

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

PETHŐ BÁLINT

VEGYÉSZ MSC, I. ÉVFOLYAM

SZÉN-OXIGÉN KÖTÉS KIALAKÍTÁSA PALLÁDIUM-KATALIZÁLT KERESZTKAPCSOLÁSI REAKCIÓKBAN

Dr. Novák Zoltán
Egyetemi adjunktus
ELTE Szerves kémiai tanszék



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———
——— Természettudományi Kar ———
—— Budapest, 2012 ——

Tartalomjegyzék

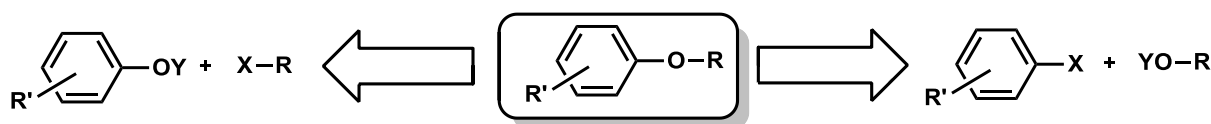
I. Irodalmi előzmények	4
1. Bevezetés.....	4
2. Hagyományos éteresítési eljárások	5
2.1 A Williamson-éterszintézis	5
2.2 Az Ullmann-kondenzáció.....	5
3. Keresztkapcsolási reakciók	7
3.1 Szén-szén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókban.....	7
3.2 Szén-nitrogén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókban	8
3.3 Szén-oxigén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókban.....	10
II. Saját eredmények.....	14
1. Célkitűzés.....	14
2. Tetraalkil-borátok előállítása.....	15
2.1. A nátrium tetraalkil-borátok előállítása és általános tulajdonságai.....	15
2.2. A $\text{NaB}(\text{OCH}_3)_4$ előállítása.....	15
2.3. A $\text{KB}(\text{OCH}_3)_4$ előállítása	16
2.4. A kálium-tetraalkil borátok előállítása és általános tulajdonságai	17
3. A $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ –al végzett kapcsolási reakciók vizsgálata	18
3.1. A reakció általános körülményei.....	18
3.2. A katalizátorrendszer hatása a kapcsolási reakcióra	19
3.3. A különböző kiindulási anyagok hatása a vizsgált reakcióra.....	21
4. A $\text{KB}(\text{OMe})_4$ –al végzett kapcsolási reakciók vizsgálata.....	23
4.1. A reakció általános körülményei	23
4.2. A kálium- és a nátrium tetraalkil-borátok aktivitásának összevetése	24
4.3. A különböző aril-halogenidek összehasonlítása	25
4.4. A hőmérséklet és a különböző oldószerek hatása a keresztkapcsolási reakcióra	27
5. Áttekintés	31
5.1. A reakció feltételezett mechanizmusa.....	31
5.2. A reakciók preparatív alkalmazhatósága.....	31
5.3. Összetett vegyületek funkcionálizálása.....	32
5.4. A $\text{KB}(\text{OEt})_4$ -al végzett keresztkapcsolási reakció vizsgálata	34
6. Összefoglalás.....	35
III. Kísérleti rész.....	36
1. Általános információk	36
2. Reakcióoptimalizálás	37
3. Bórvegyületek szintézise.....	37
3.1. Nátrium tetrametil-borát, $\text{NaB}(\text{OCH}_3)_4$	37
3.2. Kálium tetrametil-borát, $\text{KB}(\text{OCH}_3)_4$	37
3.3. Kálium tetraetil-borát, $\text{KB}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$	38
4. Aromás éterek szintézise	38

4.1. <i>Para</i> -metoxibenzonitril, C_8H_7NO	38
4.2. <i>Orto</i> -metoxibenzonitril, C_8H_7NO	39
4.3. <i>Para</i> -metoxiacetofenon, $C_9H_{10}O_2$	40
4.4. <i>Para</i> -dimetoxibenzol, $C_8H_{10}O_2$	41
4.5. 6-metoxi-2-metil-benzotiazol, C_9H_9NOS	41
4.6. N-(5-metoxi-2-(feniletinil)fenil)pivalamid, $C_{20}H_{21}NO_2$	42
IV. Köszönetnyilvánítás	43
V. Irodalomjegyzék	44

I. Irodalmi előzmények

1. Bevezetés

Az aromás éterek előállítása a szerves kémiai szintézisek gyakori tárgya. Ez nem csupán a természetben előforduló, illetve biológiailag aktív célvegyületeknek köszönhető, de sok esetben az alkoxi-csoportok elektronküldő hatását is fel lehet használni különböző célvegyületek tulajdonságainak tervezésekor. Az éterszintézisek így gyakran azt a célt szolgálják, hogy a kívánt termék egy jóval elektrondúsabb aromás rendszert tartalmazzon, mint a kiindulási anyag. Természetes igény tehát, hogy a már jól ismert klasszikus szintézisek mellett olyan éteresítési eljárásokat fejlesszünk, amelyek segítségével enyhe reakciókörülmények között is jó hozamokat érhetünk el, valamint hogy azok alkalmazhatóak legyenek a vegyületek széles körében.



1. ábra: Különböző szintetikus lehetőségek aromás éterek előállítására

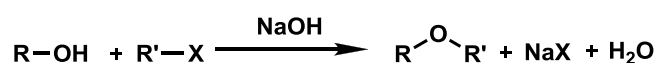
Az aromás hidroxil-csoportok alkilezése kézenfekvő megoldás lehet ilyen jellegű problémákra, ezt jól mutatja az irodalmi hivatkozások száma is. Az aromás rendszerhez kapcsolódó elektronszívó csoportot tartalmazó éterek előállításánál (mint például p-metoxi-nitrobenzol) még nagyjából egyenlően oszlanak meg a fenol, illetve az aril-halogenid kiindulási anyagot felhasználó szintézisek. Azonban ha elektronküldő szubsztituenst tartalmaz az alkoxilezni kívánt gyűrű, az esetek többségében kiindulási anyagként hidroxil-vegyületeket találunk az irodalmi hivatkozások közt, míg a halogén távozó csoportot alkalmazó szintézisek meglehetősen ritkák, és általában gyengébb hozamot eredményeznek.

Összetettebb molekulák szintézise során azonban előfordulhat, hogy az egyetlen járható út az aromás halogenidek alkalmazása. Ilyenkor is számos különböző eljárás áll a rendelkezésünkre, amelyek közül választhatunk. A klasszikus szerves kémiai alkoxilezések mellett több katalitikus eljárás is a rendelkezésünkre áll, így a napjainkban egyre nagyobb jelentőséggel bíró keresztkapcsolási reakciók közül is választhatunk C-O kötés kialakítására alkalmas reakciókat.

2. Hagyományos éteresítési eljárások

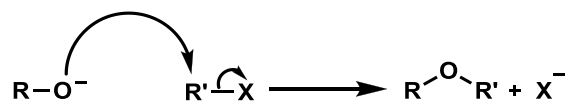
2.1 A Williamson-éterszintézis

Éter-típusú vegyületek előállítására a szerves szintetikus kémia már régóta ismer eljárásokat, ezek közül az egyik legismertebb és legelterjedtebb a Williamson-éterszintézis.¹ Az eljárás lényege, hogy a lúgos közegben képződő alkoholát-, vagy fenolát-iont reagáltatjuk egy alkil-, esetleg aril-halogeniddel (2. ábra).



2. ábra: A Williamson-éterszintézis általános egyenlete

Az alkoholát-ion, jó nukleofil reagens lévén, támadja az alkil-halogenid elektrofil szénatomját, majd a szubsztitúciós reakció eredményeként létrejön a szén-oxigén-szén kötés, vagyis az éter funkciós csoport (3. ábra). Az eljárást Alexander Williamson dolgozta ki 1850-ben.



3. ábra: A Williamson-éterszintézis általános mechanizmusa

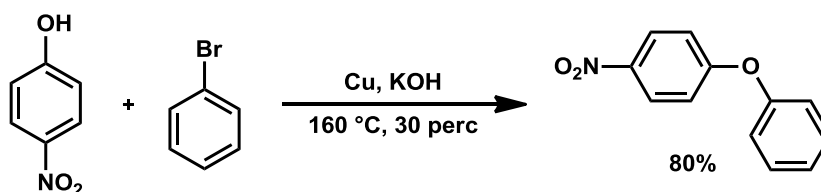
Az eljárás klasszikusan dialkil-éterek, valamint aril-alkil-éterek előállítására szolgál, és az esetenként meglehetősen erélyes reakciókörülmények miatt (magas hőmérséklet, erős bázis) leginkább egyszerű éterek szintézisére alkalmas. Aromás éterek előállítására elsősorban fenol, illetve fenolát típusú kiindulási anyagok esetén van lehetőségünk, mivel az aromás halogenidek nukleofil szubsztitúciója általában rendkívül nehezen megvalósítható.

2.2 Az Ullmann-kondenzáció

Szintén a hagyományos eljárások közé sorolható a Fritz Ullmann és Irma Goldberg által kidolgozott Ullmann-kondenzáció.² Az eljárás, hasonlóan az egyéb Ullmann kapcsolási reakciókhoz, sztöchiometrikus mennyiségű elemi réz jelenlétében zajlik, és aromás halogenidek, valamint fenolok felhasználásával állít elő diaril-étereket. Hasonló körülmények között, amennyiben a fenolok helyett tiofenolokat, illetve aromás aminokat választunk

kiindulási vegyületként, létrehozhatunk diaril-szulfidokat, illetve szekunder aminokat is. Ez utóbbi eljárást gyakran Goldberg-reakcióként találjuk az irodalomban.

A reakció aktivált rezet igényel, amelyet könnyen elő tudunk állítani redukzív leválasztással, például CuSO_4 oldat és fémcink reakciójával. Az Ullmann éterszintézis is viszonylag érélyes reakciókörülményeket igényel, azonban elektronhiányos szubsztrátokat választva viszonylag jó hozamokat érhetünk el. *Para*-nitrofenolt brómbenzollal reagáltatva rézpor jelenlétében 160°C -on, 30 perc után 80%-os kitermeléssel kaphatjuk meg a 4-nitrofenil-fenil étert. (4. ábra)



4. ábra: *p*-nitrofenol és brómbenzol Ullmann-kondenzációs reakciója

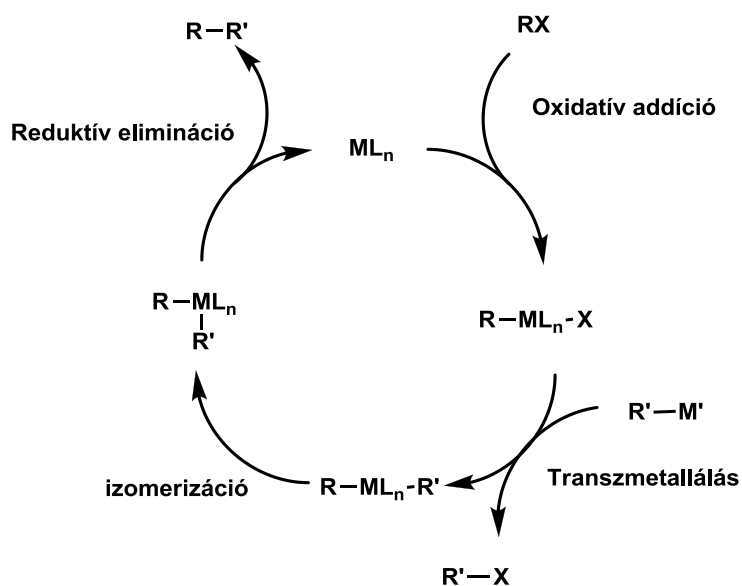
A reakció széles körben elfogadott mechanizmusának első lépésében az elemi rézből oxidatív addícióval kialakul a fenil-réz-bromid. Ezt a Cu(II) -vegyületet redukálja az elemi réz, ezáltal létrehozva a Cu(I) -aril vegyületet. Ezt támadja a kálium hidroxid hatására képződő fenolát-ion, aminek hatására kialakul egy új rézorganikus intermedier, amiből redukatív eliminációval képződik a kívánt termék.

Az eljárás alkalmazhatóságát nyilvánvalóan korlátozza, hogy elsősorban diaril-éterek előállítására alkalmas, így kisebb alkoxi-csoportok beépítésére, amelyek segítségével elektrondúsabbá tehetünk különböző aromás rendszereket anélkül, hogy azok sztérikus tulajdonságait jelentősen megváltoztatnánk, az Ullmann kondenzáció nem alkalmas. A reakció hátránya továbbá a magas hőmérséklet is, (ami gyakran a 210°C -ot is meghaladja) valamint az, hogy sztöchiometrikus mennyiségű réz hozzáadását igényli. Ebből kifolyólag a modern, katalitikus eljárások fejlesztése, valamint vizsgálata az éteresítési eljárások területén is fontos. Számos ilyen eljárást találhatunk az átmenetifém-katalizált reakciók között, amelyek közül érdemes megemlíteni az egyre növekvő jelentőségű keresztkapcsolási reakciókat.

3. Keresztkapcsolási reakciók

3.1 Szén-szén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókban

A klasszikus keresztkapcsolási reakciók³ során új szén-szén kötés alakul ki egy átmenetifém katalizátor segítségével. Emellett azonban egyre több olyan irodalmi hivatkozást is találunk, ahol a keresztkapcsolási reakciók során egy szén-heteroatom kötés alakul ki, jellemzően szén-nitrogén esetleg szén-oxigén kötés. A reakciók mechanizmusa (5. ábra) azonban mindegyik esetben meglehetősen hasonló. Első lépésként egy oxidatív addíció játszódik le, tipikusan egy alacsony oxidációs állapotú fémkomplexe (pl.: palládium-, nikkel- esetleg rézkomplexe). Ezt egy transzmetallálás követi, amikor a másik kapcsolni kívánt csoport is a katalizátorfémhez kapcsolódik, majd egy transz-cisz izomerizáció játszódik le, azután pedig egy redukzív eliminációt követően kialakul a termék, és visszakapjuk az alacsony oxidációs állapotú átmenetifém-komplext.



5. ábra: A keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

A transzmetalláló ágens minőségétől függően különböző névreakciókról beszélhetünk:

- Bórorganikus vegyületek: Suzuki-Miyaura kapcsolás⁴
- Órgánikus vegyületek: Stille kapcsolás⁵
- Magnéziumorganikus vegyületek: Kumada kapcsolás⁶
- Rézorganikus vegyületek: Sonogashira reakció⁷
- Organoszilánok: Hiyama kapcsolás⁸
- Cinkorganikus vegyületek: Negishi kapcsolás⁹

A módszer különleges jelentőségét elsősorban az adja, hogy segítségével nagyobb szerkezeti egységeket kapcsolhatunk egymáshoz, ráadásul meglehetősen stabil, szén-szén kötésen keresztül. Ennek köszönhetően egy nagy és bonyolult molekula totálszintézise nagyban leegyszerűsödhet azáltal, hogy a célvegyület két, vagy több szerkezeti egységét külön szintetizáljuk, majd az azok között lévő kötést keresztkapcsolással alakítjuk ki. Ennek következtében a soklépéses, lineáris szintézisek helyett jóval hatékonyabb, konvergens szintézist valósíthatunk meg. Ehhez természetesen szükséges, hogy a módszer a lehető legnagyobb szelektivitással menjen végbe, amit a katalizátorrendszer gondos megválasztásával érhetünk el. Emellett az enyhe reakciókörülmények is rendkívül lényegesek, mivel a nagyobb szerkezeti egységek gyakran tartalmazhatnak érzékeny funkciós csoportokat.

