

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

LASÁNYI DÁNIEL

III. évf. Kémia BSc.

**Trimetilszilil-acetilének deszililezése katalitikus
mennyiségű hexafluorkovavasav alkalmazásával
diarilacetilének szintézisében**

Témavezetők:

Dr. Novák Zoltán, egyetemi adjunktus

Dr. Tolnai Gergely László, tudományos segédmunkatárs



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ——

——— Szerves Kémiai Tanszék ——

—— Budapest, 2014 ——

Tartalomjegyzék

1	Irodalmi áttekintés.....	5
1.1	Acetilének szerepe a szerves szintézisekben.....	5
1.2	Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók	6
1.2.1	Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa	6
1.3	A Sonogashira kapcsolat.....	9
1.3.1	Nemszimmetrikus acetilének előállítása	11
1.3.2	Acetiléneknél alkalmazott védőcsoportok	12
1.3.3	A trimetilszilil-acetilén.....	13
1.4	A szilil védőcsoport eltávolítása	14
1.4.1	A C-Si kötés hasítása fluorid-ionokkal	14
1.4.2	A C-Si kötés hasítása bázikus közegben	15
1.4.3	A C-Si kötés hasítása Lewis savakkal.....	15
1.4.4	További vegyületek alkalmazása C-Si kötés hasítására	17
1.5	A hidroxilcsoport védelmére használt védőcsoportok	17
1.5.1	Az O-Si kötés hasítása ³⁹	18
1.6	A hexafluorkovasav.....	18
1.6.1	A hexafluorkovasav oldat.....	19
1.6.2	Szelektív deszililezés hexafluorkovasavval	19
1.6.3	A hexafluorkovasavas deszililezés mechanizmusa.	21
2	Célkitűzések	24
3	Saját eredmények	25
3.1	Hexafluorkovasav, mint deszililező ágens	25
3.2	A hexafluorkovasav ammóniumsói.....	27
3.2.1	Az ammóniumsók előállítása	27

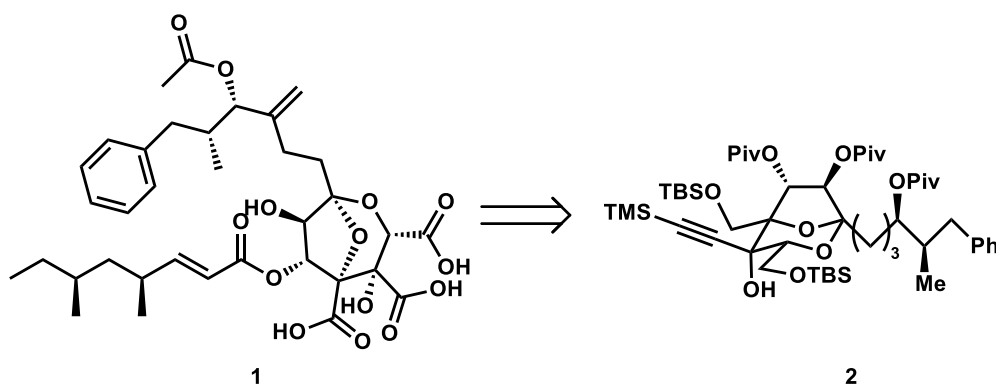
3.2.2	A hexafluorkovaszav ammóniumsóinak vizsgálata	28
3.3	Víz hatása a deszilileződésre	31
3.4	A deszilileződés feltételezett mechanizmusa	36
3.5	A szililcsoport eltávolítása nemszimmetrikus acetilének előállítására	37
3.5.1	Diaril acetilének szintézise különböző szekvenciális kapcsolási reakciókkal	37
3.5.2	A reakció kiterjeszhetőségének vizsgálata	38
4	Összefoglalás	40
5	Kísérleti rész	41
5.1	Általános információk	41
5.2	A hexafluorszilikát sók előállítása	42
	Tetrametil-ammónium-hexafluorszilikát (109)	42
	Tetraetil-ammónium-hexafluorszilikát (110)	42
	Tetrabutylammónium-hexafluorszilikát (111)	43
	Diizopropil-amino-hexafluorszilikát (105)	43
5.2.1	A hexafluorszilikát sók 34 %-os oldatának elkészítése	43
5.3	A kapcsolási reakció körülményeinek optimalálása	44
5.4	Diarilacetilének szintézise (általános leírás)	44
	Difenilacetilén (103)	45
	3-Feniletinil piridin (116)	45
	3-Feniletinil benzonitril (117)	46
	3-Feniletinil anilin (118)	47
	5-Feniletinil indol (119)	47
	2-feniletinil tiofén (120)	48
	7-Klór-4-feniletinil kinolin (121)	48
	4-Feniletinil acetofenon (122)	49

1-Metoxi-4-feniletinil benzol (123)	49
4-Feniletinil toluol (124)	50
1,4-Difeniletinil benzol (125).....	51
6 Köszönetnyilvánítás	52
7 Függelék	53
7.1 Rövidítésjegyzék	53
8 Irodalomjegyzék.....	54

1 Irodalmi áttekintés

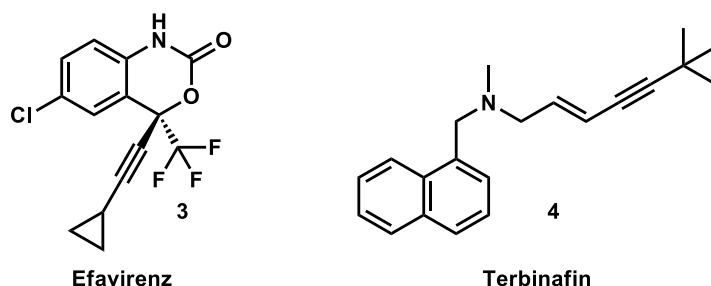
1.1 Acetilének szerepe a szerves szintézisekben

Az acetilének fontos reagensek a szerves szintézisekben valamint az anyagtudományban.¹ Az acetilének kémiájában számos kutatás fordul a diarilacetilének felé. Ennek egyik oka, hogy fontos intermedierei és felépítő egységei a kiterjedt konjugációval rendelkező lineáris láncmolekuláknak. A kiterjedt konjugáció következtében ezek a vegyületek széles körben nyernek alkalmazást szerves vezető polimerekben,² valamint fényt emittáló kemilumineszcens fluorofórokként.³ A diarilacetilének gyakran alkalmazott építőelemei a különböző karba-⁴ és heterociklusos vegyületeknek,⁵ valamint építő egységei lehetnek oligomereknek, polimereknek továbbá a dendrimereknek is.⁶ Fontos szerepe van a természetben előforduló vegyületekben, és más szintetikus vegyületek előállításánál. Például a *Zaragóza sav (A)* (**1**) (**1. ábra**) gombákban található meg, és totálszintézisénel szimmetrikus és nemszimmetrikus szilil-acetilént (**2**) is alkalmaztak.⁷



1. ábra. Zaragóza sav (A)

Az acetiléneknek számos képviselője rendelkezik orvosi biológiai szempontból is előnyös tulajdonságokkal. Ennek oka, hogy gyógyszerként az alkinil vegyületek gyakran aktívabbak, kevésbé mérgezők és a szervezet által jobban hasznosíthatók, mint az alkán vagy alkén megfelelői. A **2. ábra** kettő, az orvosi gyakorlatban előforduló acetilénszármazékot mutat be. Az Efavirenz⁸ (**3**) a HIV elleni küzdelem egyik fontos eszköze, míg a Terbinafin⁹ (**4**) egy nagy biztonsággal alkalmazható gombaellenes szer.



2. ábra. Kiemelkedő biológiai aktivitással rendelkező alkinil vegyületek

1.2 Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók¹⁰

Napjainkban a palládiumot rendkívül széles körben alkalmazzák szerves szintetikus eljárásokban.¹¹ Felhasználható szén-szén kötés kialakítására, szén-heteroatom közötti kötés létrehozására, izomerizációs, valamint oxidációs, redukciós, addíciós és eliminációs reakciók elősegítésére.¹²

Mivel kutatásaim során ilyen reakciókat alkalmaztam, dolgozatomban a közvetlen szén-szén kötés létrehozására szolgáló keresztkapcsolási reakciókat mutatom be.

1.2.1 Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

A keresztkapcsolási reakciók általános egyenletét a 3. ábra mutatja.¹³ Ezen reakciók nem statisztikus arányban termelnek R^1-R^1 , R^2-R^2 és R^1-R^2 kapcsolt termékeket, hanem jellemző rájuk a regioszelektivitás. Az átmenetifém-katalízisben meghatározó szerepe van a palládiumnak, melyet túlnyomórészt a Pd(II)-es vagy Pd(0)-s oxidációs állapotban használják.



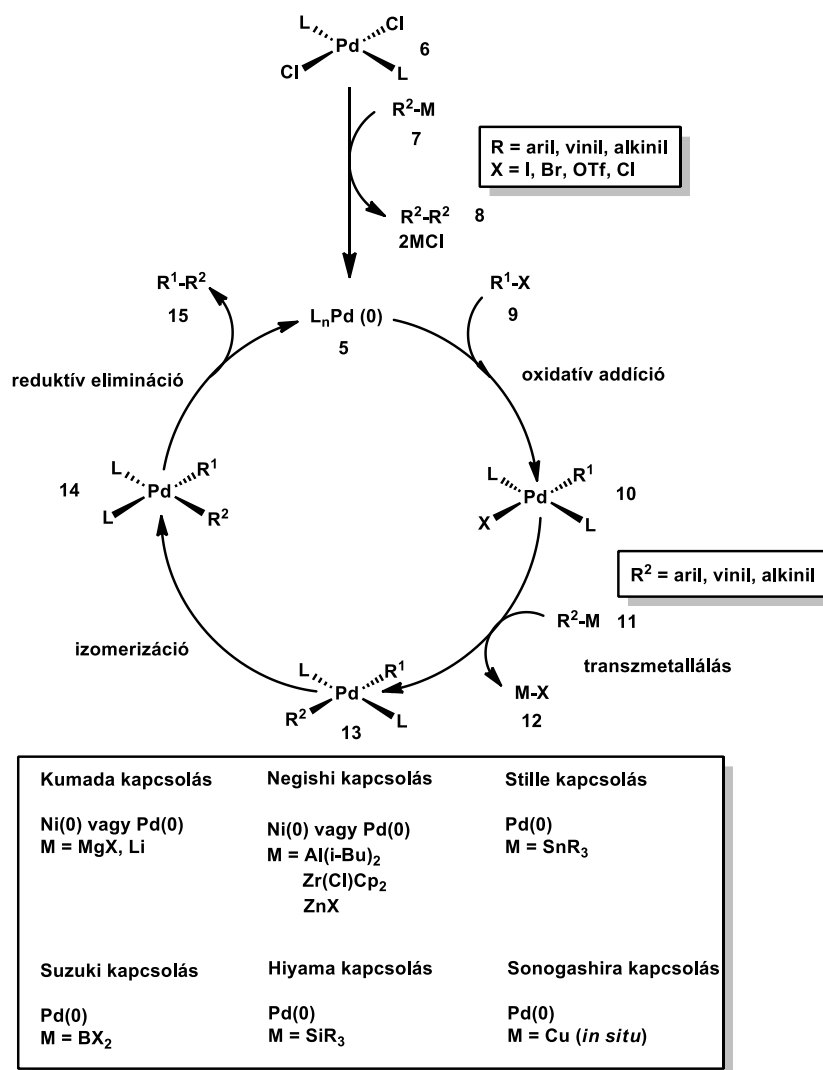
3. ábra. Keresztkapcsolási reakciók

A keresztkapcsolási reakciók segítségével alkil, aril, alkenil, illetve alkinil vegyületeket kapcsolhatunk változatos módokon és körülmények között, sokféle funkció csoport jelenlétében.¹⁴

A katalitikus ciklus részletes ismerete elősegíti a reakció jobb megértését, annak továbbfejlesztését. A keresztkapcsolási reakciók általánosan elfogadott mechanizmusa szerint a ciklusindító lépésért nullás oxidációs állapotú palládium (5) a felelős. A palládium nullás oxidációs állapotú komplexei nukleofil tulajdonságúak ezért tárolás szempontjából nem előnyösek, könnyen oxidálódnak a levegő hatására. A Pd +2-es (6) oxidációs állapotú komplexei, mivel elektrofil jellegűek, ezért inkább kevésbé érzékenyek az oxidációra. A

szintetikus gyakorlatban ez utóbbi állapotú fém használata terjedt el. Léteznek +4-es oxidációs állapotú palládium komplexek is, azonban ezek a vegyületek rendkívül reaktívak és igen ritkák.¹⁵ Valamint léteznek +3-as oxidációs állapotú palládium komplexek, de az ezzel kapcsolatos kutatások még nagyon kezdetlegesek.¹⁶

A keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusát és néhány fontosabb – kutatók nevével hivatkozott – változatát foglalja össze a **4. ábra**.



