonyabbnak bizonyult: a butinolossal (42. ábra) 54%-os, TMS-acetilénen alapuló módszerrel (41. ábra) 65%-os izolált termeléssel tudtam a terméket izolálni.

A *para*-származékot csak a butinolos módszerrel (42. ábra) állítottam elő, mivel annak konverziója és feldolgozhatósága elég volt egy 82%-os termelés eléréséhez, ezért, mivel célom főként a célvegyületek megfelelő termeléssel történő előállítása, nem végeztem el a TMS-acetilénen alapuló módszerrel (41. ábra) is a kísérletet, mivel így is elegendő anyagot nyertem.

Különböző fluorszármazékok szintézisét is elvégeztem, amelyek közül a monofluor származék kitűnő, míg a pentafluorozott származék csak gyenge kitermeléssel volt előállítható.

A *p*-fluor-származékot szintén mindkét lehetséges eljárás szerint elkészítettem. A butinolos módszer (42. ábra) ebben az esetben sokkal rosszabbnak bizonyult. Az átalakításhoz szükséges reakcióidők közel azonosak voltak, azonban a butinolos módszer (42. ábra) esetén az extrakciós művelet is nehézkes volt. Az oszlopkromatográfiás tisztítás során még meglehetősen poláros eluenssel is nehezen eluálódott,

A TMS-acetilénen alapuló módszer (41. ábra) ezzel szemben közel azonos idő alatt lejátszódott, a szilikátos melléktermékeket könnyedén el lehetett választani, és az extrakció során sem képződött emulzió. A termék tisztán kinyerhető volt kromatográfiásan, 80%-os termeléssel szolgáltatva a könnyen kristályosodó anyagot.



45. ábra Perfluorozott jódbenzol szekvenciális kapcsolása az karbinol védett köztitermékkel

A 2-(pentafluorfenil-etinil)-pivalanilidet szolgáltató reakciót csak a butinolos módszerrel (43. ábra) végeztem el, mivel pentafluor-jódbenzol csak korlátozott mennyiségben állt rendelkezésre. A második kapcsolási lépés 110°C-on is csak meglehetősen lassan, 4,5 óra alatt játszódott le. A terméket tisztán, de alacsony, 28%-os termeléssel kaptam meg. Barnássárga viszkózus olajat kaptam, mivel azonban a termékek egy kivételével mindig kristályosak voltak, ezért 3-szor éterben oldottam, majd vákuumban bepároltam, végül nagyvákuumon szárítottam, így végül a hűtőben kikristályosodott.

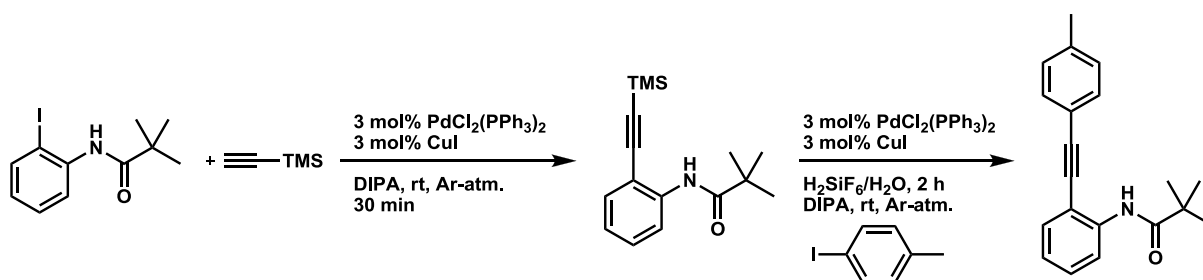
Vizsgáltuk azt is, hogy milyen hatással van a reakcióra, ha a fluor nem aromás maghoz kapcsolódik közvetlenül, hanem pl. egy szénen keresztül, mivel ekkor jobban érvényesül az

elektron-szívó tulajdonságai. Ezt két modellvegyület, a 2-(*o*-trifluormetil-fenil-etinil)-pivalanilid és a 2-(*m*-trifluormetil-fenil-etinil)-pivalanilid előállításán keresztül vizsgáltam.

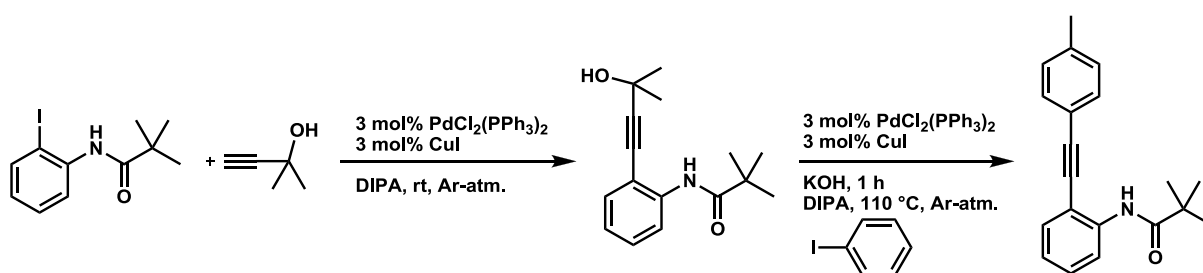
Az *o*-trifluormetil-származék előállítását csak a butinolra épülő szekvenciális eljárásban (42. ábra) végeztük el, míg a *m*-származék esetén mindét módszerrel megvalósítottuk a szintézist. Mindhárom esetben közepes termeléssel lehetett a célmolekulát előállítani, mégis, a butinolos ebben az esetben hatékonyabbnak bizonyult (56%, szemben a TMS-acetilénen alapuló 41-44%-os kitermelésével).

4.4. Egyéb szubsztituenst tartalmazó fenilszármazékok

Alkileszoprotot tartalmazó származékok közül a 2-(*p*-tolil-etinil)-pivalanilid szintézisét végeztem el.



46. ábra A *p*-tolil-származék előállítása TMS-acetilén kapcsolásán keresztül



47. ábra A *p*-tolil-származék előállítása 2-metilbut-3-in-2-ol kapcsolásán keresztül

Ezt az anyagot a már megadott reakcióséma szerint állítottam elő mind a butinolos (40. ábra) mind a TMS-acetilénen alapuló kapcsolással (39. ábra). A butinolos kapcsolás (40. ábra) esetén 65%, a TMS-acetilénen alapuló kapcsolásnál (39. ábra) pedig 68%-os kitermeléssel kaptam meg a célterméket az oszlopkromatográfiás elválasztás után. Ebben az

esetben tehát nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két lehetséges szintézisút hatékonysága között. Különbőség csak a feldolgozásra szánt időben volt megfigyelhető, mivel a szilikátos melléktermékeket sokkal nehezebb elválasztani, illetve a szennyezők és a termék R_f értéke között is sokkal kisebb a különbség, ezért sokkal körülményesebb, idő- és eluensigényesebb elválasztás szükséges a termék megfelelő tisztaságban történő kinyeréséhez.

A későbbi reakciókhoz szükséges szubsztrátumok változatossága érdekében előállítottunk elektronküldő csoportokat tartalmazó acetilénszármazékokat is. Így esett a választás a raktáron lévő *p*-jódanizolra. Mindkét módszerrel előállítottam a célvegyületet.

A 2-metilbut-3-in-2-ollal való kapcsoláson keresztül 54%-os termeléssel kaptam meg a terméket. A termék szobahőmérsékleten meglehetősen gyorsan szennyeződött, 2-3 hét után már jelentős szennyezésprofilja volt a kezdetben még tiszta anyagnak, ezért megpróbáltam újra előállítani, de ekkor már a trimetilszilil-acetilénnel kapcsolt származékon keresztül. Meglepő módon ez a módszer nem vezetett eredményre, a termék nagyon gyenge, mindössze 5%-os termeléssel volt kinyerhető, ezért többé nem is alkalmaztuk ennek a vegyületnek az előállítására.

Az aromás gyűrűn elektronszívó csoporttal ellátott származékok előállítása során etil-(*o*-jódbenzoát)-tal is elvégeztem a szekvenciális kapcsolást. Ennél a vegyületnél a butinolos kapcsolást (32. ábra) nem végeztem el, mivel az erősen bázikus közegben való forralást jelentet, amit az észter-csoport valószínűleg nem tolerált volna. Éppen ezért ezt a vegyületet választottam ki, hogy megvizsgáljam, vajon melyik fluoridforrást lenne érdemesebb a következőkben használni: a hexafluorkovavasavat vagy pedig az általánosan használt TBAF-ot. TBAF-fal elvégezve a reakciót az általános reakcióséma (31. ábra) szerint, a reakció 2. lépése fél órán belül végbement. A termék megjelenése a többi származékhoz képest igen eltérő, a VRK-n UV-ban fluoreszkáló foltot hagy. Előzetesen felmerült, hogy talán gyűrűt zár, azonban az NMR-es vizsgálatok ezt megcáfolták, a kívánt termék keletkezett.

Egy másik, erősebb elektronszívó nitrocsoporthoz tartozó vegyületet is előállítottunk. A nitroszármazék előállítása az egyik legnehezebb volt, nemcsak a reakcióidő volt sokkal

hosszabb (majdnem annyi volt, mint a perfluorozott származék esetén), de a feldolgozása is nehézkes volt és rendkívül kis termeléssel szolgáltatva a kívánt terméket.

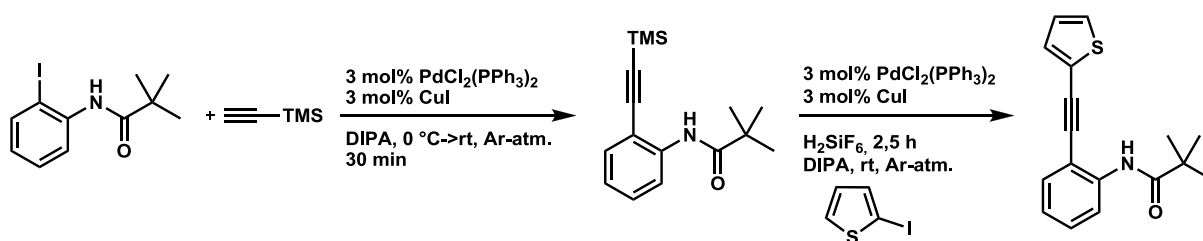
Mindkét módszerrel elvégezve a reakciót azt tapasztaltam, hogy a butinolos módszerrel (32. ábra) meglehetősen gyenge (~12%-os) kitermeléssel lehet a termékhez jutni, ám a TMS-acetilénen alapuló módszerrel (31. ábra) is kb. akkora, 14%-os kitermelést sikerült elérni. Ennek a vegyületnek az előállítására egyik módszer sem felel meg igazán.

Acetilcsoport bevitele is lehetséges az általunk alkalmazott molekulára. Ehhez *p*-acetil-jódbenzolból indulva végeztem a szintézist.