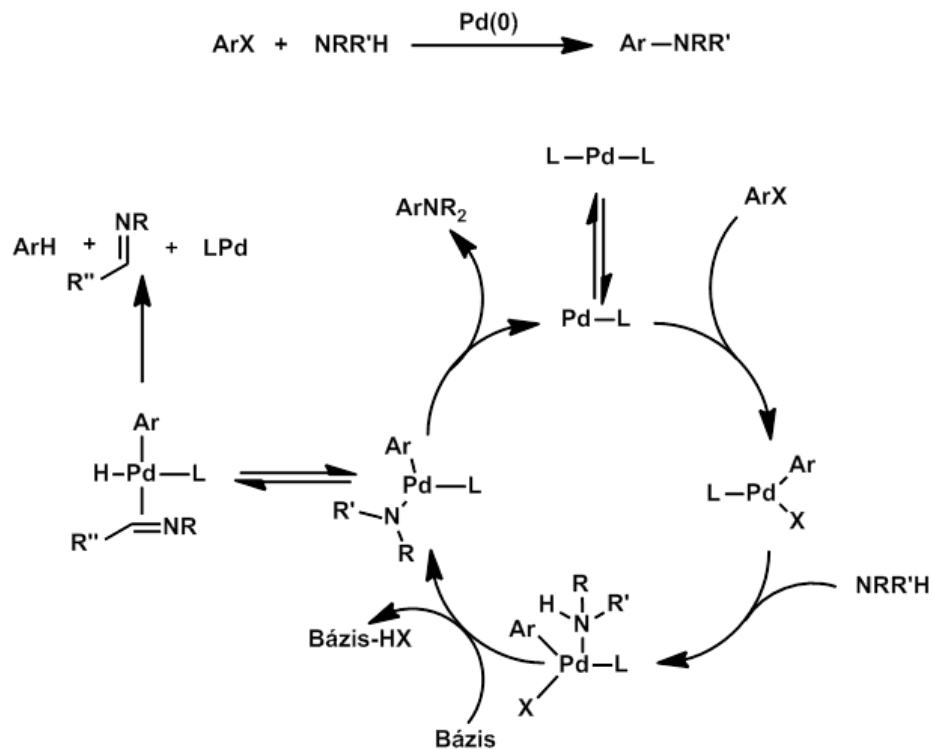
3.2 Szén-nitrogén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókban

A szén-heteroatom kötés kialakításával járó keresztkapcsolási reakciók közül leginkább a szén-nitrogén kötés kialakítása elterjedt, valamint széles körben alkalmazott. Az első ilyen szintézis a Kameyama, Kosugi és Migita által, az 1980-as évek elején publikált¹⁰ keresztkapcsolási reakció volt, azonban mivel az általuk kidolgozott eljárás transzmetalláló ágense egy ónorganikus vegyület volt, a szintézis valódi preparatív jelentőséggel nem bírt.

Az áttörést e tekintetben az 1995-ös év jelentette, amikor Buchwald¹¹ és Hartwig¹² egymástól függetlenül publikáltak egy új, hatékony aminálási eljárást. A reakció legfőbb előnye a korábbi aminálási reakciókkal szemben, hogy viszonylag alacsony reakcióhőmérsékleten, és enyhébb reakciókörülmények közt nyílt lehetőség nem aktivált aromás halogenidek aminálására, amire korábban csak meglehetősen korlátozottan volt lehetőség. Ezáltal korábban elektronikus, vagy irányítási problémák miatt nem elérhető aminok előállítása vált megvalósíthatóvá.

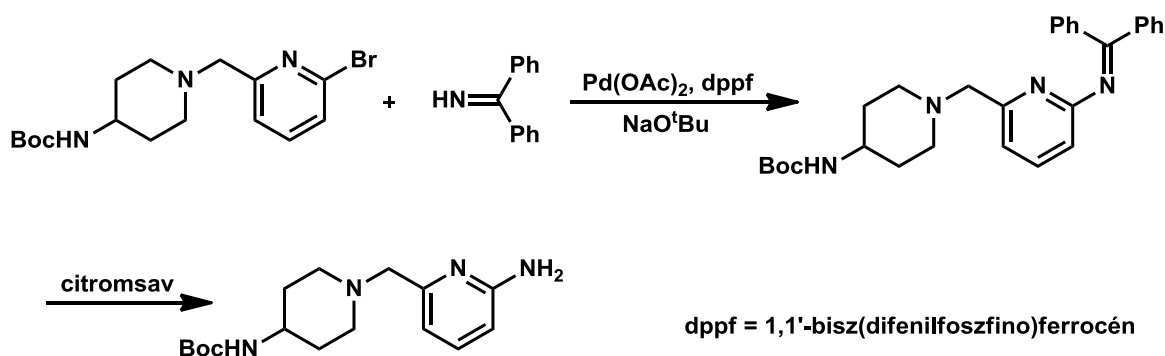
A Buchwald-Hartwig reakció során leggyakrabban egy aromás halogenid, valamint egy szekunder amin reagál egymással, egy alacsony (általában 0) oxidációs állapotú palládium-komplex, valamint ligandum és bázis jelenlétében, a termék pedig egy tercier amin (esetleg kvaterner ammónium-só). A reakció az aromás halogenid palládiumra történő oxidatív addíciójával indul, amit az amin koordinációja, majd bázis hatására a hidrogén-halogenid eliminációja követ. Ez a két lépés tekinthető ekvivalensnek a korábban már ismerttetett általános mechanizmusban feltüntetett transzmetallálási lépéssel. Az így kialakult Pd(II)-komplex továbbalakulhat redukzív eliminációval, de β -eliminációval is. Előbbi a kívánt terméket eredményezi, míg utóbbi egy dehalogénezett melléktermék kialakulásához vezet,

illetve mindkét reakciólépéssel visszkapjuk a katalitikus aktivitással rendelkező palládium-komplexet (6. ábra). A megfelelő szterikus és elektronikus tulajdonságokkal rendelkező foszfán alapú ligandum megválasztásával e melléktermék képződése jelentősen visszaszorítható, ám a bonyolult ligandum használata erősen növelheti a szintézis költségeit.



6. ábra: A Buchwald-Hartwig reakció általános mechanizmusa

Az eljárásnak a palládium-komplex, valamint a foszfán alapú ligandum magas árának ellenére számos gyógyszeripari alkalmazása van¹³. Ilyen többek között a Banyu és a Merck munkatársai által kidolgozott,¹⁴ 2001-ben publikált aminálási eljárás is, ahol a célmolekula egy aminopiridin származék volt. Az aminálni kívánt brómpiridint toluolos oldatban palládium-acetát, egy ferrocéntartalmú foszfán ligandum és nátrium-terc-butilát bázis jelenlétében kapcsolták benzofenoniminnel (7. ábra). Közvetlenül ammóniával a reakció nem működne, azonban az így keletkezett triariliminből könnyedén eltávolítható a benzofenon rész (ezt jelen esetben egy egyszerű citromsavas vizes extrakcióval oldották meg), és a kívánt aromás amin marad vissza.

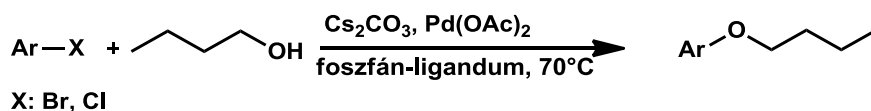


7. ábra: A szintézis egyenlete

3.3 Szén-oxigén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókban

A klasszikus Williamson éterszintézisen és a réz jelenlétében kivitelezett Ullmann-Goldberg kapcsolásokon kívül C-O kötés kialakítására léteznek modern, palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók is. Az első ilyen típusú éterszintézist Stephen L. Buchwald kutatócsoportja dolgozta ki, 2001-ben.¹⁵

Az eljárás során különböző aril-halogenidekből, elsősorban bromidokból, esetleg kloridokból, valamint több szénatomot tartalmazó, nem elágazó láncú alkoholokból, elsősorban normál-butanolból képeztek aril-étereket cézium-karbonát bázis, palládium-acetát és különböző foszfán alapú ligandumok jelenlétében.

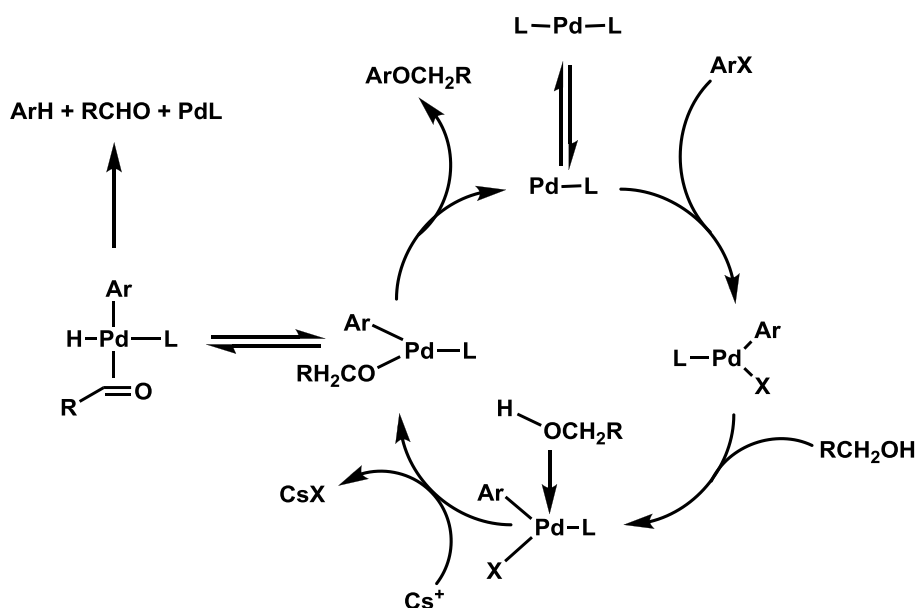


8. ábra: Az eljárás általános reakcióegyenlete

A módszer kiválóan alkalmazható elektronhiányos és -neutrális aromás vegyületeken, valamint elektrondús, *orto*- helyzetben alkil csoportot tartalmazó szubsztrátoknál. A szintézis további előnye, hogy a hatékony átalakításhoz viszonylag alacsony reakcióhőmérséklet (70 °C) is elegendő.

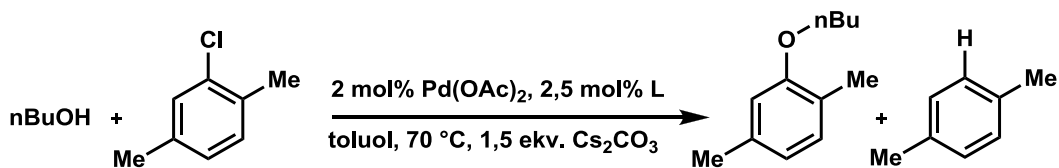
A reakció az *in situ* kialakult, feltehetően redukált állapotban lévő palládium-komplexen történő oxidatív addícióval indul (9. ábra). Ezt követi az alkoxi-csoport koordinációja, valamint a halogén atom eliminációja, ami az általános mechanizmus esetén a transzmetallálásnak felel meg (formálisan ezt a lépést is felírhatjuk a cézium-alkoxilát vegyület reakciójaként). Ezután lejátszódhat egy mellékreakció, az alkoholon található β -hidrogén eliminációja, amely egy karbonil, valamint egy dehalogénezett aromás vegyület

képződéséhez vezet. Amennyiben ez a mellékreakció nem játszódik le, a komplexből redukatív eliminációval távozik az aromás éter, és visszakapjuk az alacsony oxidációs állapotú, katalitikusan aktív palládium-vegyületet.



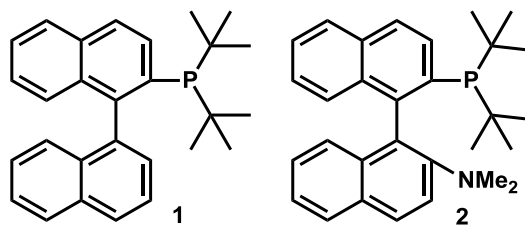
9. ábra: A reakció feltételezett mechanizmusa

Buchwald és munkatársai kutatásaik során számos ligandum reakciósebességre, valamint specificitásra gyakorolt hatását vizsgálták. Azt találták, hogy a szerkezetben történő apróbb változtatások is, úgy, mint a szterikus sajátságok, vagy még inkább a ligandum elektronküldő sajátsága, szignifikáns változást okoz a reakciósebességben, valamint a szelektivitásban.



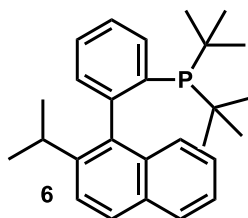
10. ábra: A ligandumvizsgálathoz használt reakció egyenlete

A ligandumok vizsgálatához 2-klór-p-krezol és normál-butanol reakcióját választották. A kapcsolást toluolban, 70°C-os hőmérsékleten végezték, 2% Pd(OAc)₂ katalizátor, és 2,5% ligandum jelenlétében. A reakcióidők 10-45 óra hosszúak voltak. A legtöbb vizsgált ligandum nagy mennyiségben eredményezte a melléktermékként képződő p-krezolt. Kiváló eredményt leginkább csak a binaftil csoportot tartalmazó ligandumok eredményeztek, ám ezek között is jelentős különbség mutatkozott.



11. ábra: A szintézis során használt, binaftil alapú ligandumok

Míg a 2-es számú ligandumban a termék/melléktermék arány 8,0 volt, addig az 1-es ligandum esetében csupán 0,3-as arányt értek el. Kiemelkedő arányt eredményeztek azok a ligandumok is, amelyekben a dimetil-amino-csoport helyén egy ciklohexil- vagy fenil-csoport helyezkedett el (termékarány: 12,0; 6,5). Kipróbáltak továbbá a binaftil tartalmú ligandumok mellett bifenil, antracil, illetve 2-naftil-fenil csoportot tartalmazó ligandumokat is. Ezek közül jó termék/melléktermék arányt egyedül a 6-os számú ligandum eredményezett.

