

XXXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia
- Kémiai és Vegyipari Szekció -

SZÉKELY ANNA

Hipervalens jódvegyületek alkalmazása rézkatalizált oxidatív kapcsolási reakciókban

Témavezető: Dr. Novák Zoltán,
egyetemi adjunktus

Tanszék: Szerves Kémiai Tanszék



———— Eötvös Loránd Tudományegyetem ————
—— Természettudományi Kar ——

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	2
2. Irodalmi áttekintés.....	3
2.1. Elméleti bevezetés.....	3
2.1.1. C-C kötés kialakítása.....	3
2.1.2. C-N kötés kialakítása	7
2.1.3. Gyűrűzárásos reakciók	8
2.2. Keresztkapcsolási reakciók	10
2.3. Hipervalens jódvegyületek	14
2.3.1. Jodóniumsók szintetikus alkalmazásai	16
2.4. C-H aktiváláson keresztül lejátszódó arilezési reakciók	18
2.4.1. Irányítás az arilezési reakciókban.....	18
2.4.1.1. A <i>meta</i> -irányítás feltételezett mechanizmusa.....	21
2.4.2. Szén-nitrogén kötés kialakulásával járó gyűrűzárási reakciók.....	22
3. Saját eredmények	24
3.1. Célkitűzés	24
3.2. Arilezési reakció optimalizálása.....	25
3.2.1. Gátló tényező azonosítása	28
3.2.2. A reakciókörülmények további optimalizálása.....	30
3.3. Szén-nitrogén kötés kialakulásával járó gyűrűzárási reakció vizsgálata.....	31
3.3.1. Távlati célok.....	35
4. Összefoglalás.....	36
5. Kísérleti rész.....	37
5.1. Felhasznált anyagok, eszközök	37
5.2. Hipervalens jódvegyületek előállítása.....	38
5.2.1. Ar ₂ IL és származékai	38
5.2.2. PhI(OAc) ₂ és származékai.....	39
5.3. Cu/Fe előállítása	41
5.4. Kapcsolt termék előállítása a gyűrűzáráshoz	41
5.5. Arilezési reakció.....	44
6. Köszönetnyilvánítás	48
7. Irodalomjegyzék.....	49

1. Bevezetés

A szerves molekulák szintézise során az előállítani kívánt vegyület alapvázának a kiépítése az egyik legfontosabb feladat. Ennek megvalósításához leggyakrabban szén-szén vagy szén-heteroatom közötti kötések kialakítása szükséges. A szén-szén kötés kialakulásával járó reakciók között jelentős csoportot képeznek az arilezési reakciók, hiszen ezek segítségével előállíthatók természetes vegyületek, gyógyszermolekulák, illetve katalizátorok ligandumai is.

Keresztkapcsolási reakciók segítségével az aril- illetve heteroaril-csoportok hatékonyan építhetők be a molekulákba valamilyen keresztkapcsolásra alkalmas funkciós csoporton (I, Br, Cl, OM_s, OTf, OT_s, stb.) keresztül a megfelelő reaktánsok segítségével [1]. A C-H aktiváláson keresztül lejátszódó kapcsolási reakciók egyik nagy előnye, hogy a kiindulási anyagok nem igénylik a keresztkapcsolásokhoz szükséges funkciós csoportok jelenlétét, valamint a megfelelő katalizátorok és reagensek használatával legtöbbször elérhető a hatékony és szelektív reakció. Ez utóbbi tényező kulcsfontosságú, hiszen a regioszelektív kapcsolások segítségével a szintézis utak egyszerűsíthetők és gazdaságosabban kivitelezhetők, illetve számos további szintetikus lépést lehet megspórolni, ami ipari méretű reakciónál különösen előnyös. Az elmúlt évtizedben számos kutatócsoport fejlesztett ki palládium-, nikkel-, irídium-, arany- illetve rézkatalizált regioszelektív és C-H aktiváláson keresztül lejátszódó reakciót [2, 3].

A legtöbb regioszelektív átalakítás esetében egy aromás gyűrűn megjelenő funkciós csoporthoz képest *orto*- és *para* helyzetben épül be az új csoport. 2009-ben Gaunt és Phipps elsőként dolgozott ki egy *meta* helyzetbe irányító arilezési reakciót [4]. A kutatás eredményei több szempontból is újdonságot hordoznak, ugyanis a katalízist réz-vegyületek segítségével hajtották végre, arilcsoport beépítésére alkalmas reagensként pedig hipervalens jódvegyületeket alkalmaztak [5]. A későbbiek során kidolgozott átalakítást más reakciókban is alkalmazták [6], valamint hipervalens jódvegyületeket is egyre gyakrabban használnak oxidálószerként.

Kutatásunk során heterogén ([7]) rézkatalizátorok segítségével lejátszódó *meta*-szelektív arilezési reakció vizsgálatok, valamint a hipervalens jódvegyületeket felhasználó reakciók alkalmazási körének kiterjesztését tűztük ki célul.

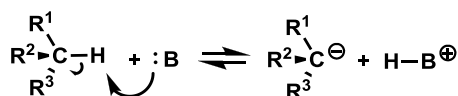
2. Irodalmi áttekintés

2.1. Elméleti bevezetés

2.1.1. C-C kötés kialakítása

A szén-szén kötés kialakítása kiemelkedő fontosságú a szerves kémiában, a megfelelő szintetikus stratégia megválasztása szükséges. A célmolekulák szénvázainak kialakíthatásához a szén-szén kötés kialakulása (amely témán belül később a kutatásainkban az arilezési reakció kerül majd tárgyalásra) a lehetséges mechanizmusokat tekintve három módon mehet végbe: két szerves gyök kölcsönhatásával, egy szén-elektrofil és egy szén-nukleofil molekula közötti reakcióval vagy periciklusos reakcióban.

A legtöbb kontrollált reakcióban elektrofil és nukleofil széncentrum között játszódik le a kémiai átalakulás. A reakcióban a karbanion nukleofilként támadja az elektrofil széncentrumot. A szén-szén kötés létrejöttének feltétele az, hogy kialakuljon egy viszonylag stabilis karbanion, amely C-H kötés heterolízisével jöhet létre, legtöbbször bázikus közegben:

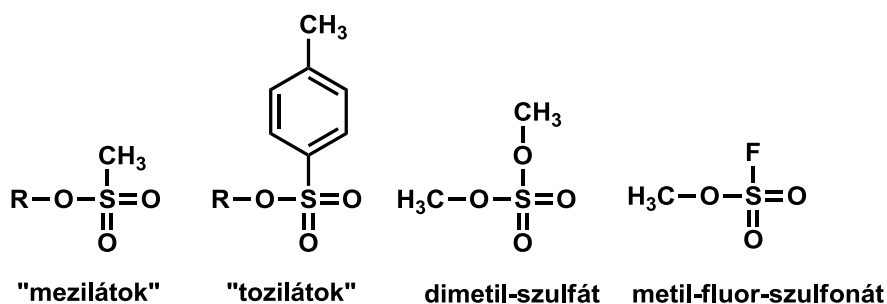


1. ábra Bázissal elősegített karbanion képződés

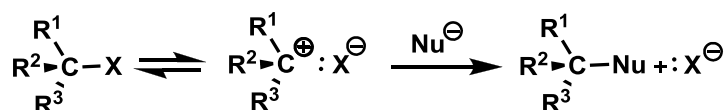
A karbanion stabilitását az alábbi tényezők növelik [8]:

- Az anionos centrum elektronvonzó (-M-effektusú) csoporthoz kapcsolódik, ilyenek pl. $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3$.
- Az anionos centrum induktív elektronvonzó (-I-effektusú) csoporthoz kapcsolódik, ilyen csoportok pl. $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{SR})_2$.
- Az anionos centrum hármaskötésű szénatomon helyezkedik el (1-alkinok).
- A negatív töltés aromás rendszer részét képezi (ciklopentadiénből származó anion).

Az alkilezést viszonylag könnyen végre lehet hajtani az általánosan használt alkilezőszerekkel (2. ábra), amelyek olyan C-X kötést tartalmaznak, ahol az X erős savból származó jó távozó csoport: ebben az esetben ugyanis lejátszódik a nukleofil szubsztitúció és létrejön a C-Nu kötést tartalmazó molekula, ahol a Nu a nukleofil karbanion (3. ábra). Az arilezési reakciók nehezebben játszódnak le nukleofil szubsztitúciós reakciókban, különös tekintettel a biaril vegyületek előállítására.

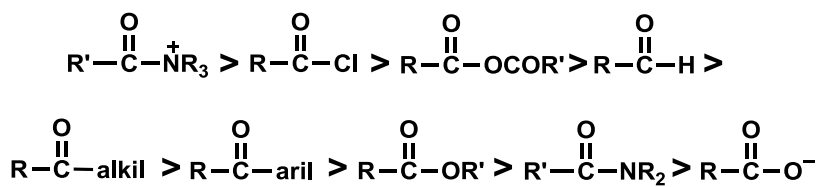


2. ábra: Leggyakrabban használatos alkilezőszerek



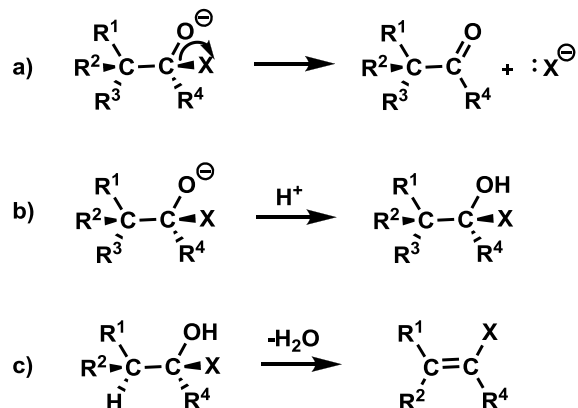
3. ábra

A karbonil vegyületek elektrofil jellegéből adódóan a nukleofil karbanionokkal reagálva szintén létrehozhatunk C-C kötést, a reaktivitási sorrend a következőképpen alakul:



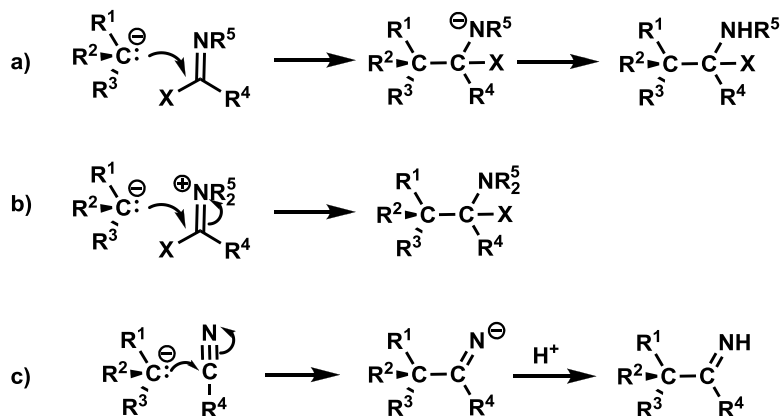
4. ábra: Karbonilvegyületek reaktivitási sorrendje

A karbonilvegyületekkel való reakció következtében azonban nem alkilezési reakció játszódik le, hanem – szubsztituenstől és körülményektől függően – acilezési reakció (ha a $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$ reagensben az X jó távozó csoport), addíciós reakció (X nem jó távozó csoport és az anion protont vesz föl – alkohol képződik) vagy kondenzációs reakció (X nem jó távozó csoport és van egy savas H a molekulában) ().



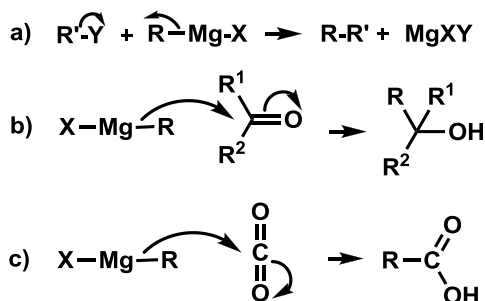
5. ábra: Karbonilvegyületekkel való reakció: a) acilezési b) addíciós és c) kondenzációs reakciók

Hasonlóképpen az iminovegyületek és cianovegyületek is reakcióba lépnek a nukleofil karbanionokkal, ezekből a megfelelő első-, másod-, illetve harmadrendű aminok képződnek (6. ábra), de sokszor nem stabilak és hidrolízis útján karbonilvegyületekké alakulnak.



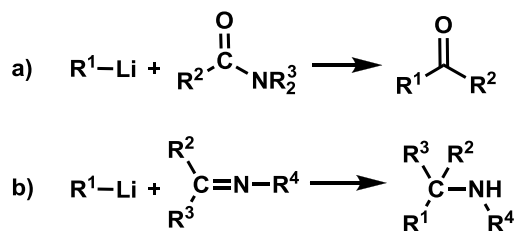
6. ábra: Iminovegyületek (a,b) és cianovegyületek (c) reakciói

A legismertebb fémorganikus vegyület, amelyet alkilezésre, illetve aldehidek, ketonok alkohollá való redukálására szoktak használni a Grignard-reagens. Használata előnyös, mivel szerkezetét tekintve az R-Mg-X molekula kétféleképpen polarizálódhat: az R-csoport viselkedhet karbanionként (= nukleofil reagens) vagy karbéniumionként is.



7. ábra: Grignard-reagens használata a) alkilezésnél b) aldehyd alkohollá redukálásánál és c) CO₂ karboxilezésénél

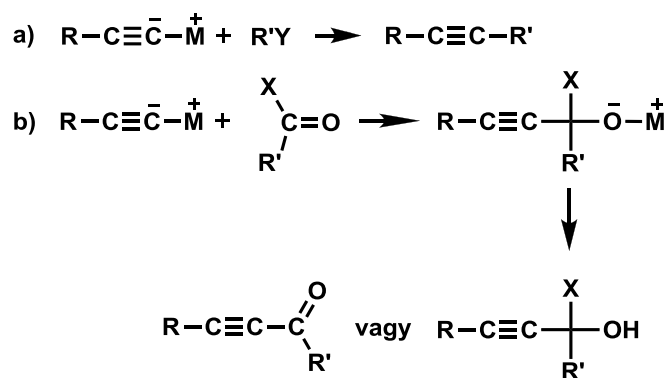
A következő elterjedten alkalmazott fémorganikus vegyületcsalád a lítiumorganikus reagensok csoportja, amelyek fém-halogén cserereakcióval állíthatók elő. Erősebb nukleofilek, mint az analóg Grignard-reagensok, így például harmadrendű aminokat átalakítanak aldehidekké és ketonokká, valamint iminocsoportokra addicionálódnak (8. ábra).



8. ábra: Lítiumorganikus vegyületek jellemző reakciói

Ritkábban használt fémorganikus reagensek a cink- és kadmiumorganikus vegyületek, ugyanis ezek kevésbé nukleofilek, mint a megfelelő Grignard-reagensek. A legismertebb cinkorganikus vegyületre épülő átalakítás a fém cinket használó Reformatszkij-szintézis, amely során β -hidroxi-észterek keletkeznek α -bróm-észterek és aldehidek/ketonok reakciójából. A kadmiumorganikus vegyületeket pedig ketonok savkloridokból való előállítására használják.

Kevésbé erős nukleofilek a nátrium-, lítium- és magnéziumszármazékok 1-alkinokkal alkotott vegyületei (tehát $\text{RC}\equiv\text{CNa}$, $\text{RC}\equiv\text{CLi}$ és $\text{RC}\equiv\text{CMgX}$), de elektrofil reagensekkel adják az előzőekben is tárgyalt nukleofil szubsztitúciós és addíciós reakciókat (9. ábra). Előbbiekben acetilének, utóbbiakban alkoholok, illetve ketonok keletkeznek.

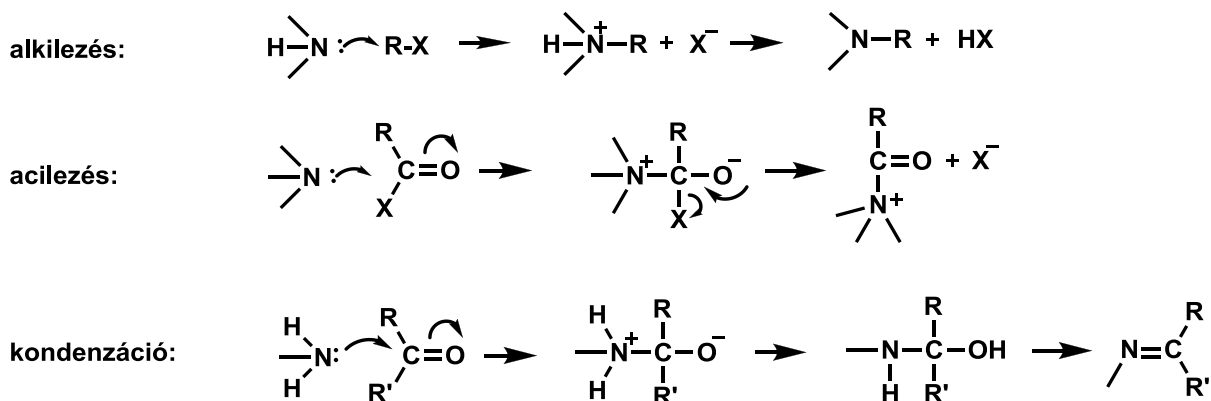


9. ábra: Alkinokkal alkotott vegyületek reakciói

2.1.2. C-N kötés kialakítása

A nitrogénatom szerves molekulákban három kovalens kötést képez a szomszédjaival, ez a legtöbb esetben három darab egyszeres kötést jelent, de ki tud alakulni a váz úgy is, hogy C=N-C kötés van benne, valamint háromszoros kötést is képes létrehozni a szénatommal, ekkor cianovegyületet kapunk.