4. ábra. Keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

A reakcióséma szerint egy koordinatív telítetlen átmenetifém (5) oxidációs szám változása, oxidatív addíció során kettővel növeli koordinációs- és oxidációs számát (10). Ezek után a transzmetalláció következik be, és az így keletkezett transz helyzetű komplex (13) izomerizációját követően reduktív eliminációval képződik a keresztkapcsolt termék (15), végül visszkapjuk az eredeti fémkomplext (5).

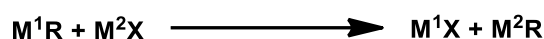
1.2.1.1 Oxidatív addíció

A kapcsolási reakciók első lépése az oxidatív addíció, miszerint a szubsztátumban jelenlevő szén-halogén kötésbe beékelődik a palládium, így oxidálódik a fém (**9**, **10**). Az oxidatív addíció regioszelektivitását elektronikus, valamint szterikus effektusok befolyásolják.

Az a tapasztalat, hogy az oxidatív addíció cisz addíciós lépésen keresztül játszódik le majd izomerizáció révén alakul át a termodinamikailag stabilabb transz palládium intermedierré.¹⁷

1.2.1.2 Transzmetallálás

A transzmetallálási lépés során a másik kapcsolni kívánt molekula fémmel aktivált részén keresztül a palládiumra kapcsolódik, kiszorítva a komplexből az oxidatív addíció során bevitt jó távozó csoportot, amely az M^1 fématommal reagál (**11**, **12**, **13**). (5. ábra)



5. ábra. A transzmetalláció

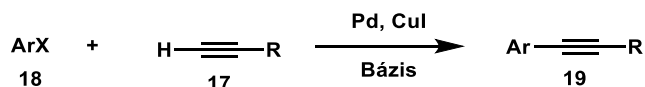
Termodinamikai szempontból kedvezményezett a reakció, ha M^2 elektronegativitása nagyobb, mint M^1 -é. A reakció tulajdonképpen egy sav bázis reakcióként értelmezhető, mivel az erősebb sav (M^2) kiszorítja a gyengébb savat (M^1) sójából. Az így keletkezett ionosabb karakterű vegyületek (kemény bázis és kemény sav) az ionos kölcsönhatás révén, a kovalensebb vegyületek (lágy bázis és lágy sav) pedig a pályaenergiák közelsége révén okoznak energianyereséget.

1.2.1.3 Reduktív elimináció

A reduktív elimináció csak cisz térállású ligandumok esetén játszódik le, ezért a transz addíció után izomerizáció révén cisz helyzetbe alakul át (**13**, **14**). Stille és kutatócsoportja vizsgálta ezt a lépést és úgy találták, hogy minden esetben ligandumdisszociáció előzi meg.¹⁸ A reduktív elimináció lényegében az oxidatív addícióval ellentétes folyamat, mely során a központi fématomhoz kapcsolt két csoport kötést létesítve távozik, miközben a fématom oxidációs száma és koordinációs száma kettővel csökken.

1.3 A Sonogashira kapcsolás

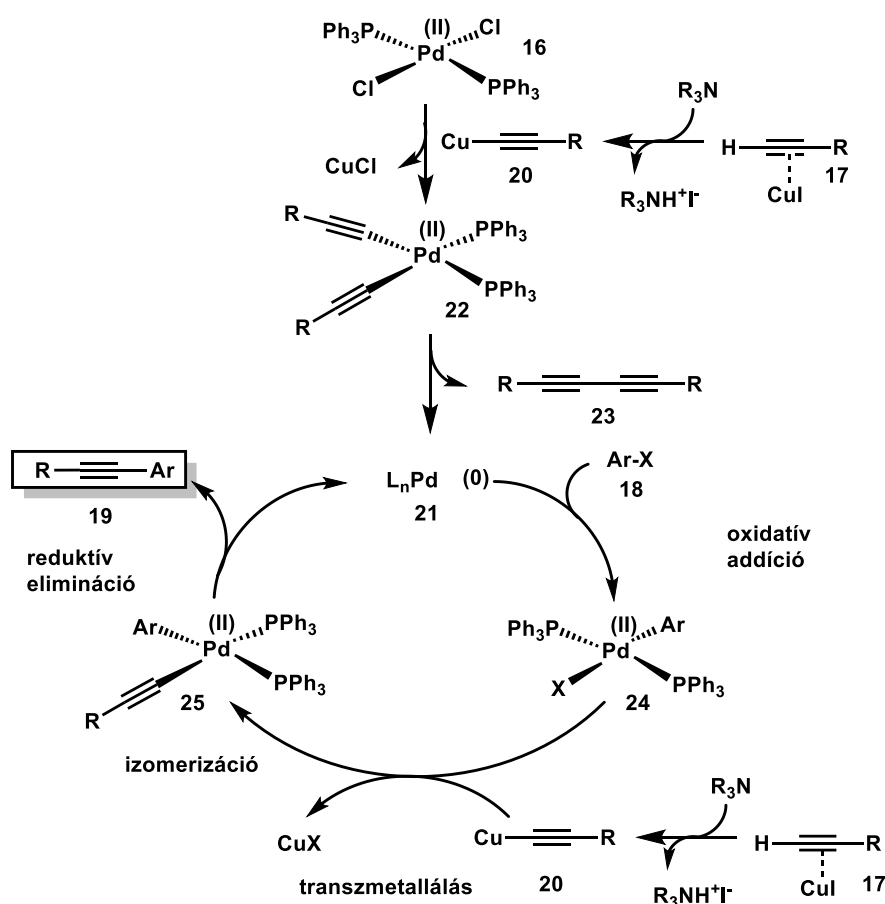
A Sonogashira kapcsolás a keresztkapcsolási reakciók egy fajtája, nagyon elterjedt és könnyen használható módszer sp és sp^2 hibridállapotú szénatomok közötti kötés kialakítására. A palládium- és rézkatalizált reakcióban terminális acetiléneket (**17**) kapcsolhatunk össze aril- vagy vinil-halogenidekkel (**18**) és kaphatunk aril- vagy vinil-acetiléneket (**19**) (**6. ábra**).



6. ábra. A Sonogashira kapcsolás

Az eljárás alapját a Sonogashira és munkatársai által 1975-ben megjelent publikáció képezi. Az eljárás azóta a vegyészek eszköztárának elmaradhatatlan részévé, gyakorlati megoldások és totálszintézisek gyakran alkalmazott módszerévé vált.¹⁹

A Sonogashira-Hagihara reakció (**7. ábra**) első lépése, hogy az alkint (**17**) a bázis deprotonálja. Ezt a folyamatot a CuI is elősegíti, részben π -komplex létrehozásával, részben pedig a keletkező acetilid (**20**) stabilizálásával. Bár a katalizátor aktív formája a Pd(0) (**21**), lehetőség van Pd(II) prekatalizátorok alkalmazására is. Ekkor a katalitikus ciklus elindulása előtt keletkezett réz-acetilid (**20**) redukálja a palládiumot, oly módon, hogy két réz-acetilid transzmetallálódása során bisz-etinil palládium komplex (**22**) keletkezik, majd diszubsztituált butadiin (**23**) keletkezése mellett nullás oxidációs állapotú Pd (**21**) képződik.

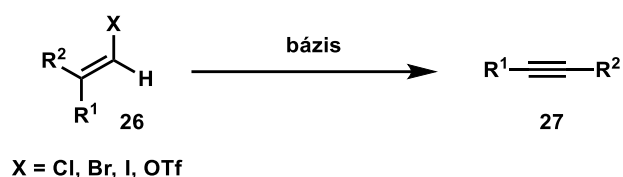


7. ábra. A Sonogashira reakció elfogadott mechanizmusa

A katalitikus ciklusban a palládium (24) ismét oxidálódik azáltal, hogy aril- vagy alkenil-halogenid (18) addicionálódik rá. Az így kialakult aril-palládium komplex halogénje a réz-acetilid (20) acetilénjére cserélődik, transzmetallálás következtében. Ezt követően a palládium körül, egy vélhetően kis energiájú tetraédes átmeneti állapoton keresztül izomerizáció játszódik le, melynél az eredetileg transz helyzetű, később kilépő csoportok cisz helyzetbe kerülnek. Az így kialakult etinil-palládium-komplex (25) redukzív eliminációjakor ismét Pd(0) keletkezik, valamint a reakció főterméke, a kívánt acetilén-származék (19). Bár a reakciómechanizmus általánosan elfogadott sémája a 7. ábrán bemutatott reakciósor, a katalizátor aktív formája, és a réz(I)-halogenid szerepe nem pontosan ismert.

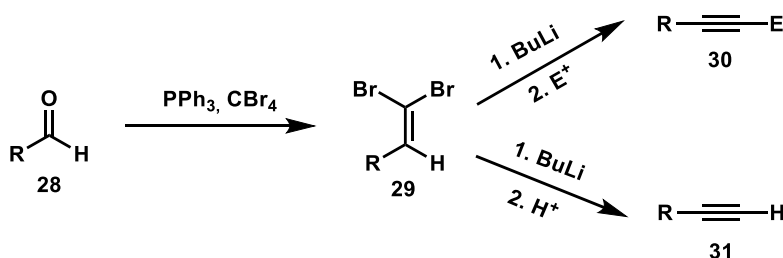
1.3.1 Nemszimmetrikus acetilének előállítása

Acetilének előállítására lehetőség van olyan reakciókkal, melyeknél a hármas kötést elimináció illetve átrendeződés során alakítjuk ki. A gyakorlatban jobban elterjedt módszer szerint a már kész acetilén építőelemet építik be más molekulákba keresztkapcsolási reakciók segítségével. Az eliminációs reakciók során gyakran halogénezett olefinekből (26) indulnak ki és erős bázis hatására végbemenő átrendeződés és elimináció során belső acetilén (27) alakul ki. Ezen reakciók legelterjedtebb példája a Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakció.²⁰ (8. ábra)



8. ábra. A Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakció

Ennek a reakciónak egy módosulata a Corey-Fuchs reakció.²¹ A reakció során aldehidből (28) indulnak ki melyet trifenil-foszfán jelenlétében széntetrabromiddal reagáltatnak így kapják dibrom-alkén (29) származékot. Ezután (29)-et lítium bázissal kezelve (BuLi) egy brómacetilid intermediert alkot. Mivel a lítium bázis nagy feleslegben van, ezért létrejön egy lítium-halogén csere melynek eredménye egy lítium-acetilid intermediér. A keletkezett lítium acetilid sztöchiometrikus mennyiségű elektrofil jelenlétében hatékonyan alakul belső acetilénné (30) vagy protonforrás jelenlétében terminális acetilénné (31) (9. ábra).

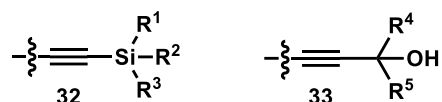


9. ábra. A Corey-Fuchs reakció

Ezen felül keresztkapcsolási reakciók segítségével is előállíthatunk különböző nemszimmetrikus acetiléneket már meglévő acetilénforrások alkalmazásával, melyet a továbbiakban részletesen tárgyalunk.

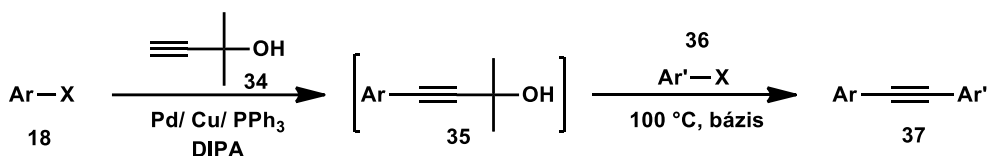
1.3.2 Acetilénknél alkalmazott védőcsoportok²²

Az acetilén hidrogén atomjának viszonylagos savassága miatt ($pK_a = 25$) gyakran szükség van annak védésére. Az acetiléneknél alkalmazott védőcsoportok nem mutatnak nagy változatosságot. Általában két különböző típusú védőcsoportot alkalmaznak, egyrészt a trialkilszilil (**32**), másrészt karbinol (**33**) típusúakat (**10. ábra**).