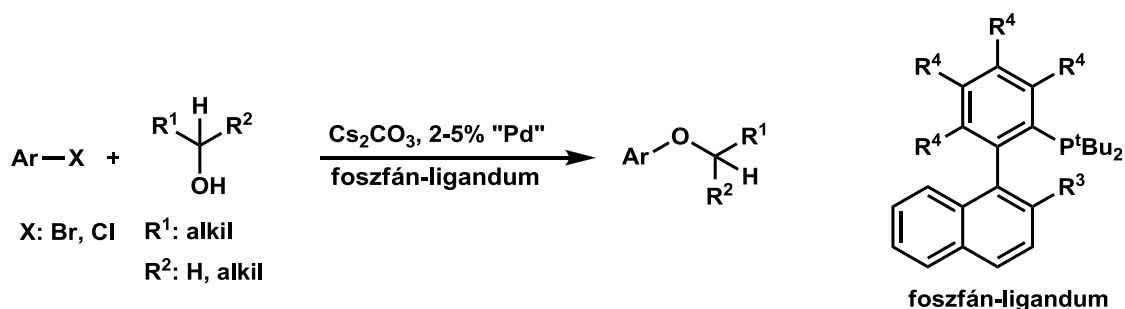


12. ábra: di-terc-butyl(2-(2-izopropilnaft-1-il)fenil)foszfán

A szintézis során hátránynak mondható a másfél ekvivalens cézium-karbonát szükséglet, mivel a Cs_2CO_3 nem csupán drága, erősen bázikus, hanem genotoxikus tulajdonsággal bír, továbbá meglehetősen nagy moláris tömege miatt a reakcióban szereplő szilárd anyagok, ezáltal a szükséges oldószer tömegét is megnöveli. Saját kutatásunk során a cikkben található eljárás reprodukciójakor kipróbáltunk egy olcsóbb, kisebb molekulatömegű bázist, a kálium-karbonátot, ám ez igen jelentős konverzió és reakciósebesség visszaeséssel járt. Emellett a leghatékonyabbnak bizonyult ligandum még a hasonló vegyületekhez képest is kiemelkedően magas árral rendelkezik.

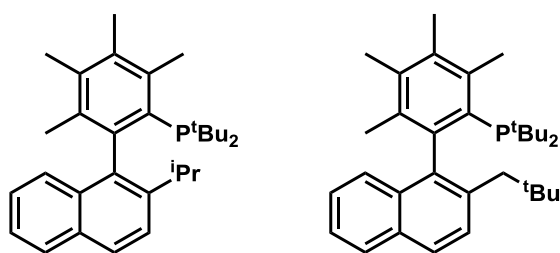
Ezen kívül több hasonló témájú publikáció is született, ezek közül a leginkább kiemelkedő jelentőséggel bíró eljárás szintén Stephen L. Buchwald kutatócsoportjához köthető¹⁶.

A szintézis mechanizmusa hasonló a korábbiakban ismertetetthez, a jelentős különbséget a palládiumforrás mellett alkalmazott ligandumok mélyreható vizsgálata, illetve a reagenseként választott alkoholok jelentették.



13. ábra: A 2005-ben publikált eljárás általános reakcióegyenlete

A legfőbb problémát ez esetben is a dehalogéneződési mellékreakció jelentette a szintézis során, amelyet egyrészt a foszfán alapú ligandum "finomhangolásával", másrészt szekunder alkoholok alkalmazásával orvosoltak a cikk szerzői. A ligandum sztérikus tulajdonságainak megváltoztatása, csakúgy, mint az oxigénhez képest alfa helyzetben lévő szénatomhoz kapcsolódó hidrogénatomok számának csökkentése, az átmeneti palládium-komplexeen bekövetkező β -hidrid eliminációt visszaszorítva csökkenti a melléktermék képződését.

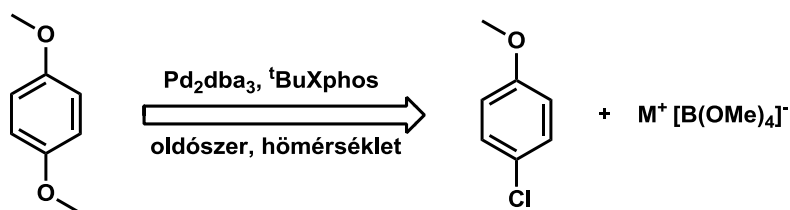


14. ábra: A szintézis során leggyakrabban alkalmazott ligandumok szerkezeti képletei

II. Saját eredmények

1. Célkitűzés

Kutatásaink célja egy olyan keresztkapcsolási reakció kifejlesztése volt, amely alkalmas rövid szénláncú alkoxi-csoportok beépítésére aromás halogenidek, elsősorban kloridok, funkcionálásával (15. ábra). Az erre leginkább alkalmas alkoxilező ágensnek egy, a területen korábban nem alkalmazott vegyületcsaládot, a tetraalkil-borát sókat találtuk. Így célul tűztük ki ezen vegyületek előállítását, minél alaposabb analízisét, valamint a kapcsolási reakciókban való alkalmazhatóságának széleskörű vizsgálatát.



15. ábra: A para-metoxianizol előállításának retroszintetikus

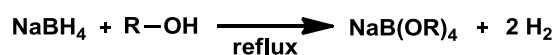
További céljaink közt szerepelt a legalkalmasabb palládiumforrás és foszfán-típusú ligandum megtalálása, valamint a reakció további körülményeinek, úgy, mint hőmérséklet, oldószer és atmoszféra optimalása. Vizsgálni kívántuk a különböző halogénatomok egymáshoz viszonyított aktivitását a reakció során, valamint az eltérő elektronikus tulajdonságokkal rendelkező szubsztrátok kapcsolásának hatékonyságát. Az irodalmi előzmények ismeretében igyekeztünk az általában fellépő mellékreakciókat visszaszorítani, és az általában inaktív, elektrondús aril-kloridokat is jó konverzióval átalakítani.

Mindezeken túl terveink között szerepelt más kutatási projektek előrehaladását segíteni azáltal, hogy addig nehezen hozzáférhető aril-metil-étereket állítsunk elő, mivel egy szintetikus módszer értékét minden esetben elsősorban a praktikus alkalmazhatóság adja. Így törekedtünk arra, hogy olyan aril-halogenideket is funkcionálizáljunk, amelyek metoxilezése a korábban már ismert módszerekkel csak nagyon körülményesen, vagy rossz kitermeléssel valósítható meg.

2. Tetraalkil-borátok előállítása

2.1. A nátrium tetraalkil-borátok előállítása és általános tulajdonságai

Az egyik legalapvetőbb kérdés egy új eljárás esetében a kiindulási anyagok hozzáférhetősége, ára, valamint eltarthatósága. Az általunk alkalmazott reakció legáltalánosabb kiindulási anyagai, a tetrametil-borátok kereskedelmi forgalomban nem kaphatóak, a tetraalkil-borát sók közül pedig egyedül a $\text{NaB}(\text{OEt})_4$ elérhető. Ez azonban a nátriumtartalmú sók esetében nem jelent komoly akadályt, mivel korábbi irodalmi hivatkozások¹⁷ rámutattak, hogy a kisebb alkil csoportokat tartalmazó tetraalkil-borátok előállíthatóak NaBH_4 , valamint a megfelelő alkohol reakciójával.



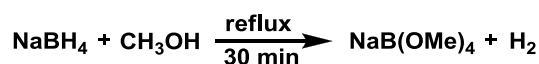
16. ábra: A tetraalkil-borátok előállításának általános egyenlete

Az így előállított bórvegyületekről általánosságban elmondható, hogy vízzel érintkezve bórsavvá, illetve annak sóivá alakulnak, valamint hogy exszikkátorban tárolva hónapok alatt sem tapasztalható jelentős változás az olvadáspontjukban, illetve aktivitásukban.

Ez alapján kísérletet tettünk számos nátrium tetraalkil-borát só előállítására, ahol azt tapasztaltuk, hogy a reagensként alkalmazott alkohol szénlánc hosszának, valamint térigényének növelésével a reakció jelentősen lassul, az izolált kitermelések pedig fokozatosan csökkennek. Kapcsolási reakciókban jelentős aktivitást csupán a nátrium tetrametil-, illetve tetraetil-borát mutatott, emiatt a későbbiekben a reakció vizsgálatát elsősorban tetrametil-borátok felhasználásával végeztük.

2.2. A $\text{NaB}(\text{OCH}_3)_4$ előállítása

A nátrium tetrametil-borát előállítása során a reakció olyan heves, hogy szinte azonnal forrásba hozza a metanolt, így eleinte hűtést is igényel, később a reflux fenntartása érdekében a reakcióelegyet rövid ideig szükséges melegíteni (17. ábra).

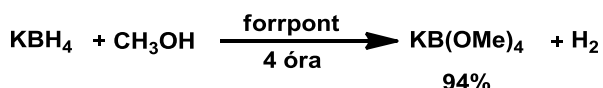


17. ábra: A nátrium tetrametil-borát előállításának egyenlete

Mivel a metanol nem csupán mint reagens, de mint oldószer is szerepel, a nátrium-borohidridhez képest 6-8-szoros feleslegben kell alkalmazni. Miután a reakció végbement, egy víztiszta oldatot kapunk. Az oldószer nagy részét lepárolva, majd az elegyhez apoláris oldószert (pl. dietil-étert) adva, a termék rendkívül finom szemcséjű, fehér kristályokban kiválik, így egy egyszerű szűréssel könnyen kinyerhető. A megfelelő kísérleti körülményeket megválasztva jó kitermeléssel (többszöri reprodukcióban, 50-85% közötti hozam), tiszta és kellően porózus terméket kaphatunk.

2.3. A $\text{KB}(\text{OCH}_3)_4$ előállítása

Ehhez hasonlóan megkíséreltük az irodalomban még nem leírt kálium tetrametil-borát só előállítását is, kálium-borohidrid, valamint vízmentesített metanol reakciójával. Azt tapasztaltuk, hogy a nátrium tetrametil-borát előállításával ellentétben ez esetben nem indult meg a gázfejlődés pillanatszerűen, csupán melegítés hatására. A gázfejlődés 4 órányi forralás után maradt abba, ekkor a reakcióelegy homogén, víztiszta folyadékká vált. A metanol fölöslegét bepárolva a kálium tetrametil-borát gélyszerű anyagként vált ki. Dietil-éter hozzáadására a só kicsapódott az oldatból, majd azt leszűrve, és dietil-éterrel mosva egy rendkívül finom szemcséjű, fehér, kristályos anyag formájában, 94 %-os kitermeléssel kaptuk a kívánt terméket.



18. ábra: A kálium tetrametil-borát előállításának egyenlete

Az előállított só tulajdonságai hasonlóak a nátrium tetrametil-borátéhoz, víz jelenlétében lassan bomlik, azonban ez olyan kis mértékű, hogy az általunk végzett kapcsolási reakció vizes közegben, 100°C-on, egy aktív szubsztrát esetében csaknem teljes konverzióval végbement. Levegőn tárolva, nedvesség hatására az olvadáspont lassú emelkedése, valamint a reaktivitás lassú csökkenése figyelhető meg, exsikkátorban tárolva azonban a só stabil, és hónapok alatt sem észlelhető jelentős reaktivitásbeli változás.

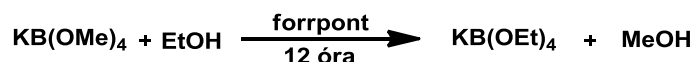
Érdekes megfigyelés, hogy a kálium- és a nátrium tetrametil-borát esetében nem csupán az előállítási reakcióban, de a sók ^{11}B NMR eltolódásaiban is eltérést tapasztaltunk. Ezen kívül a vegyületek olvadáspontjában és reaktivitásában is szignifikáns különbség

mutatkozott. Ennek köszönhetően kutatásunk során a reakciókörülmények optimalizálását elvégeztük a kálium tetrametil-boráttal történő kapcsolásra is.

A fentiekén kívül kísérletet tettünk még tetrametil-ammónium tetrametil-borát előállítására is, tetrametil-ammónium-borohidridből. A reakció ebben az esetben is csak fűtés hatására indult el, valamint a gázfejlődés abbamaradása után, a reakcióelegy feldolgozásával kapott termék tömege csupán az elméleti termelés 34%-nak felelt meg. Emellett a kapcsolási reakcióban is teljes inaktivitást mutatott, ezért a későbbiekben nem kíséreltük meg a tetrametil-ammónium tetrametil-borát előállítását optimálni.

2.4. A kálium tetraalkil-borátok előállítása és általános tulajdonságai

Ellentétben a hosszabb szénláncú nátrium tetraalkil-borátok előállításával, a kálium-analógok szintézise direkt úton nem megvalósítható. A kálium-borohidrid etanolos reakciója során több órás forralás után is mindössze az előzetesen számított hidrogén térfogatának fele fejlődött, ráadásul a gázfejlődés is megállt, és további etanol hozzáadására sem indult újra. Az izolált termék tömege is minimális volt, a keresztkapcsolási reakcióban pedig egyáltalán nem mutatott aktivitást. Korábbi vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy a tetrametil-borátot alkalmazó kapcsolási reakciót etanolban elvégezve, a termék jelentős része az etoxilezett aromás származék volt, míg a várt aril-metil-éter csak kisebb mértékben keletkezett. Ezek alapján azt feltételeztük, hogy a tetrametil-borát ion szubsztitúciójával elő tudjuk állítani a kívánt terméket. Ennek megfelelően kálium tetrametil-borátot forraltunk 50-szeres feleslegben lévő etanolban egy éjszakán keresztül, majd bepároltuk és szárítottuk a terméket.



19. ábra: Kálium tetraetil-borát előállítása tetrametil-borátból valamint etanolból

Az termékről felvett ^1H NMR mérések azt mutatták, hogy a hozzávetőlegesen 5%-ban van jelen a metoxi-csoport jele az etoxi-csoport metil tripletjéhez képest.

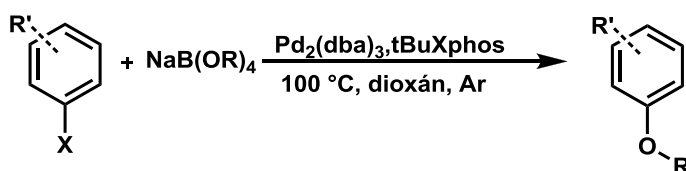
Kijelenthetjük tehát, hogy ez a módszer alkalmas kálium tetrametil-borát előállítására, valamint hogy további optimálás esetén tiszta termék is elérhető lehet. Emellett a későbbiekben más kálium tetraalkil-borát sók szintézise is megvalósítható így, nagy térigényű alkoholok esetén pedig jó eséllyel hozhatunk létre vegyes borátokat is, melyek aktivitásának, valamint szelektivitásának vizsgálata kutatásunk további tárgyát képezi.

3. A NaB(OMe)₄–al végzett kapcsolási reakciók vizsgálata

Kutatásaink kezdetén a nátrium tetrametil-boráttal végzett reakciókat vizsgáltuk, mivel ekkor más elleniont tartalmazó bórvegyület még nem állt rendelkezésünkre. Így a reakció számos körülményét NaB(OMe)₄ metoxilező ágens jelenlétében hajtottuk végre.