Mivel a nitrogénnek vegyületeiben (ammónia, aminok) magányos elektronpárja van, ezért jó nukleofil reagens. A legtöbb reakcióikban a szénatomon történik a támadás, melynek eredményeként létrejön a szén-nitrogén kötés. Ilyen reakció az alkilezés, az acilezés és a kondenzáció, melyek során rendre különböző rendűségű aminok, amidok és nitrilek keletkezhetnek (10. ábra).

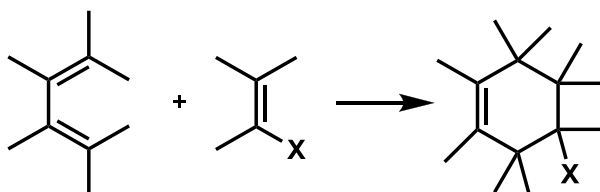


10. ábra: A nukleofil nitrogénatom és az elektrofil szénatom reakciói

Az aromás vegyületek reakcióiban fontos szerepet töltenek be az elektrofil nitrogénatom reakciói is: ezek a nitrozovegyületek, nitrilek és diazóniumsók és vegyületeik. Az utóbbiak jól felhasználhatók vázfelépítési reakciókban: elektronban gazdag vegyületekkel (fenolok, enolátok, stabilis karbanionok) lépnek reakcióba. A nitrozovegyületek szerkezetük alapján lehetnek nukleofilek és elektrofilek is, ám a gyakorlatban inkább elektrofil reagensként használjuk őket. Gyakran nehéz előállítani őket, illetve lehetnek nagyon reaktívak, nehezen kezelhetők, használatuk körütekintést igényel.

2.1.3. Gyűrűzárási reakciók

A gyűrűzárási reakciókat három csoportba sorolhatjuk: az intramolekuláris, intermolekuláris és elektrociklizációs reakciók. Az elsőnél egy molekulán belül képződik a gyűrű, azaz külső reagens nem kell hozzá (csak a gyűrűzáródást elősegítő körülmények, vegyületek), míg a másodiknál két molekula között képződik egy új C-C vagy C-heteroatom kötés. A harmadik csoportot másképpen cikloaddíciós reakciónak is szokták hívni: ez tulajdonképpen intramolekuláris reakció, mechanizmusa leginkább a cikloaddícióra (Diels-Alder) hasonlít: egy konjugált dién és egy telítetlen kötést tartalmazó vegyület reakciójával valamilyen gyűrűs származékot kapunk (11. ábra).



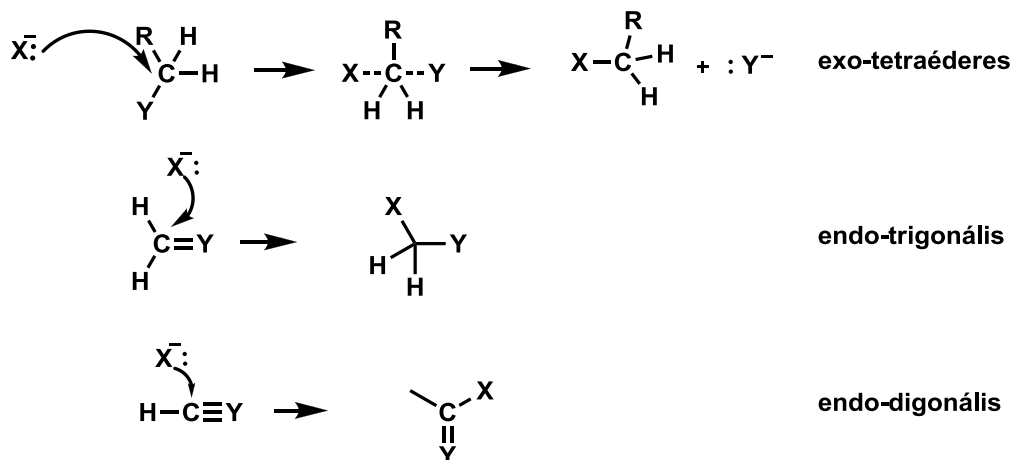
11. ábra: Diels-Alder reakció

A leggyakoribb és számunkra is érdekes csoport az első csoport. Ahhoz, hogy intramolekuláris gyűrűzárási reakció végbe menjen, különböző feltételeknek kell teljesülnie, ezt Baldwin fogalmazta meg először [8]. A gyűrűzárási készséget több tényező is befolyásolja, az első az úgynevezett „távolsági tényező”, tehát: az új kötésnek két olyan atom között kell létrejönnie, amelyeket $(n-2)$ darab egyéb atom választ el egymástól, vagyis n növelésével csökken a valószínűsége a gyűrű kialakulásának. A következő tényezők a „feszültségi tényezők”, így a szögfeszültség: ha a normális vegyértékszög annyira eltorzul a gyűrűs alakban, hogy az már kevésbé lesz stabilis, mint a kiindulási vegyület, akkor – ha reverzibilis a gyűrűzárási reakció – vissza fog alakulni a gyűrűs vegyület. Ezen kívül a szterikus hatások is fontos szerepet játszanak, ahogy azt már a szerves kémiában megszokhattuk: például két axiális csoport taszítani fogja egymást. A gyűrűzárási készségben az utóbbi kettő lesz inkább fontosabb: ha az átmeneti állapotban nincs normális vegyértékszög vagy torzult a kötéshossz, akkor nem fog végbemenni az intramolekuláris reakció.

Baldwin szerint a gyűrűzárási reakciók három szempont szerint osztályozhatóak, ezek sorra a következők:

- 1) A képződött gyűrű tagszáma
- 2) A 12. ábra látható Y atom beépül-e a gyűrűbe (endo/exo)

- 3) Az elektrofil szénatom konformációjának típusa szerint: tetraéderes, trigonális vagy „digonális” (= pl. alkin, cianocsoport)

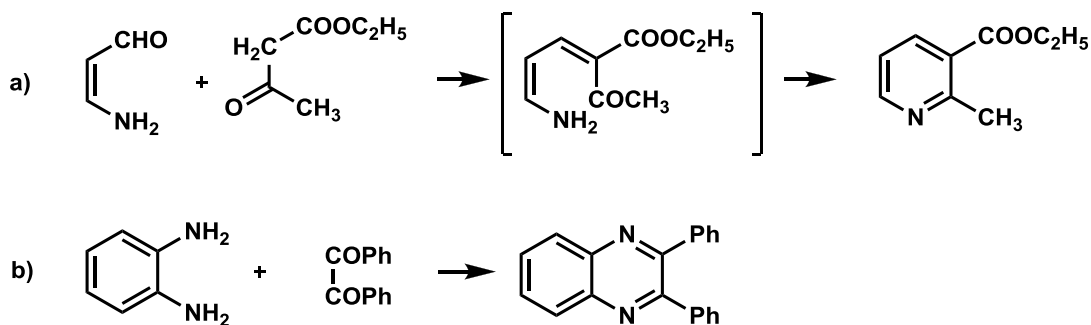


12. ábra: Lehetséges konformációk a kötés kialakulásakor

Ezek után nézzük meg a Baldwin-szabályokat [8]:

1. Valamennyi 3-7-exo-tet reakció kezdeményezett. Az 5- és a 6-endo-tet reakciók kedvezőtlenek.
2. Valamennyi 3-7-exo-trig reakció kedvezményezett. A 3-5-endo-trig reakciók kedvezőtlenek; a 6- és a 7-endo-trig reakciók kedvezményezettek.
3. A 3- és a 4-exo-dig reakciók kedvezőtlenek; az 5-7-exo-dig reakciók kedvezményezettek. A 3-7-endo-dig reakciók kedvezményezettek.

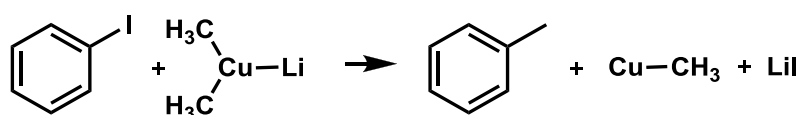
A szerves szintézisek során gyakran előfordul, hogy szén-heteroatom kötés kialakulásával jön létre a gyűrűzárás a molekulában. Ezen belül a kiindulási vegyület szerint két csoportot különböztethetünk meg: monociklusos és benzollal kondenzált gyűrűs vegyületeket. A monociklusos vegyületeknél – azon belül is a szén-nitrogén kötés kialakulását előtérbe helyezve – az új kötés általában amino- és karbonilcsoport között alakul ki, de a kötés kialakulásának a feltétele a nitrogén nukleofilként való támadása és a vegyület megfelelő konformációja. A második csoportnál a kiindulási vegyület egy *orto*-diszubsztituált benzolvegyület, amelynek gyűrűzárása ugyanolyan mechanizmussal játszódik le, mint a monociklusos vegyületeknél: a nukleofil atom támadja az elektrofil centrumot; ez esetben azonban a kialakuló gyűrűnek lesz két közös atomja a benzolgyűrűvel. A két csoportra láthatunk példákat a 13. ábra.



13. ábra: Gyűrűzárási reakció a) monociklusos és b) benzollal kondenzált vegyülettel

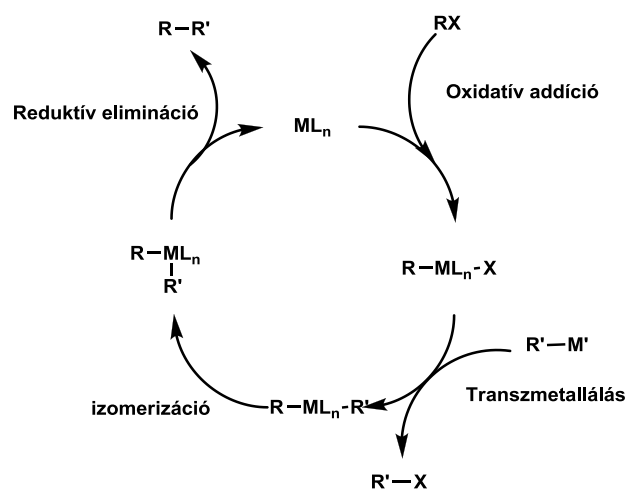
2.2. Keresztkapcsolási reakciók

Szén-szén kötést létrehozhatunk átmenetifém-komplexek katalizátorként való felhasználásával fémorganikus vegyületek és aril-halogenidek között, ezeket a reakciókat keresztkapcsolási reakcióknak hívjuk, mivel a két kiindulási vegyület összekapcsolása történik a megfelelő funkciós csoportok segítségével. Az első kapcsolási reakciókat Gilman hajtotta végre [9]. Rézkatalizált reakciókban a szerves molekulában lévő halogénatomot tudta lecserélni a Gilman-reagenssel valamilyen alkilcsoportra. A reakciót felhasználhatjuk olyan vegyületek előállítására, amelyek nukleofil szubsztitúció révén nem állíthatók elő. Például a toluol előállítása jódbenzolból: Wilson, [10])



14. ábra: Aromás metilezés rézorganikus reagenssel

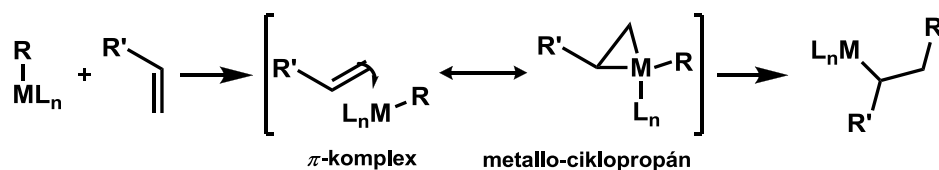
A kapcsolási reakciók első lépése az oxidatív addíció, amely során a fém oxidációs száma megnő kettővel (mivel két funkciós csoport kapcsolódik hozzá). Az oxidatív addícióban résztvevő RX vegyület általában valamilyen aril-halogenid.



15. ábra: Keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa [11]

Az átmeneti fémek leggyakrabban akkor képeznek stabilis vegyületet, ha a vegyértékelektron számuk 18, azonban léteznek 16 vegyértékelektront tartalmazó stabil átmenetifém-komplexek is, ekkor négyes koordináció alakul ki. Ilyen a $\text{Pd}(0) \rightarrow \text{Pd}(\text{II})$, a $\text{Ni}(0) \rightarrow \text{Ni}(\text{II})$ és a $\text{Cu}(\text{I}) \rightarrow \text{Cu}(\text{III})$ is, így ezek (és a periódusos rendszer hasonló átmeneti fémjei) katalizátorként felhasználhatók a fémorganikus kémiában.

Az oxidatív addíciót a transzmetallációs lépés követi. Ekkor egy fémorganikus reagens ($\text{R}'\text{-M}'$) szerves liganduma kapcsolódik a katalizátor fémhez kialakítva a $\text{R-ML}_n\text{-R}'$ komplexet. Ezek az intermedierek kettős kötést tartalmazó reaktánsok esetében beékelődési lépésen keresztül alakulnak ki, ekkor 1,2-inzerció történik és az intermedierek π -komplexen keresztül alakulnak ki (16. ábra) [12].

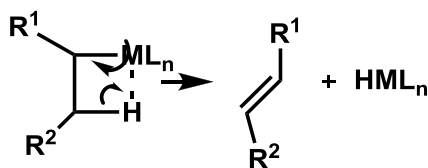


16. ábra: 1,2-inzerció

A beékelődés hatására kialakult fém-komplexet könnyen támadja nukleofil reagens, tehát a fém megváltoztatta az alkén reaktivitását, hiszen annak hiányában az alkén elektrofil addícióban venne részt.

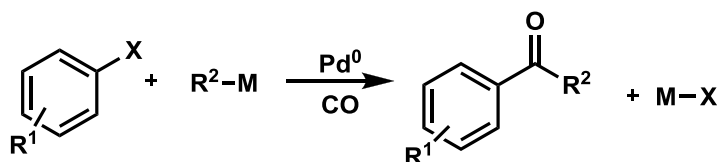
A katalitikus ciklus következő lépése egy izomerizációs folyamat, melyet redukzív- vagy β -eliminációs lépés követ. Ekkor a fém visszatér az eredeti oxidációs állapotába, ebből következik, hogy a reakció során elegendő katalitikus mennyiségben alkalmazni. A redukzív elimináció az oxidatív addíció ellentétes irányú folyamata, mely során kialakul az új szén-

szén kötés. A β -elimináció esetében fém-hidridek keletkeznek, miközben a termékben szén-szén kettős kötés alakul ki:



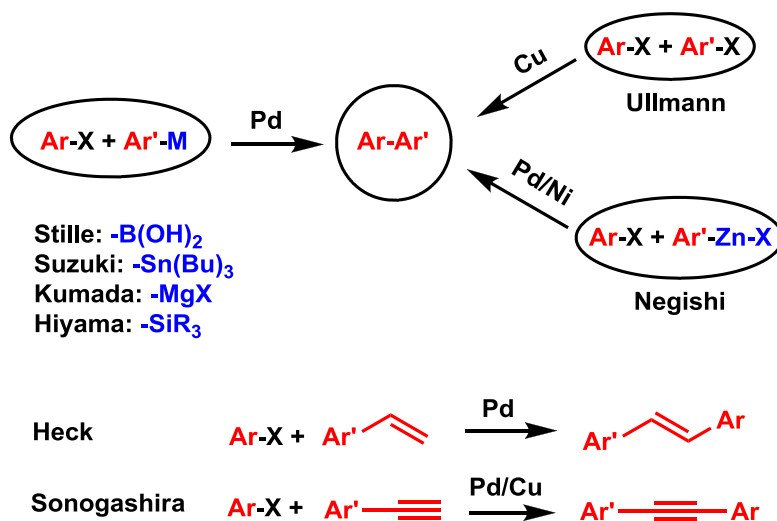
17. ábra: β -hidrogén elimináció

Ha a keresztkapcsolási reakciót CO-atmoszféra alatt hajtjuk végre, akkor a CO-molekula könnyen beékelődik az Ar-M-X kötésbe: az aril-csoport a karbonil-csoporthoz vándorol, kialakítva ezáltal egy fém-acil átmeneti vegyületet: X-M-C(O)-Ar, amely a szokásos módon reagál a fémorganikus vegyülettel, termékként ketont kapunk (18. ábra).