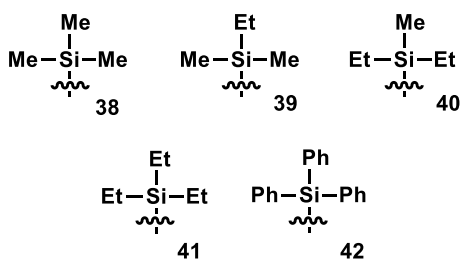
10. ábra. *Trialkilszilil és karbinol típusú védőcsoportok*

A 2-metil-3-butin-2-ol (**34**) és más karbinol típusú vegyület alkalmazása rendkívül egyszerű, mivel lehasítása után Sonogashira reakcióval egy aril halogenidhez (**18**) kapcsolható. Hasításához azonban nagyon erőteljes reakciókörülményeket kell alkalmazni. Erős bázisokkal magas hőmérsékleten lehet lehasítani a védőcsoportot. Ennek hátránya, hogy az olyan funkciós csoportokkal rendkelező vegyületek, amelyek hőre vagy bázisra érzékenyek nem védhetőek ezzel a csoporttal a fent említett reakciókörülmények miatt. Előnye viszont, hogy alkalmazása rendkívül olcsó²³ (**11. ábra**).



11. ábra. Karbinol típusú védőcsoport alkalmazása és eltávolítása

A terminális acetilénéknél leggyakrabban alkalmazott védőcsoportok szilícium alapúak. A különböző alkil funkciós csoporttal ellátott szilil-csoportok alkalmasak akár a katalitikus hidrogénezéssel szemben is védelmet nyújtani. A legfontosabb szilil-védőcsoportok, amelyeket acetilének védelésére alkalmaznak: trimetilszilil (**38**), etil-dimetilszilil (**39**), dietil-metilszilil (**40**), trietilszilil (**41**), trifenilszilil (**42**). (**12. ábra**)



12. ábra. Az alkalmazott szilil védőcsoportok

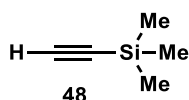
Az alábbi csoportokat le lehet hasítani alkálifémek metanolos oldatában, és a lehasadásuk mértékét spektrofotometriásan követni lehet, melynek segítségével egy stabilitási sorrendet lehet felállítani. Az alábbi táblázat ezt foglalja össze a relatív hasadási arány (hasított / hasítatlan) függvényében.²⁴ (1. táblázat)

Védőcsoport	Relatív hasadási arány
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$ 43	277
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiEtMe}_2$ 44	49,0
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiPh}_3$ 45	11,8
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiEt}_2\text{Me}$ 46	7,40
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiEt}_3$ 47	1,00

1. táblázat. A szilil védőcsoportok, és relatív stabilitásuk

1.3.3 A trimetilszilil-acetilén

A trimetilszilil-acetilén (48) (Hiba! A hivatkozási forrás nem található.) egy sokoldalú, két szénatomból álló építőegység sokrétű alkalmazhatósággal.²⁵ Szemben az acetilénnel mely szobahőmérsékleten gáz halmazállapotú, az egy trimetilszilil csoporttal védett származéka könnyen kezelhető folyadék, amely felhasználható sokféle szintézis során speciális felszerelés alkalmazása nélkül. Felhasználható aromás, heteroaromás vagy akár olefin halogenidek, triflátok palládium katalizált keresztkapcsolási reakcióiban, és így könnyen beépíthetővé váltak az acetilének szerves molekulákba.

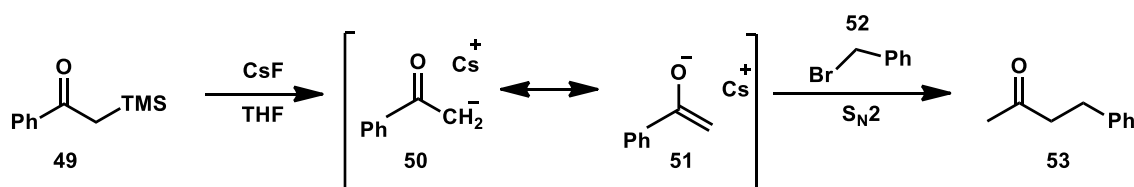


13. ábra. A trimetilszilil-acetilén

1.4 A szilil védőcsoport eltávolítása

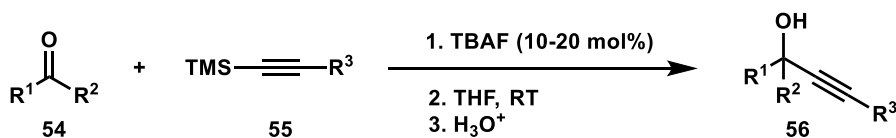
1.4.1 A C-Si kötés hasítása fluorid-ionokkal

A Si-F kötés erősségének következtében (565 kJ/mol)²⁶ a szerves kémiában a fluoridion felhasználható deszililezési reakciókhoz. Az ilyen reakciók kitűnő vízmentes fluoridion forrása a CsF, mivel más fluoridforrásokhoz képest könnyebben vízmentesíthető, segítségével vízre érzékeny köztitermékek is tisztán állíthatók elő. A CsF tetrahydrofurános vagy dimetilformamidos oldatai számos szilíciumorganikus vegyület (49) C-Si kötését képes bontani szilíciumorganikus fluorid és karbanion (50, 51) keletkezése közben, melyek közül utóbbi elektrofilekkel (52) reakcióba vihető.²⁷ (14. ábra)



14. ábra. Hasítás cézium-fluoriddal

A tetrabutylammonium-fluorid (TBAF) hasonlóképp alkalmazható a trimetilszilil-védőcsoport eltávolítására. Ez a vegyület erősen higroszkópos, a levegő víztartalmát megköti és nagy viszkozitású folyadékká válik. Azonban rendkívül jó deszililező reagens, mivel a fluoridion erősen kötődik a szilíciumhoz, így egy pentakoordinált intermedier alakul ki, ami által nukleofilokkal támadhatóvá válik a terminális acetilén (ld. később). Mivel leggyakrabban hidrát formájában van jelen, leginkább a szilil-csoport hidrogénre való cseréjére használják. A TBAF körülményes utakon vízmentes formában is előállítható, ekkor a nukleofil acetilén intermedier más elektrofilekkel, például karbonil vegyületekkel (54) is reakcióba vihető²⁸ (15. ábra).

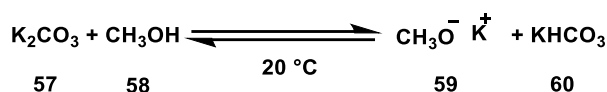


15. ábra. TBAF alkalmazása deszililezési reakcióban

1.4.2 A C-Si kötés hasítása bázikus közegben

A trimetilszilil-védőcsoport eltávolítása nem csak fluoridion által, hanem bázikus közegben is megvalósítható. Habár a Si-O kötés gyengébb (452 kJ/mol),²⁹ mint a Si-F kötés (565 kJ/mol), azonban ez is alkalmazható deszililezési reakciókban. Az egyik eljárás alapján a védett vegyülethez kálium-karbonát metanolos oldatát adják hozzá. A kálium-karbonát (57) a metanolos (58) oldatában, az egyensúlyi értékeknek megfelelő kálium-metoxid (59) van jelen.³⁰

Hiba! A könyvjelző nem létezik.



16. ábra. Kálium-metoxid az egyensúlyi oldatában

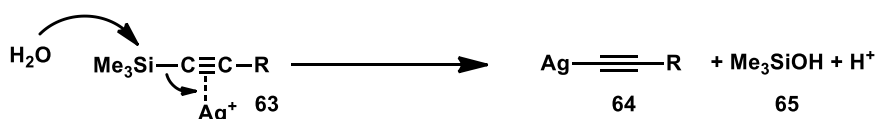
A metoxid-anion (59), a fluoridhoz hasonlóan koordinál a szilíciumhoz, ezáltal egy pentakoordinált intermediert (61) létrehozva (17. ábra), és így ugyanúgy támadhatóvá válik nukleofilek által (62). A bázikus körülmények között az elektronhiányosabb szilil-alkin lesz érzékenyebb a deszilileződésre.³¹



17. ábra. Pentakoordinált intermedier keletkezése

1.4.3 A C-Si kötés hasítása Lewis savakkal

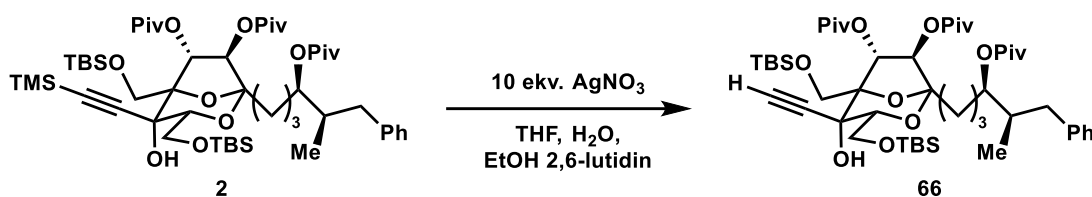
Lewis-savak alkalmazhatósága a kémia számos területén egyre növekszik. Az Ag⁺ ion, mint gyenge Lewis-sav is alkalmazható deszililezési reakciókban. Az ezüst ion koordinál az acetilénhez (63) ezzel elektronhiányossá téve a védőcsoportot, így azt a korábbiál könnyebben támadhatják meg nukleofilek (18. ábra).



18. ábra. Lewis savval segített deszilileződés

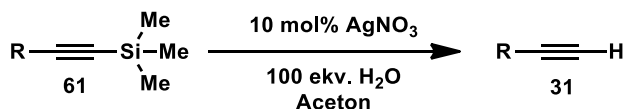
Az egyik eljárás szerint a védőcsoportot tartalmazó vegyületet metanolban feloldott ezüst-nitrát oldattal reagáltatták, majd a képződött ezüst-acetilidet (64) tömény kálium-cianid oldattal kezelték, hogy lehasítsák az ezüstöt, így megkapva a deszililezett terméket. A feltételezések szerint a C-Si kötést egy vízmolekula bontja, ami az ezüst koordinált szilíciumhoz kapcsolódik.

A Zaragóza sav (A) (1) totálszintézisének a deszililezést AgNO_3 és 2,6-lutidin jelenlétében valósították meg. Ezen eljárás nem kíván több reakciólépést, és kálium-cianidot sem kell alkalmazni³² (19. ábra).



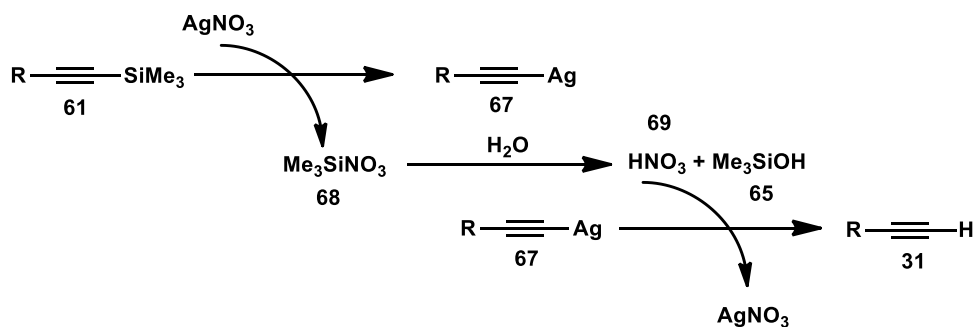
19. ábra. Deszililezés 2,6-lutidin oldószerben

Egy másik eljárásban a védett vegyülethez (61) 10 mol% AgNO_3 -ot adtak és ehhez 100 ekvivalens mennyiségű vizet. (21. ábra)



20. ábra. Katalitikus mennyiségű AgNO_3 -tal segített deszililezés

A leírtak alapján a koordinált ezüst komplexet (67) a keletkező salétromsav (69) hasítja megkapva a terminális acetilént (31), valamint visszkapva az ezüst-nitrátot³³ (21. ábra).



21. ábra. Javasolt reakciólépések a deszililezés folyamatában

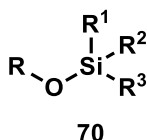
1.4.4 További vegyületek alkalmazása C-Si kötés hasítására

A fenti példákon kívül a deszililezés megvalósítható még ezüst-fluoriddal, ezüst-oxiddal, ezüst-nitrittel metanolos oldatban 0 °C-on,^{34,35} továbbá kálium-fluoriddal,³⁶ lítium-hidroxiddal tetrahidrofurános oldatában,³⁷ valamint bázikus ioncserélő gyantával metanolos oldatban.³⁸ Ezekben a reakciókban a reagenst nagy feleslegben alkalmazták.