3.1. A reakció általános körülményei

A kapcsolási reakció, a korábban ismertetett C-O kötés kialakítására alkalmas keresztkapcsolásokhoz hasonlóan, egy Pd(0)-forrásból, valamint egy foszfán alapú ligandumból, a tercier-butil-Xphos-ból *in situ* képződő komplex katalizátor segítségével játszódik le. A kapcsolás során aril-halogenideket funkcionalizáltunk metoxi-, illetve egyéb, rövid szénláncú alkoxi-csoportokkal. A kiindulási aril-halogenidek leggyakrabban aril-kloridok voltak, mivel bár ezek aktivitása valamivel kisebb a reakció során, elérhetőségük, valamint áruk jóval kedvezőbb, mint az analóg aril-bromidoké. A metoxilező ágens pedig a fent említetteknek megfelelően kezdetben a nátrium tetrametil-borát volt (illetve egyéb alkoxilező ágenseket, tetraalkil-borát sókat is kipróbáltunk, kapcsolási reakciókban elsősorban a nátrium tetraetil-borát mutatott még jelentősebb aktivitást.).

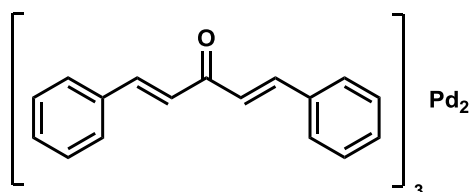


21. ábra: A reakció általános egyenlete

Emellett vizsgáltuk a szintézis körülményeinek optimalálása során a hőmérséklet, az atmoszféra, valamint a különböző oldószerek hatását a reakcióra. Azt találtuk, hogy inert (argon) atmoszféra (a Pd(0)-komplex oxigénre való érzékenysége miatt) és hozzávetőlegesen 100 °C szükséges a jó konverziós értékek eléréséhez. Az inert oldószerek közül az 1,4-dioxánt választottuk magas forráspontja, valamint viszonylag könnyű vízmentesítése, és elérhetősége miatt.

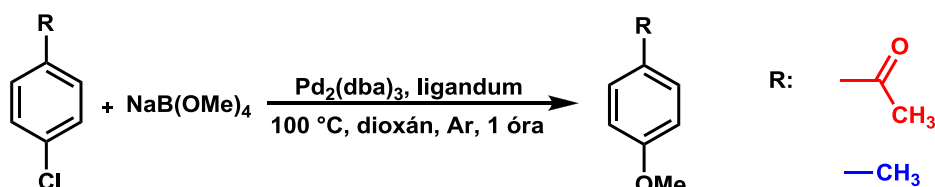
3.2. A katalizátorrendszer hatása a kapcsolási reakcióra

Kutatásunk során számos ligandumot, illetve több palládiumforrást is kipróbáltunk. A palládium vegyületek terén hamar bebizonyosodott, hogy csak a Pd(0) oxidációs állapotú komplexek rendelkeznek katalitikus aktivitással, a Pd(II)-vegyületek inaktívnak bizonyultak. Ezek közül, mivel nagyobb mennyiségben a rendelkezésünkre állt, a Pd(0)₂dba₃-t, vagyis a trisz-(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)-t választottuk, mint palládiumforrást.

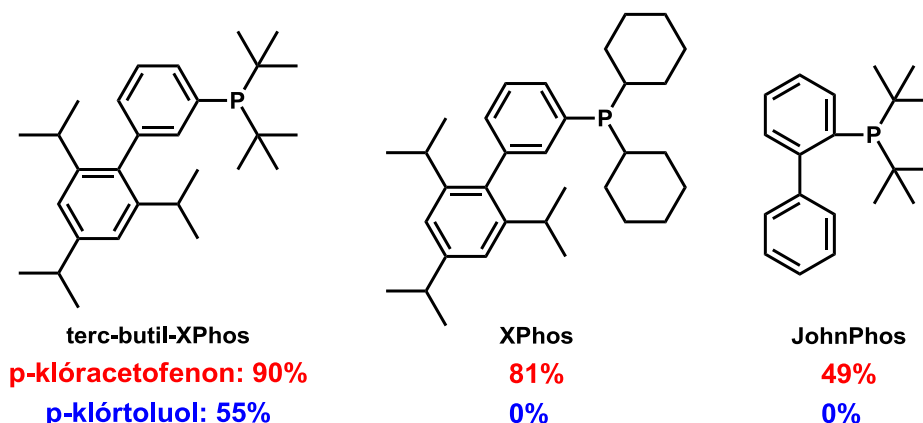


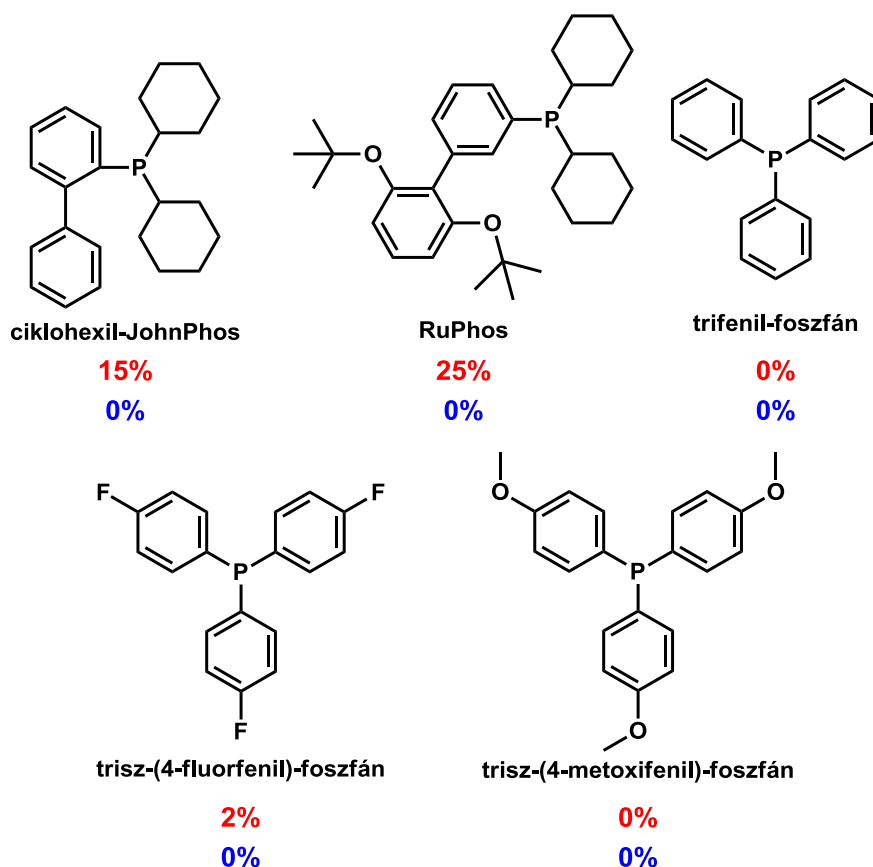
22. ábra: trisz-(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)

Valódi katalitikus aktivitással azonban a reakcióban *in situ* képződő palládiumkomplexek rendelkeztek, ugyanis ha csupán a Pd(0)₂dba₃ komplexet adtuk a rendszerhez, a termék még csak nyomokban sem képződött. Ezért vizsgáltuk számos foszfán-alapú ligandum hatását a katalitikus átalakításra.



23. ábra: A katalizátorrendszer vizsgálata során alkalmazott reakciók

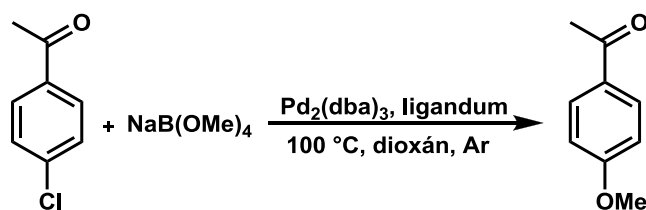




24. ábra: A tesztelt ligandumok szerkezeti képlete, valamint (triviális) neve

A többi, foszfán alapú ligandumot két szubsztráton teszteltük: egy elektronhiányos aromás vegyületen (*p*-klór-acetofenon) valamint egy elektrondús aromás vegyületen (*p*-klór-toluol). Az elektronszívó csoportot tartalmazó kiindulási anyagból egyedül a ^tBu-Xphos ligandumot tartalmazó rendszerben képződött termék, míg az elektronszívó, acetyl-csoportot tartalmazó benzolszármazék több ligandum jelenlétében is viszonylag jó termeléseket eredményezett. A ligandumokat mindkét szubsztrát esetében 6 mol% mennyiségben alkalmaztuk, míg a Pd(0)₂dba₃ 3 mol%-ban volt jelen. A reakció hőmérsékletét 100 °C-ra állítottuk, oldószernek az 1,4-dioxánt választottuk, amely 0,5 mol/dm³ koncentrációban tartalmazta a kiindulási aril-kloridot, és 0,75 mol/dm³ koncentrációban NaB(OMe)₄ sót. Az eredmények alapján későbbi reakcióinkhoz a terc-butyl-Xphos nevű ligandumot használtuk.

Vizsgáltuk továbbá, hogy a katalizátor, illetve ligandum mennyiségétől milyen mértékben függ a reakció sebessége (25. ábra). A vizsgálathoz szintén a *p*-klór-acetofenon szubsztrátot tartalmazó rendszert választottuk. Az oldószer ebben az esetben is dioxán volt, a reakció hőmérséklete 100 °C, a reagens pedig NaB(OMe)₄.



A Pd ₂ dba ₃ mennyisége	A ^t BuXphos mennyisége	Konverzió 1 óra után	Konverzió 2 óra után
2 mol%	4 mol%	98 %	98 %
1 mol%	2 mol%	98 %	98 %
0,5 mol%	1 mol%	63 %	79 %
0,25 mol%	0,5 mol%	52 %	69 %
0 mol%	0 mol%	0 %	0 %
2 mol%	1 mol%	97 %	97 %
2 mol%	0,5 mol%	65 %	72 %

25. ábra: Az alkalmazott reakció, valamint a kísérleti eredmények táblázatos összefoglalása

Az eredmények jól mutatják, hogy a katalizátor mennyiségének csökkentése lassítja a reakciót, meglepő eredmény azonban, hogy a korábbi hivatkozások ellenére a reakció nem igényel a palládiumra nézve 1,5 ekvivalens ligandumot.

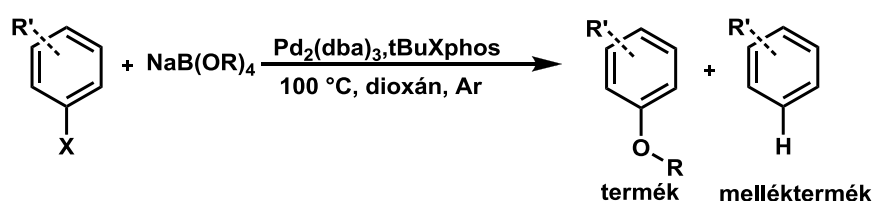
Teszteltük továbbá azt is, hogy a Pd₂dba₃ teljes mennyiségének kihagyása esetén működik-e a reakció, de ebben az esetben nem tapasztaltuk termék keletkezését. Ebből a kísérleti eredményből egyértelműen következik, hogy a reakció mechanizmusát tekintve nem egy egyszerű aromás nukleofil szubsztitúcióról, hanem minden bizonnyal egy palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióról beszélhetünk.

3.3. A különböző kiindulási anyagok hatása a vizsgált reakcióra

A reakció, amint az az előző fejezetből is kiderült, érzékeny a kiindulási aril-halogenid elektronikus tulajdonságaira, így minél inkább elektronhiányos szubsztitút választunk, annál jobb konverziót kaphatunk. Szerettük volna megtudni, hogy az különböző elektronikus tulajdonságokkal rendelkező vegyületek terén mennyire alkalmazható a reakció, valamint hogy bizonyos funkciós csoportok jelenléte milyen hatással van a rendszerre. Ebből a célból összesen több mint 25 különböző aromás halogenidet vizsgáltunk meg. Többértékű halogenidek reakciójakor általában vegyes termékek keletkeztek, ezek közül is csak néhány fontosabb példa szerepel a kiindulási anyagok táblázatos összefoglalásában. Kimarad továbbá

a felsorolásból az a néhány vegyület, melyek az adott reakciókörülmények között valamilyen polimert képeztek. Ilyenek voltak a szabad hidroxil-, valamint amin-csoporttal rendelkező szubsztrátok, illetve a tiofenolok. Az alábbi reakciók 100°C-on zajlottak, 2 mol% Pd(0)₂dba₃ és általában 4 mol% tBuXphos jelenlétében (kísérleti eredményeink szerint a 4 illetve 6 mol% tBuXphos tartalmú reakciók azonos sebességgel játszódtak le).

A táblázat melléktermék oszlopa a dehalogénezett kiindulási anyagok mennyiségét mutatja meg. A *p*-klór-fluorbenzol, illetve az *o*-klór-brómbenzol esetében csak az egyik halogénatom cserélődött le alkoxi-csoportra, rendre a jobb távozó csoport, vagyis a klór- illetve a brómatom.



26. ábra: A reakció általános egyenlete, és a képződő melléktermék

Sor	Kiindulási anyag	Reakcióidő / óra	Termék / %	Melléktermék / %	Visszamaradt Kiind. Anyag / %
1	<i>p</i> -klóracetofenon	1	98	2	0
2	<i>p</i> -klórtoluol	4	57	7	36
3	<i>p</i> -trifluormetil- klórbenzol	1	100	0	0
4	<i>p</i> -fluor-klórbenzol	3	92	0	8
5	<i>p</i> -klór-benzilcianid	1	97	3	0
6	<i>o</i> -klór-brómbenzol	3	81	0	19
7	<i>p</i> -klór-fahéjsav- metilészter	1	98	2	0
8	<i>m</i> -klórpíridin	4	62	5	33
9	<i>p</i> -klóranizol	5	12	10	78
10	2-klórtiofén	3	3	0	97
11	<i>o</i> -klórbenzonitril	1	17	0	83
12	<i>p</i> -klórbenzonitril	1	99	1	0

27. ábra: Táblázat a reakciók GC-MS spektrum alapján számított konverzió-értékekről

A táblázat adatai alapján jól látszik a különbség az elektronhiányos és elektrondús rendszerek közt. Ezt jól példázza az 1., illetve a 9. sor közti különbség, ahol a szubsztrátok csupán a klórhoz képest *para*- helyzetben lévő, elektronszívó, illetve elektronszállító csoportban különböztek. Míg az acetyl-csoportot tartalmazó *p*-klóracetofenon esetén 98%-os

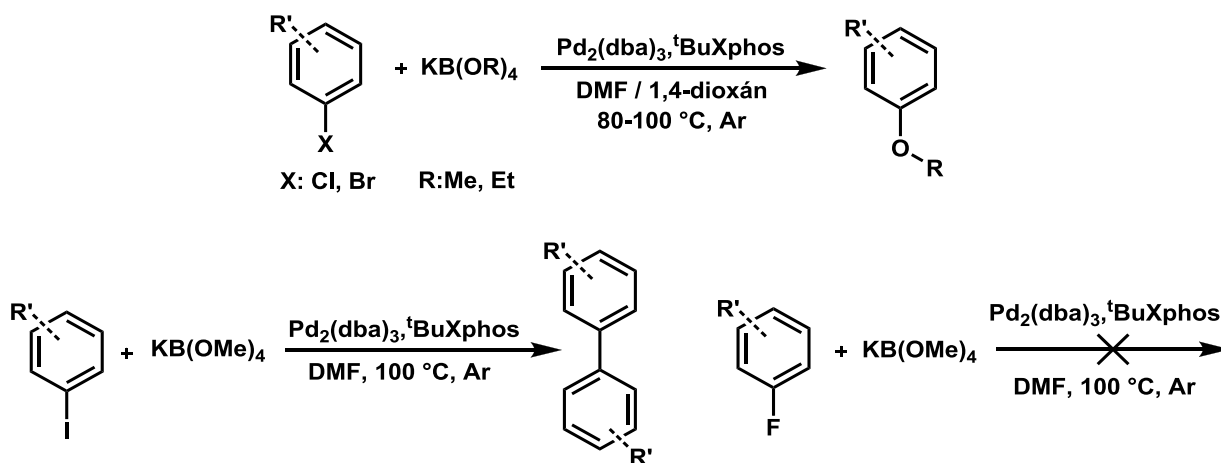
konverziót értünk el, azonos körülmények közt a metoxi-csoportot tartalmazó szubsztrát csupán 12%-os konverziót eredményezett.