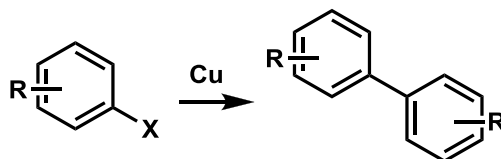
18. ábra: Palládium-katalizált karbonilatív kapcsolás

Kutatásainkhoz közvetlenül kapcsolódó biarilok átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciókban történő előállítására számos lehetőség kínálkozik. Erről láthatunk egy összefoglaló ábrát:



19. ábra: Keresztkapcsolási reakciók

Az **Ullmann-kapcsolás** [13] szimmetrikus biarilok keletkeznek aril-halogenidek reakciójából réz jelenlétében (20. ábra).



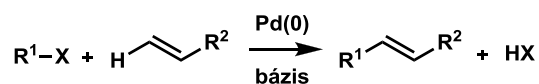
20. ábra: Az Ullmann-reakció sematikus ábrája

Feltételezzük, hogy a reakció valamilyen réz-komplex intermediéren keresztül játszódik le. A legtöbbször szimmetrikus biarilok előállítására használják, bár különböző halogenidek ($\text{Ar}^1\text{-X}$ és $\text{Ar}^2\text{-X}$) használatával kialakítható az $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$ molekula is.

A **Stille-reakció** [14] során nem-szimmetrikus biarilok állíthatók elő palládium katalizátorok jelenlétében. A reakcióban az M-Ar' specifikusan valamilyen aril-sztannánt, az Ar-X pedig aril-triflátot vagy vinil-halogenidet/triflátot jelent.

Az eljárás hátránya, hogy a melléktermékként képződő ónvegyületek toxikus hatásúak, illetve nehéz eltávolítani őket a reakcióelegyből. Erre a problémára kínál megoldást a **Suzuki-kapcsolás** [15], amely bórorganikus vegyületeket használ a kapcsoláshoz, mert a képződő bórvegyületek nem mérgezőek és jól oldódnak vízben. Ezek a reakciók nagyon fontosak, használatuk elterjedt például a gyógyszerkutatásban is. A Suzuki- és Stille-kapcsolást sikeresen alkalmazzák totálszintézisekben, még hozzá kitűnő kitermeléssel, alkinil-sztannánok használatával intramolekuláris reakció is lejátszódik [16].

A gyakorlatban leginkább elterjedt palládium-katalizált reakció a **Heck-reakció** [17], amelyben aril-halogenidet és alként kapcsolunk. Általános egyenlete:



21. ábra: Heck-reakció

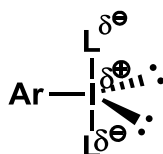
ahol R^1 lehet aril, vinil vagy bármilyen alkil-csoport, amely β -hidrogént tartalmaz; X lehet halogén vagy triflát; az alkén pedig lehet egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált, tartalmazhat elektrondús, elektronszegény vagy semleges funkciós csoportokat is. A reakcióban erősen bázikus közeget kell biztosítani, ezért a bázis trietil-amin, nátrium-acetát vagy nátrium-karbonátokat használnak. A bázis szerepe, hogy semlegesítse a reakció során képződő savakat (HX) [18].

2.3. Hipervalens jódvegyületek

A hipervalens molekulák fogalmát az 1969-es évben vezették be a szerves kémiai fogalmak közé: az V-VII. főcsoportbeli elemeket jelenti, amelyek vegyértékhéján több elektron van, mint amennyi az oktett szerkezethez szükséges. Ezeknek a rendszereknek a tárgyalásánál javasolták a 4-elektronos-3-centrumos kötéseket, amelyeket hipervalens kötésnek nevezünk [5].

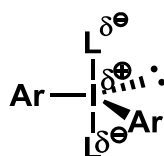
A hipervalens jódvegyületekről már az 1960-as években jelentek meg publikációk [19, 20], ám jelentőségük csak az utóbbi években nőtt meg. Az évezredforduló környékén ismertté vált, hogy használatukkal sok reakció elősegíthető: oxidációk, aril-aril keresztkapcsolási reakciók sokkal enyhébb körülmények között mennek végbe [5], ráadásul széles skálán mozog az alkalmazható molekulák száma is, mivel a jódóniumsót tartalmazó rendszer jól számos funkciós csoport jelenlétét. A jódvegyületeket [21] alapvetően kétféle reagensként használják: kapcsolópartnerként, illetve oxidálószerként, ilyen reakciókról a későbbiekben lesz szó.

A leggyakrabban alkalmazott hipervalens jódvegyület az *aryl- λ^3 -jódónium* (ArIL_2), amelynek pszeudotrigonális bipiramisos alakja van, ahol az arilcsoport és a két nemkötő elektronpár van ekvatoriális helyzetben, míg az L ligandumok (heteroatom-ligandum) axiális állásban. Az L-I-L lineáris kötéseket a jód az 5p-pályáján lévő elektronokkal hozza létre, ez a kötésrendszer hipervalens, ugyanis 4-elektronos-3-centrumos ($4e^-/3c$). A centrális jódatonon parciális pozitív, ugyanakkor a heteroatomos ligandumokon parciális negatív töltés alakul ki, így a vegyület elektrofil reagensként fog részt venni reakciókban (22. ábra).



22. ábra: Az aril- λ^3 -jódónium vegyületek szerkezete

A kutatásainkban diariljódóniumsót használtunk, amelynek jelölése Ar_2IL és az előbb tárgyalt jódóniumsó szerkezetéhez hasonlóan ennek is pszeudotrigonális bipiramisos alakja van, ám itt axiális helyzetben van egy másik aril-csoport is, így a kialakuló L-I-C kötés polarizált lesz, viszont ugyanúgy hipervalens (23. ábra).

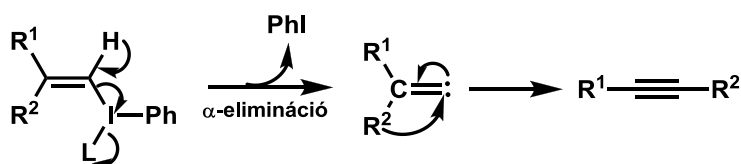


23. ábra: A diaril- λ^3 -jodónium vegyületek szerkezete

Az ArIL_2 -t főleg oxidációs reakciókban alkalmazzák, ugyanis a két axiális helyzetben lévő heteroatomos ligandum széles körben alkalmas különböző funkciós csoportok oxidációjára: az egyik helyen ligandum-csere történik, míg a másik a redukzív eliminációs lépést segíti elő. Tehát ezeknél a reakcióknál tulajdonképpen mindkét ligandum távozó csoportként van jelen. Az Ar_2IL nem olyan jó oxidáló reagens: nukleofil vegyületekkel reagáltatva az arilcsoportot kapcsolni lehet a reagens vegyületre.

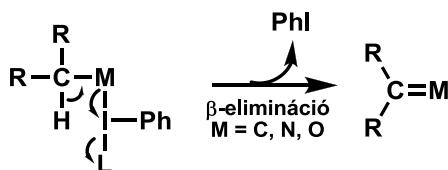
A λ^3 -jódvegyületek egyik legfontosabb reakciója az univalens jódvegyületté való redukciós átalakulásuk. A reakciók során minden hipervalens jódvegyület aril-jodiddá alakul, mivel ez energetikailag kedvező lépés. Ennek az unimolekuláris folyamatnak a sebességét alkenil(aril)- λ^3 -jodónium szolvólízisével igazolták [22]: kiderült, hogy az aril- λ^3 -jodanil az egyik legjobb távozó csoport, amely ismert. Ezt a tulajdonságát érdemes megjegyezni, mivel elősegíti reakciókban a redukzív eliminációs lépést.

Ha szénatomról redukzív α -eliminációs lépéssel távozik a jód-benzol, akkor karbén alakul ki, amelyet felhasználhatunk terminális alkinek előállítására (24. ábra). A megfelelő jodóniumvegyület előállítása után a jód-benzol kilépését már csak a karbén átrendeződése követi, ebből rögtön az alkinszármazékot kapjuk termékként.



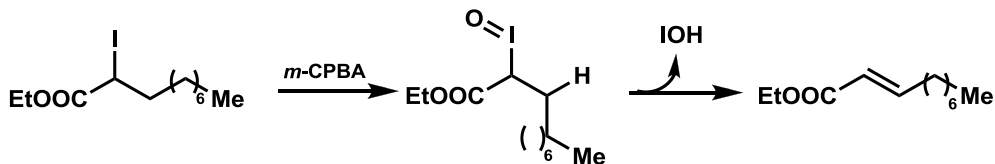
24. ábra: Belső metilének keletkezése

Ugyanígy, ha a szénatomról redukzív β -eliminációs lépéssel távozik a jód-benzol, akkor C-C kétszeres kötés alakul ki, de ha a szénatom helyett oxigén- vagy nitrogénatom van a molekulában, akkor a megfelelő karbonil- vagy iminvegyületek alakulnak ki (25. ábra).



25. ábra: $\text{C}=\text{M}$ kötés kialakítása redukzív β -eliminációval

Ha az alkil-jodidokhoz erős elektronszívó csoportok kapcsolódnak, pl. metil-észter vagy szulfóniumcsoport, akkor *m*-klórperbenzoesavval (*m*-CPBA) reagáltatva olefineket kapunk (26. ábra).

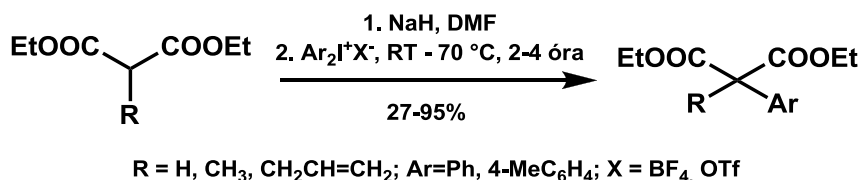


26. ábra: Olefinek előállítása oxidatív körülmények között

Amikor a redukív eliminációs lépés bekövetkezik az aril- λ^3 -jodónium vegyületeknél, akkor nukleofil reagens könnyen támadja a jódhoz kapcsolódó arilcsoportot, így szubsztitúciós terméket kapunk, ezt ki lehet használni keresztkapcsolási reakcióknál.

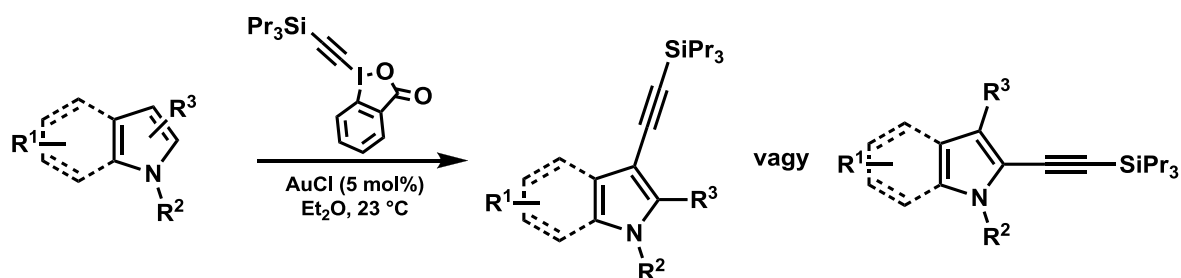
2.3.1. Jodóniumsók szintetikus alkalmazásai

C-nukleofilek direkt arilezése: Aktív metilénecsoportot tartalmazó vegyületből deprotonálódással in situ képződő karbanion diaril jodóniumsókkal α -arilezett terméket ad. Erre példa a 27. ábra látható reakció, amelynél egy malonát-származékot poláris, nem-katalitikus közegben reagáltatunk diaril-jodóniumsóval [21]:



27. ábra: α -helyzetű arilezés jodóniumsóval

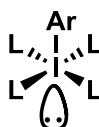
Egy 2010-es cikkben a jodóniumsók alkalmazását kiterjesztették etinil csoport beépítésére alkalmas kapcsolási reakcióra is, még hozzá széleskörű funkciócsoport-toleranciával. A leggyakrabban használt palládium- és rézkatalizátorok mellett arany-komplexek katalizátorként való alkalmazására is van példa az oxidatív kapcsolások területén. Waser és munkatársai etinil jodóniumsók segítségével építettek be etinil funkciós csoportot indolszármazékokba [3] (28. ábra).



28. ábra: Regioszelektív etinilezés aranykatalizált reakcióban

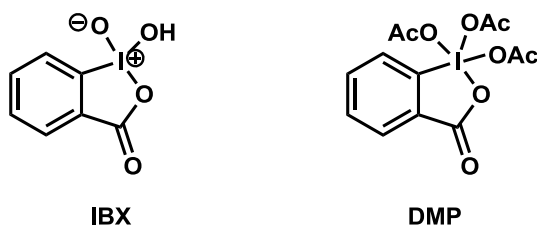
Az elmúlt években egyre elterjedtebben használják a hipervalens jódvegyületeket a szerves szintetikus kémiában. Ez annak is köszönhető, hogy a diacil-jodóniumsók, a fenil-jodónium-diacetát (PIDA) és a fenil-jodónium-bisz-trifluoroacetát (PIFA) mind alacsony toxicitású, könnyen elérhető és egyszerűen kezelhető vegyületek. Több természetes anyag szintézisét is ezeknek a reagenseknek a használatával oldották meg, így elképzelhető, hogy a későbbiekben a jodóniumsók alkalmazást nyernek a vegyiparban, kivált, hogy reakcióik biztonságosak, kíméletes reakciókörülmények között zajlanak és viszonylag jó kitermeléssel.

A másik gyakran használatos jódvegyület az *aril- λ^5 -jodónium*, amelynek négyzet alapú bipiramidális alakja van (29. ábra), az arilcsoport a csúcson helyezkedik el, míg a négy heteroatomos ligandum a négyzet alapjában van. Így két egymásra merőleges $4e^-/3c$ -os kötés tud kialakulni közöttük, az arilcsoporttal pedig kovalens kötést tud kialakítani a centrális jódatom.



29. ábra: Aril- λ^5 -jodónium vegyületek általános szerkezete

Ennek az osztálynak két ismertebb reagense van, a 2-jódoxibenzoészav (IBX) és a Dess-Martin reagens (DMP) (30. ábra).



30. ábra: IBX és DMP reagensek

Az IBX-et alkoholok megfelelő karbonilvegyületté való oxidálására használják, míg a DMP-t Dess-Martin-féle oxidációs reakciókban primer, tercier alkoholok, oximok oxidálására [23] (31. ábra).



31. ábra: Dess-Martin oxidációk

2.4. C-H aktiváláson keresztül lejátszódó arilezési reakciók

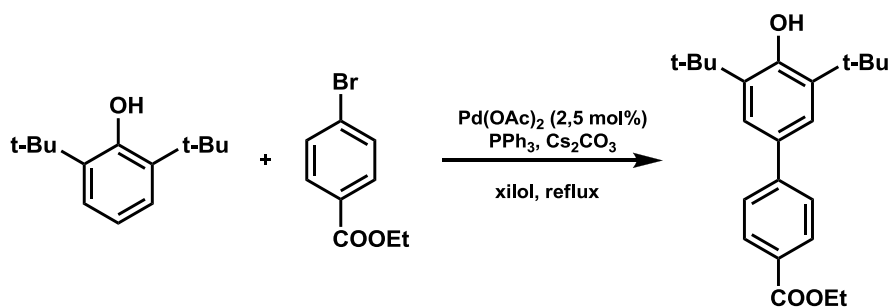
Számos palládium- és réz-komplexet használnak katalizátorként szén-szén kötés kialakítására aromás vegyületek kapcsolásakor. Ezek klasszikus példái a különböző keresztkapcsolási reakciók, amelyekben az aromás gyűrűhöz kapcsolódó halogén csoporton vagy aktivált hidroxil (triflát, mezilát, tozilát, stb) csoporton keresztül lehet megvalósítani a az új szén-szén vagy szén-heteroatom kötés kialakulásával járó reakciókat.

A következő fejezetben néhány példán keresztül mutatom be a C-H kötés aktiválásán keresztül lejátszódó palládium- és rézkatalizátorok jelenlétében kivitelezett oxidatív kapcsolások legfontosabb tulajdonságait.

2.4.1. Irányítás az arilezési reakciókban

A klasszikus keresztkapcsolási reakcióban kivitelezett arilezési reakciók végrehajtásához a reakciópartnereken először ki kellett építeni a kapcsolási reakcióhoz szükséges funkció csoportokat. Ennek következtében a kapcsolások regioszelektivitását is a funkciós csoportok helyzete határozta meg. A következő típusú vegyületek használhatók preaktiválásra: fenolok, aril-metanol, ketonok, benzaldehid, fenilacetaldehid, amidok, iminek, piridin, kinolin, oxazolin, imidazolin, pirrazol, anilidek, éterek, alkil-vegyületek, foszfinok.

Miura és kutatócsoportja 1998-ban 2-fenilfenolok és naftolok szelektív arilezését dolgozta ki [24]. A hidroxil csoportot tartalmazó aromás vegyületeket Pd(OAc)₂ vagy PdCl₂ jelenlétében Cs₂CO₃ felhasználásával különböző aril-halogenidekkel reagáltatva az aril-halogenid mennyiségétől függően mono- vagy diarilezett származékot kaptak. Míg az 1-naftol monoarilezése szelektíven a 8-fenil-1-naftolt eredményezte, a nem-szubsztituált fenol arilezése esetén pentaarilezés következett be az oxigén körül. A 2,6-diszubsztituált fenolok esetében viszont szelektíven *para* helyzetű terméket kaptak (32. ábra).