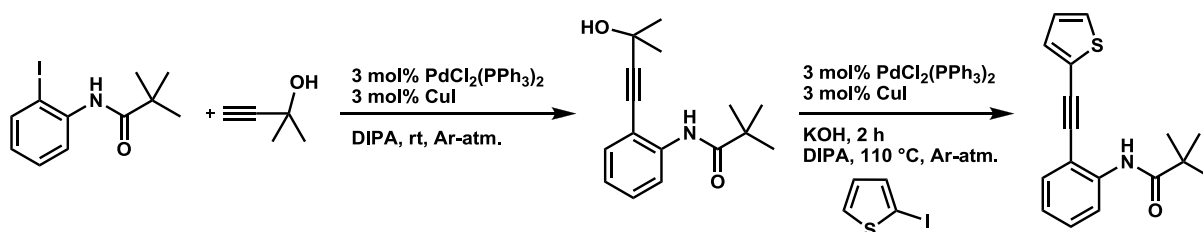
Mindkét módszerrel elvégezve a reakciót, majd feldolgozva azokat, közel azonos, közepes kitermeléssel kaptam meg a kívánt terméket, meglehetősen tisztán. A kromatográfiás tisztítása sem nehézkes, a többi származékhoz képest elég poláros eluenssel viszonylag gyorsan és tisztán lemosható az oszlopról.

4.5. Heteroaromás származékok előállítása

Megpróbáltam mindkét módszerrel előállítani heteroaromás származékokat is. Heteroaromás jódivegyületként 2-jódtiofént és 3-jódpiridint választottunk.



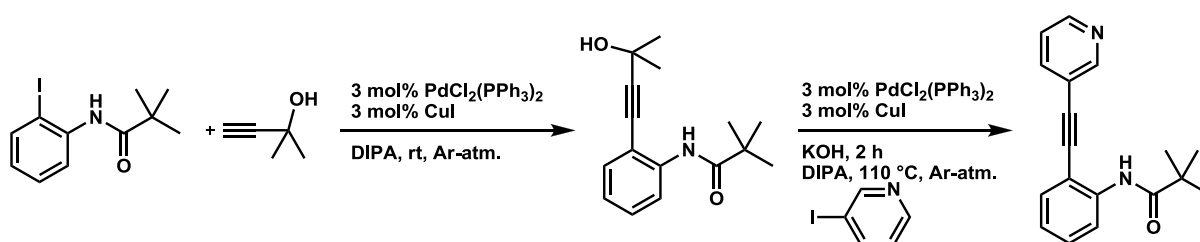
48. ábra 2-tiofenil-származék előállítása a szilil-védett köztiterméken keresztül



49. ábra 2-tiofenil származék előállítása a karbinol-védett köztiterméken keresztül

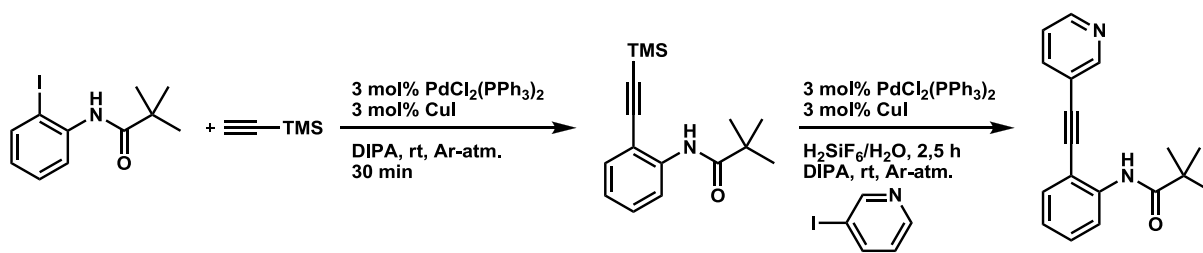
A 2-jódtiofén butinolos kapcsolásakor (45. ábra) kis termeléssel (33%) lehetett kinyerni a kívánt terméket és az is meglehetősen szennyezett volt. Ezt tulajdoníthatjuk a halotiofén-származékok nagy reakciókészségének, polimerizációra is hajlamosak, így nem meglepő, hogy a magas hőmérsékleten végzett reakcióban nem a kellő termeléssel kaptuk meg a terméket. Ezzel szemben a TMS-acetilénen alapuló módszerrel (44. ábra) ugyan szintén csak közepes termeléssel (43%), viszont a GC-MS és VRK alapján 100%-os tisztasággal tudtam előállítani. Ebben az esetben a többi reakcióval ellentétben nem csak vizes, hanem jeges-vizes hűtést alkalmaztam a második lépésben a hexafluorkovavasav beadagolásakor, mert a reakció meglehetősen exoterm.

A 2-(3-piridinil-etinil)-pivalanilid előállítása során mindkét szekvenciális reakcióséma szerint elvégezve a reakciót azt tapasztaltam, hogy meglehetősen kis termeléssel kapható meg a termék.



50. ábra A 3-piridil-származék előállítása a karbinol-védett köztiterméken keresztül

A butinolos módszerrel a reakcióelegy is meglehetősen szennyezett a VRK alapján, azonban már a feldolgozása is nehezebb. Az extrakciós műveletben a fázisok nehezebben válnak szét, mint a szilies reakcióút utáni feldolgozás során. A legnagyobb különbséget azonban az oszlopkromatográfiás elválasztás során tapasztaltam. A butinolos reakcióelegyet a többi vegyülethez képest polárosabb eluensben (Hex: EtOAc= 5:1) kellett futtatni, és így is minden melléktermék eluálódott. Tiszta EtOAc-tal történő eluálást követően a termék kinyerhető a reakcióelegyből, a kívánt terméket 77%-os termeléssel kapva meg.



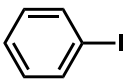
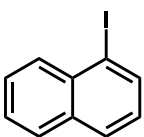
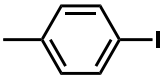
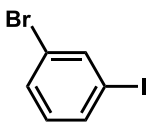
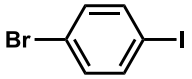
51. ábra A 3-piridil-származék előállítása a TMS-védett köztiterméken keresztül

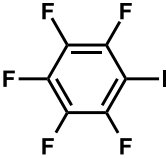
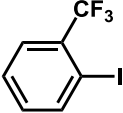
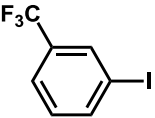
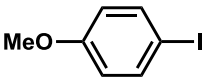
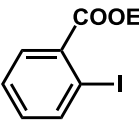
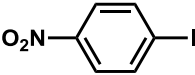
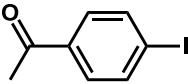
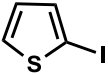
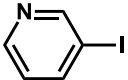
Ezzel szemben a TMS-acetilénen alapuló reakcióelegyet a VRK-nak megfelelően tudtam eluálni és így az elméleti termelés 40%-át tudtam elérni.

Így megállapítható, hogy a 3-jódpiridin kapcsolása és az azt követő feldolgozás szempontjából a butinolos módszer egyértelműen jobbnak bizonyult.

4.6. A reakciók összefoglalása

A reakciók eredményét az alábbi táblázatban (1. táblázat) foglaltam össze. A táblázatban a két módszer, a 2-metilbut-3-in-2-ol kapcsolásán keresztül végbemenő (32. ábra) és a TMS-acetilén kapcsolásából keletkező köztiterméken keresztül lejátszódó reakció (31. ábra) izolált kitermelései szerepelnek. A kihúzott helyeken a reakciót nem végeztem el.

Kapcsolt jódvegyület	Termelés (%)	
	2-metilbut-3-in-2-ol	TMS-acetilén
	28	71
	29	71
	65	68
	51	64
	82	-

	57	80
	28	-
	44	-
	56	41
	54	5
Kapcsolt jódvegyület	Termelés (%)	
	2-metilbut-3-in-2-ol	TMS-acetilén
	-	51 ill. 27
	12	14
	36	41
	33	43
	77	40

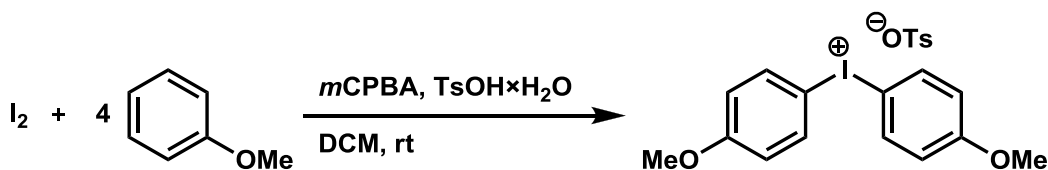
1. táblázat

4.7. A jodónium sók előállítása

Mind a szimmetrikus, mind pedig az aszimmetrikus jodónium sókat az Oloffson és csoportja által kidolgozott eljárás alapján végeztem.¹¹⁰ Eleinte előállítottam a szimmetrikus jodónium sókat több eljárás alapján is, ellenionként bromidot, tozilátot, később triflátot választottunk, később, mint kiderült, csak a triflát sókra volt szükség, így csak azok szintézisét folytattam.

4.7.1. Szimmetrikusan szubsztituált diaril-jodónium sók szintézise

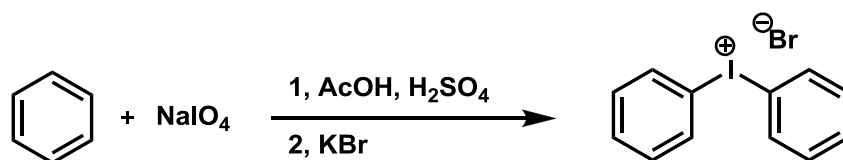
A bisz(4-metoxifenil)-jodónium-tozilát szintézise elemi jód és anizol 14 órán át végzett reakciójával történt.



52. ábra Bisz(4-metoxifenil)-jodónium-tozilát szintézise

A reakcióban VRK alapján kevés és kis mennyiségű melléktermék keletkezett, azonban ennek ellenére a kitermelés gyengének mondható (38%). Ennek oka lehet, hogy a tisztításként előírt oszlopkromatográfiás tisztítás során az anyagok meglehetősen nehezen eluálódtak, így kevesebb tiszta frakciót tudtam szedni, sok, terméket tartalmazó frakció is szennyezett volt, ezeket később nem is használtam fel, ill. nem került a tiszta főtömegbe sem.

Difenil-jodónium-bromid előállítása tipikusan az irodalmi előzményben leírt savas előállítás közé tartozik. Jódforrásként és oxidálószerként egyben nátrium-perjodátot alkalmaztam. A reakció kétlépéses one pot reakció, mivel az első lépésben megkapjuk a jodónium-hidrogén-szulfát sót, amelyből aztán egy anioncserélő lépéssel állítható elő a kívánt vegyület.¹¹¹

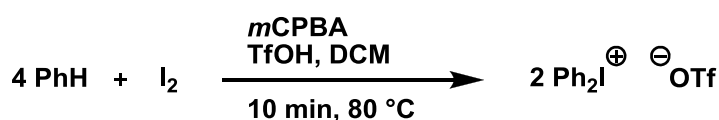


53. ábra Difenil-jodónium-bromid előállítása

Az eljárás hátránya, hogy a perjodátot 1,5h alatt, apránként kell az elegyhez adni, szemben más eljárásokkal, ahol általában csak össze kell mérni a komponenseket, ill. max. egy folyadék fázisú komponenst kell lassan (percek alatt) az elegyhez adagolni.