4. A KB(OMe)_4 –al végzett kapcsolási reakciók vizsgálata

4.1. A reakció általános körülményei

Az előző fejezetek eredményei alapján vizsgáltuk a kálium tetrametil-boráttal végzett kapcsolási reakciót is. A palládiumforrás, valamint a ligandum minősége, és mennyisége is megegyezik a korábbiakban optimáltakkal, vagyis a kapcsolás során az aromás halogenidhez képest 2 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -t, illetve 4 mol% $^t\text{butil-Xphos}$ -t alkalmaztunk. A legjelentősebb különbséget a transzmetallálást végző komponens jelenti, ami a korábbiakkal ellentétben nem nátrium-, hanem kálium elleniont tartalmaz. Emellett a korábbi oldószert is megváltoztattuk, az 1,4-dioxán helyett a legtöbb esetben dimetil-formamidot, egy jóval polárosabb oldószert alkalmazunk, amely az esetek többségében magasabb konverzióhoz vezetett.

A kálium tetrametil-borát nagyobb aktivitásának köszönhetően a legtöbb aromás halogenid esetében a 80°C-os hőmérséklet elegendőnek bizonyult, szemben a korábbi 100 °C-al, ezért leggyakrabban ezen a hőmérsékleten végeztük a kapcsolási reakciókat. A kiindulási aril-halogenidek esetében, hasonlóan a korábbiakhoz, most is elsősorban aril-kloridokat alkalmaztunk, mivel ezek aktivitása megközelíti a bromidokét, ára és elérhetősége azonban jóval kedvezőbb kiindulási anyagokká teszi őket, az aromás bromidoknál. A fluortartalmú kiindulási vegyületek továbbra is minimális aktivitást mutattak, míg a jódtartalmú vegyületek hol teljes inaktivitást mutattak, hol közel 100%-os konverzióval eredményezték a homokapcsolt bifenilszármazék mellékterméket.



28. ábra: A reakció általános egyenlete, valamint a jód-, illetve fluorvegyületek kapcsolásának eredménye

A reakció körülményeinek optimalizálásához a viszonylag inaktív *para*-klórtoluolt és *para*-klóranizolt választottuk, illetve esetenként a jóval aktívabb, elektronszívó csoportot tartalmazó, *para*-klóracetofenont.

4.2. A kálium- és a nátrium tetraalkil-borátok aktivitásának összevetése

Alapvető kérdésként merült fel, hogy a két leggyakrabban alkalmazott reagens, a nátrium-, és a kálium tetrametil-borát aktivitása milyen viszonyban van egymással. Ezt megvizsgálandó, elvégeztük az elektronszívó csoportot tartalmazó, inaktív szubsztát, a *para*-klóranizol kapcsolását több különböző reagens felhasználásával. Oldószernek a dimetil-formamidot választottuk, a reakció hőmérséklete 100 °C volt, a kiértékelést pedig az elegyből 1 óra elteltével vett minták segítségével, GC-MS alapján végeztük. A vizsgálat során két különböző forrásból származó, és különböző víztartalommal rendelkező NaB(OMe)₄-ot, és egy KB(OMe)₄-ot teszteltünk.



A vizsgált bórvegyület	A borát-só víztartalma	Kiindulási anyag	Dehalogénezett melléktermék	Termék
NaB(OMe) ₄ (I.)	1,5 %	45%	20%	35%
NaB(OMe) ₄ (II.)	8 %	78%	7%	15%
KB(OMe) ₄	3 %	0%	22%	78%

29. ábra: A vizsgálathoz felhasznált reakció, a különböző metoxi-források víztartalma, valamint a vizsgált minták termékeloszlása

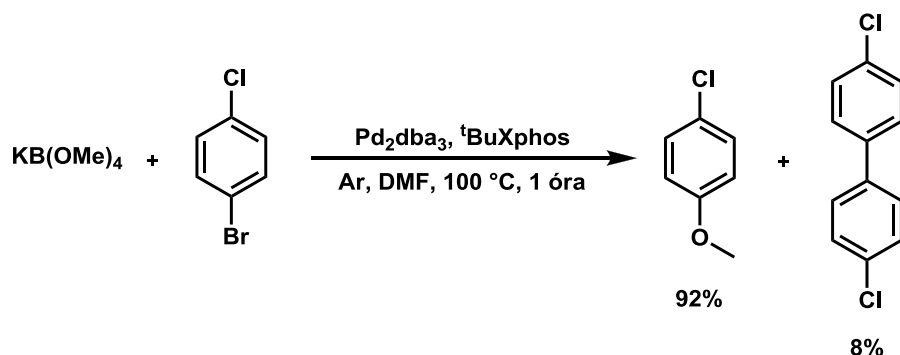
A kapott kísérleti eredményekből nem csupán az tűnik ki, hogy a KB(OMe)₄ nagyobb aktivitással rendelkezik a kapcsolási reakcióban, mint a NaB(OMe)₄, de az is, hogy az aktivitást jelentősen befolyásolja a só minősége, elsősorban víztartalma. Emellett fontos megjegyezni, hogy a kálium tetrametil-borát nem csupán gyorsabb reakciósebességet, de nagyobb szelektivitást is eredményezett. Ennek köszönhetően a későbbiekben a reakció optimalizását, és a preparatív előállításokat a káliumot tartalmazó bórvegyület felhasználásával valósítottuk meg. A különböző elleniont tartalmazó sók közti szignifikáns aktivitásbeli különbséget nem a víztartalom, és feltehetően nem is csupán az eltérő oldhatóságuk okozza, mivel 100 °C-on, DMF-ben a sók mindegyike kiválóan feloldódott. Jelenleg nem

rendelkezőnk pontos képpel a transzmetalláláskor végbemenő folyamatok mechanizmusáról, így elképzelhető hogy ez okozza az eltérést. ^{11}B NMR eltolódások alapján sem lehet jelentős különbséget tenni a két különböző só között, mivel a kálium tetrametil-borát kémiai eltolódása 1,42 ppm-nek, míg a nátrium tetrametil-boráté 2,96 ppm-nek adódott. Egyedül a két só olvadáspontja között találtunk jelentős különbséget: a $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ 261 °C-on, míg a $\text{KB}(\text{OMe})_4$ 163-164 °C-on olvadt meg.

4.3. A különböző aril-halogenidek összehasonlítása

A reakció során fontosnak találtuk, hogy pontos képet kapjunk a különböző halogénatomot tartalmazó kiindulási anyagok funkcionálizálhatóságáról is. Ennek érdekében több vizsgálatot is elvégeztünk, amelyek célja a különböző halogénatomok összehasonlítása volt.

Az egyik kísérlet során egy diszubsztituált halogenid, a *p*-klór-brómbenzol kapcsolását vizsgáltuk. A reakcióelegyhez a szokásostól eltérően nem másfél, hanem csupán 1 ekvivalens kálium tetrametil-borátot adtunk, annak érdekében, hogy csupán az aktívabb halogénatom cseréje játszódjon le.

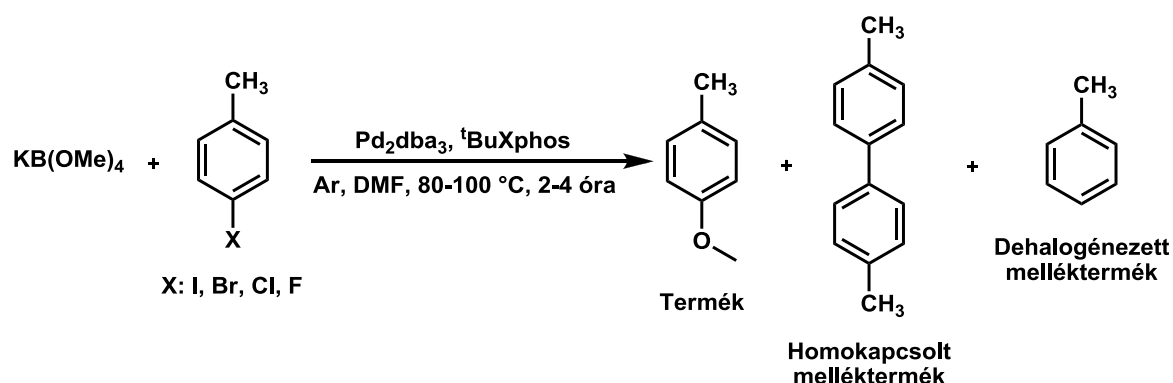


30. ábra: A vizsgált reakció egyenlete, a GC-MS segítségével mért termékeloszlással

A reakcióelegyből vett minta analízise során egyértelműen bebizonyosodott, hogy a kapcsolási reakcióban nagyobb aktivitást mutat a bróm, mint távozó csoport. Emellett azonban meg kell jegyeznünk azt is, hogy nem tapasztaltuk a dehalogénezett melléktermék képződését, azonban a kloridok esetében nem tapasztalt, homokapcsolási mellékreakció ebben az esetben már jól megfigyelhető volt.

Egy másik kísérletsorozat folyamán *p*-fluor-, *p*-klór-, *p*-bróm- és *p*-jód-toluol metoxilezését kíséreltük meg, azonos körülmények közt. A reakciók hőmérséklete kezdetben 80 °C volt, oldószernek pedig a dimetil-formamidot választottuk, az elegyekből pedig két óra

elteltével vettünk mintát, amit GC-MS módszerrel analizáltunk. Mivel a *p*-klórtoluol és *p*-brómtoluol reakcióelegyéből a kiindulási anyag elfogyott, ezeket a reakciókat megállítottuk, a másik kettő esetben azonban nem tapasztaltunk változást a kiindulási elegyhez képest, ezért azokat 100 °C-os hőmérsékleten megismételtük. A reakciókból két óra elteltével vettem mintát, a jód-, illetve fluortoluol esetében ezen minták termékeloszlását tüntettem fel az összefoglaló táblázatban. A dehalogénezett melléktermék kromatográfiás csúcsát az adott vizsgálat során sajnálatos módon elfedte az oldószer csúcsa, így annak mennyiségi analízise ebben az esetben nem volt megvalósítható.



A vizsgált aril-halogenid	Kiindulási anyag	Homokapcsolt melléktermék	Termék
<i>p</i> -jódtoluol	-	>99%	nyomokban
<i>p</i> -brómtoluol	-	12%	88%
<i>p</i> -klórtoluol	-	-	100%
<i>p</i> -fluortoluol	100%	-	-

31. ábra: A vizsgált reakciók, valamint a minták termékeloszlása GC-MS alapján

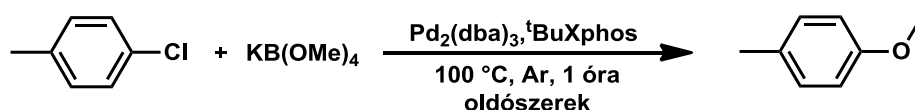
A táblázat adatai alapján egyértelműen megállapíthatjuk egyfelől, hogy ebben az esetben a rosszabb távozó csoportot tartalmazó fluorvegyületek nem mutatnak aktivitást a kapcsolási reakcióban, valamint azt, hogy a halogénatom méretének növekedésével a homokapcsolási mellékreakció egyre nagyobb szerephez jut. Míg a brómtoluollal végzett kapcsolás esetén a 4,4'-dimetilbifenil hozzávetőlegesen 10%-ban van jelen melléktermékként, addig a jódtoluol reakciójában gyakorlatilag 100%-os konverzióval kaptuk ezt a terméket.

Ebből kifolyólag, amennyiben nem túlzottan inaktív kiindulási aril-halogenidek metoxilezését szeretnénk megvalósítani, a szubsztrát ára, valamint az elérhetősége mellett azért is érdemes a megfelelő klórvegyületet választanunk, mert ebben az esetben nem kell számolnunk a homokapcsolt melléktermék keletkezésével. Amennyiben megfelelően

választjuk meg a reakciókörülményeket, a reakció sebessége összemérhető lesz az aril-bromidból kiinduló reakció sebességével.

4.4. A hőmérséklet és a különböző oldószerek hatása a keresztkapcsolási reakcióra

Kutatásunk során korábban, a nátrium tetrametil-boráttal végzett kapcsolás esetén vizsgáltuk különböző reakciókörülmények hatását a konverzió alakulására. Mivel azonban a kálium tetrametil-borát aktivitása jelentősen eltér a nátriumtartalmú sóétól, célszerűnek tartottuk, hogy új oldószert-, illetve hőmérsékletfüggési vizsgálatokat végezzünk. Elsőként az ideális oldószert kiválasztását tűztük ki célul, amihez a korábbiakban kiválasztott vízmentes 1,4-dioxán mellett vizsgáltuk a dinetil-formamid, a vízmentes metanol, a nem vízmentesített dioxán, valamint a desztillált hexán reakcióra gyakorolt hatását. Az ehhez választott reakciónál a kiindulási anyag egy kevésbé aktív kiindulási vegyület, a p-klórtoluol volt, a hőmérsékletet 100 °C-nak választottuk, és a reakcióelegyekből 1 óra elteltével vettünk mintát. A dehalogénezett melléktermék mennyiségét egyedül a dimetil-formamid tartalmú elegyből nem tudtuk meghatározni, a már korábban ismertetett okokból kifolyólag.