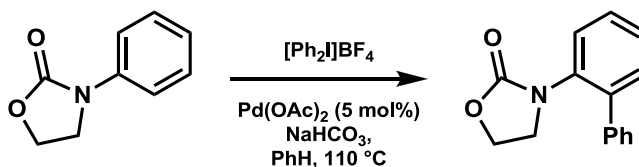


32. ábra: Palládium-katalizált para helyzetű direkt arilezés

Ezután nem sokkal Bedford és munkatársai *fenolok* ródium-katalizált arilezése esetén *orto*-helyzetű szubsztitúcióról számoltak be [25]. A reakciókat $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ használatával hajtották végre $\text{P}(\text{i-Pr})_2(\text{OAr})$ jelenlétében és a terméket jó kitermeléssel kapták meg.

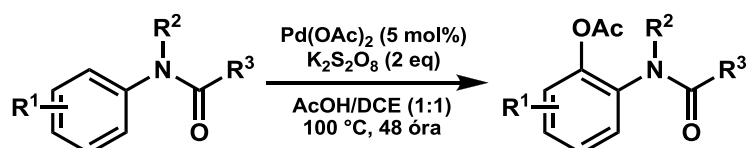
Miura és csoportja a keto-csoport irányításáról is beszámoltak *aril-ke-tonok* esetében [26]. Először benzil-fenil-ke-tonok funkcionális-zását végezték el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ jelenlétében Cs_2CO_3 használatával aril-bromidokkal való reakcióban, melynek eredményeként triarilezett származékokat kaptak. Megfigyelték, hogy ha az aril-bromid reagensen valamilyen elektronküldő csoport helyezkedik el, akkor az arilezés mértéke lecsökken és szelektíven *orto*-helyzetű szubsztitúció megy végbe. Nem sokkal később Kakiuchi ugyancsak *orto*-irányításról számolt be aril-ke-tonok [27] és arilboronészterek ruténium-katalizátorok jelenlétében elvégzett reakciójában. Kiderült, hogy ezt az átalakítást széleskörűen lehet használni elektrondús és elektronban szegény aromás ke-tonok esetén is magas kitermeléssel.

Acetanilid származékok *orto* helyzetben történő funkcionális-zására leginkább a palládium-katalizátorok használata terjedt el. A ke-tonok és fenolok sikeres funkcionális-zása után Miura és munkatársai *benzanilidek* palládium-katalizált átalakítását is megvalósították [28]. Az általuk kidolgozott reakciókörülmények között a benzanilidek hatékonyan diarilezhetők aril-triflátok segítségével kitűnő kitermeléssel. Később Sanford és kutatócsoportja *amidszármazékok* palládium-katalizált *orto*-helyzetű arilezését C-H aktiválásos reakción keresztül valósította meg [29]. Oxidálószerként hipervalens jó-dvegyületeket alkalmaztak. A kidolgozott reakciókörülmények között elvégzett kapcsolások jó kitermeléssel szolgáltatják a kívánt terméket, továbbá a módszer nagy előnye, hogy nem igényel erősen bázikus közeget, drága ligandumok használatát, illetve inert közeget (33. ábra).



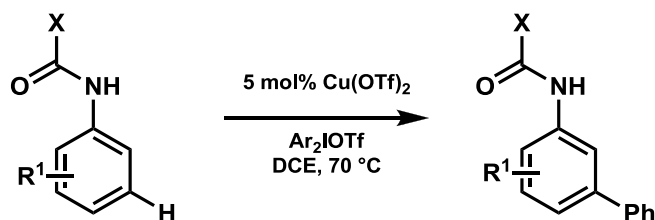
33. ábra: Palládium-katalizált orto arilezés

Az elmúlt években számos eljárás került kidolgozásra, amelyben szelektív palládium-katalizált reakciók segítségével lehet *orto*- és *para* helyzetben funkciós csoportokat beépíteni aromás rendszerekbe acetamido irányító csoport segítségével [30, 31]. Az *orto*-irányítású acetoxilálási reakció (34. ábra) vizsgálatakor számos (elektronszívó és elektronszállító) funkciós csoport jelenlétében végbemegy, széleskörűen és jó kitermeléssel alkalmazható acetanilid-származékok esetében.



34. ábra: Palládium-katalizált *orto* helyzetű acetoxilálás

Phipps és Gaunt különböző irányító csoportokkal ellátott aromás rendszerek hipervalens jódvegyületekkel történő rézkatalizált arilezését vizsgálta. A rézkatalizált átalakításban azonban nem a várt *orto* helyzetű arilezés játszódott le, hanem *meta* helyzetű funkcionálizálás történt [4] (35. ábra). Az átmenetifém-katalizátor megválasztásával tehát lehetőség nyílik a regioszelektivitás irányítására.



35. ábra: Aromás anilidek rézkatalizált *meta*-szelektív arilezése

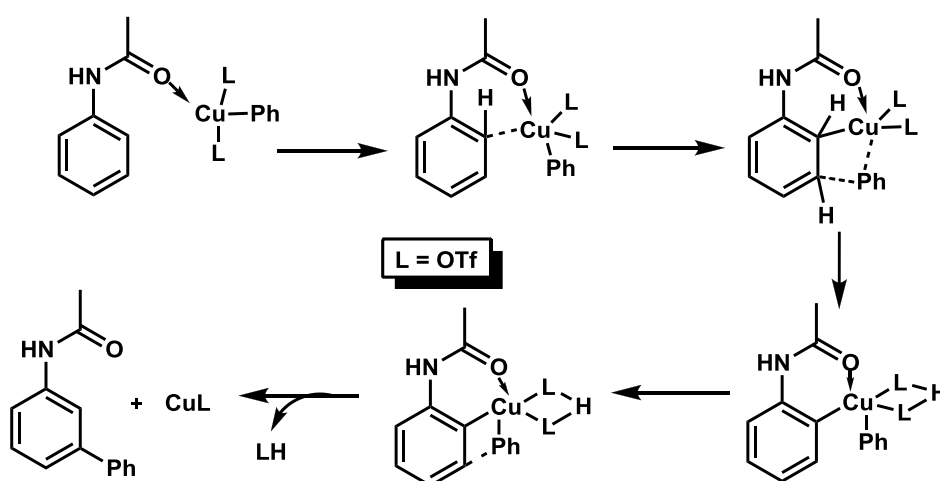
A *meta*-szelektív rézkatalizált arilezési reakciókat legelőször Cu(OTf)₂-tal végezték homogén katalitikus körülmények között. 2011-ben Lee és Park számolt be először pivalanilidek különböző heterogén katalizátorokkal, úgy mint CuO/Al₂O₃, nanoméretű Cu(I)-oxid por, Cu(OTf)₂, kivitelezett arilezéséről [32]. Az általuk alkalmazott körülmények között minden esetben szelektíven *meta* helyzetű arilezés történt. A lényeges aspektus azonban az, hogy egy olyan katalizátort alkalmaztak, amely visszanyerhető és újrahasznosítható. Fontos megjegyezni, hogy a cikkben a kitermelések átlagosan jók voltak, ám egyetlen esetben sem érték el teljes konverziót.

2.4.1.1. A *meta*-irányítás feltételezett mechanizmusa

Egy, a közelmúltban megjelent publikációban a fenti anilidszármazékok *meta* szelektív átalakításának mechanizmusára tettek javaslatot kvantumkémiai számítások segítségével [33]. A DFT-számítások alapján a javasolt átmeneti komplex egy Heck-típusú négytagú gyűrű (36. ábra).

Az aktív Cu^{I} -vegyület a Cu^{II} -vegyület nukleofil általi redukciójával jön létre, majd a diaril-jodóniumsó segítségével oxidatív addíció játszódik le rajta: kialakul a Cu^{III} -vegyület, amely utána a lent látható feltételezett úton átadja a fenil-csoportját az anilidnek. A transzfer végén a rézvegyület Cu^{I} -vegyületté redukálódik és visszakapjuk a rézkatalizátor aktív formáját.

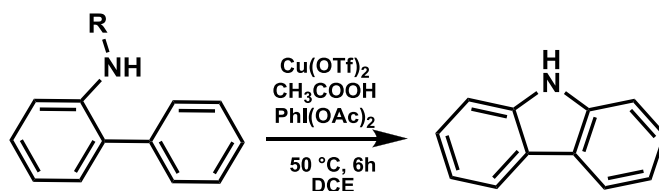
A mechanizmus során az elektrofil Ph-Cu(OTf)_2 -vegyület az elektronban gazdag *orto*- vagy *para* helyzetben (nem kedvezményezett) koordinálódik az acetanilidhez és kialakul egy, a karbonil-csoport által koordinált komplex. A karbonil oxigén támadása során *orto* helyzetből elektron lép ki és kialakul a C-Cu kötés, amely megbontja az aromás szerkezetet. A rearomatizáció a ligandum bázisként való támadása során következik be: *meta* helyzetből a triflát anion kiragad egy protont, tehát redukatív eliminációval kilép a komplexből. Ezután a fenil csoport be tud épülni *meta* helyzetben az acetanilid molekulára, a Cu^{I} -vegyület pedig regenerálódik.



36. ábra: A *meta*-szelektív arilezés feltételezett mechanizmusa

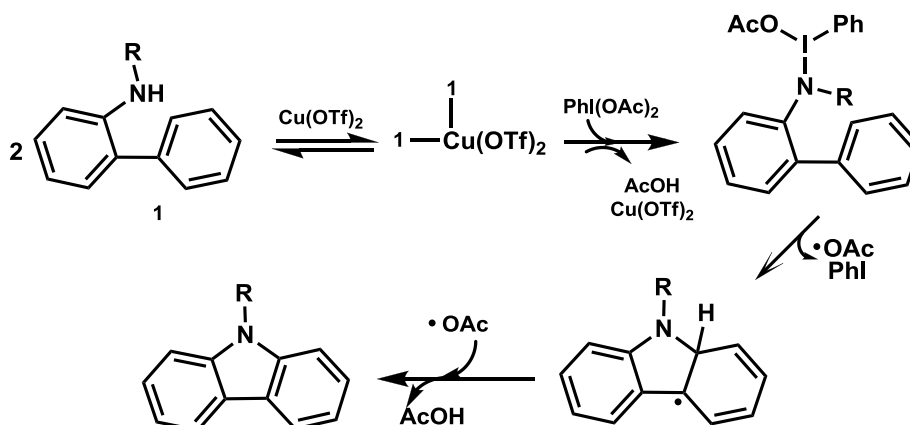
2.4.2. Szén-nitrogén kötés kialakulásával járó gyűrűzárási reakciók

A klasszikus szerves kémiai átalakításokon kívül az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók is alkalmasak gyűrűs rendszerek felépítésére. Ez utóbbiak segítségével a célmolekulák karbacyklusos és heterocyklusos váza alakítható ki új szén-szén, szén-oxigén, szén-nitrogén és szén-kén kötések létrejötte során. Szén-nitrogén kötések kialakíthatók modern, oxidatív körülmények között kivitelezett kapcsolási reakciók segítségével. Az irodalomban számos példa található karbazolok előállítására oxidatív gyűrűzárással, amelyek közül az a kettő kerül bemutatásra, amely szorosan kötődik a kutatásainkhoz [34,35]. A 37. ábra látható gyűrűzárási reakció hatékony kivitelezéséhez szükséges reakciókörülményeket egy közelmúltban (2011) megjelent cikkben optimalizálták [34]. A kidolgozott reakciókörülmények képezték vizsgálatunk alapját.



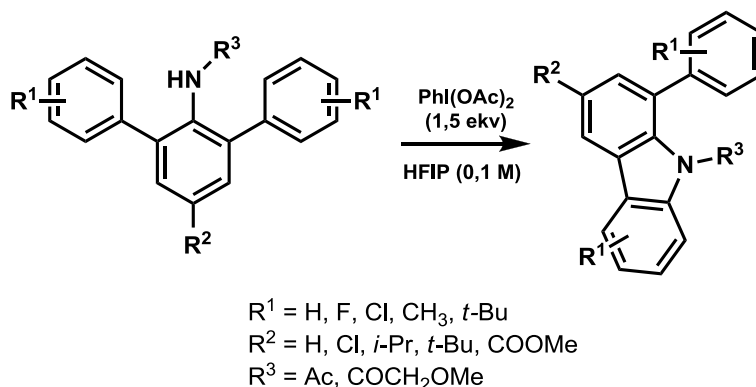
37. ábra: Karbazolok rézkatalizált szintézise

A cikk szerzői az aminobifenilek karbazollá történő átalakításával a reakció körülményeit, különös tekintettel a katalizátorrendszerre, oxidálószerekre (O_2 , *t*-butil-peroxibenzol, $PhI(OAc)_2$, $PhI(O\text{-trifluoracetát})_2$) és egyéb adalékokra (CH_3COOH , CF_3COOH) optimalizálták. A 37. ábrán szereplő reakcióegyenletben feltüntetett paramétereket találták ideálisnak. A karbazolváz kialakulására a 38. ábrán látható mechanizmust javasolták.



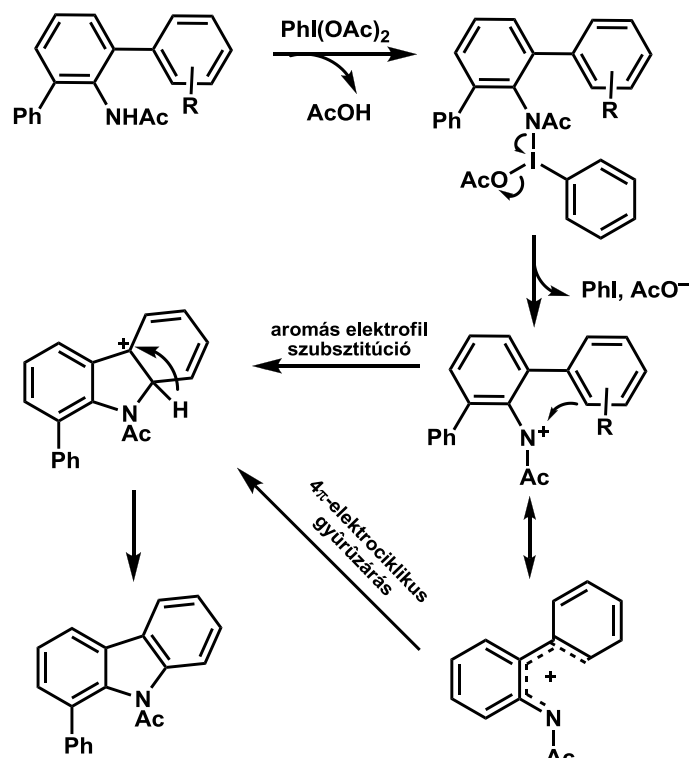
38. ábra: A rézkatalizált gyűrűzárási mechanizmusa

Antonchick és munkatársai [35] hasonló gyűrűzárási reakcióról számolnak be (39. ábra), azonban az általuk kidolgozott eljárásban nem alkalmaztak átmeneti fém.



39. ábra: Gyűrűzáras rézkatalizátor nélkül

Mint látható, a reakcióelegyhez csupán jodóniumsót és 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanolt adtak és közepes, illetve jó termeléssel kapták meg a kívánt termékeket. A karbazolváz átmenetifém hozzáadása nélkül történő kialakulására két feltételezett mechanizmust javasoltak: mindkettőben a jodóniumsó, mint oxidálószer szerepel, amely a nitrogénatom deprotonálása után PhI és OAc^- formában távozik a rendszerből: a hátrahagyott pozitív töltés vagy a nitrogénen lokalizálódik, ez esetben elektrofil aromás szubsztitúcióval zárul be a gyűrű, vagy delokalizálódik és electrociklikus gyűrűzáras következik be.