1.5 A hidroxilcsoport védelmére használt védőcsoportok³⁹

Mivel a terminális acetilén és hidroxilcsoportok védelmére szolgáló módszerek gyakran mutatnak analógiát, ezért az alábbiakban a hidroxilcsoport védelésére alkalmazott eljárások repertoárjából mutatunk be releváns példákat.

A szilil éterek a leggyakrabban használt védőcsoportok az alkoholos hidroxilcsoport védelmére (22. ábra).



22. ábra. A trialkilszilil-éterek általános szerkezete

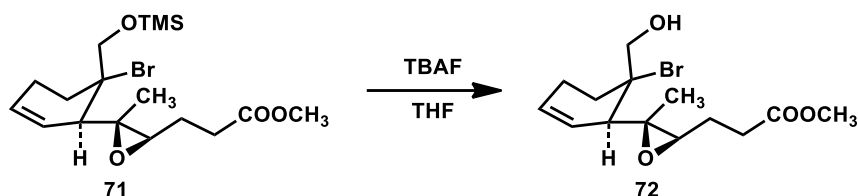
Azonban alkalmaznak még további éter típusú védőcsoportot: metil-, etil-, benzil éterek, valamint észter típusú különféle acetátok, karbonátok, szulfonátok, továbbá ciklusos acetálok és ketálok.

A szilíciumtartalmú védőcsoportok elterjedt alkalmazása annak köszönhető, hogy mind reaktivitásuk, mind a kialakításuk, mind az eltávolításuk könnyen változtatható azáltal, hogy a szilícium atomon a szubsztituensek széleskörűen megválaszthatók. A sztérikus és elektronikus hatások azok a szabályozható paraméterek, amelyek meghatározzák az eltávolíthatóság körülményeit a többszörösen funkcionalizált szubsztrátoknak.

A szelektív védőcsoport eltávolításnál a sztérikus hatásoknak fontos szerepe van. Az alkoholos hidroxilcsoport védelmére leggyakrabban alkalmazott védőcsoportok: TMS (trimetilszilil), TES (triethylsilil), TBDMS (*tert*-butil-dimetilszilil), TIPS (triisopropilszilil), TBDPS (*tert*-butil-difenilszilil). Savakkal szembeni ellenállóságuk rendre ebben a sorrendben nő, bázisokkal szemben viszont a TIPS a legellenállóbb, valamint a TBDMS és a TBDPS azonos tulajdonságokkal rendelkeznek.

1.5.1 Az O-Si kötés hasítása³⁹

Az O-Si kötés hasítása a C-Si kötés hasításával analóg módon történik. A hasítás történhet fluoridionok hatására, leggyakrabban a tetrabutilammónium-fluorid (TBAF) alkalmazásával, aprotikus oldószerben (71, 72).⁴⁰ (23. ábra)



23. ábra. R-O-Si kötés hasítása TBAF-dal

Gyakran alkalmazzák a bázissal történő hasítás módszerét is. Leginkább az alkalmazott bázis, alkoholos oldatával történik a védőcsoport eltávolítása.⁴¹

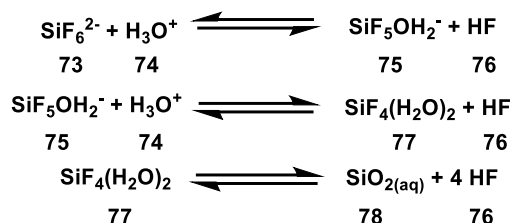
Az irodalomban számos hasítási módszert leírtak. Többek közt DDQ-val,⁴² citromsavval metanolos oldatban 20 °C-on,⁴³ vas(III)-kloriddal acetonitril oldószerben,⁴⁴ továbbá számos cikk jelent meg arról, miszerint különböző kationcserélő gyantákkal hasították le a védőcsoportot.⁴⁵

1.6 A hexafluorkovavasav

A hexafluorkovavasav (H_2SiF_6) vizes oldata egy szintelen folyadék. Mivel kitűnő prekursora az alumínium trifluoridnak valamint a szintetikus kriolitnak, nagy mennyiségben állítják elő az iparban. Gyakran használják Amerikában, az Egyesült Királyságban, valamint Írországból fluorid-forrásként⁴⁶ az ivóvízhez adagolva mivel lecsökkenti a fogszuvasodás kockázatát. Szintén alkalmazzák a vezetékes víz fertőtlenítésére. További felhasználásai közé tartozik a Betts-féle ólom tisztítás elektrokémiai eljárással.⁴⁷ Azonban a hexafluorkovavasav tömény vizes oldata korrozív és marja a bőrt.

1.6.1 A hexafluorkovavasav oldat

Vizes oldatában az oxóniumionok (74) reverzibilisen reagálnak a hexafluorszilikát-(I) ionokkal (73) vizet és további protonált komplexet (75, 77) alkotva⁴⁸ (24. ábra).



24. ábra. Protonált komplexek a vizes oldatban

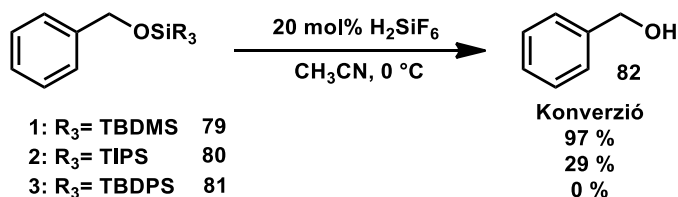
Ezek a komplexek reverzibilis bomlásban kis koncentrációjú hidrogén-fluoridot (76) szabadítanak fel. Végeredményképp a vizes oldat tartalmaz vizet, hidrogén-fluoridot (76), tetrafluor-szilánt (77), és további specieszeket dinamikus egyensúlyban. (24. ábra) Az említett okok miatt zárt üvegben tartva szobahőmérsékleten lassan bomlik.

1.6.2 Szelektív deszililezés hexafluorkovavasavval⁴⁹

Szemben a gyakran Si-O kötés hasítására alkalmazott HF-dal a vizes hexafluorkovavasav már kevésbé savas körülmények között, alacsonyabb hőmérsékleten is hatékonyan képes eltávolítani a védőcsoportokat, ezen felül a megfelelő körülmények alkalmazása lehetővé teszi a különböző védőcsoportok szelektív lehasítását.

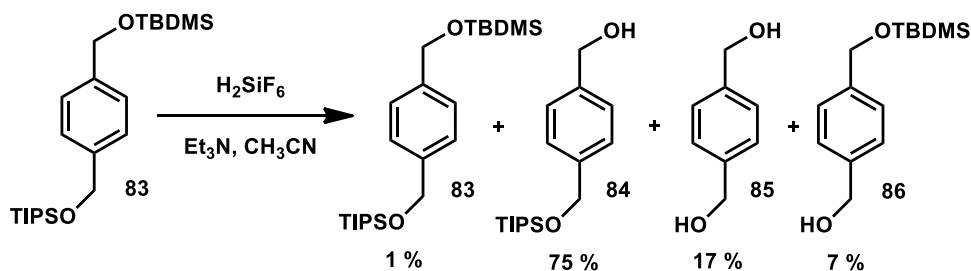
P. DeShong és munkatársai a 90-es évek elején vizsgálták a TBDMS-, (79) és a TIPS-éterek (80) szelektív eltávolításának lehetőségét, mely összetett reakciószekvenciákban különböztethet meg védett OH csoportokat.⁵⁰

A leírtak alapján megvalósították a két éter szelektív deszililezését különböző körülmények között. Az optimális reakciókörülményeket a TBDMS-éter (79) szelektív hasítására TIPS-éter (80) jelenlétében különböző benzil-alkohol (82) származékokon vizsgálták acetonitril oldószerben. (25. ábra)



25. ábra. Szilil-éterek hasítása

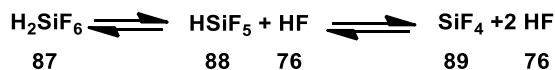
A reakciókat 0 °C-on acetonitril oldószerben hajtották végre, valamint 0,2 ekvivalens 31 m/m%-os hexafluorkovavasavat adtak a reakciókhoz (25. ábra.). A TBDMS-éternél (79) közel teljes konverzióval lejártszódott a reakció, míg a TIPS (80) származék 29 %-ban szolgáltatva a terméket (82) és nem történt a megadott körülmények között változás a TBDPS (81) védett benzil-alkohol esetében.



26. ábra. Diszubsztituált szilil-éter szelektív hasítása

A diszubsztituált szilil-éter (83) szelektív hasítása során, a reakciót 0 °C-on végezték acetonitril oldószerben melyhez trietil-amint is adtak. A szelektív deszililezés során 2,5 F⁻ ekvivalens mennyiségű hexafluorkovavasavat alkalmaztak. Azt tapasztalták, hogy egy óra elteltével a kiindulási anyag 99%-ban deszilileződött, a TIPS-védett származék (84) 75%-ban nem, viszont 7%-nyi deszilileződött (86), továbbá 17%-ban keletkezett a diol származék (85).

A sav mennyiségét növelve azt tapasztalták, hogy a reakcióidő lerövidül, de a szelektivitás nem változik. A reakció szelektivitását tovább tudták növelni azzal, hogy növelték a reakcióelegyben lévő víz mennyiségét. Diklór-metán valamint tetrahydrofuran alkalmazása oldószerként e reakciókörülmények között nem javított a szelektivitás- és a konverzió értékeken. DeShong és munkatársai javasoltak egy mechanizmust a deszilileződés kezdő lépésére. (27. ábra)



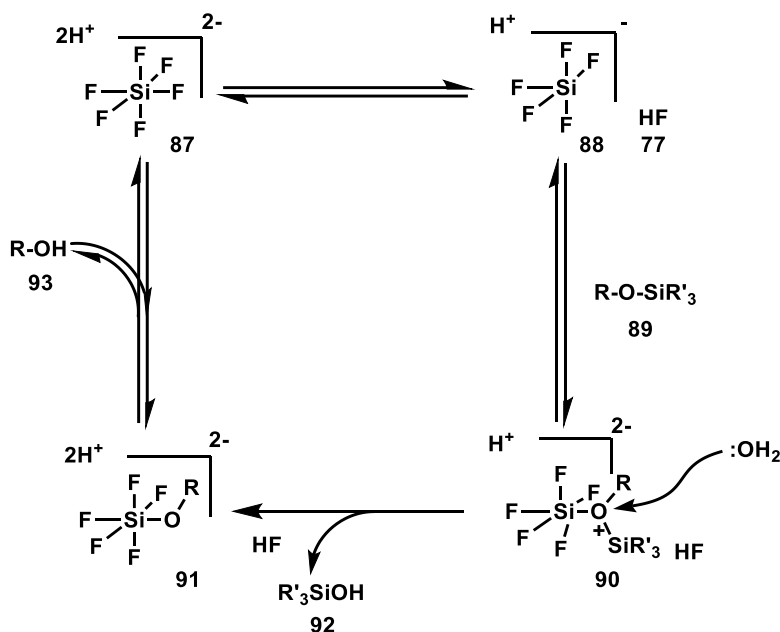
27. ábra. A deszilileződés kezdő lépése

Úgy gondolták, hogy a reakcióban képződik egy ötvegyértékű szilícium (88) származék, amely Lewis-savként viselkedve fogadja az oxigén nem kötő elektronpárját, így aktiválva a Si-O kötést, ami ez által támadhatóvá válik a fluoridion vagy vízmolekula által.

1.6.3 A hexafluorkovaszavas deszililezés mechanizmusa.

Egy évvel később 1993-ban A. Pilcher és P. DeShong publikálták az egy évvel korábbi cikkük folytatását.⁵¹ A leírtak alapján a TBDMS-étert (**79**) 81%-os a TBDPS-étert (**81**) 100%-os szelektivitással sikerült deszililezni TIPS-éter (**80**) jelenlétében.

A későbbi cikkben a szerzők a fentebb leírt mechanizmust továbbfejlesztették és magyarázatot adtak a lépésekre.