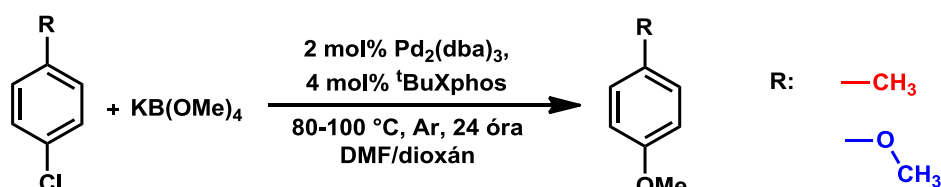
A vizsgált oldószert	Kiindulási anyag	Dehalogénezett melléktermék	Termék
absz. 1,4-dioxán	32,6%	9,5%	57,9%
1,4-dioxán	42,2%	5,5%	52,3%
absz. dimetil-formamid	0,7%	?	99,3%
absz. metanol	85,4%	10,7%	3,9%
deszt. hexán	78,3%	1,9%	19,8%

32. ábra: A vizsgált reakció, a tesztelt oldószerek, valamint a hozzájuk tartozó termékeloszlások

A vizsgálat eredményéből jól látható egyrészt, hogy a polárosabb oldószerek magasabb reakciósebességet eredményeznek, azonban az nem derült ki egyértelműen, hogy a dehalogéneződési mellékreakció relatív sebességére milyen hatással vannak. Másrészt megállapítható, hogy a szintézis nem igényel feltétlenül vízmentesített, magasabb árú oldószert, ugyanis esetünkben a nagyjából azonos konverzió mellett a vízmentes dioxán nagyobb mértékben eredményezte a melléktermék képződését. Emellett érdekes tapasztalati

tény, amit már korábban is megfigyeltünk, hogy metanolban a kívánt kapcsolási reakció lelassul, és a dehalogéneződési mellékreakció kerül előtérbe.

Annak érdekében, hogy pontos képet kapjunk a két legjobb eredménnyel szolgáló oldószer, az 1,4-dioxán, valamint a dimetil-formamid közötti különbségről, ezt a két oldószer alaposabb vizsgálatnak vetettük alá. Ennek során két inaktív szubsztrát kapcsolási reakcióját vizsgáltuk ezekben az oldószerekben, 3 különböző hőmérsékleten.



33. ábra: A vizsgálatához alkalmazott reakció egyenlete

A három választott hőmérséklet a 80, a 90, valamint a 100 °C volt. Mindegyik reakcióelegyből vettünk mintát 1, 2, 4, illetve 24 óra elteltével, majd azokat GC-FID módszerrel analizáltuk, kivéve a 100 °C-os hőmérsékletű, dioxánban játszódó reakciót, ugyanis ebben az esetben sajnálatos módon a légmentesen záró szeptum tönkrement, így a reakció megállt. A kísérleti eredményeket két táblázatban foglaltam össze, piros színnel a p-klórtoluol, míg kék színnel a p-klóranizol esetén kapott konverziókat jelöltem.

Az eltelt idő	80 °C	90 °C	100 °C	80 °C	90 °C	100 °C
1 óra	98 %	100 %	100 %	58,7 %	100 %	100 %
2 óra	98,4 %	100 %	100 %	72 %	100 %	100 %
4 óra	100 %	100 %	100 %	84,1 %	100 %	100 %
24 óra	100 %	100 %	100 %	88,4 %	100 %	100 %

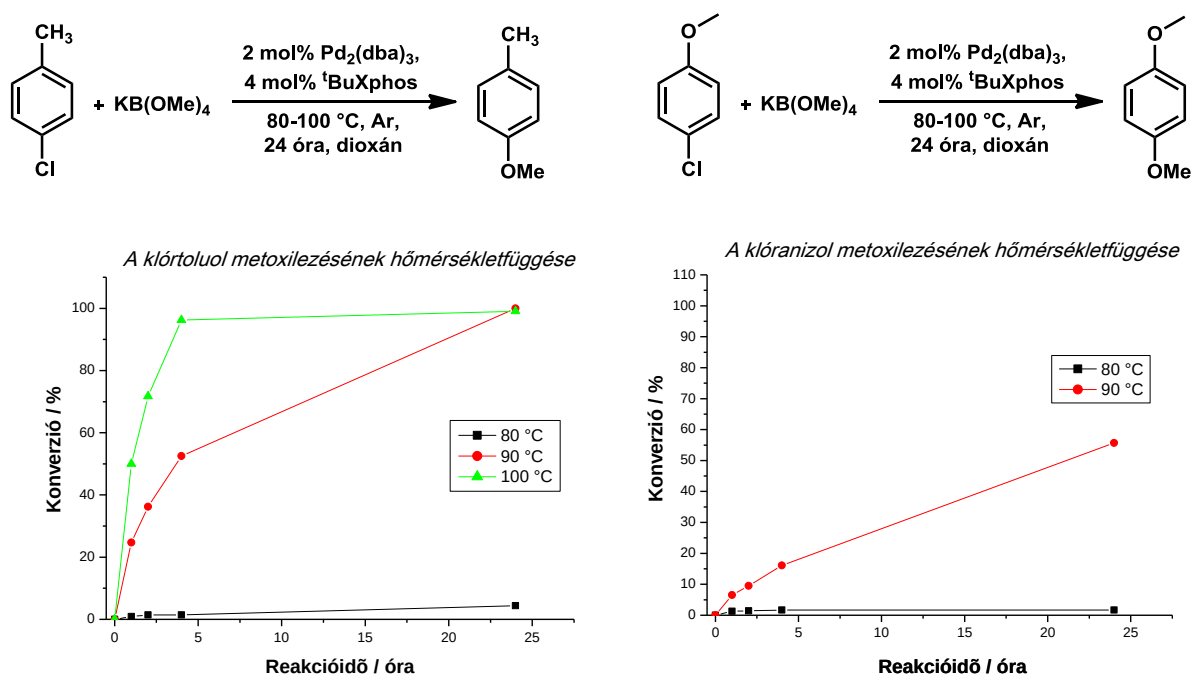
34. ábra: A dimetil-formamid vizsgálata során mért egyszerűsített konverziós értékek

Az eltelt idő	80 °C	90 °C	100 °C	80 °C	90 °C	100 °C
1 óra	0,9 %	24,7 %	50,0 %	1,3 %	6,5 %	17,9 %
2 óra	1,4 %	36,2 %	71,7 %	1,4 %	9,5 %	-
4 óra	1,4 %	52,5 %	96,2 %	1,7 %	16,1 %	-
24 óra	4,4 %	100,0 %	99,1 %	1,7 %	55,7 %	-

35. ábra: A 1,4-dioxán vizsgálata során mért egyszerűsített konverziós értékek

A táblázatokban feltüntetett százalékos értékek a melléktermék figyelembevétele nélkül számított konverziók, vagyis a termék területének, valamint a termék és a kiindulási anyag együttes területeinek aránya. A korábbi vizsgálatokhoz képesti aktivitásbeli

növekedésért ebben az esetben elsősorban az újonnan szintetizált, alacsonyabb víz-, és oldószertartalmú, valamint finomabb szemcséjű kálium tetrametil-borát volt a felelős. Jól látható a vizsgálatokból, hogy a dimetil-formamidban végzett reakciók mindegyike, jó, illetve kiváló konverziókhöz vezetett, míg a dioxán esetében a hőmérséklet csökkentésével erőteljes reakciósebesség-csökkenést tapasztaltunk. A jobb áttekinthetőség kedvéért, az 1,4-dioxánban végzett vizsgálatok eredményeit grafikonokon is ábrázoltam.



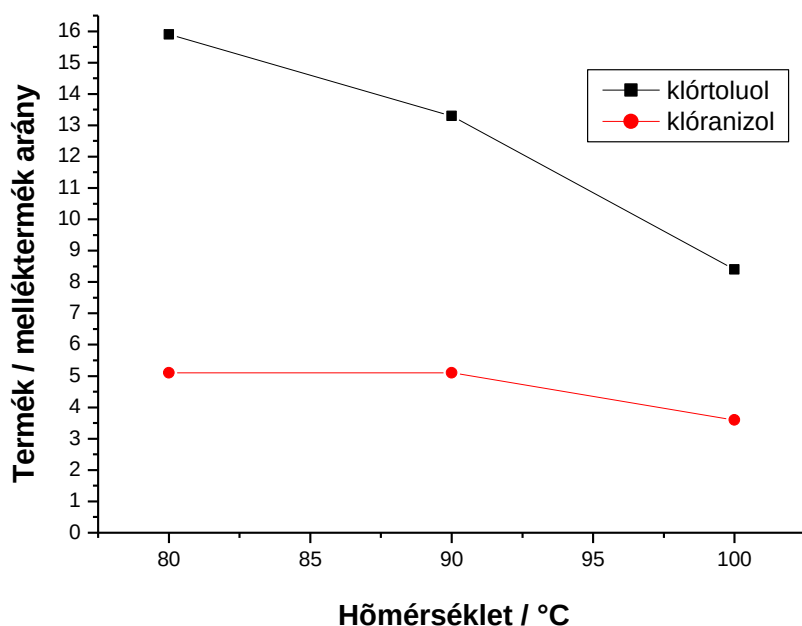
36. ábra: A dioxánban végzett kapcsolási reakciók, valamint hőmérsékletfüggésük

Emellett azonban szintén rendkívül lényeges a termék és a dehalogénezett melléktermék végső aránya, így a 24 óra elteltével vett minták termékeloszlását, és az abból számolt termék/melléktermék arányt is táblázatosan összefoglaltam, valamint grafikonon is szemléltettem (38. ábra).

		<i>Para</i> -klórtoluol			<i>Para</i> -klóranizol		
		mellék-termék	kiindulási anyag	termék	mellék-termék	kiindulási anyag	termék
80 °C	DMF	5,9 %	-	94,1 %	14,9 %	9,8 %	75,3 %
	dioxán	2 %	93,7 %	4,3 %	2,8 %	95,6 %	1,6 %
90 °C	DMF	7 %	-	93 %	16,4 %	-	83,6 %
	dioxán	5,6 %	-	94,4 %	6,8 %	41,3 %	51,9 %
100 °C	DMF	10,6 %	-	89,4 %	21,8 %	-	78,2 %
	dioxán	6,3 %	0,9 %	92,8 %	-	-	-

		<i>Para</i> -klórtoluol	<i>Para</i> -klóranizol
80 °C	DMF	15,9	5,1
	dioxán	2,2	0,6
90 °C	DMF	13,3	5,1
	dioxán	16,9	7,6
100 °C	DMF	8,4	3,6
	dioxán	14,7	-

37. ábra: A 24 óra után vett minták termékeloszlásai, valamint az azokból számolt termék/melléktermék arányok



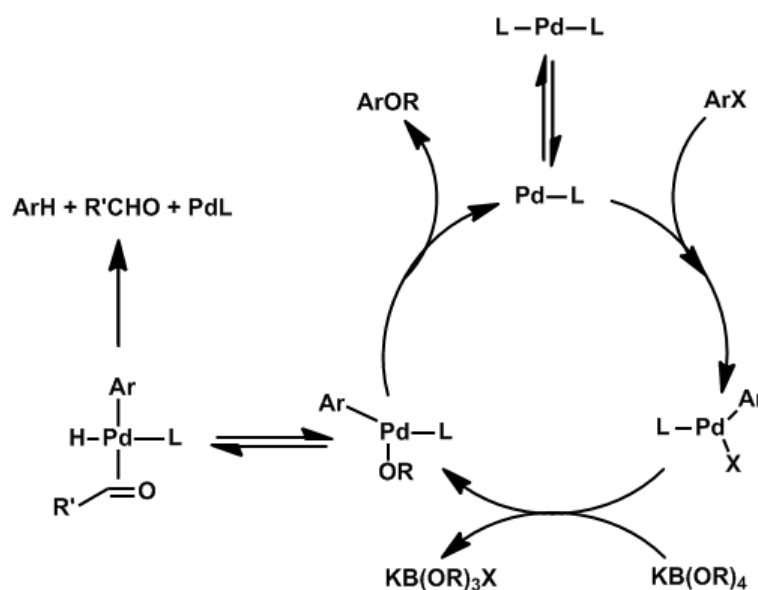
38. ábra: A DMF-ben végzett reakciókban mért termék/melléktermék arányok grafikonos ábrázolása

A második táblázat értékeiből egyértelműen kitűnik egyrészt az, hogy a közepes, illetve annál magasabb konverziók esetén az apolárisabb oldószer ugyan lassabb reakciót eredményez, de magasabb termék/melléktermék aránnyal számolhatunk ezekben az esetekben. A vizsgálat fényt derített továbbá arra is, hogy a magasabb hőmérséklet szintén a dehalogéneződési mellékreakció előtérbe kerülésével jár, így a legjobb termék/melléktermék arány eléréséhez célszerű a lehető legalacsonyabb hőmérsékletet, valamint a leginkább apoláris oldószer megválasztani, azonban amikor egy rendkívül elektrondús aromás halogenid funkcionálisát tervezzük preparatív mérethez, a gyakorlati szempontok gyakran célszerűbbé teszik a poláros oldószer, valamint a magas hőmérséklet használatát.

5. Áttekintés

5.1. A reakció feltételezett mechanizmusa

A reakció mechanizmusa feltételezéseink szerint hasonlóképpen a Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási reakcióhoz a palládium komplex ligandumvesztésével, majd egy oxidatív addícióval indul. Az így kialakult Pd(II)[L(ArX)] komplexre addicionálódik a tetraalkil-borát anion egyik alkoxil-csoportja, amit közvetlenül követ a halogénion eliminációja $\text{KB(OMe)}_3\text{X}$ formájában. Ezt a folyamatot tekinthetjük egy egylépéses transzmetallálási reakciónak is. Az így kialakult Pd(II)[L(ArOR)] komplex egyensúlyi reakcióban, egy β -hidrogén eliminációval átalakulhat koordinatív oxo-csoportot tartalmazó $\text{Pd(II)[L(ArH)R'CHO]}$ komplexé, ami végül a kiindulási aromás vegyület dehalogénezett melléktermékéhez vezet. Amennyiben a Pd(II)[L(ArOR)] komplexről redukzív eliminációval lehasad az ArOR -rel jelzett aromás éter, a kiindulási Pd(0) komplexet visszkapjuk a termék keletkezése közben, ezzel pedig a katalitikus ciklus bezárul.



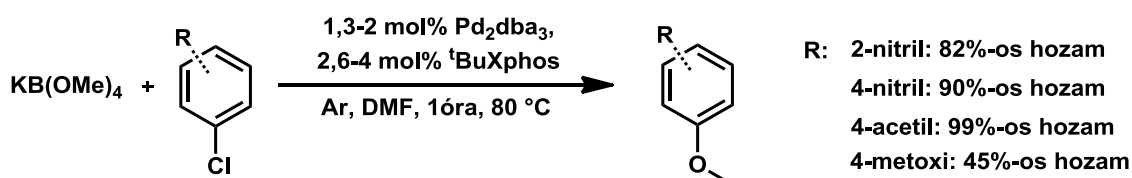
39. ábra: A reakció feltételezett általános mechanizmusa

5.2. A reakciók preparatív alkalmazhatósága

Új szintetikus eljárások fejlesztésekor alapvető fontosságú felmérni, hogy a módszer milyen hatékonysággal alkalmazható a gyakorlatban. Az általunk kidolgozott keresztkapcsolási eljárás esetében általánosságban elmondható, hogy alkalmas aril-metil-

éterek (illetve feltehetően számos aril-etil-éter) előállítására aromás kloridokból, valamint bromidokból.