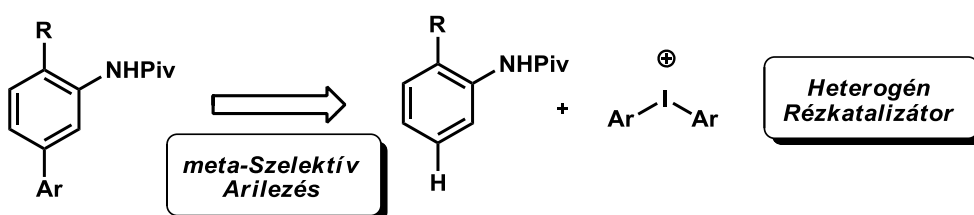
40. ábra: A jodóniumsó által segített gyűrűzáras mechanizmusa

3. Saját eredmények

3.1. Célkitűzés

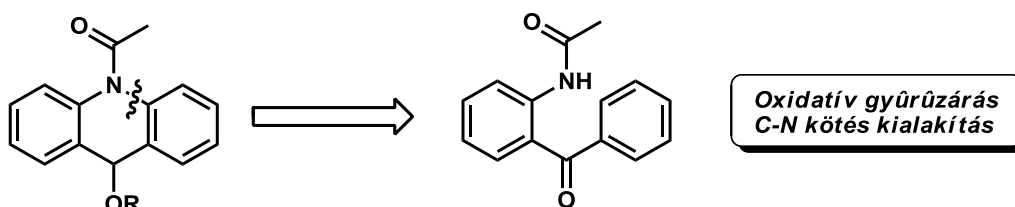
Tudományos diákköri munkám során a hipervalens jodónium-sók két lehetséges alkalmazási területét vizsgáltuk. Célul tűztük ki hipervalens jódvegyületekkel kivitelezett *meta*-szelektív arilezési reakciók megvalósítását hordozóra választott rézkatalizátorok segítségével, valamint jodónium sók segítségével kiváltott rézkatalizált oxidatív gyűrűzárási reakció kidolgozását kívántuk megvalósítani, amelyekkel dihidroakridinok szintézisére nyílik lehetőség.

A rézkatalizált *meta*-szelektív arilezési reakció homogén katalitikus körülmények között történő megvalósíthatóságát Gaunt és Phipps dolgozta ki [4], mi azonban a laboratóriumunkban korábban kifejlesztett vasra választott rézkatalizátor [7] alkalmazhatóságát kívántuk megvizsgálni. A Cu/Fe katalizátor előnye, hogy a reakció lejátszódását követően a reakcióelegytől külső mágneses tér hatására egyszerűen elválasztható, és számos átalakítás esetén újrahasznosítható.



41. ábra: Tervezett *meta*-szelektív arilezés heterogén rézkatalizátor segítségével

Dihidroakridinok szén-nitrogén kötés kialakulásával járó szintézise eddig még nem ismert, ezért céljaink között szerepel egy hatékony eljárás kidolgozása különböző funkciós csoportokat tartalmazó szubsztrátumok átalakítására oxidatív körülmények között rézkatalizátorok jelenlétében egyéb jodóniumsók segítségével.



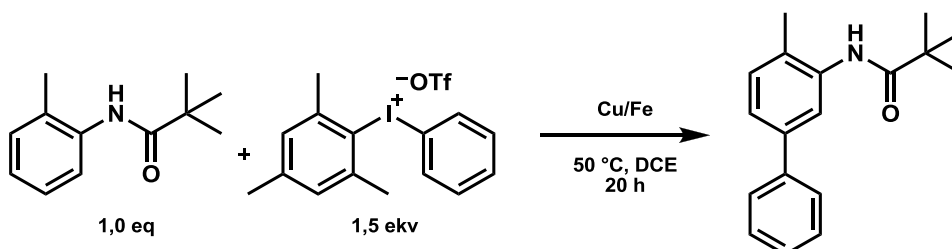
42. ábra: Oxidatív gyűrűzáras szén-nitrogén kötés kialakulásával

3.2. Arilezési reakció optimalizálása

A 41. ábra bemutatott reakcióban pivalanilidek *meta*-szelektív arilezését lehet megvalósítani rézkatalizátor jelenlétében hipervalens jódvegyületekkel való reakcióban. Kutatócsoportunk előtt már más is vizsgálta a reakció heterogén körülmények között való megvalósíthatóságát [32].

Kutatócsoportunk kifejlesztett egy hordozóra leválasztott rézkatalizátort, ami könnyen kezelhető, eltávolítható és tisztítható. Ez egy olyan Cu/Fe rendszer, amelyben 5 m/m% réz vált le vas felületére, amely a vashoz fizikailag kötődik. Használata azért előnyös, mert a vas mágneses tulajdonságának köszönhetően könnyen mozgatható, és a reakció után a katalizátort könnyen elválaszthatjuk mágnes segítségével a reakcióelegytől. A rezes vasport a reakcióban használatos oldószerrel mossuk, majd szárítjuk: ezzel meg is történt a regenerálás és a katalizátor újabb reakcióba vihető.

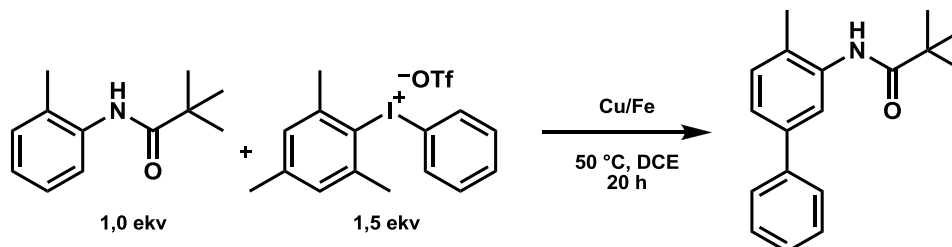
A fenil-csoport kapcsolására fenil-mezitil-jodóniumsót érdemes használni, mivel a mezitil-csoport sztérikusan elég gátolt ahhoz, hogy csak a fenil-csoport transzfere valósuljon meg. Az arilezési reakciókhoz olyan diariljodóniumsókat szükséges használni, amelyekben triflát anion szerepel [4].



43. ábra: Meta-szelektív arilezés Cu/Fe katalizátor jelenlétében

A Cu/Fe katalizátor reaktivitásának kezdeti vizsgálata során a hivatkozásban megadott reakciókörülményeket alkalmaztuk, ám 20 óra után sem értünk el 100%-os konverziót (94 %). Ez azért lenne fontos, mert a feldolgozás során oszlopkromatográfiás tisztítással a termék és a kiindulási anyag elválasztása igen nehézkes, mivel polaritásuk alig különbözik egymástól. A publikációban [4] is maximálisan 93%-os konverziót értek el, ami felkeltette az érdeklődésünket. A reakció teljes konverzióval történő lejátszódásához feltételezhetően szükséges a reagens és a katalizátor mennyiségének pontos megválasztása, valamint a reakcióelegy koncentrációjának, atmoszférájának és a reakcióidőnek a megfelelő

megválasztása. Kutatásaink kezdetén feltételeztük, hogy a reakcióban keletkező termékek és melléktermékek is befolyásolhatják a katalizátorok aktivitását. A teljes konverzió eléréséhez és a lehető leghatékonyabb reakciókörülmények kidolgozásához az összes felsorolt tényező figyelembe vettük kutatásaink során.



Reakció száma	T / °C	jodóniumsó	Cu / Fe (mol%)	DCE (μl)	konverzió (%)	megjegyzés
1.	50	1,5	5	750	94	
2.	50	1,7	5	750	94	
3.	50	2,0	5	750	94	
4.	50	3,0	5	750	96	
5.	50	0,5	5	750	50	8 h
		+ 0,5			88	8 h
		+ 0,5			91	8 h
6.	50	1,5	5	750	91	20 h
		+ 1,5			97,8	48 h
7.	50	1,0	5	750	86	8 h
		+ 0,5			92	8 h
		+ 0,5			93	8 h
8.	50	1,7	2,5	750	92	
9.	50	1,7	5	750	92	
10.	50	1,7	10	750	95	
11.	50	1,5	20	750	95	
12.	50	1,7	Cu-por: 0,3 g ^a	750	90	
13.	50	1,7	Cu-por: 0,3 g (gyári) ^b	750	94	
14.	70	1,5	Cu(OTf) ₂ : 5 mol%	750	89	
15.	50	1,5	5	750	90	inert 48 h
16.	50	1,5	5	750	90	
17.	50	1,5	5	750	90	
18.	50	1,5	5	750	87	
19.	50	1,5	5	1500	84	
20.	50	1,5	5	750	88	kitermelés 82%
21.	50	1,5	5 (csere 20 h után)	750	98	

1. táblázat: A reakció optimalizálása

^a szabadalom alapján készített (Máthé, T.; Tungler, A.; HU 203 493 A)

^b gyártó: Merck; tisztaság: 99,7%

A reakció vizsgálatához 2-metil-pivalanilidet használtunk szubsztrátumként és mezitil-fenil trifláttal reagáltattuk Cu/Fe katalizátor jelenlétében diklórmétánban 50 °C-on.

A reakcióelegyhez adott jodóniumsó mennyiségének a konverzióra gyakorolt hatását több módon is vizsgáltuk (1-7. reakció). Először 1,5-3 ekvivalens közötti mennyiségeket

adtunk a reakcióelegybe a reakció kezdetekor, de mint látható, ezek ugyanolyan konverzióval játszódtak le (94 - 96 %, 1-4. reakció). Később a reakcióidő harmadolásával három részletben adtunk a reakcióelegyhez 1,5 ekvivalens (5. reakció), majd 2 ekvivalens jodóniumsót (94 %, 7. reakció). A végső konverzió értéke itt sem változott, illetve a két részletben való hozzáadás esetén sem (6. reakció).

A következőkben a katalizátor mennyiségét változtattuk (8-11. reakció): kis mértékű konverzió-javulást értünk el abban az esetben, amikor a réz mennyiségét 5 mol%-ról növeltük 10 mol%-ra, ám figyelembe véve, hogy a katalizátor mennyiségét megdupláztuk, az eredmény nem túl jelentős. Kipróbáltuk a reakciót különböző rézporok használatával (12-13. reakció), valamint homogén közegben is, nagyobb hőmérsékleten (14. reakció). Sajnos ezeknél sem értünk el jelentős konverzió-növekedést (89 - 94 %). A reakciót elvégeztük inert közegben (90%, 15. reakció), valamint hosszabb időt alkalmazva (16. reakció) – azonban a konverzió értéke nem javult a kezdeti értékekhez képest (90%).

A reakcióelegy koncentrációjának a változtatása (17-19. reakció) befolyásolja a konverziót, ám a legjobb esetben sem értünk el 90%-nál jobb eredményt. Ezt követően megkíséreltük nagyobb méretben előállítani a terméket: a 20. reakcióban kapott reakcióelegyet feldolgoztuk és 82%-os kitermeléssel izoláltuk a kapcsolt terméket, amely 8% kiindulási anyagot tartalmazott.

A táblázat utolsó sorában (21. reakció) feltüntetett reakcióban a 20 óra reakcióidő letelte után a katalizátort eltávolítottuk a reakcióelegyből és friss Cu/Fe katalizátort adtunk hozzá, majd a reakciót további 10 órán át kevertettük és ilyen körülmények között 98%-os konverziót értünk el. Ez alapján arra következtettünk, hogy a réz felületére a reakció során valamelyik termék vagy melléktermék adszorbeálódik, ami végső soron gátolja a kiindulási anyag átalakulását. Az elméleti bevezetésben leírták alapján a katalízis lényege az, hogy először a jodóniumsó oxidáló hatására kialakul a Cu^{I} -komplex, amihez oxidatív addícióval kapcsolódik a kiindulási anyag / Cu^{III} -komplex/, majd kialakul a termék és redukzív eliminációval távozik. Ha valamelyik vegyület a reakcióelegyben jobban kötődik a rézhez, mint a reaktánsok, akkor az gátolni fogja a reakció lejátszódását. További vizsgálataink során megpróbáltuk felderíteni, hogy milyen gátló tényezők játszanak szerepet a katalitikus aktivitás elvesztésében.

A további vizsgálatok során kipróbáltunk egy olyan reakciót, melyben a hozzáadott katalizátor mennyisége 1 ekvivalens. Azt tapasztaltuk, hogy a reakció nem játszódik le nagyobb konverzióval akkor sem, ha ilyen nagy fölöslegben adjuk hozzá a katalizátort. Ez nem azt jelenti azonban, hogy nem érdemes áramlásos reaktorban vizsgálni a későbbiekben: a

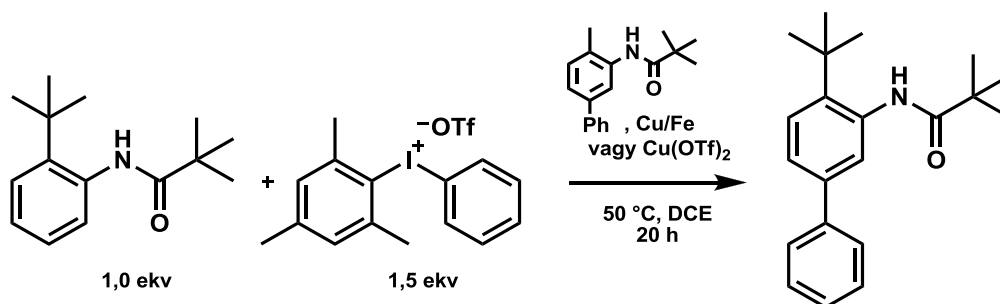
mi reakcióelegyünk nem keveredett eléggé a nagy mennyiségű vaspár miatt, így lehet, hogy a tömbfázisba nem juthattak be a reaktánsok és csak a katalizátorréteg felületén játszódott a reakció, ami aktív felületben nem jelent többet nagyobb katalizátormennyiségben sem.

A fent leírt vizsgálatnak az ellenkezőjét is végrehajtottuk: 1 mol%-nyi Cu/Fe-t alkalmazva azt tapasztaltuk, hogy a reakció csak 50%-os konverzióig jut el. Ha ehhez még mezitil-jodidot is adunk (75 mol%-ot vagy többet), akkor nem változik a konverzió, tehát ilyen kis mennyiségű katalizátort egyáltalán nem érdemes alkalmazni.

3.2.1. Gátló tényező azonosítása

Amikor a kapcsolási reakciót 5 mol% Cu/Fe katalizátor jelenlétében a pivalanilidhez képest 1,5 ekvivalens jodóniumsóval végeztük 50 °C-on 20 óra reakcióidő elteltével 88%-os konverziót értünk el (1. táblázat 20. reakció). Az első táblázatban bemutatott eredmények alapján először azt feltételeztük, hogy maga a termék gátolja a további konverziót. A termék gátló hatásának vizsgálatához olyan szubsztrátumot használtunk, amely *orto* helyzetben *terc*-butil csoportot tartalmaz. a pivalanilid funkciós csoportjához képest. Ezzel a vegyülettel is végrehajtottuk a reakciót, azzal a különbséggel, hogy az előző kísérletekben kapott terméket additíve hozzáadtuk a reakcióelegyhez. A terméket oszlopkromatográfiás elválasztással próbáltuk tisztítani, ám a kiindulási anyaggal való polaritásbeli hasonlósága miatt a terméket 93%-os kitermeléssel 93%-os tisztasággal tudtuk előállítani.

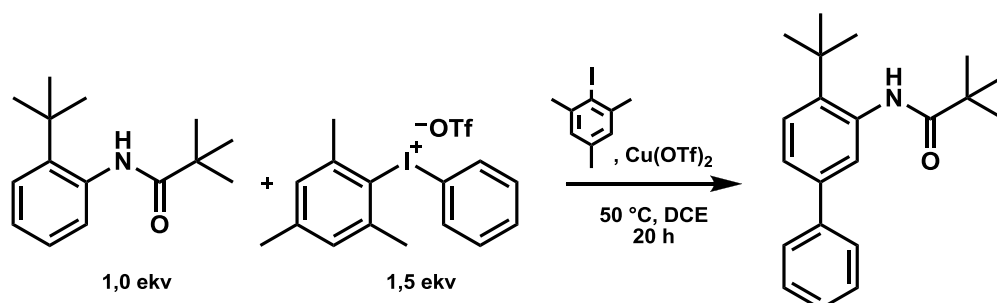
A termék gátló hatásának vizsgálatát Cu/Fe és Cu(OTf)₂ katalizátor jelenlétében is elvégeztük. A metil és fenil csoportot tartalmazó pivalanilidet 0-75 mol% mennyiségekben adtuk a reakcióelegyhez. Azt tapasztaltuk (2. táblázat), hogy a hozzáadott termékek csak kis mértékben csökkentik a konverziót abban az esetben, amikor a heterogén katalizátort alkalmaztuk. A homogén katalitikus körülmények között 5 mol% Cu(OTf)₂ jelenlétében elvégzett kapcsolások esetében a termék konverzióra gyakorolt hatása kevésbé jelentős.



hozzáadott termék (mol%)	heterogén rendszerben konverzió (%)	homogén rendszerben konverzió (%)
0	69	77
5	68	79
10	71	77
25	67	74
50	62	76
75	54	69

2. táblázat: A termék hatásának vizsgálata

Ezt követően homogén rendszerben vizsgáltuk tovább a reakciót, hiszen feltételezhetően a katalízis mechanizmusa mindkét esetben ugyanaz, valamint a gátló hatás is. A jódóniumsó, miután a fenil-csoport transzferje megtörtént jód-mezitilénként stabilizálódik és a reakcióelegyben melléktermékként mindig megjelenik. Az elméleti bevezetőben kiemeltük, hogy minden jódóniumsó jód-benzolként vagy az analóg egy-ligandumos aromás vegyületeként (aril-jodidként) stabilizálódik.



hozzáadott jód-mezitilén (mol%)	konverzió (%)
0	91
5	92
10	94
25	92
50	88
75	83

3. táblázat

hozzáadott jód-mezitilén (mol%)	konverzió (%)
0	77
75	62
100	37
125	50
150	42

4. táblázat

A jód-mezitilén hatását az előző kísérletek körülményeihez hasonló módon vizsgáltuk. Különböző hozzáadott jód-mezitilén mennyiségeknél itt már szembetűnőbb

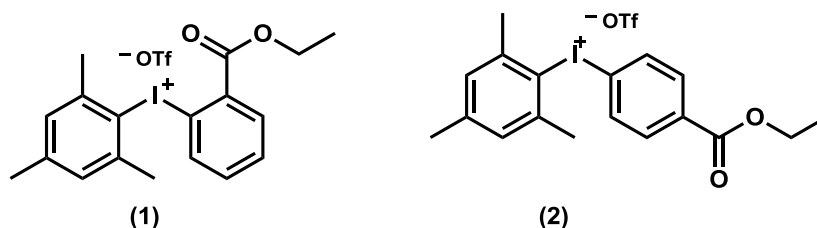
konverziócsökkenést észleltünk (3. táblázat). A jódvegyület hatását két reakciósorozatban vizsgáltuk: először az előzővel analóg módon 0-75 mol% között változtattuk a hozzáadott mezitil-jodid mennyiségét, majd a pozitív választ követően a 75-150 mol% közötti tartományt is megvizsgáltuk (4. táblázat). A reakció során 1,5 ekvivalens jodóniumsó hozzáadása után elvileg 150 mol% jód-mezitilén képződik.