A feldolgozása is nehezebb, mivel vízre kell önteni, a kivált kristályokat szűrni, mosni, végül át kell kristályosítani a terméket. A sok lépés miatt a végén az anyagnak csak mintegy 60%-át tudtam kinyerni.

A difenil-jodónium-triflátot a reakciók kezdetén több ízben is előállítottam a Bielawski és mtsai által kidolgozott eljárás alapján, jóforrásként még mindig elemi jódot használva.¹¹⁰

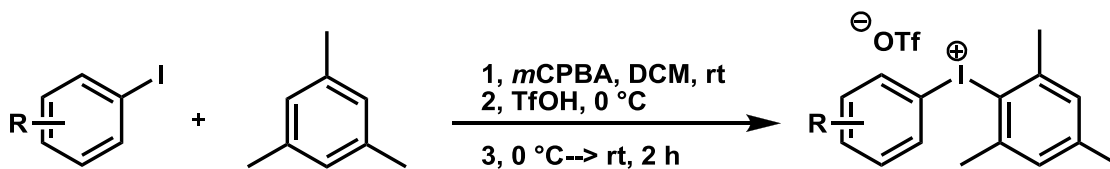


54. ábra Difenil-jodónium-triflát szintézise

A reakcióelegyet a trifluormetán-szulfonsav beadagolása előtt jeges-vizes fürdővel 0°C-ra kell hűteni, majd óvatosan, cseppenként hozzáadni a savat, majd felmelegíteni nyomástartó edényben, mivel a hőmérséklet az oldószer forrása fölé van. 10 perc után az elegyet le kell hűteni, az oldószert vákuumban eltávolítani, majd a maradékot éterben felfuszpendálni. Vákuumszűrést követően még 3-szor át kell mosni hideg éterrel, hogy a szennyezőket eltávolítsuk. A kiváló fehér kristályokat vákuumban szárítva jó, akár 80% körüli termelés is elérhető. A reakció eleinte jó termeléssel szolgáltatja a kívánt terméket, később azonban kiderült, hogy meglehetősen érzékeny a reagensek tisztaságára, ill. nem méretnövelhető. Az alkalmazott szulfonsav állás közben, még hűtőben, sötétített üvegben tartva is bomlik, ami miatt a termelés, ill. a termék tisztasága is jelentősen romlott, ezenkívül a klórperbenzoesav is hajlamos mind a vízfelvételre, mind a bomlásra.

4.7.2. Nem szimmetrikusan szubsztituált diaril-jodónium sók szintézise

A szimmetrikus diaril jodónium sók előállításán túl, felmerült az igény, hogy szubsztituált vagy heteroaromás gyűrűt tartalmazó jodónium sókat is előállítsunk. Az ilyen bonyolultabb szimmetrikus sók előállítása legtöbbször nehézkes vagy nem lehetséges, ezért biztosabb aszimmetrikus sók szintézise és alkalmazása mellett döntöttünk. Ezek egyik felén mezitilcsoport szerepel, míg a másik része a kapcsolni kívánt aromás gyűrű.

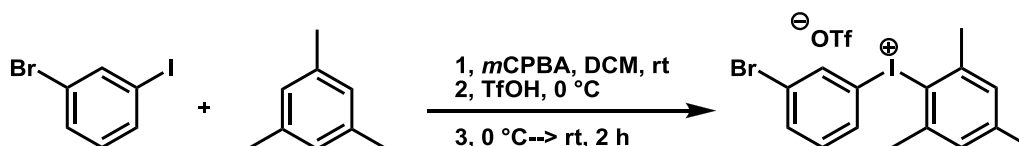


55. ábra Aszimmetrikus jodónium sók előállításának általános egyenlete

Ennek az előállításnak az előnye, hogy nem igényel extrém hőmérsékletet (sem pozitív, sem negatív irányba), jól alkalmazható szinte bármilyen R szubsztituens esetén, jól általánosítható.

Más aszimmetrikus sókkal szemben előny még, hogy a mezitilcsoport szterikusan zsúfolt, ami miatt az nem fog részt venni az arilezési reakcióban, csak melléktermékként nyerhetjük vissza mezitil-jodid formájában.

Eleinte a cél valamilyen szubsztituált fenilszármazék alkalmazása volt. Az ilyen típusú anyagok előállítására már leírt módszert először az 1,3-brómjódbenzol és mezitilén reakciójában alkalmaztam.

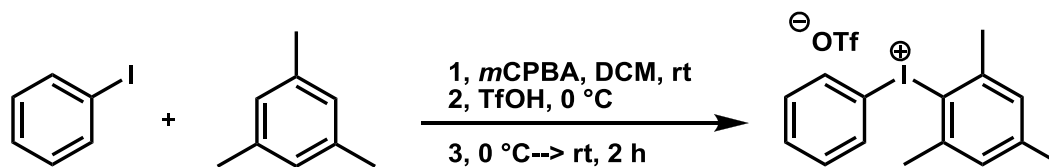


56. ábra (m-Brómfenil)-meztitil-jodónium-triflát előállítása

A már bemutatott eljárás alapján készült. A reakció közepes (48%) kitermeléssel szolgáltatta a várt terméket.

Az o-izopropil-mezitil-jodónium-triflát szintézise szintén az 50. ábra bemutatott séma alapján történt, azonban ebben az esetben rendkívül tisztán és jó, 80%-os termeléssel kaptam meg az anyagot.

Miután a helyettesített származékokra már láthatóan hatékony volt az eljárás, megkíséreltük a fenil-mezitil-jodónium-triflát előállítását jódbenzolból és mezitilénből kiindulva.



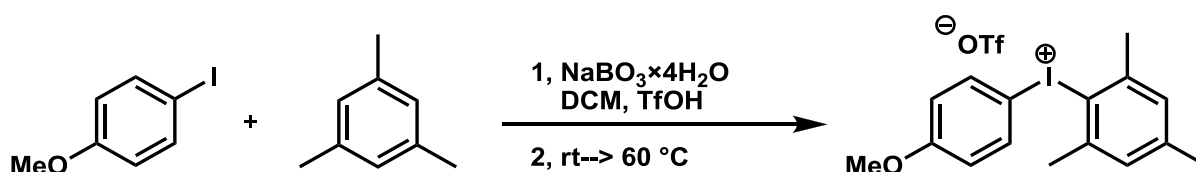
57. ábra Fenil-mezitil-jodónium-triflát előállítása

Ebben az esetben tisztán kaptuk meg a terméket, azonban csak 47%-os termeléssel. Később megismételve a kísérletet frissen szállított és bontott anyagokkal magasabb, 70% feletti konverziót is elértek a csoportban.

A sőt későbbi szintézisekben kipróbáltuk és láthatóan nem okozott sem javulást sem pedig romlást a vizsgált gyűrűzárási reakciók konverziójában (azonos körülmények között), így végül a fenil-gyűrű ill. a szubsztituált gyűrű bevitelére alkalmas sók közül is az aszimmetrikusak szintézise és használata mellett döntöttünk.

4.7.3. Egyéb oxidálószer használata

Mivel az *m*CPBA viszonylag drága és könnyen bomlik, vizesedése miatt pedig gyakran hosszan vákuum alatt kell szárítani, ezért megpróbálkoztam a NaBO₃ alkalmazásával is. Jódvegyületként a *p*-jodanizolt választottuk, mivel tapasztalatok alapján az elektronküldő szubsztituenst tartalmazó aril-jodidok magasabb konverzióval szolgáltatták a várt sőt.

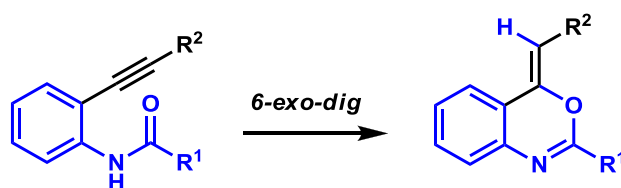


58. ábra A perborát oxidálószerként való használata

A reakcióelegyben nem volt kimutatható termék, így oxidálószerként továbbra is *m*CPBA-at használtunk.

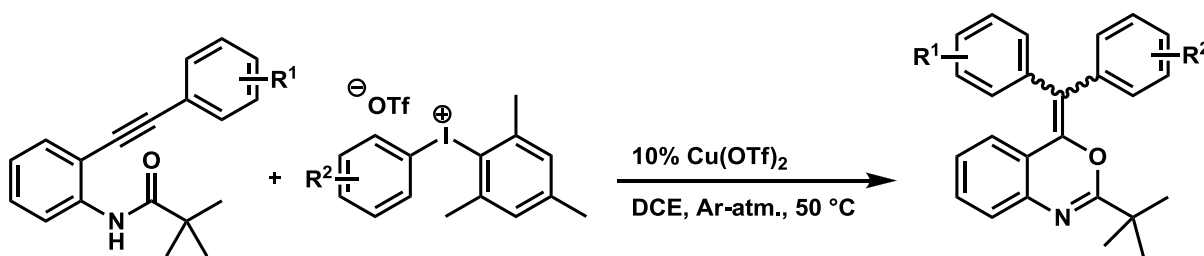
4.8. A gyűrűzárási reakciók kivitelezése

Az irodalmi előzményekben látható, hogy az általam előállított acetilénszármazékokkal különböző katalizátorok alkalmazásával rendkívül sok, egymástól az alkalmazott módszerben és a szolgáltatott termékben is eltérő reakciók valósíthatók meg. Az általam alkalmazott kiindulási molekulán lévő szubsztituensek alapján egy 6-exo-dig gyűrűzárást feltételezünk.



59. ábra

A gyűrűzárási reakciók során az előzetesen már optimált meta-szeletív arilezések körülményeit alkalmaztuk,⁹⁵ azaz 10%-nyi réz(II)-triflát jelenlétében argon védőgázban lezárt edényzetben 1,2-diklóretánban 50°C-on 12-48h alatt értünk el megfelelő konverziót.