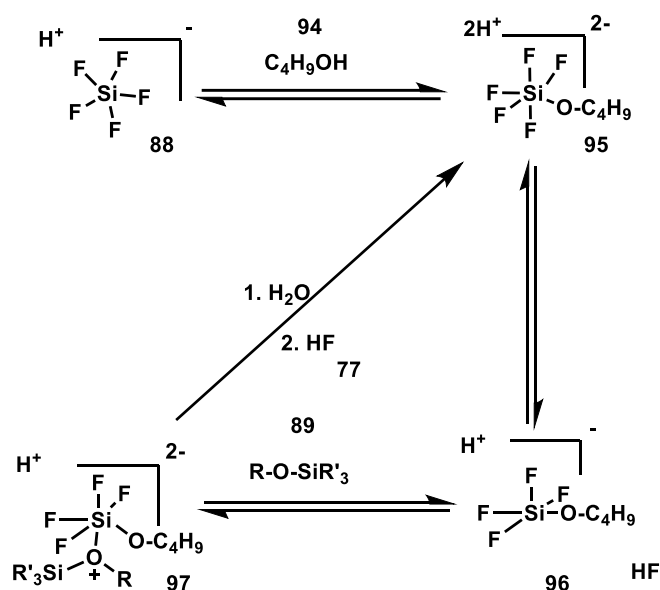
28. ábra. A deszilileződés feltételezett mechanizmusa

A leírtak szerint egy reverzibilis fluoridion lehasadás következik be a hexafluorszilikát dianionból (**87**) amelynek a következménye egy pentakoordinált szilikát monoanion (**88**). Ez az intermedier tulajdonképpen egy Lewis savként kötődik a szilil-éterhez (**89**) egy kiterjesztett oktettet alkotva (**90**). Ez aktiválja a szilícium-oxigén kötést, és jön létre a kötéshasadás. Vizes savas közegben a víz megtámadja a szililcsoportot (**90**), és egy hatvegyértékű szilikát csoport (**91**), valamint egy trialkilszilil-alkohol (**92**) keletkezik. Elhidrolizálva (**91**)-et felszabadul az alkohol (**93**), valamint visszakapjuk a hexafluorszilikát dianiont (**87**).

P. DeShong és munkatársai alátámasztották, hogy e mechanizmus helyénvaló lehet, mivel a reakcióban trialkilszilil-alkohol (**15**) keletkezik és nem a trialkilszilil-fluorid. Vízet vagy alkoholt adva a reakcióelegyhez, mint pl. 2-propanol vagy $t\text{BuOH}$ (**94**), amik Lewis-bázisként viselkedve versengenek a szilil-éterrel (**89**) azért hogy kötődjön a szilikáthoz (**95**), nagymértékben lecsökkentve a deszilileződés sebességét standard körülmények között.

Azt feltételezték, hogy ha a fluoridiont kicserélik más elektronegativitás értékkel rendelkező csoportra a hexafluorszilikát-anionban, akkor annak csökkennie kellene a szilícium atom Lewis savasságát. Szintén feltételezték a sztérikus faktorok fontosságát a hexafluorszilikát-anion (**87**) szilíciumatomja körül, továbbá, hogy egy fluoridionnál nagyobb térkitöltésű csoport sztérikus gátlás miatt akadályozza a nukleofil támadását a lehasítandó, felszabadítandó oxigénen.

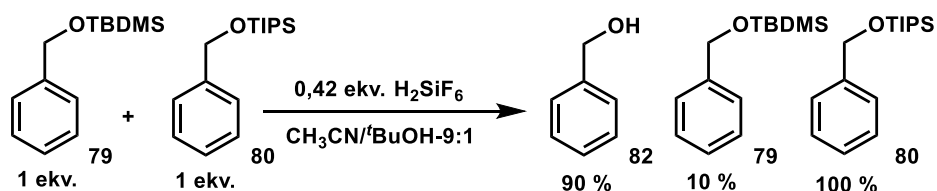
Amennyiben ez utóbbi feltételezés igaznak bizonyul, a megfelelő sztérikus és elektronikus körülmények megválasztásával nagy szelektivitást érhetünk el a különböző szilícium védőcsoportok hasításánál (**29. ábra**).



29. ábra. Alternatív mechanizmus a deszilileződésre

Ezen megfontolások alapján elvégezték a reakciókat különböző alkoholokban, melyek a hexafluorszilikát-anion (**87**) fluoridionjait egyensúlyi reakcióban különböző térkitöltésű csoportokra cseréltek. Azt találták, hogy a szelektivitás valóban nő, azonban ennek megfelelően a reakcióidő nagymértékben megnövekszik. Ezért növelték a hexafluorkovászav mennyiségét egy ekvivalensre így a reakcióidő lecsökkent, míg a szelektivitás nem változott.

További kutatásaik során a savra érzékeny védett vegyületekre is igyekeztek kidolgozni egy jól használható módszert. A kísérletezéseik eredményesek voltak, és arra jutottak, hogy a 9:1 arányú acetonitril/ tBuOH oldószer elég a megfelelő választás.



30. ábra. Szelektív deszililezés $t\text{BuOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ oldószerben

A reakció másfél óra alatt 0 °C-on 0,42 ekvivalens hexafluorkovavasavat alkalmazva 90%-os szelektivitással deszililezte a TBDMS-étert (**79**), míg a TIPS-éter (**80**) változatlan formában a reakcióelegyben maradt. Továbbá azt is közölték, hogy a hexafluorkovavasav mennyisége egészen 0,25 ekvivalens mennyiségig csökkenthető a szelektivitás nagymértékű csökkenése nélkül. Acetonitril oldószerben a TBDMS (**79**) szelektíven hasítható és a hexafluorkovavasav mennyiségét egészen 4 mol %-ig sikerült leszorítani.

Kidolgoztak egy olyan módszert, amellyel sikeresen, akár katalitikus mennyiségű hexafluorkovavasav alkalmazásával lehet szelektíven deszililezni a különböző szilil-étereket.

2 Célkitűzések

A szilil védőcsoportok fontos szerepet töltenek be az acetilének szerves kémiai átalakításaiban. Szerepük azért fontos, mivel az acetilén szimmetrikus, és így a védőcsoport által külön-külön funkcionálizálható az acetilén két vége. Ennek hatékony megvalósításához azonban szükséges egy jó deszililező reagens. Az irodalmi részben számos deszililező ágens került bemutatásra, azonban azok nagy reagens felesleget vagy nehezen kezelhető reagenseket alkalmaztak.

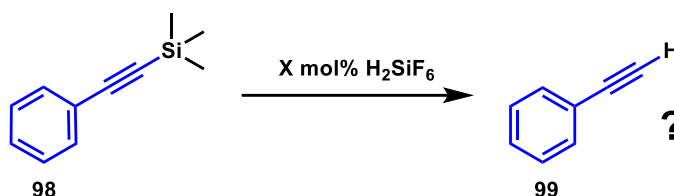
Előkísérletek és irodalmi analógiák alapján a hexafluorkovaszav a szilil-acetilének védőcsoportjának eltávolítására felhasználható ígéretes vegyületnek látszott. A vizsgálatok előre jelezték, hogy a hexafluorkovaszav már katalitikus mennyiségben is alkalmas lehet a védőcsoport hasítására. A kutatásba azzal a céllal kapcsolódtam be, hogy tanulmányozzam a hexafluorkovaszav alkalmazhatóságának korlátait. A kutatócsoportból származó korábbi eredmények alapján ismert volt, hogy az ekvivalens mennyiségben alkalmazott hexafluorkovaszav képes deszililezni az acetiléneket, ezért megvizsgáltuk, hogy katalitikus mennyiségű hexafluorkovaszav jelenlétében is megvalósítható-e a deszililezés. Ezen kívül megvizsgáltuk, hogy a hexafluorszilikát anion kvaterner és szekunder ammónium ionnal képzett sói, alkalmasak-e a kívánt reakció kivitelezésére.

Dolgozatomban ezekre a felmerülő kérdésekre igyekeztem választ és megoldást adni. Tudomásunk szerint, korábban senki sem alkalmazta a hexafluorkovaszavat acetilének deszililezésére.

3 Saját eredmények

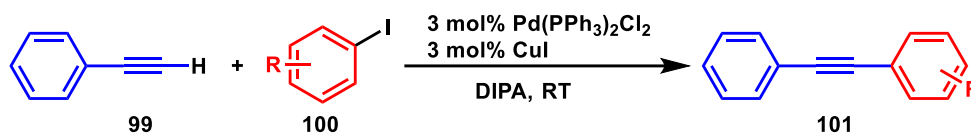
3.1 Hexafluorkovavasav, mint deszililező ágens

Kutatásaink során a hexafluorkovavasav alternatív fluoridion forrásként való alkalmazhatóságát kívántuk megvizsgálni trimetilszilil-acetilének deszililezésében. Kutatásainkhoz modellreakcióként a trimetilszilil-fenilacetilén (**98**) deszililezési reakcióját választottuk (**31. ábra**).



31. ábra. A fenilacetilén keletkezése

Az 1-trimetilszilil-fenilacetilén (**98**) deszilileződésekor termékként fenilacetilén (**99**) keletkezik, amely illékony vegyület, ezért képződésének hatékonyságát nehéz pontosan meghatározni a rendelkezésre álló kromatográfias módszerek segítségével.



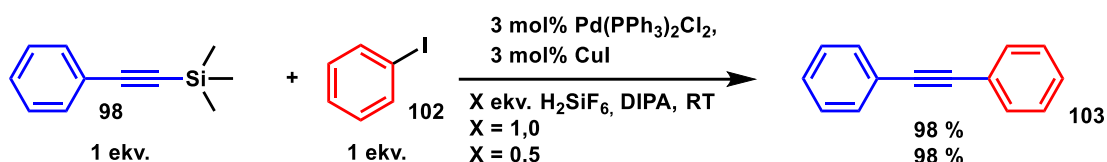
32. ábra. Sonogashira reakció a fenilacetilén keletkezésének követésére

Ennek a problémának a megkerülése végett a deszilileződés mértékét és hatékonyságát Sonogashira reakció elvégzésével követtük (**32. ábra**) úgy, hogy a megfelelő reakciókörülményeket biztosítottunk a deszililezés során keletkező terminális acetilén (**99**) aril-jodidokkal (**100**) diarilacetiléné (**101**) történő átalakításához. Az így keletkező acetilénszármazék egyrészt gázkromatográfias módszerekkel jól követhető, másrészt ez a reakciókörülmény megadja a lehetőségét egy olyan szintézismódszer kifejlesztésére, melyben nemszimmetrikus belső acetiléneket állítunk elő nagy hatékonysággal.

A modellreakcióban jódbenzolt (**102**) reagáltattunk trimetilszilil-fenilacetilénnel (**98**) 3 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és 3 mol% CuI jelenlétében, diizopropil-amin (DIPA) oldószerben szobahőmérsékleten.

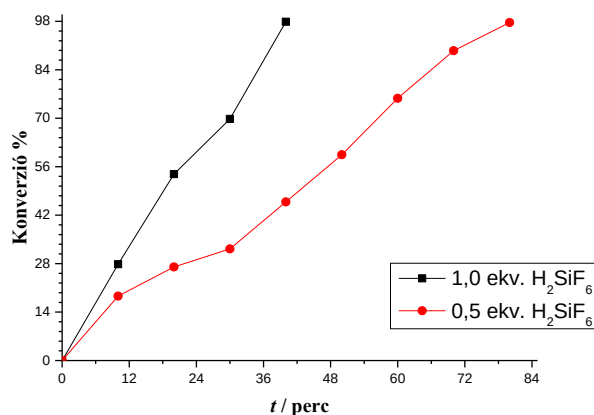
A hexafluorkovászav hatékonyságának tanulmányozására egyazon reakciókörülmények alkalmazásával 3 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és 3 mol% CuI jelenlétében, diizopropil-amin (DIPA) oldószerben szobahőmérsékleten fél és egy ekvivalens hexafluorkovászavat adtunk a reakcióelegyhez

33. ábra).



33. ábra. A modellreakció reakcióegyenlete

Tíz perces mintavételekkel követtük a reakció lefutását, melyekről vékonyréteg kromatográfiás, valamint gázkromatográfiás vizsgálatot végeztünk. Tapasztalataink szerint egy ekvivalens sav alkalmazása esetén 40 perc alatt, fél ekvivalens sav alkalmazása esetén viszont 80 perc alatt ért el 98 %-os átalakulást a deszilileződés és a kapcsolás.(34. ábra.)