A kapott eredményekből levonhatjuk a következtetést, hogy a melléktermékként képződő mezitil-jodid gátolja a termék képződését, valószínűleg a katalizátorhoz való kötődéssel.

A két táblázatban bemutatott eredményeket két különböző sarzból származó jodóniumsóval végeztük. Feltételezhetően ezért adódott különbség a 0% és 75% mezitil-jodidot tartalmazó reakciók eredményei között. Ebből következtetve a reakció a jodóniumsó minőségére is érzékeny.

3.2.2. A reakciókörülmények további optimalizálása

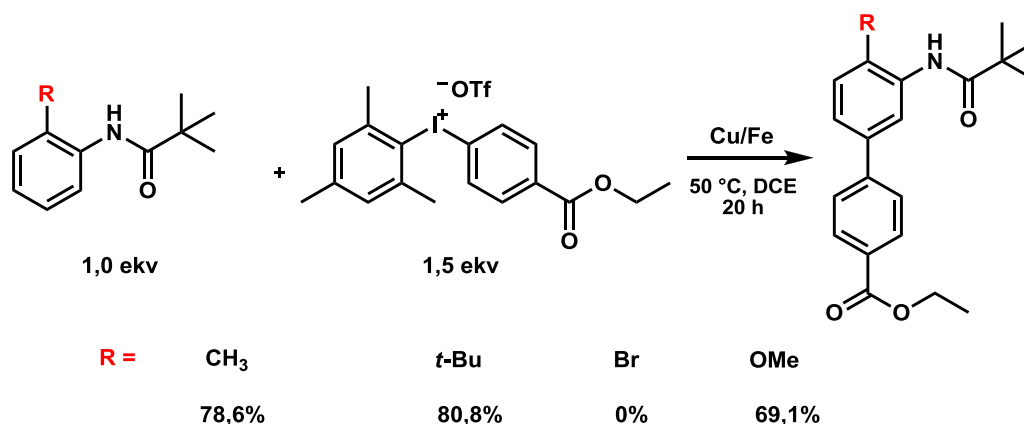
A kiindulási anyag és a termék polaritásának a hasonlósága nehézkessé teszi a kívánt termékek kinyerését a reakcióelegyből. Ez különösen akkor jelent problémát, ha az arilezés során nem játszódik le teljes konverzió. Megvizsgáltuk, hogy szubsztituált aromás gyűrűt tartalmazó jodóniumsók esetében a keletkező termékek elválaszthatók-e a kiindulási pivalanilidektől. A vizsgálatokhoz olyan jodóniumsót állítottunk elő, amelyben a mezitil-csoport mellett nem fenil-csoport kapcsolódik a jódatomhoz, hanem valamilyen polárosabb funkciós csoport, ilyen például egy észteres csoporttal szubsztituált aromás gyűrű (44. ábra):



44. ábra: Észter csoportot tartalmazó jodóniumsók

Az *orto*-helyzetű észtercsoportot tartalmazó jodóniumsóval kevésbé játszódott le a reakció (15,7%-os konverzió), ennek valószínűleg a sztérikus gátlás az oka, hiszen a viszonylag nagy funkciós csoport miatt feltételezhetően nehezebben tud kapcsolni az anilidhez a szubsztituált aromás csoport.

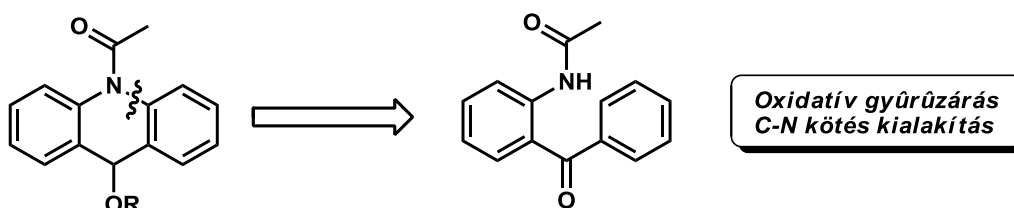
A *para* helyzetű észtercsoporttal azonban már jobban lejártsódott a reakció: 87%-os konverziót értünk el, a terméket pedig sikeresen el lehet választani oszlopkromatográfiás tisztítással, viszonylag jó kitermeléssel (78,6%). A reakciót különböző funkciós csoportokkal szubsztituált pivalanilidekkel elvégeztük, a reakcióegyenlet, a szubsztituensek és az izolált kitermelés értékei a 45. ábra láthatók.



45. ábra Észter csoportot tartalmazó diaril jodónium sók szintetikus alkalmazásai

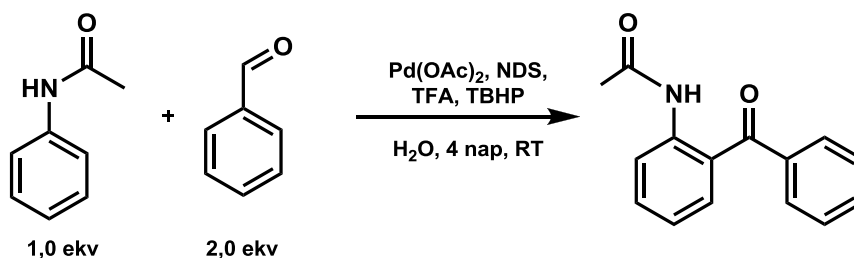
3.3. Szén-nitrogén kötés kialakulásával járó gyűrűzárási reakció vizsgálata

Az irodalmi bevezetőben ismertetett oxidatív gyűrűzáráson keresztül lejátszódó karbazol szintézisek analógiájára dihidroakridin váz kialakítását kívántuk megvalósítani (42. ábra) 2-amino-benzofenonokból kiindulva.



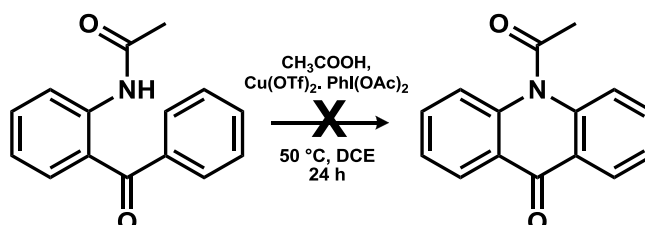
46. ábra: Akridinok tervezett kialakítása

A kiindulási vegyület előállításához a kutatócsoportunkban kidolgozott palládium-katalizált dehidrogenatív kapcsolási reakciót használtunk (47. ábra). A reakció vizes közegben játszódik le, katalizátorként 5 mol% Pd(OAc)₂-t használtunk 5 mol% nátrium-dodecil-szulfát (NDS) és 27% trifluor-ecetsav (TFA) jelenlétében 1,5 ekvivalens terc-butil-hidroperoxid (TBHP) oxidálószer alkalmazásával. A reakcióelegyet vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés mellett 4 napon át kevertettük szobahőmérsékleten.



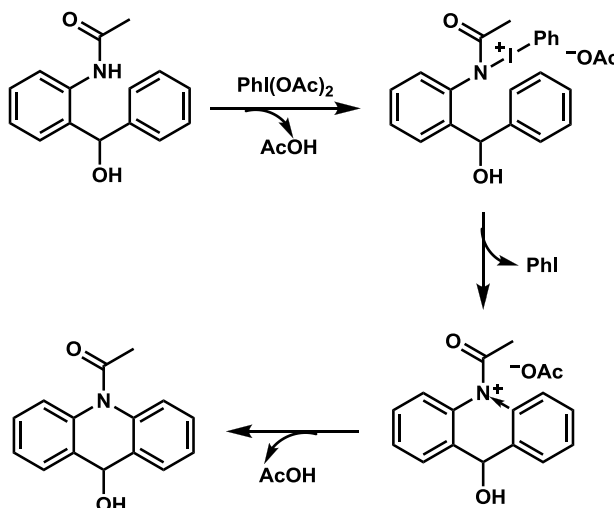
47. ábra: A kiindulási anyag szintézise

A kapcsolt terméket először megpróbáltuk közvetlenül a gyűrűzárási reakcióban akridinon vázzá alakítani savas közegben feniljodónium-acetátot alkalmazva oxidálószerként homogén katalizátor jelenlétében, azonban a reakció nem ment végbe, a kiindulási anyag nem alakult át a kívánt terméké (48. ábra).



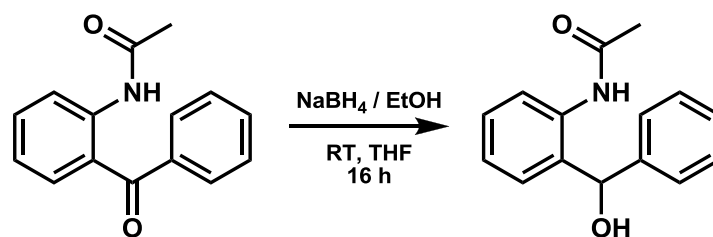
48. ábra Kísérlet a benzofenon származék gyűrűzárási reakciójára

Ekkor azt feltételeztük, hogy a karbonil szénatom elektronszívó tulajdonsága az, ami megakadályozza a gyűrűzárást. Egy acetoxilálási reakció javasolt mechanizmusa alapján [36] a gyűrűzárási reakció feltételezhetően az 49. ábra látható mechanizmus szerint megy végbe.



49. ábra: Dihidroakridin váz kialakulásának feltételezett mechanizmusa

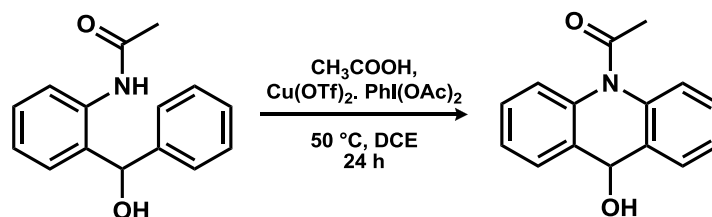
Ha a karbonil szénatom van jelen a molekulában, akkor a nitrogén elektronszívó tulajdonsága nem tud érvényesülni mellette, vagyis a gyűrűzárási lépés nem tud végbemenni. Tehát úgy döntöttünk, a ketonszármazékot először redukálni kell alkohollá ahhoz, hogy a terméken lejátszódhasson a gyűrűzáras (50. ábra **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).



50. ábra: Aminobenzofenon redukciója

A védett aminobenzofenon redukcióját NaBH_4 -del végeztük THF oldószerben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük és a feldolgozás után 92%-os kitermeléssel izoláltuk a kívánt redukált terméket.

A már említett karbazolt eredményező gyűrűzárást leíró publikációban [34] alkalmazott reakciókörülményeket felhasználva folytattuk kutatásainkat az OH-csoportot tartalmazó szubsztrátum átalakíthatóságának vizsgálatával.

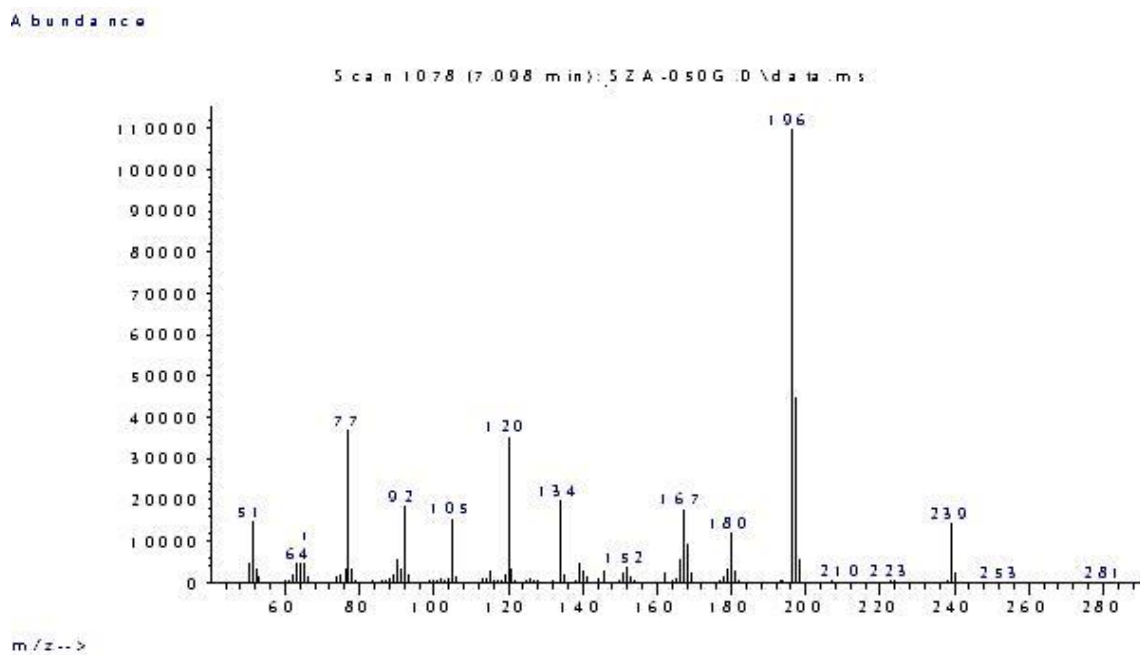


51. ábra

Az említett cikkben azt találták optimálisnak, ha CF_3COOH jelenlétében $50\text{ }^\circ\text{C}$ -on 5 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ segítségével végzik. Karbazol esetében a reakció az alkalmazott körülmények között 10 perc alatt végbemegy. A reakció vékonyréteg-kromatográfiás (VRK) analízise után mi az CH_3COOH -as savanyítás mellett döntöttünk, ugyanis a rendszerünkben a CF_3COOH hatására már 10 perc után elfogy a kiindulási anyag, ezzel egy időben azonban az erősen savas környezet hatására sok melléktermék keletkezik.

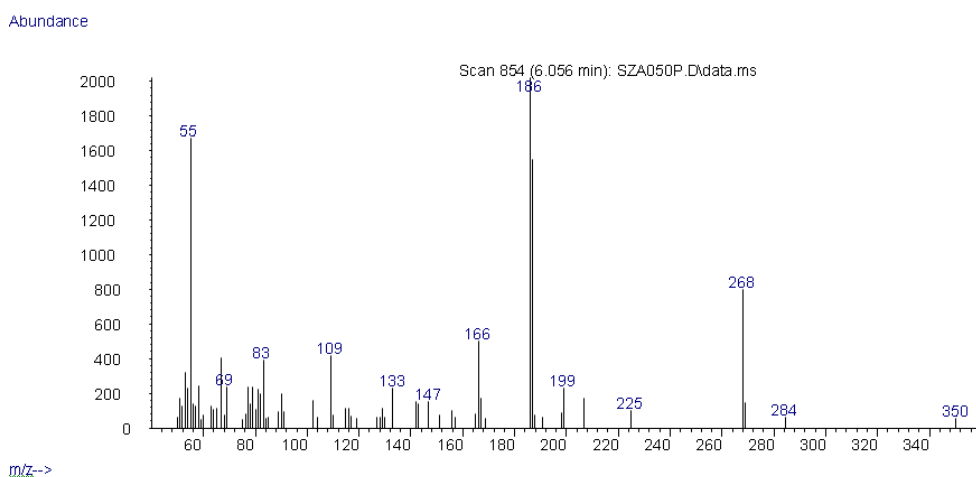
A reakcióelegyből 10 perc kevertetés után mintát vettünk és a GC-MS vizsgálat segítségével analizáltuk az összetételét. Az analitikai vizsgálat kimutatta, hogy a reakció során keletkezett a kívánt molekulatömegű termék (239 g/mol), melynek szerkezetét a fragmensionok alapján valószínűsítettük (52. ábra).

Ezt követően a terméket izoláltuk a reakcióelegyből és oszlopkromatográfiás tisztítás segítségével 42%-os kitermelést értünk el.