Kutatásunk során egyelőre hat különböző aromás éter előállítását, és karakterizációját valósítottuk meg, valamint több aril-klorid, illetve bromid funkcionálizálása van jelenleg is folyamatban. Az elvégzett preparatív reakciók közt négy egyszerűbb és két összetett szubsztrát átalakítását végeztük el. Az egyszerű molekulák funkcionálizálása során három esetben elektronszívó csoportot tartalmazott a kiindulási aromás klorid, ezek az *orto*-, illetve *para*-klórbenzonitril, valamint a *para*-klóracetofenon voltak, illetve egy elektronküldő csoportot tartalmazó szubsztrát, a *para*-klóránizol átalakítását is elvégeztük. Az összetett molekulák átalakítása a következő fejezetben található. Mindhárom aktív szubsztrát esetében dimetil-formamid oldószert alkalmaztunk, a reakció pedig 1 óra alatt, 80 °C-on teljes konverzióval lejártszódott. Az inaktív, *p*-klóránizol esetében 100 °C-os hőmérsékletet alkalmaztunk, azonban az 1 óra ebben az esetben is elég volt a reakció lejártszódásához.



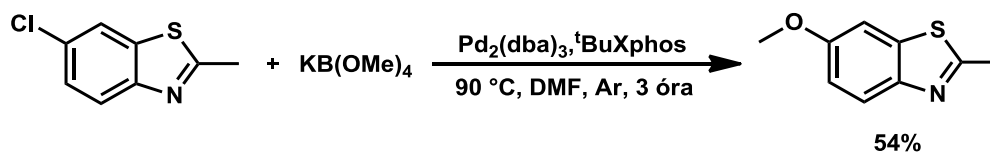
40. ábra: A három elektronszívó, valamint egy elektronküldő csoportot tartalmazó éter előállítása

Az aktív szubsztrátok esetében a reakció kiváló kitermeléssel szolgáltatta a kívánt termékeket, a hozam az *o*-metoxibenzonitril esetében 82%, a *p*-metoxibenzonitril esetében 90%, míg a *p*-metoxiacetofenon esetén közel 99% volt. A viszonylag nagy szórást, amely a hozamok közt megfigyelhető, egyrészt a reakciók különböző mérete, másrészt a dimetil-formamid eltávolítására alkalmazott extrakciós lépésben való eltérés okozta. A *p*-dimetoxibenzol előállítása csupán közepes, 45%-os hozammal sikerült, azonban ez az érték az irodalomban található korábbi értékekhez képest jónak mondható.

5.3. Összetett vegyületek funkcionálizálása

Kutatásunk során felkérték minket más projektekben szereplő, összetett aromás kloridok metoxilezésére is. Ilyen kiindulási anyag volt számunkra a 2-metil-6-klórbenztiazol, amelynek éteresítésére a kutatás során már korábban is tettek kísérleteket, ezek azonban nem jártak sikerrel.

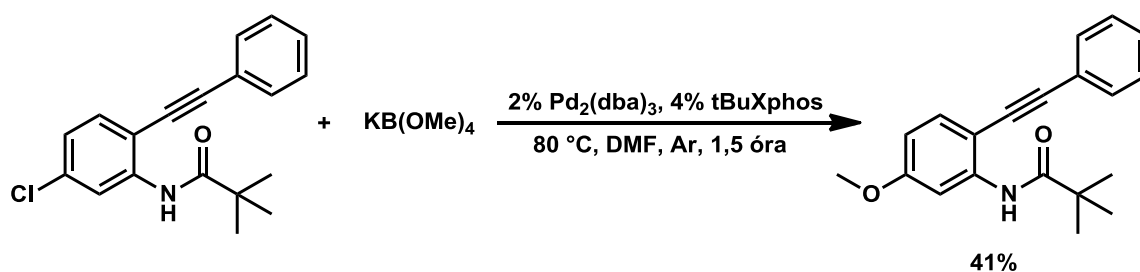
Az általunk elvégzett reakcióhoz, a korábbiakhoz hasonlóan a dimetil-formamidot választottuk oldószernek, a reakció hőmérsékletét pedig 90 °C-ra állítottuk.



41. ábra: A benzotiazol funkcionálására használt reakció egyenlete

Az elegyből vett minta alapján 1 óra után hozzávetőlegesen 80%-ban volt jelen a kívánt termék a reakcióelegyben, és mivel ez 3 óra elteltével sem változott, a reakciót feldolgoztuk. Az oszlopkromatográfiás elválasztás után a terméket 54%-os hozammal sikerült izolálnunk, majd szerkezetét NMR-spektrometriás mérésekkel igazoltuk.

Egy másik, hasonló esetben egy jóval összetettebb molekula metoxilezését kellett elvégeznünk. A kiindulási aril-halogenid ebben az esetben a N-(5-klór-2-(feniletinil)fenil)pivalamid volt. A kiindulási anyaggal végzett próbareakció során azt tapasztaltuk, hogy 100 °C-on a metoxilezési reakció mellett egy nemkívánatos, gyűrűzáródási reakció is végbement, ami feltehetően egy indolszármazékot eredményezett. Ennek megfelelően a reakciót 80 °C-on hajtottuk végre, ezen a hőmérsékleten pedig a gyűrűzárt melléktermék keletkezése már nem jelentős.

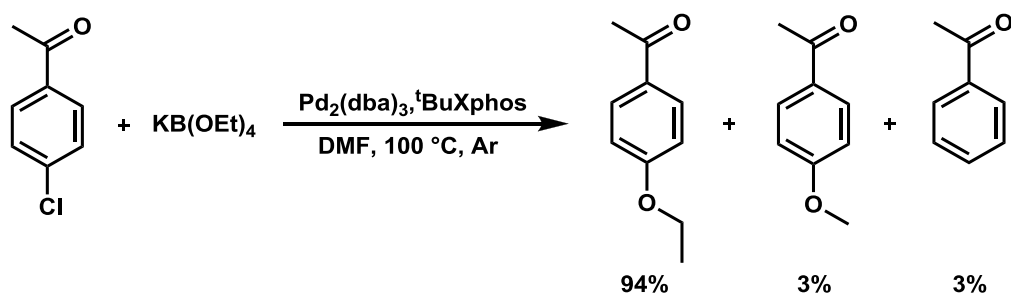


42. ábra: Az összetett szerkezetű pivalamid származék metoxilezése

A preparatív reakció végrehajtása során az elegyet tartalmazó üvegcsé sajnálatos módon elrepedt, ennek köszönhetően a reakcióelegy hozzávetőlegesen másfél óra elteltével a kármentő edénybe került. Ennek ellenére a konverzió ekkorra már 70 % fölött volt, így az elegyet megtisztítottuk, majd feldolgoztuk, a terméket pedig 41%-os hozammal sikerült előállítani, annak tisztaságát GC-MS, valamint NMR-spektrometriai módszerekkel igazoltuk.

5.4. A $\text{KB}(\text{OEt})_4$ -al végzett keresztkapcsolási reakció vizsgálata

A 2.4. fejezet szerint előállított, etoxi-csoportot tartalmazó borát sóval is elvégeztük a kapcsolási reakciót palládiumkatalizátor jelenlétében $100\text{ }^\circ\text{C}$ -on, DMF-ben, *p*-klóracetofenont használva szubsztrátumként. A reakció a korábban is alkalmazott körülmények között teljes konverzióval lejátódott, és 94:3:3 arányban keletkezett az etoxi- és metoxi-csoportot valamint a hidrogént tartalmazó, dehalogénezett termék.



20. ábra: A kálium tetraetil-borát vizsgálatához használt kapcsolási reakció

6. Összefoglalás

Kutatási tevékenységünk összefoglalásaként kijelenthető, hogy sikeresen kidolgoznunk, egy aril-metil-éterek előállítására szolgáló, keresztkapcsolási reakciót. Számos reakciókörülményt, valamint új reagenst megvizsgálva sikerült hatékonyabbá tenni a szintézist, ezáltal több terméket jó kitermeléssel izoláltunk. Az általunk kidolgozott eljárást sikeresen alkalmaztuk más kutatási projektekben felhasználásra kerülő molekulák előállítására. Ezekkel a speciális alkalmazásokkal bizonyítottuk a kapcsolás alkalmazásának kiterjesztheségét is.

Megállapítható, hogy az eljárás alkalmazható érzékeny, nagyobb molekulák metoxi-csoporttal történő funkcionálására, valamint hogy egyéb kálium tetraalkil-borát sók szintézisével lehetőség nyílhat más alkoxi-csoportok egyszerű bevitelére is. A preparatív alkalmazhatóság teljes körű vizsgálata során a közeljövőben még több aril-alkil-éter szintézisét tervezzük megvalósítani.

III. Kísérleti rész

1. Általános információk

Munkám során, amennyiben külön nincs feltüntetve, kereskedelmi forgalomban kapható vegyszereket használtunk, további tisztítás nélkül.

A reakció körülményeinek optimálásánál alkalmazott modellreakciónak a p-klór-acetofenon, a p-klórtoluol illetve a p-klóranizol reakcióját választottuk, attól függően, hogy nagyobb vagy kisebb konverzió értéket vártunk. A kísérleteket 0,25 mmol p-klóracetofenon (esetleg -anizol, vagy -toluol), valamint 0,375 mmol (1,5 ekvivalens) kálium tetrametil-borát felhasználásával végeztük, 500 µl vízmentes dimetil-formamidban, esetleg 1,4-dioxánban, 80-100°C-os hőmérsékleten, argon atmoszférában. A dolgozatban megadott időközönként hozzávetőlegesen 5 µl mintát vettünk, amelyet ezután 2 ml-re hígítva GC-MS, esetleg GC-FID technológia segítségével analizáltunk.

A dolgozatban feltüntetett konverzió értékeket az így kapott kromatogramok termék-, kiindulási anyag-, illetve melléktermék-csúcsainak numerikus integrálásával számoljuk. Leggyakoribb esetben ezt a következő egyenlet alapján kaptuk meg:

$$\text{konverzió} = \frac{n(\text{p – metoxi – acetofenon})}{n(\text{p – metoxi – acetofenon}) + n(\text{p – klór – acetofenon}) + n(\text{acetofenon})}$$

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz előre elkészített, 0,25 mm-es Kieselgel 60, F254 bevonattal ellátott, Merck DC VRK-lapokat használtunk. Eluensként hexán és etil-acetát különböző arányú elegyeit használtuk.

A ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat Bruker Avance 250MHz PFT spektrométeren vettük fel CDCl_3 , CD_3OD , valamint D_2O oldatban. A kémiai eltolódások ppm-ben, a csatolási állandók Hz-ben vannak megadva. A szinguletteket s-el, a dubletteket d-vel, a tripleteket t-vel, a multipletteket m-el jelöljük.

A GC-MS méréseket Agilent 6890N gázkromatográf (30m hosszú 0,25mm belső átmérőjű kolonna 0,25 µm HP-5MS bevonattal, He vivőgáz alkalmazása mellett) és Agilent 5973 tömegspektrométer (Ionforrás: EI+, 70eV, 230°C; interface: 300°C) kombinált készülék segítségével végeztük.

2. Reakcióoptimalizálás

A reakciókat 4ml-es csavaros üvegcsékben végeztük. Elsőként a szilárd anyagokat mértük be: 65,3 mg (0,375 mmol, 1,5 ekv.) KB(OMe)_4 ; 4,6 mg (5 μmol , 2%) Pd_2dba_3 ; 4,2 mg (10 μmol , 4%) tBuXphos . Ezt követően automata pipetta segítségével kimértük a folyékony reagenseket, illetve az oldószert: 32,5 μl (0,25 mmol, 1ekv) p-klóracetofenon; (29,3 μl (0,25 mmol, 1 ekv.) p-klórtoluol; 30,6 μl (0,25 mmol, 1 ekv.) p-klóranizol); 0,5 ml dioxán. Ezután az üvegcsék gázterét argonnal telítettük, majd az esetek többségében szeptummal ellátott kupakkal zártuk le, és a kívánt hőmérsékletre előmelegített mágneses keverőn kevertettük.

Mintavétel céljából a jelzett időközönként az üvegcsékből injekciós tűvel ellátott fecskendő segítségével vettünk mintát. A mintákat 2ml acetonban (esetleg diklór-metánban) oldottuk fel, majd GC-MS, vagy GC-FID technikával analizáltuk.

3. Bórvegyületek szintézise

3.1. Nátrium tetrametil-borát, NaB(OMe)_4

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértünk 30 ml vízmentes metanolt, majd 2,94 g (0,0777 mol) NaBH_4 -et adtunk hozzá, és a gömblombikhoz refluxhűtőt csatlakoztatva kevertetni kezdtük. Az oldat felforrt, majd mikor a forrás abbamaradt, további 1 órán keresztül melegítettük, a metanol forráspontján. Ezután az áttetsző elegyet 10 ml-re bepároltuk, 30 ml hexánt adtunk hozzá, majd a kicsapódott NaB(OMe)_4 -ot szűrtük, és mostuk 2*10 ml hexánnal. A szűrlet tömege 6,964 g (0,0441 mol) volt.

Kitermelés: $\frac{0,0441}{0,0777} \cdot 100 = 56,8\%$ op: 263-264°C ^{11}B NMR (128,3 MHz, CD_3OD): $\delta =$

2,96 ppm (s, 1B)

3.2. Kálium tetrametil-borát, KB(OMe)_4

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértünk 25 ml (0,62 mol) vízmentes metanolt, majd 2,699 g (0,0500 mol) KBH_4 -et adtunk hozzá, és a gömblombikhoz refluxhűtőt, valamint gázmosót csatlakoztatva kevertetni, és melegíteni kezdtük. Mikor az oldat felforrt, a gázmosón megfigyeltük a gázfejlődés indulását, ami 4 órán keresztül folytatódott. Mikor a hidrogéngáz fejlődése abbamaradt, egy víztiszta oldatot kaptunk, hozzávetőlegesen 10 ml-re

bepároltuk, 15 ml vízmentes dietil-étert adtunk hozzá, majd a kicsapódott KB(OMe)₄-ot szűrtük, és mostuk 2*10 ml vízmentes éterrel. A szűrlet tömege szárítás után 8,251 g (0,04739 mol) volt.