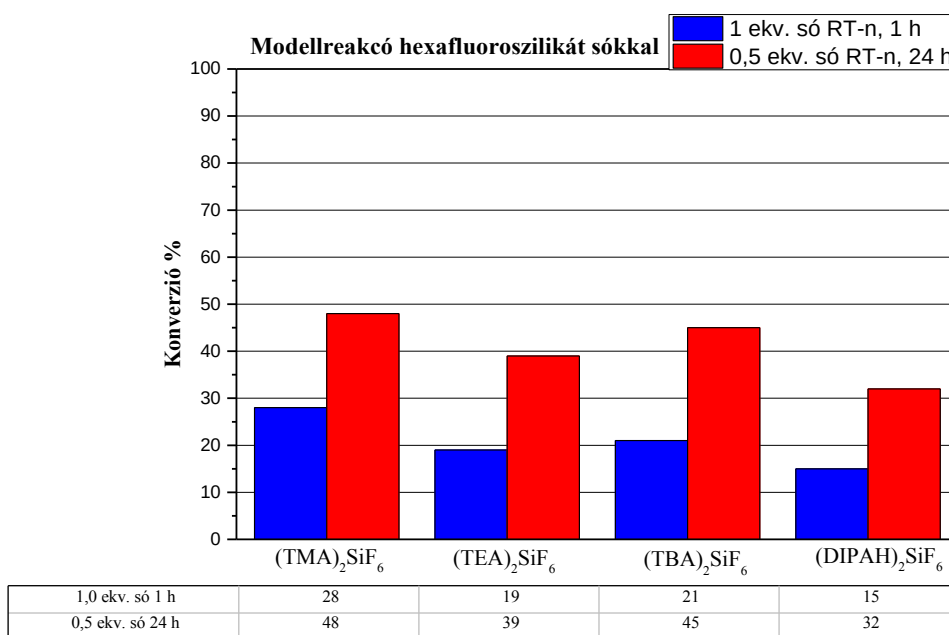
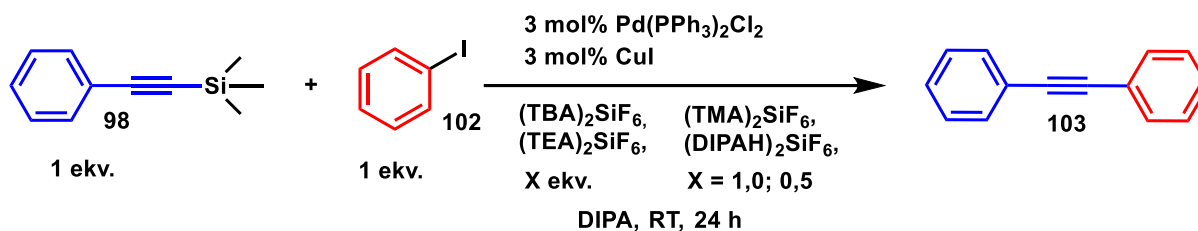


34. ábra. A modellreakció követése

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a hexafluorkovászav még szubsztöchiometrikus mennyiségben is alkalmas a trialkilszilil-acetilének hasítására.

3.2.2 A hexafluorkovavas ammóniumsóinak vizsgálata

Annak érdekében, hogy feltételezéseinket igazoljuk, miszerint a hexafluorkovavas sóival (**105**, **109**, **110**, **111**) is meg lehet valósítani a deszililezést, jódbenzolt (**102**) reagáltattunk trimetilszilil-fenilacetilénnel (**98**) 3 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és 3 mol% CuI jelenlétében, diizopropil-amin (**104**) oldószerben szobahőmérsékleten. A sókat (**105**, **109**, **110**, **111**) egy ekvivalens mennyiségben alkalmaztuk az összes esetben. (36. ábra)



36. ábra. A modellreakció kivitelezése ammonium-hexafluorszilikát sók jelenlétében

A reakciókat 25 °C-on végeztük, a reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával, valamint gázkromatográfiával követtük. A reakció – korábbi tapasztalatainkkal ellentétben – nem nyújtotta a várt konverzió értékeket egy óra elteltével sem: 28 % $(\text{TMA})_2\text{SiF}_6$ (**109**), 19 % $(\text{TEA})_2\text{SiF}_6$ (**110**), 21 % $(\text{TBA})_2\text{SiF}_6$ (**111**) valamint 15 % $(\text{DIPAH})_2\text{SiF}_6$ (**105**). Az alacsony mértékű átalakulás feltételezhetően a sók diizopropil-aminos közegben való nem teljes mértékű oldhatóságával magyarázható. Ezek után megpróbáltuk a hexafluorkovavas

sóinak (**105**, **109**, **110**, **111**) mennyiségét csökkenteni. Tapasztalataink szerint a reakció 24 óra alatt sem éri el a teljes konverziót, mivel a különböző sókkal rendre 48 % $(\text{TMA})_2\text{SiF}_6$ (**109**), 39 % $(\text{TEA})_2\text{SiF}_6$ (**110**), 45 % $(\text{TBA})_2\text{SiF}_6$ (**111**), valamint 32 % $(\text{DIPAH})_2\text{SiF}_6$ (**105**) konverziókat értünk el. Ezen adatoknak a tulajdonában arra következtethetünk, hogy a 0,5 ekvivalens mennyiségű ammóniumsónak (**105**, **109**, **110**, **111**) sem teljes mértékű az oldódása a diizopropil-amin (**104**) oldószerben.

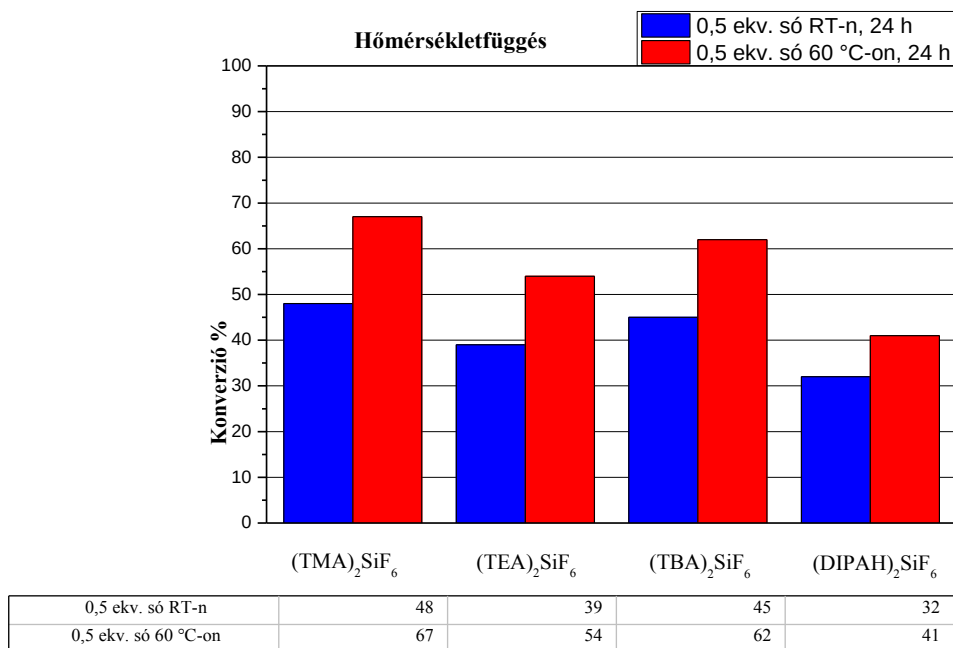
Annak érdekében, információt nyerjünk a sók oldhatóságáról, elvégeztünk egy oldáspróbát ahol különböző oldószerekben vizsgáltuk a sók oldhatóságát. (**2. táblázat**)

Ammóniumsó	DIPA	DCM	MeOH	CH ₃ CN	EtOAc	DMSO	H ₂ O
$(\text{TMA})_2\text{SiF}_6$ (109)	+	-	-	-	-	-	++
$(\text{TEA})_2\text{SiF}_6$ (110)	-	+	-	-	-	-	++
$(\text{TBA})_2\text{SiF}_6$ (111)	+	-	-	-	-	-	++
$(\text{DIPAH})_2\text{SiF}_6$ (105)	-	+	-	-	-	-	++

2. táblázat. A sók oldhatósága különböző oldószerekben

Az oldáspróba minden egyes esetében 10 mg ammónium-hexafluorszilikát sót (**105**, **109**, **110**, **111**) mértünk be analitikai mérlegen, valamint minden egyes oldószerből 2 mL-t egy 4 mL-es üvegcsébe. A **2. táblázat** alapján a metanol, az acetonitril, az etilacetát valamint a dimetilszulfoxid valószínűsíthetően nem megfelelő oldószer a reakció elvégzésére, mivel nem oldódott fel benne a bemért 10 mg ammónium-hexafluorszilikát só. Diizopropil-aminban (**104**) a tetrametil-ammónium- (**109**) illetve tetrabutyl-ammóniumsók (**111**) oldódtak, míg DCM-ben a tetraetil-ammónium- (**110**) és diizopropil-ammóniumsók (**105**). Az oldódás mértéke azonban nem volt teljes, heterogén oldatokat kaptunk. Vízben kivétel nélkül az összes só oldódott, így homogén oldatokat kaptunk.

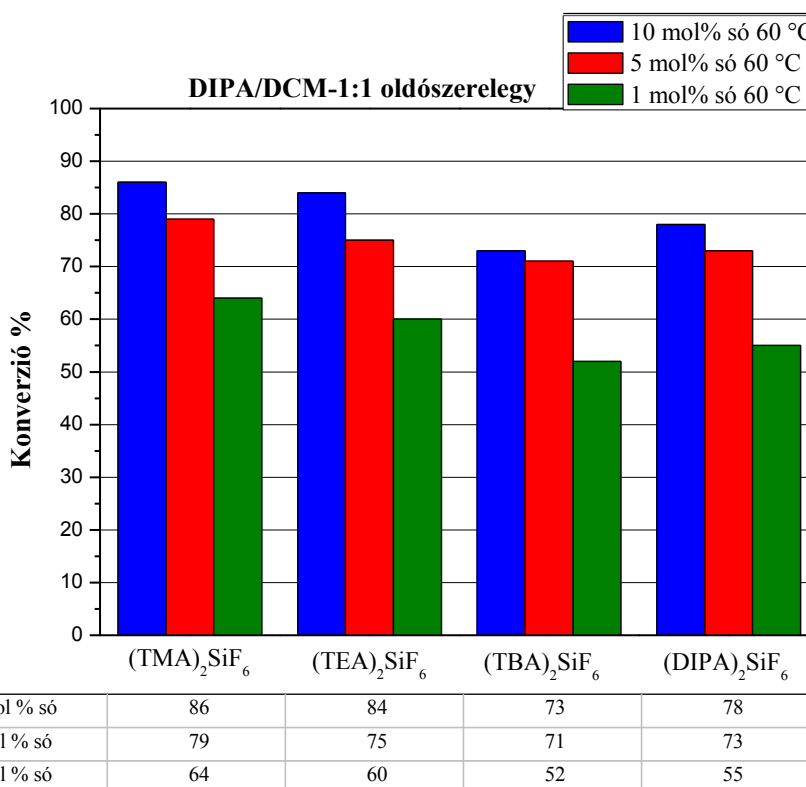
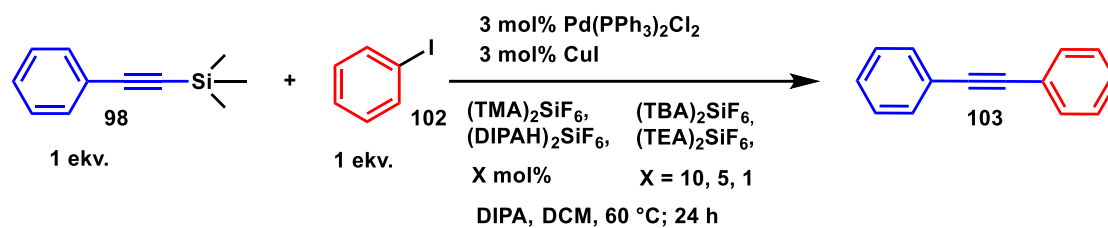
A konverzió növelésének érdekében ezt követően a reakció hőmérsékletre való érzékenységét vizsgáltuk, mivel ezzel vélhetően az oldódást is elősegítjük (**37. ábra**).



37. ábra. A reakció hőmérsékletfüggése

Amint az ábrából látható, a hőmérséklet 60 °C-ra való növelése 10-20 % konverzió-növekedést eredményezett, TMA só (**109**) 67 %, TEA (**110**) 54 %, TBA (**111**) 62 %, valamint a DIPAH só (**105**) 41%-ot ért el a 24 órás reakcióidő alatt. A magasabb konverzióértékek oka ammónium-sók megnövekedett oldhatósága is lehet.

A további kísérletezések során a hőmérsékletet 60 °C-ra emeltük, és ezen a hőmérsékleten vizsgáltuk a reakció oldószerfüggését. A **2. táblázat** alapján számos oldószerkeveréket alkalmaztunk, azonban csak három esetben értük el a megfelelő konverzióértéket. Elsőként diizopropil-amin - diklórmétán 1:1 arányú oldószerkeverékben végeztük el a kísérletet. Mivel az oldáspróba alapján egyes sók jobban oldódtak diizopropil-aminban, más sók pedig diklórmétánban oldódtak jobban, ezért döntöttünk az 1:1 arányú oldószer elegy mellett. Minden esetben a reakciókat 24 órán át kevertettük 60 °C-on. Az elvégzett reakciók egyenleteit a **38. ábra** szemlélteti, ahol X az alkalmazott ammónium-hexafluorszilikát só (**105**, **109**, **110**, **111**) mennyiségét mutatja: rendre 10, 5 és 1 mol%.