52. ábra: A termék tömegspektuma

A reakció folyamatos VRK-s analízise során feltűnt, hogy a reakció beindulásánál megjelenik egy igen intenzív folt, ami a reakció előrehaladtával egyre halványodik, majd 24 óra után eltűnik a reakcióelegyből. Ez valószínűleg egy intermedier, aminek a kialakulása szükséges a termék létrejöttéhez, vagy egy melléktermék, ami a reakció ideje alatt elbomlik az adott körülmények között. A reakciómechanizmus felderítéséhez 6 órás kevertetést követően preparatív VRK segítségével elkülönítettük a feltételezett intermediert és GC-MS vizsgálat segítségével próbáltuk a szerkezetét azonosítani. A kapott tömegspektrum (53. ábra) alapján azonban jelenleg nem tudjuk megmondani az intermedier szerkezetét.



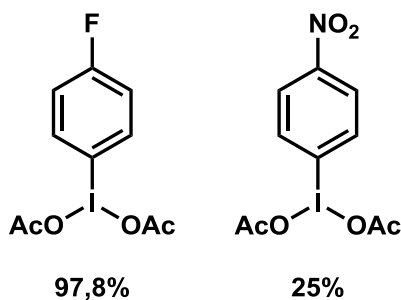
53. ábra

3.3.1. Távlati célok

A már leírt intermedier azonosítása után annak ismeretében mechanizmust szeretnénk javasolni a gyűrűzárásra, illetve a reakciót szeretnénk széles spektrumban vizsgálni mindkét aromás gyűrűn különböző funkciós csoportokkal ellátott szubsztrátumokon.

Ezen kívül a reakcióban körülményeit is szeretnénk variálni két ponton: az egyik a katalizátor, a másik a jodóniumsó megválasztása. További vizsgálataink során ki szeretnénk terjeszteni a Cu/Fe alkalmazását erre a gyűrűzárási reakcióra is.

A jodóniumsók kutatásának vizsgálatához előállítottunk olyan diacetoxi-jodóniumsókat (54. ábra), amely aromás gyűrűjén elektronszívó csoportok helyezkednek el. Ezzel a célunk az oxidatív gyűrűzárás elősegítése, amely feltételezhetően nagyobb hatékonysággal tud végbemenni elektronhiányosabb reagensek mellett. Az ábrán látható jodóniumsókat az irodalomban ismert eljárás segítségével [Hiba! A könyvjelző nem létezik.] állítottuk elő.



54. ábra

Az előállított jodóniumsók reaktivitását a közeljövőben kívánjuk összehasonlítani.

4. Összefoglalás

Kutatási munkánk összefoglalásaként elmondható, hogy a rézkatalizátor és hipervalens jódegyületek alkalmazási körét sikerült kibővítenünk két területen is.

Meta-irányítású arilezési reakciókban a vasra leválasztott heterogén katalizátort is hasonló hatékonysággal sikerült alkalmaznunk, mint az irodalomból ismert homogén katalitikus körülmények között a $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -ot alkalmazták. A reakciók elvégzése során olyan problémába ütköztünk, amellyel más még nem foglalkozott. A probléma felderítéséhez, azaz a teljes konverzió eléréséhez több vizsgálatot is elvégeztünk. Vizsgálataink során különböző reakcióparamétereket, a reakciót befolyásoló tényezőket változtattunk a gátlás azonosításához. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a katalitikus aktivitás csökkentéséért az egyik melléktermék, a mezitil-jodid jelenléte a felelős. A későbbiekben a gátlás mechanizmusának a felderítése, illetve kiküszöbölése jelentős mértékben hozzájárulhat a kutatási terület fejlődéséhez.

A másik kutatási témában egy ígéretesnek tűnő gyűrűzárási reakció körülményeit dolgoztuk ki, dihidroakridin váz oxidatív körülmények között történő felépítésére. Ennek vizsgálatához diacetoxi-jodóniumsókat állítottunk elő, hogy oxidálószerként használjuk. Az alkalmazott körülmények között sikerült előállítanunk a várt terméket, de a hatékony előállítás körülményének kidolgozásához még további optimalizálás szükséges.

5. Kísérleti rész

5.1. Felhasznált anyagok, eszközök

A reakciókban felhasznált anyagokat – ha külön nem említettük, mint előállított anyag – kereskedelmi forgalomból szereztük meg és további tisztítás nélkül használtuk fel őket.

A konverzióértékeket kromatogramból lehet számolni: a csúcsokat integrálni kell, majd a termék és a kiindulási anyag csúcsterületének az ismeretében számolható:

$$\eta = \frac{A(\text{termék})}{A(\text{kiindulási}) + A(\text{termék})}, \text{ ahol } A \text{ a csúcsterületet jelenti.}$$

A VRK-s elemzésekhez 0,25 mm-es Kieselgel 60, F254 bevonattal ellátott, Merck DC VRK-lapokat használtunk. Futtatóelegyként mindig hexán és etil-acetát meghatározott arányú elegyét használtuk.

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.

A ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat Bruker Avance 250MHz PFT spektrométeren vettük fel deuterált oldószerekben. 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.

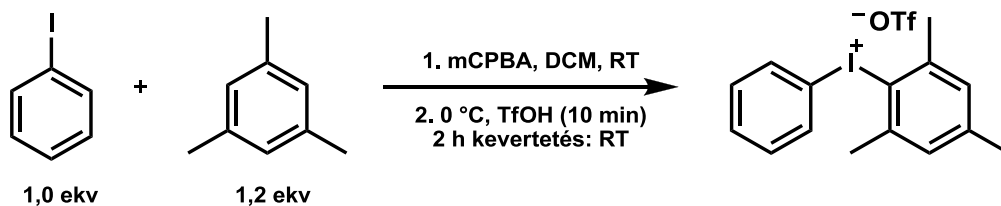
Az IR spektroszkópiai vizsgálatokat egy Bruker IFS55 típusú készüléken végeztük, szilárd fázisú mintákkal egyreflexiós gyémánt ATR egységen.

A reakcióoptimalizálási reakciókat minden esetben 4 ml-es csavaros üvegcsékben, alumínium fűtőblokkban kevertetve végeztük el.

5.2. Hipervalens jódvegyületek előállítása

5.2.1. Ar₂IL és származékai

Az arilezéshez a jodóniumsókat egy lépésben elő lehet állítani jód-benzolból és mezitilénből (illetve a megfelelő analógokból) a következő reakcióban:



55. ábra

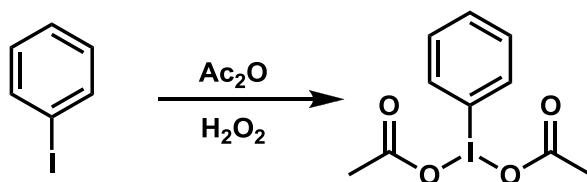
A reakcióedénybe bemérjük a *meta*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA) (2,2 mmol, 621 mg) és a diklórmétánt (10 ml), majd kevertetés mellett szobahőmérsékleten hozzáadjuk a jód-benzolt (1,8 mmol, 367 mg) és a mezitilént (2,2 mmol, 300 cm³). A lombikra szeptumot helyezünk, 0 °C-ra hűtjük és 10 perc alatt lassan hozzácsepegtetjük a trifluormetánszulfonsavat (TfOH, 2,2 mmol, 200 cm³). A TfOH igen erős, maró sav, ezért használata fokozott figyelmet és felügyeletet igényel, mert sokszor az injekciós tűt is elmarja. Miután becsepegtettük a megfelelő mennyiséget, az injekciós tűt NaHCO₃/Na₂CO₃-oldattal semlegesítjük, a reakcióelegyet pedig hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. 2 órán át kevertetjük.

A reakcióelegy feldolgozása: rotációs vákuumbepárlón lepároljuk az oldószert az elegyről, ekkor barnás szilárd anyagot kapunk. Erre dietil-étert öntünk és a hűtőbe helyezzük minimum 2 órára. Ez idő alatt a barna oldatban fehér, szilárd anyag válik ki, amelyet üvegszűrőn szűrünk, éterrel mosunk. A fehér, szilárd anyagot vákuumban szárítjuk, érdemes kissé meg is melegíteni, hogy minden éter elpárologjon róla. Jellemző kitermelés: 70%.

A termék fehér kristályos anyag, o.p.: 168-172 °C. ¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ = 7,98 ppm (d, 2H, J = 7,75 Hz), δ = 7,63 ppm (t, 1H, J₁=J₂=7,38 Hz), δ = 7,50 ppm (t, 2H, J₁=J₂=7,63 Hz), δ = 7,22 ppm (s, 2H), δ = 2,60 ppm (s, 6H), δ = 2,29 ppm (s, 3H)

5.2.2. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ és származékai

A gyűrűzáráshoz használt $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -t, illetve származékait szintén egy lépésben, viszonylag egyszerű feldolgozással lehet előállítani.

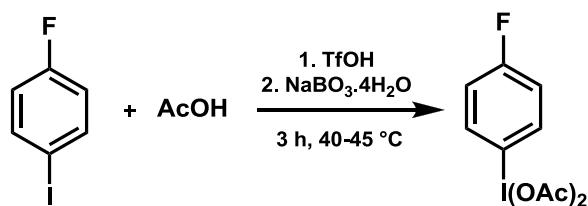


56. ábra

50 ml-es gömblobbikra léghűtőt szerelünk, majd bemérjük az ecetsav-anhidridet (45 ml, 400 mmol) és a hidrogén-peroxidot (10 ml, 83,25 mmol). Az elegyet olajfürdőn $40\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertetjük 4 órán keresztül, majd hozzáadjuk a jód-benzolt (3,9 ml, 30 mmol). Az elegyet továbbra is $40\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertetjük 16 órán keresztül.

A reakcióelegyet desztillált vízzel kétszeres térfogatra hígítjuk, majd lehűtjük egy éjszakára. Fehér szuszpenziót kapunk, melyet szűrünk, kevés dietil-éterrel mosunk, majd P_2O_5 -os exsikkátorba helyezünk.

Fehér kristályos terméket kapunk, kitermelés: 96,3%. O.p.: $162\text{--}163\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.01 (s, 6 H), 7.47–7.53 (m, 2 H), 7.58–7.64 (m, 1 H), 8.07–8.12 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 176.19, 134.77, 131.58, 130.79, 121.36, 20.18.



57. ábra

A reakcióedénybe bemérjük a *p*-fluor-jódbenzolt (1 mmol, 0,115 cm³), majd jégecetot öntünk hozzá (9 ml, reagens és oldószer is). A lombikra szeptumot helyezünk, majd a már leírt módszerrel 6 ekvivalens mennyiségű TfOH-t (6 mmol, 0,531 cm³) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet a megadott hőmérsékleten kevertetve 10 perc alatt 10 ekvivalensnyi nátriumperborátot (10 mmol, 1,358 g) adunk hozzá, majd további 8 órán át kevertetjük. Fontos, hogy a felhasznált TfOH a lehető legjobb minőségű legyen, különben a reakció nem, illetve nagyon kis mértékben fog végbemenni.

A reakció lejátszódását VRK-val ellenőrizhetjük (a jodóniumsó nem fut, ám a kiindulási anyag igen): ha teljes a konverzió, akkor feldolgozzuk az elegyet: rotációs vákuumbepárlón eltávolítjuk az oldószert, ezután desztillált vizet adunk hozzá. Kevés jégre téve fehér szilárd anyag válik ki az oldatból. A szuszpenziót leszűrjük 4-es pórusú üvegszűrőn, kevés vízzel mossuk, levegőn hagyjuk száradni.

A kapott termék fehér kristályos anyag. Kitermelés: 98%, o.p.: 176 °C. ¹H NMR (250MHz, CDCl₃): δ = 8,08 ppm (k, 2H, J = 4,7 Hz), δ = 7,20 ppm (k, 2H, J = 10,0 Hz), δ = 2,01 ppm (s, 6H). IR (ATR) ν = 3194, 1637, 1483, 1415, 1403, 1364, 1287, 1270, 1225, 1192, 1166, 1005, 833, 666, 638, 580, 546, 492 cm⁻¹

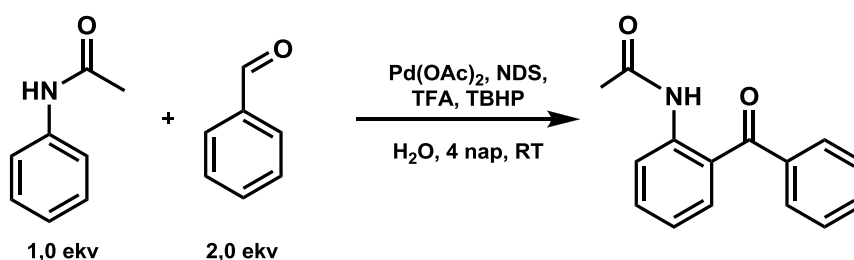
5.3. Cu/Fe előállítása

Egy gömblombikot megtöltünk vassporral, majd argon-gázzal előzetesen oxigénmentesített desztillált vizet töltünk hozzá. CuSO_4 vizes oldatát argon-atmoszféra alatt 1 órán keresztül kell az előzőleg elkészített oldathoz hozzáadni (hogyan egyenletesen váljon le a vasspor felületére), majd KPG-keverővel 3 órán át intenzíven kevertetni kell.

A katalizátort /Cu/Fe (5/95)/ mágnessel különítettük el az oldattól, majd oxigénmentesített vízzel, acetonnal mostuk és vákuumban szárítottuk [7].

Az arilezés, illetve egyéb reakciók után az adott reakcióelegy oldószerével érdemes mosni a katalizátort, amely azután újra felhasználható.

5.4. Kapcsolt termék előállítása a gyűrűzáráshoz



58. ábra

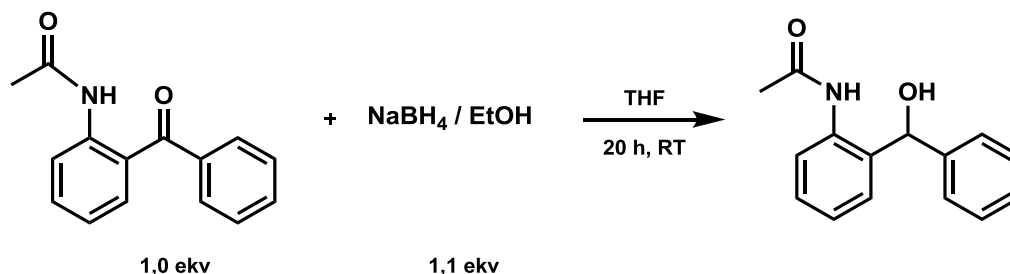
Egy gömblombikba bemérjük az acetanilidet (3 mmol, 405 mg), a benzaldehidet (6 mmol, 612 mg), majd hozzáadunk 5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t (32 mg), 5 mol% nátrium-dodecilszulfátot (NDS, 42 mg), a savas közeget CF_3COOH -val (TFA, 60 mg), az oxidatív közeget pedig terc-butyl-hidroperoxiddal (TBHP, 750 mg) biztosítjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 4 napon keresztül, ekkor lesz teljes a konverzió.

A kapcsolt termék feldolgozása: a reakcióelegyhez vizet adunk még, majd etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, majd MgSO_4 -on szárítjuk. A kapott barnás oldatot celitre pároljuk és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

A termék barna kristályos anyag. Kitermelés 70%, o.p.: 83-84 °C. ^1H NMR (250MHz, CDCl_3): δ = 8,61 ppm (d, 1H, J = 8,0 Hz), δ = 7,68 ppm (d, 2H, J = 7,0 Hz), δ = 7,58 ppm (s, 1H), δ = 7,55 ppm (s, 1H), δ = 7,52 ppm (s, 1H), δ = 7,49 ppm (s, 1H), δ = 7,46 ppm (s, 1H), δ = 7,32 ppm (s, 1H), δ = 7,06 ppm (t, 1H, J = 7,5 Hz), δ = 2,21 ppm (s, 3H) IR (ATR) ν =

3211, 3162, 3108, 3064, 3027, 2963, 2917, 2849, 1674, 1648, 1601, 1543, 1477, 1442, 1371, 1316, 1287, 1255, 1157, 936, 920, 750, 702, 635 cm^{-1}

A kapcsolt termék redukálása:



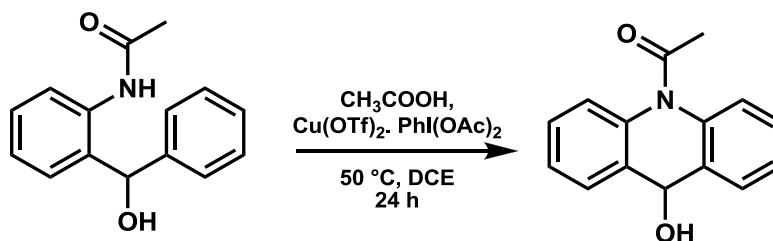
59. ábra

A kapcsolt terméket (3,34 mmol, 777 mg) feloldjuk abszolútizált tetrahydrofuranban (THF, 20 ml). A NaBH_4 -et (3,67 mmol, 142 mg) feloldjuk EtOH-ban (20 ml), 5 °C-ra lehűtjük, majd lassan hozzácsepegtetjük az előző oldatot. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és 20 órán át kevertetjük.