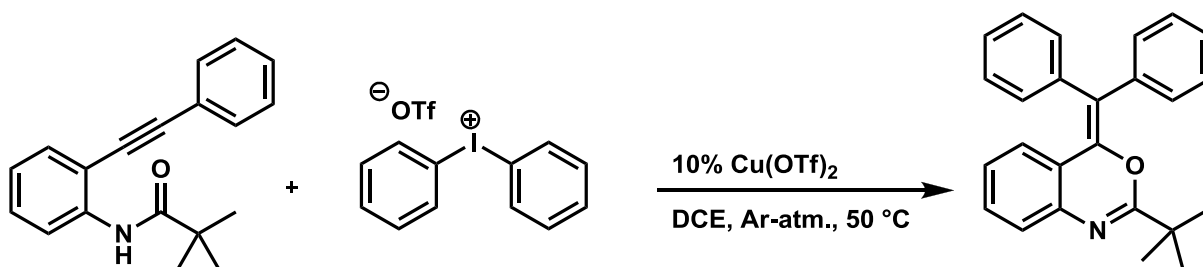


60. ábra Általunk alkalmazott benzoxazinok előállításának általános egyenlete

A feldolgozásuk először szilikagélen történő oszlopkromatográfiás tisztítás volt, azonban észrevettük, hogy ilyenkor a terméktől elválaszthatatlan szennyező is kis, néha nagyobb mennyiségben jelen volt, ill. a termelés is elmaradt a VRK és a GC-MS konverziók alapján várttól. Miután kizártuk, hogy a szennyező közvetlenül a kiindulási anyagokból származik, elkezdtük vizsgálni, hogy vajon a szilika enyhén savas végcsoportjai miatt bomlik-e a termék a tisztítás során, és úgy találtuk, hogy amiatt következik be. Ennek kiküszöbölésére

először a végcsoportok TEA-nal történő maszkírozását próbáltuk meg, azonban ekkor az elválasztás hatékonysága nem volt megfelelő és mellette még mindig volt bomlástermék. Ezután az állófázist lecseréltük semleges alumínára, aminek következtében már képesek voltunk előállítani a célvegyületet.

Az első általam előállított vegyület a 4-(difenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin volt. Amikor az *o*-szubsztituált pivalanilidek meta-szeletív arilezéseit vizsgáltuk, felmerült az ötlet, hogy az *orto*-szubsztituens ariletinilcsoport is lehetne. A reakciót elvégezve, majd a terméket kromatográfiásan kinyerve, NMR-rel vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a kapott spektrum nem egyezik meg a várttal.



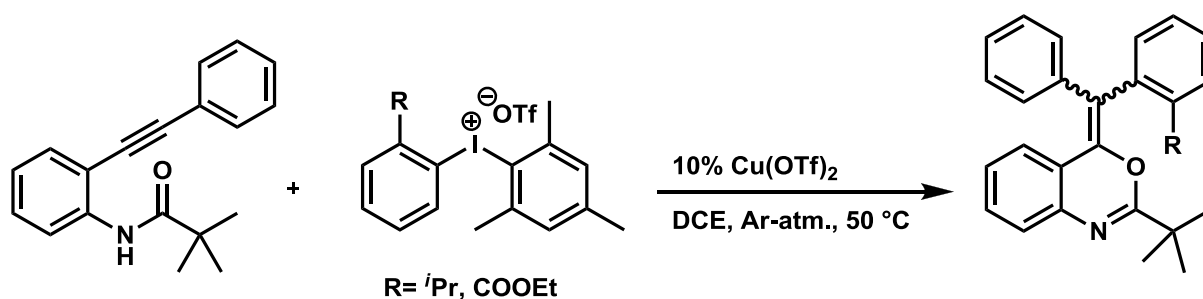
61. ábra 4-(Difenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin szintézise

A reakciót több ízben is elvégeztem, részben méretnövelés, részben további vizsgálatok céljából, hogy a pontos szerkezetet meghatározhassuk. A tisztítás ezekben az esetekben még normálfázisú szilikagélen történő oszlopkromatográfia volt, csak a későbbi anyagoknál tértünk át alumina használatára.

Az első, 0,1 mmol-ban végzett reakcióból még 73%-os kitermeléssel sikerült kinyerni a terméket. Később növeltük a méretet, először 0,35 mmol-ra, majd 0,7 mmol-ból, végül 1 mmol-ból indultunk ki. Ezen kísérletek alapján egyértelműen elmondható, hogy ennek a vegyületnek az esetében a termelés egyértelműen csökkent. A 0,35 mmol-os reakció esetén 15-30% között volt már csak a kitermelés, 0,7 mmol esetén 10%-ban sikerült kinyerni a terméket, míg 1 mmol esetén már volt olyan eset, hogy termék gyakorlatilag VRK-val nem volt kimutatható az elegyből. Ennek több oka is lehet: A jodónium sók, ahogy azt a velük foglalkozó fejezetben leírtam, rendkívül érzékenyek az alkalmazott reagensek tisztaságára, azaz néha volt egy kismértékű szennyezésük, ami, mint kiderült, zavarhatja a reakciót. Később ezt, ha szükséges volt, egy átkristályosítási lépéssel küszöböltük ki, nem sokkal a reakció előtt.

A tiszta terméket NMR-rel vizsgálva elmondhatjuk, hogy egyértelműen nem az általunk várt *meta*-szelektív arilezés ment végbe, hanem (a Servier Kutatóintézet analitikai osztályának véleménye szerint) biztosan gyűrűzárási reakcióval egybekötött arilezés. A spektrumok alapján kizárható, hogy indol-származékot kaptunk, így irodalmi előzmények alapján feltételezzük, hogy benzoxazol származékot sikerült egy új, eddig erre az anyagra nem alkalmazott reakcióúton, azonban a benzazetidin származék (4-*exo-dig* gyűrűzáras) sem kizárható. A pontos szerkezet meghatározása még további vizsgálatok tárgyát képezi.

A reakciók kezdetén megpróbálkoztam főként 2-(feniletinil)-pivalanilidek és aril-mezitil-jodónium-triflátok rézkatalizált gyűrűzárási reakciójával.

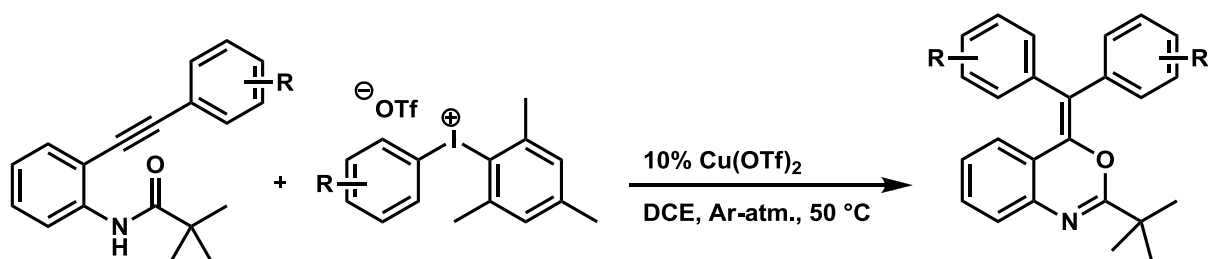


62. ábra *o*-Szubsztituált jodónium sók használata a benzoxazin szintézisben

Észtercsoport esetén történt reakció (konverzió kb. 30%), azonban az izopropilcsoport esetén egyáltalán nem történt semmiféle változás. Ebből arra következtethetünk, hogy a nagyméretű *o*-helyzetű szubsztituensek a jodóniumsó variábilis részén inhibeálják a reakciót. *Meta*-helyzetű szubsztituens, például bróm esetén nem léptek fel ilyen jellegű problémák.

Mivel a szerkezetről NMR-rel nem lehet közvetlenül egyértelműen eldönteni, hogy valóban az általunk jósolt molekula keletkezik-e, ezért szükségessé vált, hogy olyan anyagokat is szintetizáljunk, amelyek alkalmasak lehetnek röntgendiffrakciós vizsgálatokhoz szükséges egykristály növesztésre. Mivel a reakció ugyan mutat némi sztereoselektivitást (általában 9:1 arányban keletkezik a *E* ill. a *Z* izomer), de az izomerek nem választhatók el, ezért a funkciós csoportnak mind a két, egyoldalon lévő gyűrűn ugyanott kell elhelyezkednie, máskülönben általában olajos anyagot kapunk.

Ezért egy *orto*-helyzetű fluorokat és egy *meta*-helyzetű brómokat tartalmazó molekulákat próbáltam meg létrehozni.



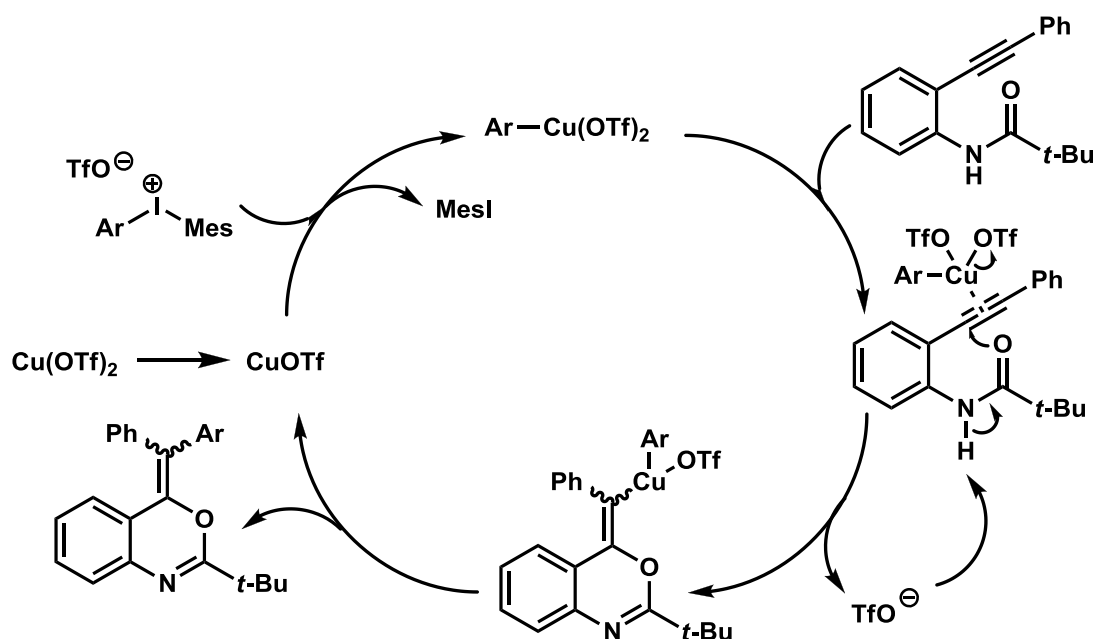
R= *o*-F, *m*-Br

63. ábra Sztereoisomereket nem szolgáló benzoxazin szintézisek

A fluortartamú vegyület szintézise sikertelen volt, nem volt detektálható terméke az elegyben. Ennek oka az lehet, hogy bár a fluor mérete nem nagy, azonban, mivel mindkét gyűrűn jelen van és erősen elektronszívó tulajdonsággal rendelkezik, nem tud a reakció megvalósulni. Későbbi, a csoportban dolgozó doktoráns hallgató által végzett kísérletek alapján elmondható, hogy az *o*-szubsztituált kiindulási anyagok szisztematikusan nem reagálnak.

A brómtartalmú származék esetében gyenge, 20%-os kitermeléssel sikerült kinyernem a terméket. Ennek az oka valószínűleg nem a reakciómechanizmusban, hanem inkább a feldolgozásban keresendő, a szilikagélén történő elválasztás során rengeteg anyag elveszett.