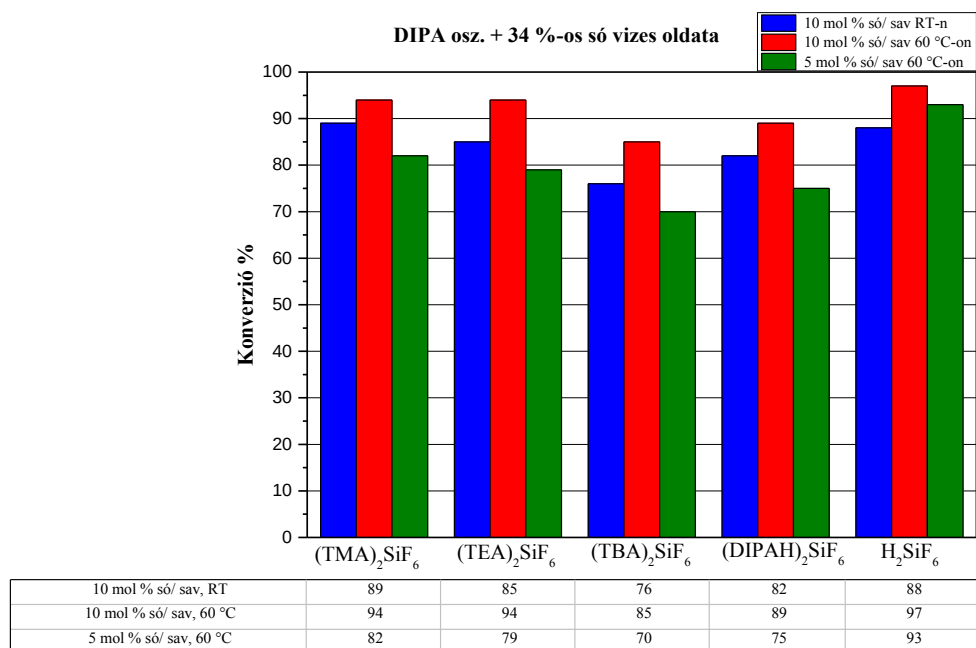
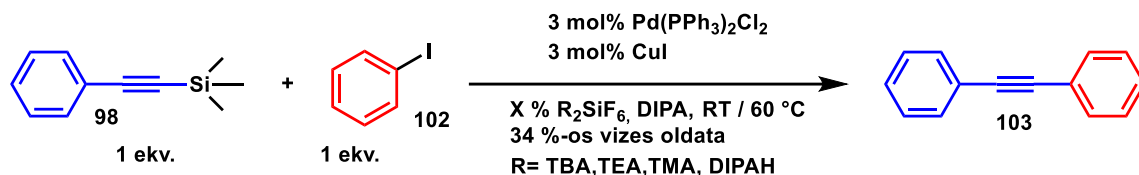
38. ábra. Kapcsolási reakciók ammónium-sók jelenlétében DIPA:DCM oldószerkeletben

A **38. ábra** megmutatja, hogy az oldószerkelet, valamint a hőmérséklet 60 °C-ra emelésével már 80 %-os konverzió érhető el katalitikus mennyiségű só (**105**, **109**, **110**, **111**) jelenlétében is. A táblázatban látható konverzióértékeket GC-FID mérések alapján számítottuk.

3.3 Víz hatása a deszilileződésre

Mivel a hexafluorkovassav ammóniumsói (**105**, **109**, **110**, **111**) vízben jól oldhatók és a sav vizes oldata a modellreakcióban magas konverzióértékeket ért el, a sókból az eredeti hexafluorkovassavnak (**87**) megfelelő 34 %-os vizes oldatokat készítettünk, hogy ezeknek az oldatoknak vizsgáljuk az aktivitását a korábbi modellreakcióban.

A próbareakciókat a korábbiakhoz hasonlóan, diizopropil-amin (**104**) oldószerben 3 mol% PdCl₂(PPh₃)₂ és 3 mol% CuI jelenlétében 60 °C-on, 24 órán keresztül kevertettük és vizsgáltuk a reakció lefutását szobahőmérsékleten (**39. ábra**).



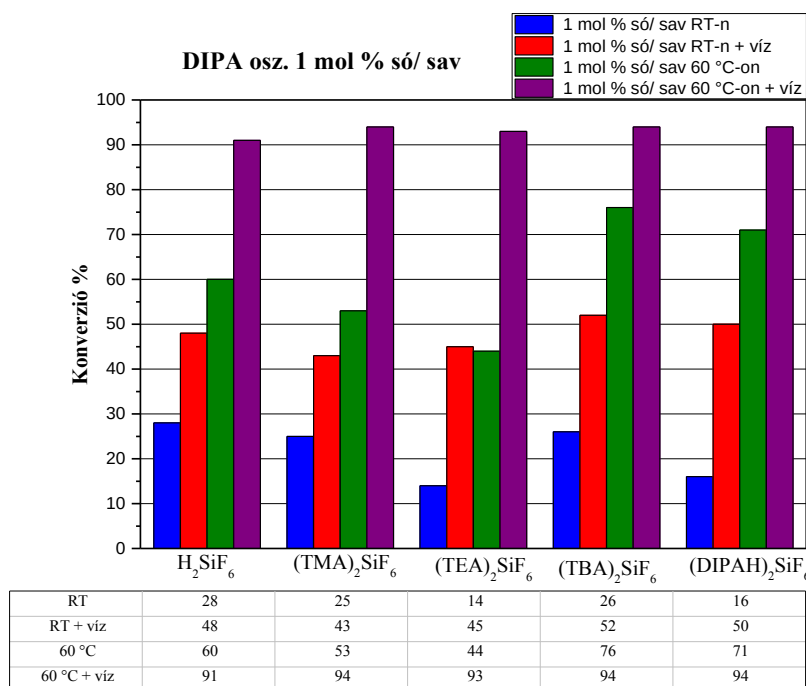
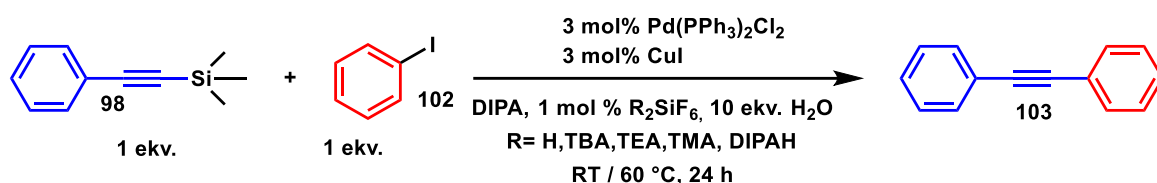
39. ábra. 34 %-os vizes oldat alkalmazása

A vizsgálatokhoz az ammónium sók 34 m/m%-os vizes oldatát használtuk. Az ammónium-hexafluorszilikát sókat a reaktánsokhoz képest 5 illetve 10 mol% mennyiségben alkalmaztuk a vizsgálatok során (**39. ábra**).

Eredeti célunk az volt, hogy a sav/só katalitikus mennyiségének alkalmazásával teljes konverziót érjünk el. A DIPA-os (**105**) só vizes oldata és a H₂SiF₆ (**87**) oldat hasonló konverzióértékei annak köszönhetők, hogy a H₂SiF₆ (**87**) oldat alkalmazása esetén tulajdonképpen (DIPAH)₂SiF₆ (**105**) rendszer alakul ki. A vizes sóoldat mennyiségének 5 mol%-ra való csökkentésével azonban a TMA só (**109**) esetében 82 %, a TEA só (**110**) 79 %, TBA-nál (**111**) 70 %, valamint a DIPAH só (**105**) 75 %-os konverzióértékei is lineárisan csökkentek.

Ezen kísérleti eredmények alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a hexafluorkovavasavval (**87**), valamint annak kvaterner és szekunder ammóniumsóinak (**105**, **109**, **110**, **111**) vizes oldatával bevitt víz mennyisége fontos szerephez jut a reakció lejátszódása során. Ezért olyan kísérleteket is elvégeztünk, amelyeknél a reakcióelegyekhez különböző mennyiségű vizet is hozzáadtunk.

Az alapreakciót a szokásos módon állítottuk össze. A reakciókhoz **1 mol%** hexafluorkovavasavat (**87**) vagy annak ammóniumsóit (**105**, **109**, **110**, **111**) adtunk hozzá, majd a reakció elindításakor 10 ekvivalens mennyiségű vizet adtunk a reakcióelegyhez. Az 1 mol%-nyi só valamint a 10 ekvivalens mennyiségű víz adduktja 1 m/m%-os oldatnak tekinthető (**40. ábra**).



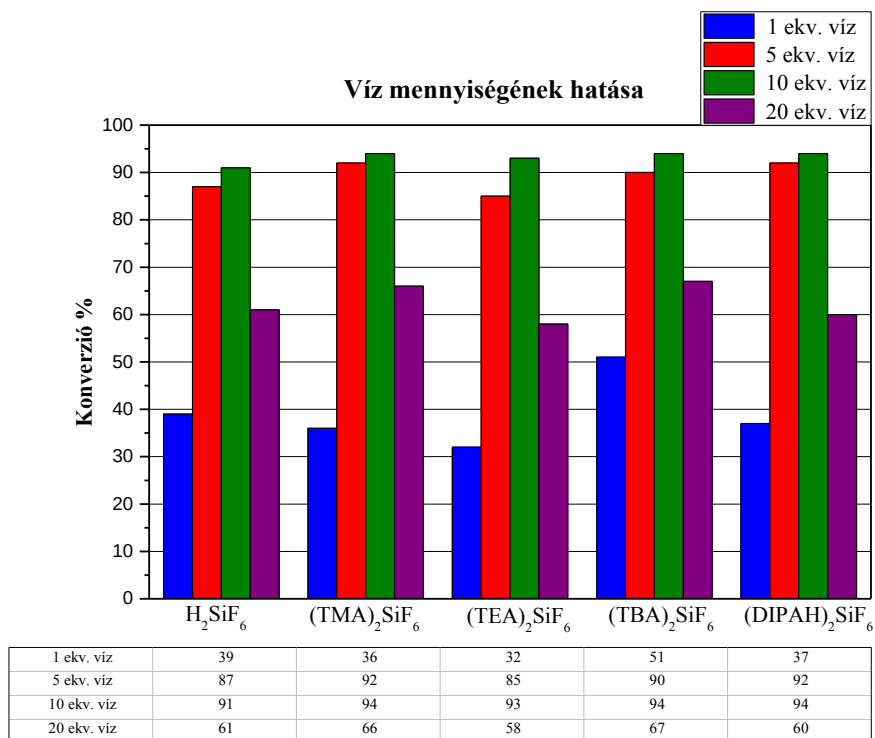
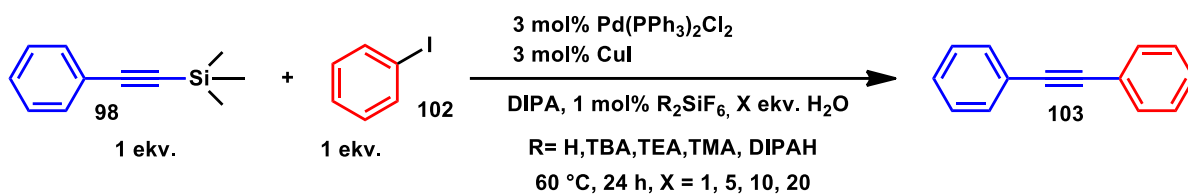
40. ábra. 1 mol % só/sav jelenlétében kivitelezett kapcsolási reakciók

Minden reakció 24 órán keresztül futott, majd a reakcióidő elteltével a reakció lejátszódását vékonyréteg kromatográfiával, valamint annak mértékét gázkromatográfiás mérések segítségével határoztuk meg.