A termék tisztítása: a reakcióelegyet bepároljuk, majd desztillált vizet adunk hozzá. Jégen hűtve 1 M-os sósavoldatot öntünk hozzá (addig amíg, a gázfejlődés meg nem szűnik), majd KHCO_3 -ot adunk hozzá, ezután etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, a végén telített NaCl-oldattal is és MgSO_4 -on szárítjuk. Az oldatot szűrés után bepároljuk.

A termék anyag barna szilárd anyag. Kitermelés: 90%, o.p.: 120-122 °C ^1H NMR (250MHz, CDCl_3): δ = 8,63 ppm (s, 1H), δ = 7,77 ppm (d, 1H, J = 8,0 Hz), δ = 7,17 ppm (m, 7H), δ = 6,96 ppm (d, 2H, J = 4,0 Hz), δ = 5,68 ppm (s, 1H), δ = 1,71 ppm (s, 3H) IR (ATR) ν = 3354, 3228, 3083, 3023, 2921, 2850, 1662, 1588, 1524, 1445, 1368, 1309, 1262, 1180, 1017, 732, 696, 600 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 223 (13%), 180 (100%), 165 (10%), 152 (15%), 146 (8%), 77 (10%), 51 (13%);

A redukált termék gyűrűzárási reakciója:



60. ábra

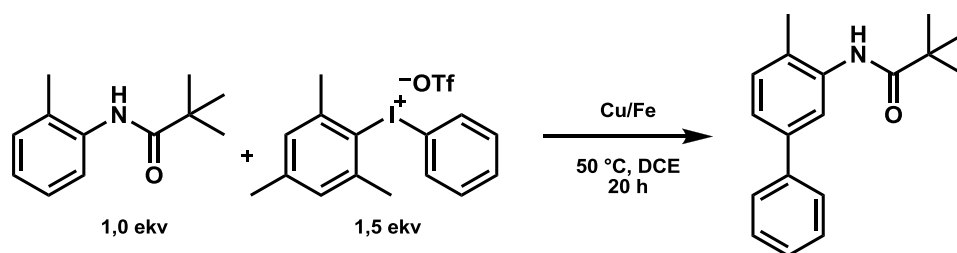
4 ml-es fiolába bemérjük a N-(2-(hidroxi-(fenil)-metil)-fenil)-acetamidot (0,1 mmol, 24,1 mg), az ecetsavat (0,3 mmol, 14 μ l) és a Cu(OTf)₂-ot (5 mol%, 6,4 mg), valamint 1,5 ml diklór-etánt. Külön fiolába bemérjük a fenil-jodónium-diacetátot (0,15 mmol, 48 mg) és feloldjuk 1 ml diklór-etánban. Az utóbbi oldatot lassan (10 perc alatt) hozzácsepegtetjük az elsőhöz, majd 50 °C-ra melegítjük a reakcióelegyet és 24 órán át kevertetjük.

A reakcióelegyet bepároljuk, majd etil-acetátot adunk hozzá és desztillált vízzel extraháljuk. A szerves fázist NaCl-dal mossuk, majd Na₂SO₄-tal szárítjuk, végül bepároljuk. A barna oldatot celitre pároljuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

A kapott termék barna szilárd anyag. Kitermelés: 42%; MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 239 (15%), 196 (100%), 180 (14%), 167 (15%), 134 (18%), 120 (30%), 105 (13%), 92 (15%), 77 (33%), 65 (11%), 51 (13%);

5.5. Arilezési reakció

A tollil-pivalanilid arilezési reakciója fenil-mezitil-jodónium-trifláttal:



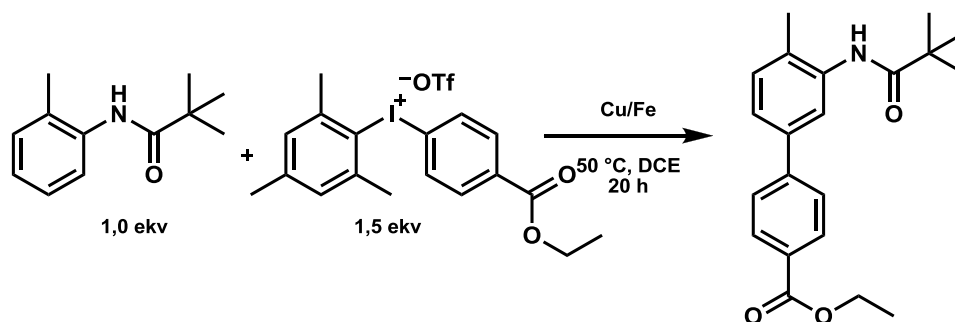
43. ábra

A tollil-pivalanilidet (0,1 mmol, 19,1 mg) és a fenil-mezitil-jodónium-triflátot (0,15 mmol, 81 mg) bemérjük egy 4 ml-es fiolába, majd hozzáadjuk a rezes vasport (5 mol%, 6,4 mg) és a diklór-etánt (DCE, 0,75 ml). A reakcióelegyet 20 órán át kevertetjük 50 °C-on.

A reakcióidő letelte után a reakcióelegyből mintát veszünk, amelyet GC-MS-ben elemzünk, megállapítva a konverzió nagyságát. A reakcióelegyet celitre pároljuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Mivel a kiindulási anyag és a termék együtt fut, ezért nagy tisztaságot csak úgy lehet elérni, ha a frakciókat külön-külön megfuttatjuk, megfigyelve, hogy hol van kiindulási anyag is. Így kisebb termeléssel, de nagyobb tisztasággal kapjuk meg az anyagot, ezt akkor érdemes alkalmazni, ha minőségi analízist szeretnénk végezni.

A termék fehér, kristályos anyag, a kitermelés: 79%, o.p.: 109-110 °C. ^1H NMR (250MHz, CDCl_3): δ = 8,12 ppm (s, 1H), δ = 7,53 ppm (d, 2H, J = 7,5 Hz), δ = 7,26 ppm (dt, 6 H, J = 9,4 Hz), δ = 2,21 ppm (s, 3 H), δ = 1,28 ppm (s, 9 H) ^{13}C NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 140,4; 136,6; 131,1; 129,0; 127,5; 123,8; 121,8; 40,2; 28,1; 17,7 ppm IR (ATR) ν = 3311, 3031, 2963, 2923, 2868, 1649, 1507, 1486, 1455, 1395, 1275, 1204, 1165, 882, 754, 695, 635 cm^{-1}

A tollil-pivalanilid arilezési reakciója fenil-etilészter-mezitil-jodónium-trifláttal:



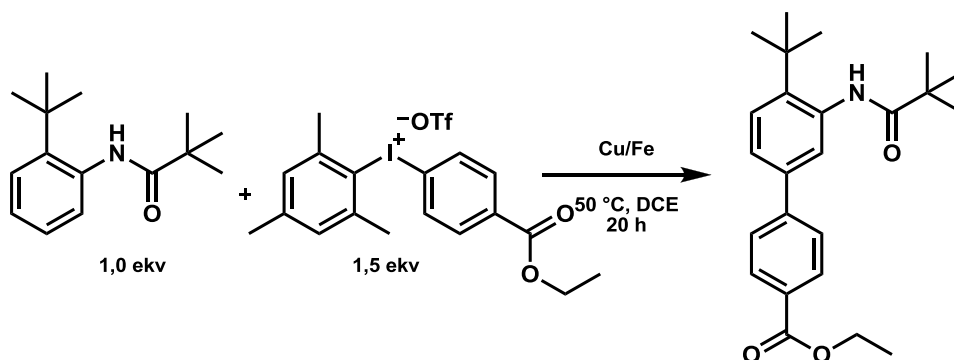
61. ábra

A tollil-pivalanilidet (0,1 mmol, 19,1 mg) és a fenil-mezitil-jodónium-triflátot (0,15 mmol, 81 mg) bemérjük egy 4 ml-es fiolába, majd hozzáadjuk a rezes vasport (5 mol%, 6,4 mg) és a diklór-etánt (DCE, 0,75 ml). A reakcióelegyet 20 órán át kevertetjük $50\text{ }^\circ\text{C}$ -on.

A reakcióidő letelte után a reakcióelegyből mintát veszünk, amelyet GC-MS-ben elemzünk, megállapítva a konverzió nagyságát. A reakcióelegyet celitre pároljuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Mivel a kiindulási anyag és a termék együtt fut, ezért nagy tisztaságot csak úgy lehet elérni, ha a frakciókat külön-külön megfuttatjuk, megfigyelve, hogy hol van kiindulási anyag is. Így kisebb termeléssel, de nagyobb tisztasággal kapjuk meg az anyagot, ezt akkor érdemes alkalmazni, ha minőségi analízist szeretnénk végezni.

A termék sárga olaj. Kitermelés: 79%. MS (EI, 70 eV) m/z (%): 339 (38%), 294 (6%), 282 (3%), 255 (24%), 226 (11%), 210 (3%), 181 (12%), 165 (8%), 152 (8%), 85 (6%), 57 (100%);

A 2-*t*-Bu-fenil-pivalanilid arilezési reakciója fenil-etilészter-mezitil-jodónium-trifláttal::



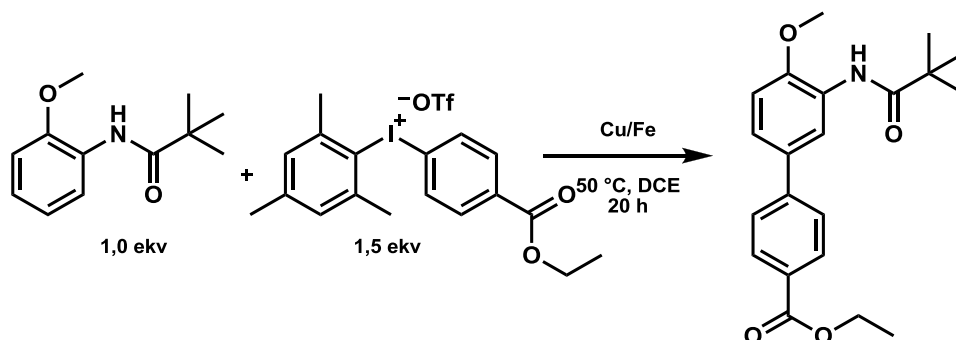
62. ábra

A *t*-Bu-fenil-pivalanilidet (0,1 mmol, 23,3 mg) és a fenil-mezitil-jodónium-triflátot (0,15 mmol, 81 mg) bemérjük egy 4 ml-es fiolába, majd hozzáadjuk a rezes vasport (5 mol%, 6,4 mg) és a diklór-etánt (DCE, 0,75 ml). A reakcióelegyet 20 órán át kevertetjük 50 °C-on.

A reakcióidő letelte után a reakcióelegyből mintát veszünk, amelyet GC-MS-ben elemzünk, megállapítva a konverzió nagyságát. A reakcióelegyet celitre pároljuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Mivel a kiindulási anyag és a termék együtt fut, ezért nagy tisztaságot csak úgy lehet elérni, ha a frakciókat külön-külön megfuttatjuk, megfigyelve, hogy hol van kiindulási anyag is. Így kisebb termeléssel, de nagyobb tisztasággal kapjuk meg az anyagot, ezt akkor érdemes alkalmazni, ha minőségi analízist szeretnénk végezni.

A termék sárga olaj. Kitermelés: 81%. MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 381 (15%), 366 (4%), 336 (5%), 324 (100%), 308 (2%), 296 (3%), 282 (13%), 268 (8%), 254 (3%), 239 (2%), 226 (3%), 193 (4%), 181 (3%), 167 (6%), 152 (3%), 57 (73%);

A 2-MeO-fenil-pivalanilid arilezési reakciója fenil-etilészter-mezitil-jodónium-triflúoroboráttal::



43. ábra

A 2-MeO-fenil-pivalanilidet (0,1 mmol, 20,6 mg) és a fenil-mezitil-jodónium-triflúoroborátot (0,15 mmol, 81 mg) bemérjük egy 4 ml-es fiolába, majd hozzáadjuk a rezes vasport (5 mol%, 6,4 mg) és a diklór-etánt (DCE, 0,75 ml). A reakcióelegyet 20 órán át kevertetjük 50 °C-on.

A reakcióidő letelte után a reakcióelegyből mintát veszünk, amelyet GC-MS-ben elemzünk, megállapítva a konverzió nagyságát. A reakcióelegyet celitre pároljuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Mivel a kiindulási anyag és a termék együtt fut, ezért nagy tisztaságot csak úgy lehet elérni, ha a frakciókat külön-külön megfuttatjuk, megfigyelve, hogy hol van kiindulási anyag is. Így kisebb termeléssel, de nagyobb tisztasággal kapjuk meg az anyagot, ezt akkor érdemes alkalmazni, ha minőségi analízist szeretnénk végezni.

A termék sárga olaj. Kitermelés: 69%. MS (EI, 70 eV) m/z (%): 355 (71%), 324 (7%), 310 (8%), 298 (4%), 283 (4%), 271 (21%), 256 (27%), 242 (10%), 228 (83%), 214 (2%), 200 (10%), 183 (4%), 167 (14%), 154 (7%), 139 (10%), 127 (7%), 85 (2%), 57 (100%);

6. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni a Novák-csoport tagjainak a sok segítséget, amit a munkám során nyújtottak: Novák Zoltánnak az útmutatást és a türelmet, valamint a rengeteg javítást, amivel színvonalasabbá tette a dolgozatomat; Kovács Szabolcsnak a támogatást, amivel jelentősen hozzájárult a laboratóriumi munkához és légkörhöz, valamint a dolgozat megírásában nyújtott segítségét; Gonda Zsombornak az építő jellegű kritikákat a dolgozat formálásakor és Sinai Ádámnak a kitartó munkáját, amikor a meztiles jodóniumsók előállításánál a trifluormetánszulfonsavval bajlódott!

7. Irodalomjegyzék

-
- [1] K. Fujita, M. Nonogawa, R. Yamaguchi *Chem. Commun.* **2004**, 1926.
J. Kita, K. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668.
- [2] C. Ciana, R.J. Phipps, J.R. Brandt, F. Meyer, M.J. Gaunt *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1., D.R. Stuart, K. Fagnou *Science*, **2007**, *316*, 1172.
- [3] J.P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7304.
- [4] R.J. Phipps, M.J. Gaunt, *Science*, **2009**, *323*, 1593.
- [5] M. Ochiai, A. Varvoglis, V.V. Zhandkin, G.F. Koser, T. Wirth, H. Tohma, Y. Kita: Hypervalent Iodine Chemistry, *Topics in current chemistry*, **2003**, 224.
- [6] H.A. Duong, R.E. Gilligan, M.L. Cooke, R.J. Phipps, M.J. Gaunt, *Angew. Chem. Int.* **2011**, *50*, 463.
- [7] Kovács, Sz.; Novák, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 711.
- [8] R.K. Mackie, D.M. Smith: Szerves kémiai szintézisek, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1986**.
- [9] H. Gilman, R.G. Jones, L. A. Woods *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.
- [10] Paula Yurkanis Bruice: Organic Chemistry 4th Edition, Prentice Hall, **2006**.
- [11] Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- [12] John. D. Hepworth, David R. Waring, Michael J. Waring: Aromatic Chemistry, The Royal Society of Chemistry, **2002**, Science Park.
- [13] F. Ullmann, J. Bielecki *Chemische Berichte*, **1901**, *34*, 2174.
- [14] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- [15] Miyaoura, N.; Yamada, K. ; Suzuki, A. *Tetrahedron Letters*, **1979**, *20*, 3437.
- [16] Clayden, Greeves, Warrend and Wathers: Organic Chemistry, **2001**, Oxford, 1328.
- [17] Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320.
- [18] Bruckner: Advanced Organic Chemistry – Reaction Mechanisms, Elsevier, **2002**.
- [19] Roberts JD, Caserio MC *Basic Principles of Organic Chemistry.*, **1964**, 853.
- [20] Banks DF *Chem. Rev.*, **1966**, *66*, 242.
- [21] Marcin Bielawski: Diaryliodonium Salts, Stockholm, **2011**.
- [22] Fujita M, Sakanishi Y, Okuyama T *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8787
- [23] L. Kürti, B. Czákó: Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier Academic Press, **2005**.
- [24] Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.
- [25] Bedford, R. B.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Limmert, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 112.
- [26] Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 151.
- [27] Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698.
- [28] Kametani, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655.
- [29] Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330.
- [30] J. Tredwell, M. Gulias, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1-5.
- [31] G. Wung, T. Yuan, X. Wu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4717.
- [32] E.Y. Lee, J. Park, *ChemCatChem*, **2011**, *3*, 1127.
- [33] B.Chen, X. Hou, Y. Li, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7668.
- [34] S.H. Cho, J. Yoon, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5996.
- [35] R. Samanta, K. Kulikov, C. Strohmman, A.P. Antonchick, *Synthesis*, **2012**, *44*, 2325.
- [36] H. Liu, X. Wang, Y. Gu *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1614.