A reakció feltételezett mechanizmusa a 64. ábrán látható.



64. ábra A gyűrűzárási reakció feltételezett mechanizmusa

A reakció feltételezett mechanizmusa szerint a nyitó lépésben a réz(II) átalakul réz(I) vegyületté, amelyre a jodónium só kapcsolni kívánt aril csoportja kötődik, miközben a réz(I) oxidálódik réz(III)-má. Ez képes az általunk vizsgált vegyület hármaskötéséhez koordinálódni, amelyen aztán egy, az amid hidrogénjének lehasításával bekövetkező átrendeződés miatt kialakul a benzoxazin gyűrű. Ezen a molekulán a beépítendő arilcsoport a réz(III)-on keresztül kötődik, majd a réz(I)-triflát kilépésével megtörténik az arilcsoport oxidatív addíciója, és a katalitikus ciklus újraindul.

A szerkezet egyértelmű meghatározása akár NMR, akár röntgendiffrakciós vizsgálatokkal még folyamatban van, ill. szeretnénk vizsgálni a reakció szubsztituensektől való függését, mind a kiindulási anyag valamelyik, akár mindkét aromás gyűrűjén, mind a reagensként alkalmazott jodónium só kapcsolni kívánt variábilis aril-csoportján.

5. Kísérleti rész

A kapcsolási reakciókat minden esetben argon-atmoszféra alatt végeztem. A szilárd komponenseket bemértem, majd háromszoros vákuumot követő argon beeresztéssel inertizáltam, majd az oldószer beadagolását követően az oldaton fél percen keresztül kevertetés mellett át is buborékolattam.

A reakció követésére DC Alufolien Kieselgel F₂₅₄ (Merck) vékonyréteg kromatográfiás lapokat használtam. Minden anyagom ill. szennyező UV-lámpa alatt látható volt, így előhívóra nem volt szükség.

A feldolgozást szintén szilikagélen végeztem.

A vegyületek tisztaságát és szerkezetét GC-MS-sel, ¹H-NMR-rel és ¹³C-NMR-rel mértem.

A vegyületeket jórészt két módszerrel állítottam elő. Az egyes előállítások szinte minden esetben azonosak voltak (a kivételeket külön jelzem), és a feldolgozásuk is hasonló.

A) Trimetilszilil-acetilén kapcsolásán keresztül történő előállítás

Bemértem gömblombikba 1 ekv. 2-jód-pivalainlidet, a PdCl₂(PPh₃)₂-komplexet és a réz(I)-jodidot, majd inertizáltam a rendszert. Hozzáadtam a DIPA-t (20 ml), majd az ezt követő inertizálás után szobahőmérsékleten hozzácepegtettem 1,1 ekv. trimetilszilil-acetilént. A reakció első lépésének lejátszódása után hozzáadtam a kapcsolni kívánt jódvegyületet. Ha a jódvegyület szilárd volt az elegyet fél percen keresztül áramló argonnal újból inertizáltam, és csak azután adtam hozzá az 1,5 ekv. hexafluorkovavasav 34%-os vizes oldatát és szobahőmérsékleten reagáltattam. A reakció lejátszódása után az elegyet Büchner-tölcséren szűrtem, a fennragadó szilikátokat 40 ml éterrel mostam. A szűrletet 50 ml desztillált vízzel kiráztam, majd a vizes fázist még 3×30 ml DEE-rel extraháltam. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam, és cellitre rotáltam. Ezt követően oszlopkromatográfiásan tisztítottam, hexán-etil-acetát elegyet használva eluensként.

B) 2-Metilbut-3-in-2-ol kapcsolásán keresztül történő előállítás

Bemértem gömblombikba 1 ekv. 2-jód-pivalanilidet, a PdCl₂(PPh₃)₂-komplexet és a réz(I)-jodidot, majd inertizáltam a rendszert. Hozzáadtam a DIPA-t (20 ml), majd az ezt követő inertizálás után szobahőmérsékleten hozzácepegtettem 1,1 ekv. 2-metilbut-3-in-2-olt. A reakció első lépésének lejátszódása után hozzáadtam a kapcsolni kívánt jódvegyületet és a

dörzsmozsárban őrölt 5 ekv. KOH-ot. A rendszert fél percen keresztül áramló argonnal újra inertizáltam. Az elegyet 110°C-os olajfürdőben forralva továbbreagáltattam. A reakció lejátszódása és az elegy ezt követő lehűtése után Büchner-tölcséren szűrtem, a fennragadó kivált szilárd sókat és palládiumos szennyezőket 40 ml éterrel mostam. A szűrletet 50 ml desztillált vízzel kiráztam, majd a vizes fázist még 3×30 ml DEE-rel extraháltam. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam, és cellitre rotáltam. Ezt követően oszlopkromatográfiásan tisztítottam, hexán-etil-acetát elegyet használva eluensként.

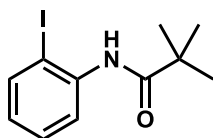
A szimmetrikus jodónium sók előállítása anyagonként eltérő. Ezzel szemben az aszimmetrikus sók szintézise kivétel nélkül a Bielawski-féle cikkben szereplő eljárás alapján készült.¹¹⁰

C) Aril-mezitil-jodónium-triflát előállítása

Bemértem gömblombikba 1 ekv. aril-jodidot és 1,1 ekv. mezitilént, feloldottam DCM-ben (25ml), majd az elegybe szórtam 1,1 ekv. *m*CPBA-at (70%-os aktív hatóanyagtartalommal számítva). 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettem, majd jegyes-vizes fürdőben 0°C-ra hűtöttem, és fecskendő segítségével hozzácepegettem 1,2 ekv. trifluormetán-szulfonsavat, végül hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet rotációs vákuumbepárlón szárazra pároltam, majd 30 ml hideg DEE-ben szuszpendáltam és a szuszpenziót üvegszűrőn szűrtem. A szűrőn maradt szilárd anyagot 3×20ml hűtött DEE-rel mostam.

A benzoxazinokat szolgáltató reakciók lefolyását VRK-val követtem (figyeltem a kiindulási anyag fogyását).

D) Egy 4 ml csavaros kupakos üvegcsébe bemértem 1 ekv. 2-(aril-etinil)-pivalanilidet, 1,2 ekv. jodónium sót, 10 mol%-nyi réz(II)-triflátot és az oldószerként alkalmazott kalcium-hidridről desztillált 1,2-DCE-t. Az edényzetet argon atmoszféra alá helyeztem és 50°C-on kevertettem. Ha a reakció végbement az elegyet cellitre pároltam, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam.



2-Jód-pivalanilid

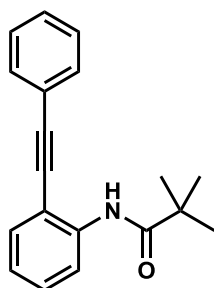
100 ml-es gömblombikba bemértem a 2-jódanilint (4,47 mmol, 0,99 g), majd feloldottam 30 ml dietil-éterben. Hozzácepegettem a bázisként használt TEA-t (4,99 mmol, 0,505 g, 0,7 ml), az így kapott oldatot jeges-vizes fürdőn 0°C-ra hűtöttem. A hűtés után hozzáadtam a 2,2-dimetilpropionil-klorid (pivaloil-klorid; 4,90 mmol, 610 μ l) 15 ml DEE-rel készített elegyét. Továbbkevertetve engedtem szobahőmérsékletre melegedni, majd további 12 h-n keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. A keletkezett Et₃N $\times$ HCl sót redős szűrőn leszűrtem, a keletkezett sötétnarancssárga kristályokat oszlopkromatográfiásan tisztítottam, szilikagélen Hex:EtOAc 9:1 eleggyel. Az irodalmi eredményekkel ellentétben a termék szennyezett volt, ezért 95%-os vizes etanolból átkristályosítottam.

Kitermelés: 0,980 g (72%)

Fehér kristályos anyag.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.29 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J_1=7.63$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.66, 138.60, 138.23, 129.17, 125.60, 124.80, 121.65, 40.08, 27.64



2-(Fenil-etinil)-pivalanilid

- 2-(fenil-etinil)-pivalanilid előállítása (reprodukció)¹⁰⁸

35 ml DIPA-ban feloldottam a 2-jód-pivalanilidet (10 mmol, 3,032 g), hozzáadtam a PdCl₂(PPh₃)₂-komplexet (0,2 mmol, 0,140 g) ill. a CuI-ot (0,2 mmol, 0,038 g). Az elegyet argon atmoszféra alá helyeztem, majd szeptumon keresztül hozzáadtam a fenilacetilént (15 mmol, 1,532g, 1,65 ml). 24 h-n keresztül 50 °C-os olajfürdőben kevertettem. A reakció vége után az elegyhez 70 ml étert adtam, majd vízzel próbáltam extrahálni, azonban zöld színű viszonylag stabil emulzió képződött, így bepároltam rotációs vákuumbepárlón, majd 2 $\times$ 40 ml DKM-nal ráztam át és az egyesített szerves fázist 3 $\times$ 50 ml desztillált vízzel mostam, végül

Na₂SO₄-on szárítottam. Az elegy komponenseit oszlopkromatográfiásan választottam szét (Hex:EtOAc 50:1).

Kitermelés: 1,964 g (71%)

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a PdCl₂(PPh₃)₂-komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 45 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam a jódbenzolt (5,5 mmol, 616 µl), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakció 3,5 óra alatt ment végbe.

Hex:EtOAc 100:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,985 g (71%)

- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a PdCl₂(PPh₃)₂-komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 1 óra alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a jódbenzolt (5,5 mmol, 616 µl) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g).

A reakció a megfelelő körülmények között 45 perc alatt ment végbe.

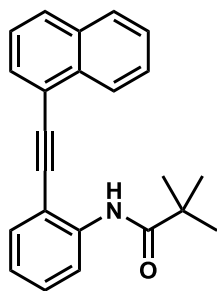
Hex:EtOAc 100:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,388 g (28%)

A GC-MS vizsgálatok alapján mindhárom esetben ugyanaz az anyag keletkezett.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.35 (d, J=8.25 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 4H), 6.92 (dt, J₁=7.5 Hz, J₂=1.25 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.52, 139.12, 131.50, 131.31, 129.74, 128.84, 128.57, 123.11, 122.27, 119.04, 111.93, 96.39, 84.40, 40.09, 27.61



2-(1-Naftil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -kompleket (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam az 1-jódnaftalint (5,5 mmol, 803 μl), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakció 45 perc alatt ment végbe.

Hex:EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,362 g (22%)

- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -kompleket (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 1 óra alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam az 1-jódnaftalint (5,5 mmol, 803 μl) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g).

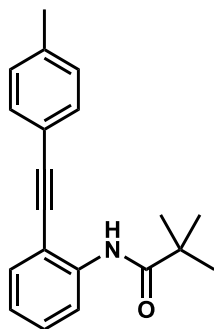
A reakció a megfelelő körülmények között 30 perc alatt ment végbe.