Kitermelés: $\frac{0,04739}{0,0500} \cdot 100 = 94,6\%$ op: 163-164°C ¹¹B NMR (128,3 MHz, CD₃OD): δ = 1,42 ppm (s, 1B) ¹H NMR (250MHz, D₂O): δ = 3,31 ppm (s, 12H). ¹³C NMR (62,5 MHz, D₂O): δ = 49,1 ppm

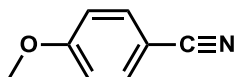
3.3. Kálium tetraetil-borát, KB(OC₂H₅)₄

Egy 25 ml-es gömblombikba bemértünk 4,6 g (100 mmol) vízmentes etanolt, majd 352 mg (2 mmol) KB(OMe)₄-et adtunk hozzá, és a gömblombikhoz refluxhűtőt csatlakoztatva kevertetni, és melegíteni kezdtük. Az oldatot egy éjszakán, pontosabban 16 órán keresztül forraltuk majd az így kapott víztiszta oldatot bepároltuk. Az oldat ekkor fehér, gélyszerű anyaggá dermedt, amelyhez 5 ml vízmentes dietil-étert, majd szűrtük, és kétszer 5ml vízmentes éterrel mostuk. A kivált fehér kristályos anyag tömege szárítás után 378 mg, a számolt elméleti termelés pedig 464,8 mg volt. Az NMR vizsgálatok során fény derült rá, hogy a termék hozzávetőlegesen 5% kiindulási anyagot tartalmaz, az ehhez tartozó spektrometriás csúcsokat a karakterizáció során nem jelöltem

Kitermelés: $\frac{378}{464,8} \cdot 100 = 81,3\%$ op: 194-196 °C ¹H NMR (250MHz, D₂O): δ = 3,61 ppm (m, 8H, J = 7,1 Hz); δ = 1,14 ppm (t, 12H, J = 7,1 Hz). ¹³C NMR (62,5 MHz, D₂O): δ = 57,7; 17,1 ppm

4. Aromás éterek szintézise

4.1. Para-metoxibenzonitril



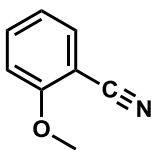
Egy 4ml-es üvegcsébe bemértünk 137,8 mg (1 mmol) *p*-klórbenzonitrilt, 261,2 mg (1,5 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium tetrametil-borátot, 18,3 mg (0,02 mmol, 2 mol%) Pd₂dba₃-t és 17,0 mg (0,04 mmol, 4 mol%) ^tBuXphos-t. Az üvegcsé gázterét argonnal többször

átmostuk, majd a szilárd keverékhez hozzáadtunk 2 ml vízmentes dimetil-formamidot. Ezután a reakcióelegyet 80 °C-on kevertettük. Egy óra után mintát vettünk, majd GC-MS technikával analizáltuk. A konverzió 100%-os volt. Az elegyet lehűtöttük, majd 10 ml telített LiCl oldatot, és 15 ml etil-acetátot hozzáadva extraháltuk. A szerves fázist 3szor 10 ml vízzel mostuk, majd a vizes fázisokat egyesítve, azt 15 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, MgSO₄-on szárítottuk, majd celiten bepároltuk. Az így kapott szilárd anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, eluensként hexán – hexán:EtOAc 20:1 arányú elegyét alkalmazva. A termék frakcióit összegyűjtve bepároltuk, majd szárítottuk, és lemértük a kapott sárgásfehér, kristályos anyag tömegét: 119 mg volt.

Kitermelés: $\frac{119}{133,15} \cdot 100 = 89,5\%$ op: 58-60 °C ¹H NMR (250MHz, CDCl₃): $\delta = 7,50$

ppm (d, 2H, J = 9,0 Hz); $\delta = 6,87$ ppm (d, 2H, J = 9,0 Hz); $\delta = 3,774$ ppm (s, 3H). ¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): $\delta = 163,2; 134,4; 119,7; 115,1; 104,3; 55,9$ ppm; IR (ATR) $\nu_{\max} = 2216,1; 1605,0; 1507,2; 1304,4; 1256,2; 1172,6; 1020,9$ cm⁻¹

4.2. Orto-metoxibenzonitril

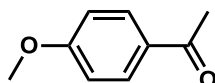


Egy 4ml-es üvegcsébe bemértünk 138,0 mg (1 mmol) o-klórbenzonitrilt, 261,2 mg (1,5 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium tetrametil-borátot, 18,3 mg (0,02 mmol, 2 mol%) Pd₂dba₃-t és 17,0 mg (0,04 mmol, 4 mol%) ^tBuXphos-t. Az üvegcsé gázterét argonnal többször átmostuk, majd a szilárd keverékhez hozzáadtunk 2 ml vízmentes dimetil-formamidot. Ezután a reakcióelegyet 80 °C-on kevertettük. Egy óra után mintát vettünk, majd GC-MS technikával analizáltuk. A konverzió 100%-os volt. Az elegyet lehűtöttük, majd 10 ml telített LiCl oldatot, és 15 ml etil-acetátot hozzáadva extraháltuk. A szerves fázist 3szor 10 ml vízzel mostuk, majd a vizes fázisokat egyesítve, azt 15 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, MgSO₄-on szárítottuk, majd celiten bepároltuk. Az így kapott szilárd anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, eluensként hexán – hexán:EtOAc 20:1 arányú elegyét alkalmazva. A termék frakcióit összegyűjtve bepároltuk, majd szárítottuk, és lemértük a kapott sárgásfehér olaj tömegét: 109 mg volt.

Kitermelés: $\frac{109}{133,15} \cdot 100 = 81,9\%$ ^1H NMR (250MHz, CDCl_3): $\delta = 7,47$ ppm (m, 1H,

$J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz); $\delta = 7,46$ ppm (m, 1H, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz); $\delta = 6,92$ ppm (d, 1H, $J = 0,9$ Hz); $\delta = 6,91$ ppm (m, 1H, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, $J_3 = 0,9$ Hz); $\delta = 3,84$ ppm (s, 3H). ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 194,9$; 162,6; 135,8; 135,0; 122,1; 112,7; 103,0; 57,3 ppm; IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2227,5$; 1597,9; 1491,6; 1286,0; 1257,6; 1164,1; 1018,0 cm^{-1}

4.3. Para-metoxiacetofenon

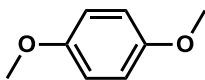


Egy 4ml-es üvegcsébe bemértünk 479 mg (2,75 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium tetrametil-borátot, 18,3 mg (0,02 mmol, 1,3 mol%) Pd_2dba_3 -t és 17,0 mg (0,04 mmol, 2,6 mol%) $^t\text{BuXphos}$ -t. A szilárd keverékhez hozzáadtunk 235 mg (1,52 mmol) *p*-klóracetofenont 2 ml vízmentes dimetil-formamidot, majd az üvegcsé gázterét argonnal 20 másodpercen keresztül lefűvattuk. Ezután a reakcióelegyet 80 °C-on kevertettük. Egy óra után mintát vettünk, majd GC-MS technikával analizáltuk. A konverzió 100%-os volt. Az elegyet lehűtöttük, majd 10 ml telített LiCl oldatot, és 15 ml etil-acetátot hozzáadva extraháltuk. A szerves fázist 3szor 10 ml vízzel mostuk, majd a vizes fázisokat egyesítve, azt 15 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, MgSO_4 -on szárítottuk, majd celiten bepároltuk. Az így kapott szilárd anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, hexán:EtOAc 20:1 eluenssel. Az így kapott szilárd anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, eluensként hexán – hexán:EtOAc 20:1 arányú elegyét alkalmazva. A termék frakcióit összegyűjtve bepároltuk, majd szárítottuk, és lemértük a kapott sárgásfehér, kristályos anyag tömegét: 226 mg volt.

Kitermelés: $\frac{226}{228,2} \cdot 100 = 99,0\%$ op: 35-36 °C ^1H NMR (250MHz, CDCl_3): $\delta = 7,92$ ppm (m,

2H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz), $\delta = 6,92$ ppm (m, 2H, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz), $\delta = 3,85$ ppm (s, 3H), $\delta = 2,54$ ppm (s, 3H). ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 197,2$; 163,9; 131,0; 114,1; 55,8; 26,7 ppm; IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2963,3$; 2841,4; 1666,0; 1596,0; 1356,9; 1246,3; 1169,7; 1019,4 cm^{-1}

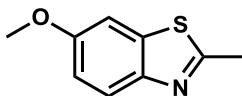
4.4. Para-dimetoxibenzol



Egy 4ml-es üvegcsébe bemértünk 140 mg (0,982 mmol) *p*-klóranizolt, 261,2 mg (1,5 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium tetrametil-borátot, 18,3 mg (0,02 mmol, 2 mol%) Pd₂dba₃-t és 17,0 mg (0,04 mmol, 4 mol%) ^tBuXphos-t. Az üvegcsé gázterét argonnal többször átmostuk, majd a szilárd keverékhez hozzáadtunk 0,5 ml vízmentes dimetil-formamidot. Ezután a reakcióelegyet 100 °C-on kevertettük. Egy óra után mintát vettünk, majd GC-MS technikával analizáltuk. A reakcióelegyben nem volt kiindulási anyag, így az elegyet lehűtöttük, celitre pároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluensként hexán – hexán:EtOAc 20:1 arányú elegyét alkalmaztuk, majd a termék frakcióit összegyűjtve bepároltuk, szárítottuk, és lemértük a kapott sárgásfehér, kristályos anyag tömegét: 60,3 mg volt.

Kitermelés: $\frac{60,3}{135,6} \cdot 100 = 44,5\%$ op: 52-54 °C ¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 6,76 ppm (s, 4H), δ = 3,69 ppm (s, 6H). ¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ = 154,1; 115,0; 56,1 ppm; IR (ATR) ν_{max} = 2952,0; 2835,7; 1507,2; 1227,9; 1035,0; 823,8 cm⁻¹

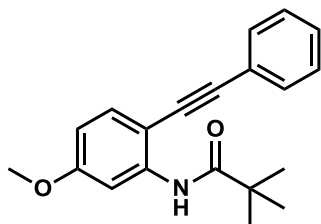
4.5. 6-metoxi-2-metil-benzthiazol



Egy 4ml-es üvegcsébe bemértünk 153,4 mg (0,835 mmol) 6-klór-2-metil-benzthiazolt, 218,1 mg (1,25 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium tetrametil-borátot, 15,6 mg (0,017 mmol, 2 mol%) Pd₂dba₃-t és 14,4 mg (0,034 mmol, 4 mol%) ^tBuXphos-t. Az üvegcsé gázterét argonnal többször átmostuk, majd a szilárd keverékhez hozzáadtunk 1,5 ml vízmentes dimetil-formamidot. Ezután a reakcióelegyet 90 °C-on kevertettük. Egy és három óra elteltével mintákat vettünk, majd GC-MS technikával analizáltuk azokat. A konverzió mindkét esetben 80%-os volt. Az elegyet lehűtöttük majd celiten bepároltuk. Az így kapott szilárd anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, eluensként hexán – hexán:EtOAc 50:1 arányú elegyét alkalmazva. A termék frakcióit összegyűjtve bepároltuk, majd szárítottuk, és lemértük a kapott sárgásfehér, kristályos anyag tömegét: 80 mg volt.

Kitermelés: $\frac{80}{149,5} \cdot 100 = 53,5\%$ ^1H NMR (250MHz, CDCl_3): $\delta = 7,76$ ppm (d, 1H, J = 8,8 Hz); $\delta = 7,21$ ppm (d, 1H, J = 2,5 Hz); $\delta = 6,97$ ppm (m, 1H, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz); $\delta = 3,78$ ppm (s, 3H); $\delta = 2,72$ ppm (s, 3H). ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 164,6$; 157,7; 148,2; 137,2; 123,1; 115,3; 104,5; 56,1; 20,3 ppm

4.6. N-(5-metoxi-2-(feniletinil)fenil)pivalamid



Egy 4ml-es üvegcsébe bemértünk 109,1 mg (0,35 mmol) N-(5-klór-2-(feniletinil)fenil)pivalamidot, 91,4 mg (0,525 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium tetrametilborátot, 6,4 mg (0,007 mmol, 2 mol%) Pd_2dba_3 -t és 5,9 mg (0,014 mmol, 4 mol%) $^t\text{BuXphos}$ -t. Az üvegcsé gázterét argonnal többször átmostuk, majd a szilárd keverékhez hozzáadtunk 0,2 ml vízmentes dimetil-formamidot. Ezután a reakcióelegyet 80°C -on kevertettük. Másfél óra után az üvegcsé elrepedésének köszönhetően a reakcióelegyünk a kármentő edénybe került. Innen acetonnal kimostuk, szűrtük, mintát vettünk belőle, amit GC-MS technikával analizáltunk, abban a kívánt termék több, mint 70%-ban volt jelen. Ezt követően az elegyet bepároltuk celitre, majd oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottuk, eluensként hexán – hexán:EtOAc 50:1 arányú elegyét alkalmazva. A termék frakcióit összegyűjtve bepároltuk, majd szárítottuk, és lemértük a kapott sárga, kristályos anyag tömegét: 44 mg volt.

Kitermelés: $\frac{44}{107,6} \cdot 100 = 40,9\%$ ^1H NMR (250MHz, CDCl_3): $\delta = 8,50$ ppm (s, 1H); $\delta = 8,22$ ppm (d, 1H, J = 2,5 Hz,); $\delta = 7,50$ ppm (dd, 2H, $J_1 = 6,7$, $J_2 = 3,0$ Hz); $\delta = 7,43 - 7,34$ (m, 4H); $\delta = 6,63$ (dd, 1H, $J_1 = 8,6$, $J_2 = 2,6$ Hz); $\delta = 3,84$ (s, 3H); $\delta = 1,37$ (s, 9H). ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 177,3$; 161,2; 141,0; 132,8; 131,6; 129,0; 128,9; 123,1; 111,1; 104,3; 104,0; 95,7; 84,94; 55,8; 40,7; 28,0 ppm

IV. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni a Novák-csoport minden tagjának a szakmai és emberi segítséget, a kellemes hangulatot valamint a kreatív légkört, melyet teremtettek. Külön szeretném kiemelni Tolnai Gergelyt, Gonda Zsombort, valamint témavezetőmet, Novák Zoltánt, akik áldozatos munkájukkal elősegítették ezen dolgozat létrejöttét, valamint szakmai fejlődésemet.

V. Irodalomjegyzék

-
- ¹ Williamson, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 77, 37.
- ² Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*; **1904**, 37, 853.
- ³ Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004
- ⁴ Miyaura, M.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- ⁵ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992.
- ⁶ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.
- ⁷ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- ⁸ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.
- ⁹ Baba, S; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.
- ¹⁰ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 12, 927.
- ¹¹ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1348.
- ¹² Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.
- ¹³ Timári, G. *Magy. Kém. Foly.* **2005**, 111, 177.
- ¹⁴ Mase, T.; Houpins, I. N.; Akao, A.; Dorziotis, I.; Emerson, K.; Hoang, T.; Iida, T.; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6775.
- ¹⁵ Torracca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10770.
- ¹⁶ Vorogushin, A. V.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8146.
- ¹⁷ Campaña, A. G.; Fuentes, N.; Gómez-Bengoa, E.; Mateo, C.; Oltra, J. E.; Echavarren, A. M.; Cuerva. J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8127.