Hex:EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,907 g (55%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.59 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.43 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=7.75$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J_1=7.25$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 7.52 (m, 5H), 7.13 (dt, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.62, 139.18, 133.19, 132.93, 131.73, 130.31, 129.88, 129.43, 128.43, 127.02, 126.64, 125.85, 125.21, 123.21, 119.86, 119.23, 112.10, 94.43, 89.12, 40.07, 27.60



2-(*p*-Tolil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -kompleket (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam a 4-jódtoluolt (5,5 mmol, 1,119 g), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem, a végén az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,947 g (65%)

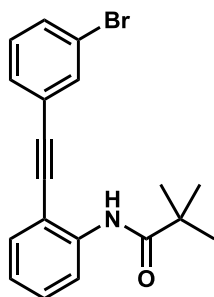
- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplext (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a 4-jódtoluolt (5,5 mmol, 1,119 g) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem, végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,991 g (68%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39 (dd, $J_1=7.50$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.24 (dt, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.95 (dt, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.98, 139.58, 139.53, 131.85, 131.69, 130.00, 129.80, 123.55, 119.65, 119.44, 112.62, 97.09, 84.21, 40.55, 28.08, 21.94



2-(*m*-Brómfenil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplext (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam az 1-bróm-3-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,447 g, 652 μl), majd a hexafluorkovasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem, a végén az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 75:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 1,134 g (64%)

- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplext (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam az 1-bróm-3-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,447 g, 652 μl) és a KOH-ot (25 mmol,

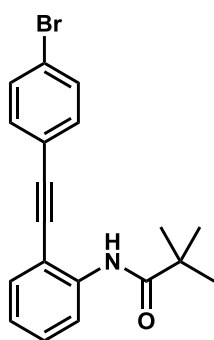
1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. 4,5 óra alatt ment végbe. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 75:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,837 g (51%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.39 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 6.97 (dt, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.47, 139.16, 132.68, 131.91, 131.53, 130.04, 128.22, 123.21, 121.22, 119.19, 111.62, 95.223, 85.61, 40.11, 27.62



2-(p-Brómfenil-etinil)-pivalanilid

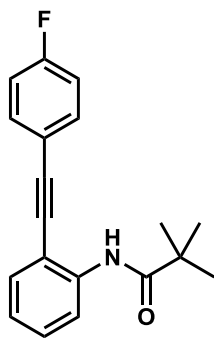
- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam az 1-bróm-3-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,556 g) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 75:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 1,461 g (82%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.39 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 6.97 (dt, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.47, 139.16, 132.68, 131.91, 131.53, 130.04, 128.22, 123.21, 121.22, 119.19, 111.62, 95.223, 85.61, 40.11, 27.62



2-(p-Fluorfenil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam a 4-fluor-jódbenzolt (5,5 mmol, 634 μl), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem, a végén az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 50:1 $\rightarrow$ 25:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 1,188 g (80%)

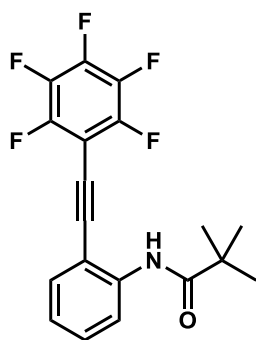
- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a 4-fluor-jódbenzolt (5,5 mmol, 634 μl) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. 2 óra alatt ment végbe. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 50:1 $\rightarrow$ 25:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,848 g (57%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.22 (dt, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 6.94 (m, 3H), 1.22 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.46, 139.09, 133.31, 133.18, 131.46, 129.81, 123.15, 119.09, 116.12, 115.76, 111.76, 95.23, 84.15, 40.07, 27.59



2-(Pentafluorfenil-etinil)-pivalanilid

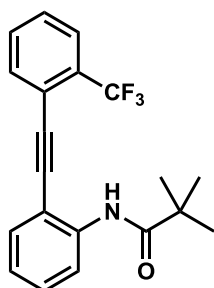
- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a 4-fluor-jódbenzolt (5,5 mmol, 734 μl) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. 4,5 óra alatt ment végbe. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 50:1 eleggyel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,514 g (28%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.36 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J_1=7.88$ Hz, $J_2=1.75$ Hz, 1H), 6.94 (dt, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.62, 139.86, 131.88, 130.17, 122.98, 119.03, 110.61, 84.26, 79.39, 40.11, 27.51



2-(o-Trifluormetil-fenil-etinil)-pivalanilid

- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam az o-trifluormetil-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,496 g) és a KOH-ot (25 mmol,

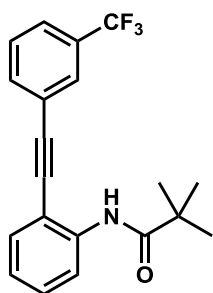
1,403g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,760 g (44%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.39 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (td, $J_1=8.75$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.58 (td, $J_1=9$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), (dt, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.42, 147.27, 139.37, 131.96, 131.90, 130.80, 129.04, 123.85, 123.36, 119.45, 110.86, 94.21, 89.60, 40.12, 27.58



2-(*m*-Trifluormetil-fenil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam a *m*-trifluormetil-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,496 g), majd a hexafluorkovasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem, a végén az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,708 g (56%)

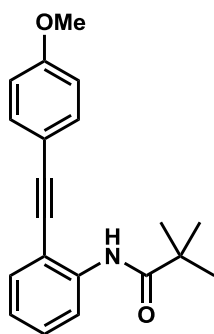
- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a *m*-trifluormetil-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,496 g) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1→50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,967 g (56%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.48 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, $J=13.5\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=13.25\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (dt, $J_1=8\text{ Hz}$, $J_2=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (dt, $J_1=7.5\text{ Hz}$, $J_2=1\text{ Hz}$, 1H), 1.37 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.53, 139.34, 137.77, 134.27, 131.71, 131.57, 130.32, 129.22, 128.16, 128.10, 125.41, 125.35, 123.29, 121.38, 119.32, 111.32, 86.09, 40.16, 27.60



2-(p-Metoxifenil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -kompleket (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam a 4-jódanizolt (5,5 mmol, 1,287 g), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem. 1 óra alatt ment végbe. A végén az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,090 g (5%)

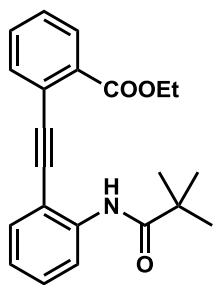
- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -kompleket (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a 4-jódanizolt (5,5 mmol, 1,287 g) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,823 g (54%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39 (t, $J=2.5\text{ Hz}$, 4H), 7.24 (dt, $J_1=15\text{ Hz}$, $J_2=1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J_1=7.5\text{ Hz}$, $J_2=1.5\text{ Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.96, 160.65, 134.42, 133.29, 131.75, 129.84, 123.54, 119.40, 114.69, 114.54, 112.77, 96.96, 73.38, 55.71, 40.54, 28.08



2-(o-Etoxikarbonilfenil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam az etil-(o-jódbenzoát)-ot (5,5 mmol, 1,518 g), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem, a végén az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 25:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

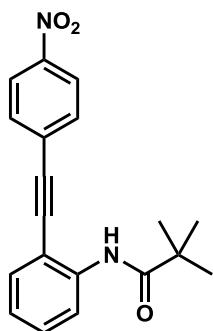
Kitermelés: 0,472 g (27%)

- Bemértem gömblombikba a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) és a réz(I)-jodidot (0,15 mmol, 0,029 g), majd inertizáltam a rendszert. Hozzáadtam a DIPA-t (20 ml), majd az ezt követő inertizálás után szobahőmérsékleten hozzátsepegtettem a trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). A reakció első lépésének lejátszódása után hozzáadtam a kapcsolni kívánt jódvegyületet. Ha a jódvegyület szilárd volt az elegyet fél percen keresztül áramló argonnal újból inertizáltam, és csak azután adtam hozzá a $\text{TBAF} \times 3\text{H}_2\text{O}$ -ot és szobahőmérsékleten reagáltattam. A reakció lejátszódása után az elegyet redős szűrőpapíron szűrtem, a fennragadó szilárd melléktermékeket 40 ml éterrel mostam. A szűrletet 50 ml desztillált vízzel kiráztam, majd a vizes fázist még 3×30 ml DEE-rel extraháltam. Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottam, és cellitre rotáltam. Ezt követően oszlopkromatográfiásan tisztítottam, Hex:EtOAc 50:1 $\rightarrow$ 25:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,887 g (51%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.48 (d, $J=8.5$ Hz), 8.05 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.04 (dt, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J_1=7.25$ Hz, $J_2=7.00$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J=7.25$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.17, 165.37, 164.21, 139.63, 133.80, 131.88, 131.28, 130.52, 129.72, 128.24, 123.34, 122.97, 119.76, 112.21, 94.71, 89.76, 61.13, 40.01, 27.42, 14.20



2-(p-Nitrofenil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -kompleket (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam a *p*-nitro-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,370 g), majd a hexafluorkovasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem. A végén az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1→25:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,228 g (14%)

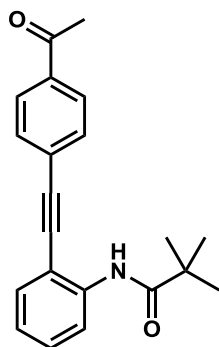
- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -kompleket (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a *p*-nitro-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,370 g) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 100:1→25:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,277 g (17%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J_1=4.75$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (td, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.94 (dt, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 1.23 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.88, 152.21, 149.52, 139.67, 138.60, 132.14, 130.75, 123.69, 119.98, 119.77, 111.69, 93.20, 88.27, 40.54, 28.03



2-(p-Acetilfenil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam a p-jódacetofenont (5,5 mmol, 1,353 g), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem, 2 óra alatt ment végbe. A végén az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 25:1 $\rightarrow$ 10:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,658 g (41%)

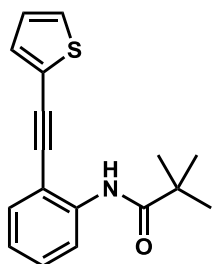
- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a p-nitro-jódbenzolt (5,5 mmol, 1,370 g) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem, 2,5 óra alatt ment végbe. Végül az elegyet extraháltam.

Hex:EtOAc 150:1 $\rightarrow$ 10:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,581 g (36%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (dd, $J_1=6.75$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J_1=6.75$ Hz, $J_2=1.75$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J_1=8$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.25$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.92, 176.42, 139.25, 136.62, 131.67, 131.36, 130.27, 128.42, 126.96, 123.22, 119.24, 111.36, 95.42, 87.59, 40.08, 27.57, 26.52



2-(2-Tiofenil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtam a 2-jódtiofént (5,5 mmol, 607 μl), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem. 2,5 óra alatt ment végbe. A végén az elegyet extraháltam. Hex:EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

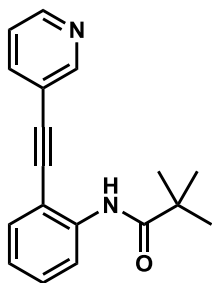
Kitermelés: 0,606 g (43%)

- A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a 2-jódtiofént (5,5 mmol, 607 μl) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. Végül az elegyet extraháltam. Hex:EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 50:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,570 g (33%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.33 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.34 (dd, $J_1=7.75$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 1.23 (s, 9H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.49, 139.05, 132.15, 131.17, 129.88, 127.92, 127.31, 123.14, 122.04, 119.10, 111.66, 89.57, 88.03, 40.07, 27.59



2-(3-Piridinil-etinil)-pivalanilid

- Az A) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd az trimetilszilil-acetilént (5,5 mmol, 0,77 ml). 30 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután

hozzáadtam a 2-jódtiofént (5,5 mmol, 607 μ l), majd a hexafluorkovavasavat (7,5 mmol, 2,43 ml). A reakciót VRK-val követtem. 2,5 óra alatt ment végbe. A végén az elegyet extraháltam. Hex:EtOAc 50:1 $\rightarrow$ 5:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

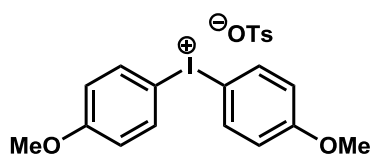
Kitermelés: 0,559 g (40%)

• A B) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,516 g), a PdCl₂(PPh₃)₂-komplexet (0,15 mmol, 0,105 g) ill. a CuI-ot (0,15 mmol, 0,029 g), majd a 2-metilbut-3-in-2-olt (5,5 mmol, 0,54 ml). A reakció 30 perc alatt játszódott le. Ezután hozzáadtam a 2-jódtiofént (5,5 mmol, 607 μ l) és a KOH-ot (25 mmol, 1,403 g). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. Végül az elegyet extraháltam. Hex:EtOAc 25:1 $\rightarrow$ 5:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 1,066 g (77%)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.34 (d, J=8.25 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.23 (dt, J₁=7.75 Hz, J₂=1.25 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8 Hz, 1H), 6.93 (dt, J₁=7.75 Hz, J₂=1 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.50, 139.23, 134.05, 131.97, 131.64, 130.15, 130.01, 129.80, 124.27, 123.22, 122.40, 119.21, 111.42, 46.49, 40.12, 27.61



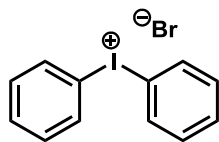
Bisz(4-metoxifenil)-jodónium-toszilát

Egy gömblombikba bemértem a jódot (0,933 mmol, 0,237 g), az mCPBA-t (2,03 mmol, 5000 mg) és a *p*-toluolszulfonsavat (TsOH $\times$ H₂O, 3,15 mmol, 0,600 g), feloldottam 20 ml DCM-ban. Automata pipettával hozzáadtam az anizolt (3,20 mmol, 350 μ l). Ezután 14 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Az elegyet végül cellitre pároltam.

DCM:DEE:MeOH 100:50:2 $\rightarrow$ DCM:MeOH 20:1 $\rightarrow$ 20:5 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 0,571 g (38%)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 (d, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.02 (d, 3H), 3.76 (s, 4H), 3.39 (4H), 2.49 (s, 1H), 2.27 (s, 3H)

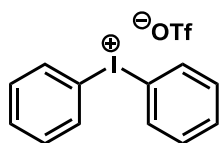


Difenil-jodónium-bromid

Egy lombikba bemértem 15 cm³ tömény kénsavat (0,275 mol) és 15 cm³ jégecetet (0,263 mol), fecskendővel hozzámértem a benzolt (0,025 mol, 2,3 ml), majd az elegyet 55°C-on 1,5 órán át adagoltam hozzá a Na-perjodátot (0,01 mol, 2,14 g). A beadagolás után további 1,5 órán keresztül hagytam ugyanazon a hőmérsékleten keveredni, majd szobahőmérsékletre hűtöttem. 300 g-nyi jégre öntöttem, megvártam, míg a jég felolvad. Hidegen 4×50 ml DEE-rel extraháltam, majd a vizes fázishoz KBr (0,017 mol, 2,0 g) 10 ml vízzel készül oldatát adtam. A kivált kristályokat leszűrtem, majd vízzel semlegesre mostam. Szárazra szívattam és sötét helyen, levegőn szárítottam.

Kitermelés: 2,186 g (60%)

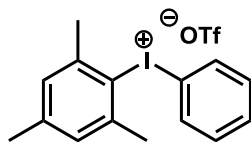
¹H NMR (250 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8.17 (d, *J*=8Hz, 4H), 7.58 (t, *J*₁=*J*₂=7.25 Hz, 2H), 7.45 (t, *J*₁=*J*₂=7.25 Hz, 4H)



Difenil-jodónium-triflát

Bemértem a jódot (1,2 mmol, 300 mg) és az *m*CPBA-at (4,45 mmol, 768 mg), majd hozzáöntöttem 10 ml DCM-t. Az elegyet kevertetés mellett jeges-vizes fürdőben 0°C-ra hűtöttem, hozzáadtam a benzolt (4,92 mmol, 440 μl), majd megint hagytam, hogy stabilan 0°C-os legyen az elegy. Amikor ez megtörtént, cseppenként hozzáadtam a TfOH-at, majd 80°C-ra fűtöttem, és 10 percig kevertettem, végül hagytam szobahőmérsékletre hűli. Az elegyet rotációs vákuumbepárlón szárazra pároltam, majd 10 ml hideg DEE-rel felszuszpendáltam, és üvegszűrőn szűrtem, 3×10 ml hideg DEE-rel mostam, végült a fehér kristályokat vákuumban szárítottam.

Kitermelés: 0,736 g (71%)

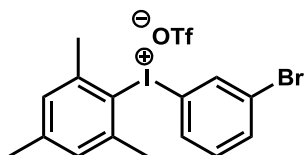


Fenil-mezitil-jodónium-triflát

A C) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a az *m*CPBA-at (5,5 mmol, 1,356 g), hozzáadtam 25 ml DCM-t. Ezután automata pipettával az elegyhez adagoltam a jódbenzolt (5 mmol, 460 μ l) és a mezitilént (5,5 mmol, 765 μ l). 1 óra múlva 0°C-ra hűtve hozzácepegettem a TfOH-at (6 mmol, 527 μ l), majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Szárazra pároltam, 30 ml hideg DEE-ben szuszpendáltam, 3×20 ml hideg éterrel mostam, végül vákuumban szárítottam.

Kitermelés: 1,105 g (47%)

^1H NMR (250 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 7.90 (d, $J = 7.25$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J_1=J_2=7.25$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J_1=J_2=7.25$ Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.35 (s, 3H)

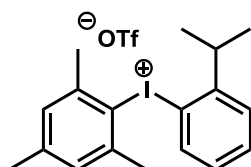


(m-Brómfenil)-mezitil-jodónium-triflát

A C) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a az *m*CPBA-at (2,5 mmol, 0,661 g), hozzáadtam 10 ml DCM-t. Ezután automata pipettával az elegyhez adagoltam az 1-bróm-3-jódbenzolt (2,25 mmol, 287 μ l) és a mezitilént (2,5 mmol, 348 μ l). 1 óra múlva 0°C-ra hűtve hozzácepegettem a TfOH-at (3,75 mmol, 330 μ l), majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Szárazra pároltam, 20 ml hideg DEE-ben szuszpendáltam, 3×10 ml hideg éterrel mostam, végül vákuumban szárítottam.

Kitermelés: 0,594 g (48%)

Tisztaságát és kémiai minőségét csak GC-MS alapján határoztuk meg.



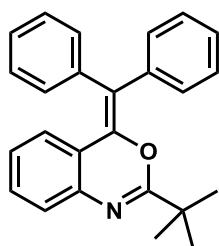
(o-Izopropilfenil)-mezitil-jodónium-triflát

A C) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a az *m*CPBA-at (5,5 mmol, 1,356 g), hozzáadtam 25 ml DCM-t. Ezután automata pipettával az elegyhez adagoltam az o-jódkumolt

(5 mmol, 1,231 g) és a mezitilént (5,5 mmol, 765 µl). 1 óra múlva 0°C-ra hűtve hozzácepegtettem a TfOH-at (6 mmol, 527 µl), majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Szárazra pároltam, 30 ml hideg DEE-ben szuszpendáltam, 3×20 ml hideg éterrel mostam, végül vákuumban szárítottam.

Kitermelés: 2,049 g (80%)

Tisztaságát és kémiai minőségét csak GC-MS alapján határoztuk meg.



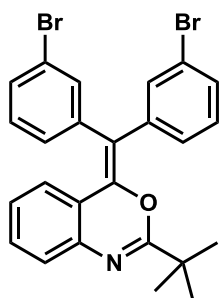
4-(Difenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

A D) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-(feniletinil)-pivalanilidet (0,35 mmol, 97,1 mg), a difenil-jodónium-triflátot (0,42 mmol, 180,7 mg), a réz(II)-triflátot (0,035 mmol, 12,7 mg), majd a DCE-t (3,0 ml). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. A reakció 20 óra alatt játszódott le, cellitre pároltam.

Hex:EtOAc 1:0→10:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 20,8 mg (17%)

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 7.27 (m, 10H), 7.17 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.63 (dm, 1H), 1.11 (s, 9H)



4-(Bis(m-brómfenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

A D) recept szerint végeztem a reakciót. Bemértem a 2-(*m*-brómfenil-etinil)-pivalanilidet (0,35 mmol, 124,7 mg), a *m*-brómfenil-mezitil-jodónium-triflátot (0,42 mmol, 231,1 mg), a

réz(II)-triflátot (0,035 mmol, 12,7 mg), majd a DCE-t (3,0 ml). A megfelelő körülmények között reagáltattam, közben VRK-val követtem. A reakció 32 óra alatt játszódott le.

Hex:EtOAc 1:0→10:1 gradienselúciós módszerrel kromatografáltam.

Kitermelés: 36,0 mg (20%)

Az analitikai vizsgálatok még folyamatban.

6. Összefoglalás

Munkám során a 2-(aril-etinil)-pivalanilidek Sonogashira és szekvenciális Sonogashira kapcsolási reakciókban való előállítását, aril-mezitil-jodónium-triflátok szintézisét, és ezek rézkatalizált gyűrűzárási reakcióját vizsgáltam.

Reprodukciós kísérletben (34. *ábra*) a 2-jód-pivalanilidből előállítottam az általunk alapvegyületként használt 2-(fenil-etinil)-pivalanilidet. Ezután a csoportban már kidolgozott módszerrel, a 2-metilbut-3-in-2-ol kapcsolásán keresztül (35. *ábra*) is szintetizáltam a célvegyületet. Egy másik szekvenciális reakcióval is előállítottam, amikor a terméket a trimetilszilil-acetilén kapcsolását követően jódbenzollal reagáltattam (36. *ábra*). Ehhez egy új, még nem leírt fluoridforrást, az olcsó hexafluorkovavasavat használtam 1,5 ekv. mennyiségben.

Ezután a szekvenciális kapcsolásokat kiterjesztettem egyéb szubsztituenseket tartalmazó származékokra is. Vizsgáltam a szubsztituátlan homoaromás gyűrűk közül még az 1-jódnaftalinból való előállítást (ld. 4.3.). A szubsztituált származékok közül előállítottam alkilcsoportot tartalmazó célmolekulát, ezenkívül a halogénezett származékokat, köztük a fluorozott, brómozott és trifluormetilezett analógokat. Sikeresen szintetizáltam és acetyl- ill. etoxikarbonil- és nitrocsoportot tartalmazó vegyületeket. Erős elektronküldő hatású csoportot tartalmazó származékok közül elfogadható termeléssel izoláltam a *p*-metoxicsoprotot tartalmazó terméket. Heteroaromás vegyületek közül a 2-tiofenil és a 3-piridinil származékokat készítettem el.

A célvegyületeket többségében mind a két módszerrel, azaz a TMS-acetilén (31. *ábra*) és a 2-metilbut-3-in-2-ol (32. *ábra*) kapcsolásán és az azt követő védőcsoport eltávolításon és kapcsoláson keresztül végbemenő úton megvalósítottam. Szekvenciális Sonogashira kapcsolással 14, az irodalomban még nem leírt vegyületet állítottam elő.

Sikeresen megvalósítottam néhány általunk kiválasztott szimmetrikus és aszimmetrikus jodónium só szintézisét, majd sikeresen gyűrűzárási reakciókat hajtottam végre az előzetesen előállított 2-(ariletinil)-pivalanilidekkel, így kapva a feltehetően benzoxain vázas vegyületeket.

7. Irodalomjegyzék

- (1) Seki, M. *Synthesis* **2006**, 18, 2975–2992.
- (2) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084–5121.
- (3) Espinet, C.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, 17, 954–959.
- (4) Gillie, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4933–4941.
- (5) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316–2320.
- (6) Yamamura, M., Moritani, I., Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C39–C42.
- (7) King, A. O., Okukado, N. Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- (8) Milstein, D., Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636–3638.
- (9) Miyaura, N., Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- (10) Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440.
- (11) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
- (12) Drahl, C. *Chem. Eng. News* **2010**, 88, 31–33.
- (13) Hatanaka, Y., Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918–920.
- (14) Dieck, H. A., Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259–263.
- (15) Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259–263.
- (16) Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470.
- (17) Stephens, R. D., Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313–3315.
- (18) Rosenmund, K. W., Struck, E. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1919**, 52, 1749–1756.
- (19) Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729–1731.
- (20) Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. a; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4191–4194.
- (21) Novák, Z.; Szabó, A.; Répási, J.; Kotschy, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3327–3329.
- (22) Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12078–9.

- (23) Corma, A.; Juárez, R.; Boronat, M.; Sánchez, F.; Iglesias, M.; García, H. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 1446–1448.
- (24) Kanuru, V. K.; Kyriakou, G.; Beaumont, S. K.; Papageorgiou, A. C.; Watson, D. J.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8081–8086.
- (25) Alami, M.; Ferri, F.; Linstrome, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6403–6406.
- (26) Arques, A.; Auñón, D.; Molina, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4337–4340.
- (27) Atobe, S.; Sonoda, M.; Suzuki, Y.; Shinohara, H.; Yamamoto, T.; Ogawa, A. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 925–927.
- (28) Cheng, J.; Sun, Y.; Wang, F.; Guo, M.; Xu, J.; Pan, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5428–5432.
- (29) Guan, J. T.; Weng, T. Q.; Yu, G.-A.; Liu, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7129–7133.
- (30) Jiang, J.-Z.; Cai, C. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, 307, 300–303.
- (31) Kim, J.-H.; Lee, D.-H.; Jun, B.-H.; Lee, Y.-S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7079–7084.
- (32) Leadbeater, N. E.; Tominack, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8653–8656.
- (33) Liang, B.; Dai, M.; Chen, J. *Tetrahedron* **2005**, 391–393.
- (34) Sørensen, U. S.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2697–2703.
- (35) Yi, C.; Hua, R. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 377–379.
- (36) Djakovitch, L.; Rollet, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1367–1370.
- (37) Glaser, C. *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1870**, 154, 137–151.
- (38) Glaser, C. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1869**, 2, 422–424.
- (39) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320–3321.
- (40) Jones, G. E.; Kendrick, D. A.; Holmes, A. B. *Org. Synth.; Coll.* **1993**, 8, 63–67.
- (41) Eglinton, G.; Galbraith, A. R. *Chem. Ind.* **1956**, 737–738.
- (42) Eglinton, G.; Galbraith, A. R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889–896.
- (43) Liang, Y.; Xie, Y.; Li, J. *J. Chem. Soc.* **2006**, 379–381.
- (44) Bandini, M.; Luque, R.; Budarin, V.; Macquarrie, D. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9860–9868.

- (45) Eberhard, M. R.; Wang, Z.; Jensen, C. M. *Tetrahedron* **2002**, 818–819.
- (46) Bertus, P.; Fe'court, F.; Bauder, C.; Pale, P. *New J. Chem.* **2004**, 28, 12–13.
- (47) Jutand, A.; Négri, S.; Principaud, A. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2005**, 631–635.
- (48) Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I. *Tetrahedron* **2002**, 2–5.
- (49) Thathagar, M. B.; Rothenberg, G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 111–5.
- (50) Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Synthesis* **2005**, 4869–4872.
- (51) Li, P.; Wang, L.; Li, H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8633–8640.
- (52) Jiang, J.-Z.; Wei, Y.-A.; Cai, C. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, 312, 439–43.
- (53) Darensburg, D. J.; Graves, A. H. *Inorg. Chem.* **1979**, 18, 1257.
- (54) Netherton, M.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295–4298.
- (55) Huang, J.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9889.
- (56) Yang, C.; Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1511–1514.
- (57) Crudden, C. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2247–2273.
- (58) Thathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. *Roy. Soc. Chem.* **2004**, 6, 215–218.
- (59) Athilakshmi, J.; Ramanathan, S.; Chand, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5286–5288.
- (60) Gao, S.; Zhao, N.; Shu, M.; Che, S. *Appl. Catal., A* **2010**, 388, 196–201.
- (61) Ye, Z.-W.; Yi, W.-B. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 1124–1128.
- (62) Ljungdahl, T.; Pettersson, K.; Albinsson, B.; Mårtensson, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1677–87.
- (63) Mao, J.; Xie, G.; Wu, M.; Guo, J.; Ji, S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2477–2482.
- (64) Mao, J.; Wu, M.; Xie, G.; Ji, S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2101–2106.
- (65) Bolliger, J. L.; Frech, C. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 891–902.
- (66) Cai, M.; Xu, Q.; Sha, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 272, 293–297.
- (67) Consorti, C. S.; Flores, F. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 133–141.

- (68) Hierso, J.-C.; Fihri, A.; Amardeil, R.; Meunier, P.; Doucet, H.; Santelli, M.; Ivanov, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3473–6.
- (69) Pal, M.; Subramanian, V.; Yeleswarapu, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8221–8225.
- (70) Zhang, G. *Synlett* **2005**, 619–622.
- (71) Lindström, S.; Ripa, L.; Hallberg, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2291–93.
- (72) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2002**, 453–457.
- (73) Bleicher, L.; Cosford, N. D. P. *Synlett* **1995**, 1115–1116.
- (74) Ley, K. D.; Li, Y.; Johnson, J. V.; Powell, D. H.; Shanze, K. S. *Chem. Comm.* **1999**, 17, 1749–1750.
- (75) Melissaris, A.; Litt, M. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5818–5821.
- (76) Ma, L.; Hu, Q.; Pu, L. *Tetrahedron Assym.* **1996**, 7, 3103–3105.
- (77) Mio, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikwa, T. L.; Hull, K. L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. a *Org. Lett.* **2002**, 4, 3199–3202.
- (78) Chow, H.; Wan, C.; Low, K.; Yeung, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1910–1913.
- (79) Willgerodt, C. *J. Prakt. Chem* **1886**, 33, 154–160.
- (80) Roberts, J. D.; Caserio, M. C. *Basic Principles of Organic Chemistry* **1964**.
- (81) Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, 709.
- (82) Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, 29, 409–458.
- (83) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3656–3665.
- (84) Zhdakin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523–2584.
- (85) Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2997–3008.
- (86) Varvoglis, A. *Hypevalent Iodine In Organic Synthesys*; 1997.
- (87) Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber.* **1894**, 27, 426–432.
- (88) Beringer, F. M.; Falk, R. A.; Karniol, M.; Lillien, I.; Masulio, G.; Mausner, M.; Sommer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 342–351.
- (89) Beringer, F. M.; Nathan, R. A. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 685–689.

- (90) Kitamura, T.; Furuki, R.; Taniguchi, H.; Stang, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 703–704.
- (91) Pirgulyev, N. S.; Brel, V. K.; Akhmedov, N. G.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2000**, 81–83.
- (92) Aggraval, V. K.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5516–5519.
- (93) Ryan, J. H.; Stang, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5061–6064.
- (94) Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972–4973.
- (95) Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science (New York, N.Y.)* **2009**, 323, 1593–1597.
- (96) Zhu, M.; Song, Y.; Cao, Y. *Synthesis* **2007**, 853–856.
- (97) Kitamura, T.; Yamane, M.; Inoue, K.; Todaka, M.; Fukatsu, N.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11674–11679.
- (98) Toba, Y. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **2003**, 16, 115–118.
- (99) Crivello, J. V. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem* **1999**, 37, 4241–4254.
- (100) Dauglis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4046.
- (101) Chowdhury, C.; Das, B.; Mukherjee, S.; Achari, B. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5108–5119.
- (102) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Perboni, A.; Sferrazza, A.; Stabile, P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3279–3281.
- (103) Lee, W.-C.; Shen, H.-C.; Hu, W.-P.; Lo, W.-S.; Murali, C.; Vandavasi, J. K.; Wang, J.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2218–2228.
- (104) Feng, H.; Ermolat'ev, D. S.; Song, G.; Van der Eycken, E. V. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 505–509.
- (105) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2803–2805.
- (106) Fujiwara, J.; Fukutani, Y.; Sano, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7177–7179.
- (107) Zeng, X.; Kinjo, R.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2010**, 49, 942–945.
- (108) Gimbert, C.; Vallribera, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 269–271.
- (109) Yasuhara, A.; Kanamori, Y.; Kaneko, M.; Numata, A.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions: Organic and Bioorganic Chemistry* **1999**, 4, 529–534.

- (110) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610–2618.
- (111) Petersen, T. B.; Khan, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3462–3465.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Novák Zoltán tanár úrnak, aki nélkülözhetetlen segítséget nyújtott a munkám során.

Szeretném továbbá megköszönni Sinai Ádám doktoráns hallgatónak, hogy hasznos tanácsokkal látott el, valamint a Novák-csoport összes tagjának, akik segítségemre voltak a laboratóriumi munkám során.