A **40. ábra** jól mutatja, hogy szobahőmérsékleten víz hozzáadása nélkül a reakcióban H_2SiF_6 (**87**) esetén 28 %, TMA só (**109**) 25 %, a TEA só (**110**) 14 %, TBA só (**111**) 26 %, valamint a DIPAH só (**105**) 16 %-os konverzióérték érhető el. Víz hozzáadásával és a hőmérséklet egyidejű 60 °C-ra történő emelésével a reakció konverzió értékei majdnem teljesnek tekinthetők. A H_2SiF_6 (**87**) esetén 91 %, TMA só (**109**) 94 %, a TEA só (**110**) 93 %, TBA só (**111**) 94 %, valamint a DIPAH só (**105**) esetén 94 %. Ezek alapján megállapítható, hogy a különböző ammóniumsók (**105**, **109**, **110**, **111**) aktivitása között nincs számottevő különbség 10 ekvivalens mennyiségű víz alkalmazása esetén. Tehát beigazolódott az a feltételezésünk, hogy a bevitt víz mennyiségének fontos szerepe van a reakció lejátszódása során.

Ezt követően azt a minimális vízmennyiséget kívántuk megtalálni, mellyel a fent említett konverzióértékek még elérhetők. A kísérleteket az előzőekkel analóg módon végeztük. Diizopropil-amin (**104**) oldószerben vizsgáltuk a jódbenzol (**102**) és trimetilszilil-fenilacetilén (**98**) reakcióját 3 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és 3 mol% CuI jelenlétében.

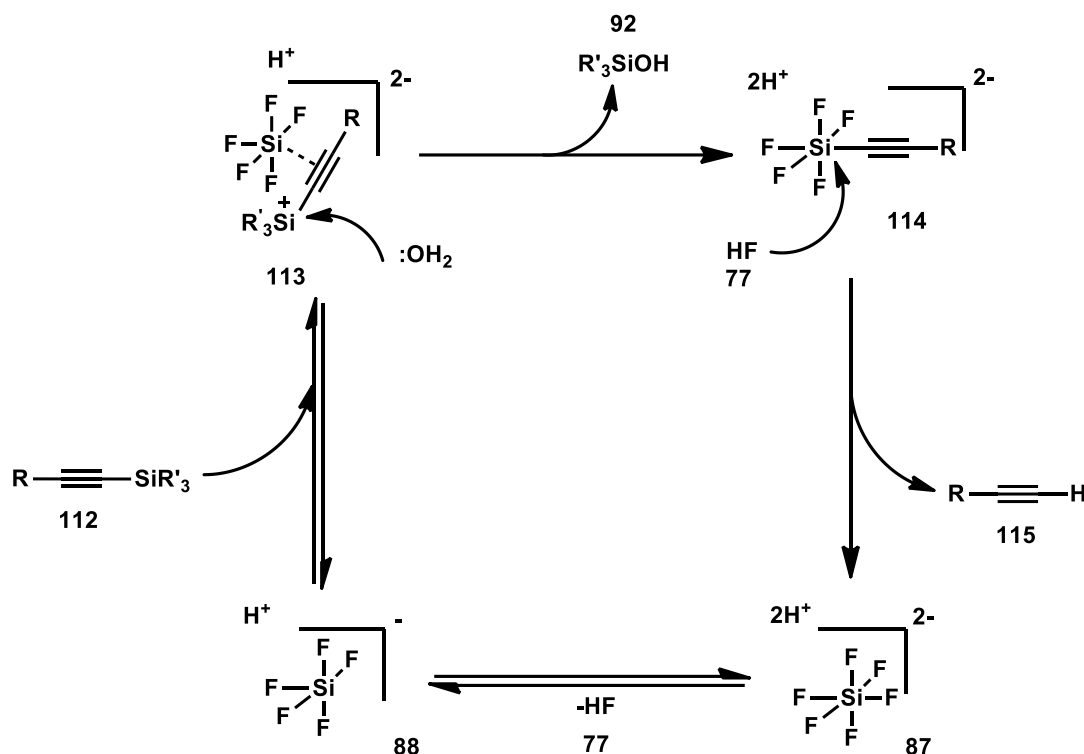
Az ammóniumsók (**105**, **109**, **110**, **111**) esetén a sókat a katalizátorral együtt mértük be analitikai mérlegen, a hexafluorkovavasav (**87**) esetében viszont a reakció elindításakor adtuk hozzá és ezzel egy időben mértük hozzá a különböző mennyiségű vizet is. A bemért víz mennyisége a táblázatban említettel megegyezően rendre 1, 5, 10, 20 ekvivalens mennyiség. (**41. ábra**)



41. ábra. Az átalakulás mértékének függése a hozzáadott víz mennyiségétől

Míg az 1 ekvivalens mennyiségben jelenlevő víz nem elegendő a reakció teljes mértékben történő lejárásához (**41. ábra**), 20 ekvivalens víz alkalmazása hátráltatja a reakció lejárását. Az 5 és 10 ekvivalens mennyiségű víz, hasonló eredményeket szolgáltatott az ammóniumsók (**105**, **109**, **110**, **111**) és a sav (**87**) alkalmazása esetén is. Ezekben az esetekben 90-95 %-os konverzió értékeket értünk el. A továbbiakban a 10 ekvivalens mennyiségű víz mellett döntöttünk, mivel jobb konverzióértékeket szolgáltatott.

3.4 A deszilileződés feltételezett mechanizmusa



42. ábra. Feltételezett lépések a reakció mechanizmusára

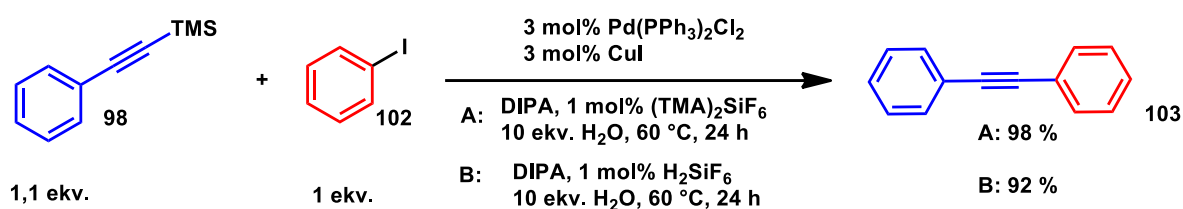
Feltételezéseink szerint egy reverzibilis fluoridion lehasadás következik be a hexafluorszilikát dianionból (87), aminek a következménye egy pentakoordinált szilikát monoanion létrejötte (88). Ez utóbbi Lewis savassága miatt feltételezhetően koordinálódik az acetilén (112) hármass kötéséhez (113). Mivel ez a koordináció feltehetően csökkenti a C-Si kötés erősségét és támadhatóvá teszi egy vízmolekula számára. Ennek eredményeképp egy hatvegyértékű szilikát csoport (114) valamint egy trialkilszilil alkohol (92) keletkezik. Az oldatban *in-situ* keletkező hidrogén-fluorid (77) regenerálja a katalizátort eredeti formájába (87), valamint ugyanebben a reakciólépésben kapjuk meg a terminális acetilént (115).

Véleményünk szerint a vízmolekula által történő hasításnál van fontos szerepe a hexafluorkovászavval bevitt, valamint az általunk hozzáadott 10 ekvivalens mennyiségű víznek, mivel valószínűleg ez a lépés határozza meg a deszilileződés eredményességét. Fontos a reakcióelegybe bevitt víz mennyisége, mivel a túl nagy mennyiségű víz csökkentheti Lewis bázikussága miatt az acetilén koordinációját, azonban túl kevés mennyiségű víz nem képes lehasítani a trialkil-szilil csoportot.

3.5 A szilicssoport eltávolítása nemszimmetrikus acetilének előállítására

Ezen eredmények birtokában arra a következtetésre jutottunk, hogy a víznek fontos szerepe van, melynek köszönhetően **1 mol%** hexafluorkovassal (**87**) valamint annak ammónium sóival (**105**, **109**, **110**, **111**) meg tudtuk valósítani a trimetilszilil-fenilacetilén (**98**) katalitikus deszililezését.

A reakciókörülmények optimalizálása után további vegyületeket állítottunk elő, annak érdekében, hogy igazoljuk, nem csak az alapreakcióra érvényesek az előzőekben ismertetett és általunk kidolgozott reakciókörülmények, azaz hogy kiterjeszthessük a hexafluorkovassav (**87**) alkalmazhatóságát, nemszimmetrikus-acetilének előállítására.

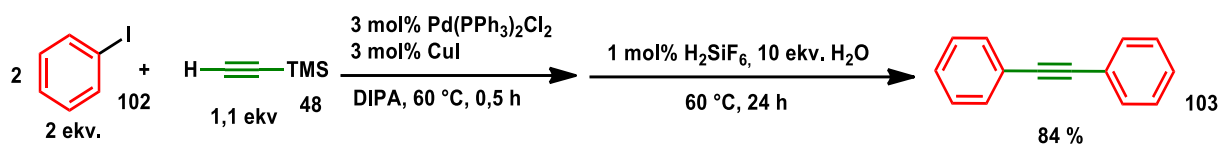


43. ábra. A modellreakció termékének izolálása

Ugyanazt a kísérletet preparatív méretben elvégezve a sav esetén 98 % izolált termelést, a só esetén pedig 92 % izolált termelést értünk el (43. ábra). Az elvégzett szintézisek eredményei alapján megállapítható, hogy a különbség nem számottevő a két alkalmazott módszer között. Annak ellenére, hogy az ammóniumsó (**109**) jobb termelést szolgáltatott, a további kísérleteinkhez a hexafluorkovassav (**87**) alkalmazása mellett döntöttünk, annak könnyebb hozzáférhetősége és alkalmazhatósága miatt.

3.5.1 Diaril acetilének szintézise különböző szekvenciális kapcsolási reakciókkal

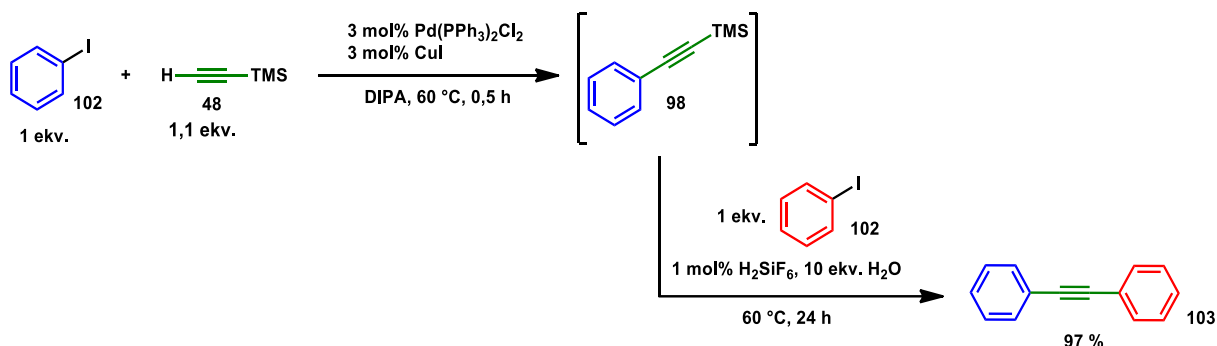
A difenilacetilén (**103**) szintézisét elvégeztük jódbenzolból (**102**) és trimetilszilil-acetilénből (**48**) kiindulva két különböző módszer alkalmazásával. Első esetben két ekvivalens jódbenzolt (**102**) reagáltattunk egy ekvivalens trimetilszilil-acetilénnel (**48**) diizopropil-amin (**104**) oldószerben 3 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és 3 mol% CuI jelenlétében. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfián és gázkromatográfián követtük. A reakcióidő elteltével a reakcióelegyhez adtunk 1 mol % mennyiségű hexafluorkovassavat (**87**) és a 10 ekvivalens mennyiségű vizet. (44. ábra)



44. ábra. Szekvenciális kapcsolás 2 ekvivalens jódbenzolból kiindulva

A kívánt difenilacetilént (**103**) 84 %-os termeléssel sikerült előállítani, azonban ez elmaradt a korábbiakban elvégzett modellreakció esetében kapott eredménytől. Feltehetően a két ekvivalens mennyiségű jódbenzol (**102**) trimetilszilil-acetilénnel (**48**) történő reakciója során olyan mellékreakciók játszódhattak le, amelyek hatására a deszililezést követő kapcsolási reakció hatásfoka csökkent.

A második esetben egy ekvivalens jódbenzolt (**102**) reagáltattunk egy ekvivalens trimetilszilil-acetilénnel (**48**) diizopropil-amin (**104**) oldószerben 3 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és 3 mol% CuI jelenlétében. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiásan és gázkromatográfiásan követtük. A reakcióidő elteltével a reakcióelegyhez adtunk 1 mol% mennyiségű hexafluorkovavasavat (**87**) és a 10 ekvivalens mennyiségű vizet, valamint még egy ekvivalens mennyiségű jódbenzolt (**102**) (**45. ábra**).



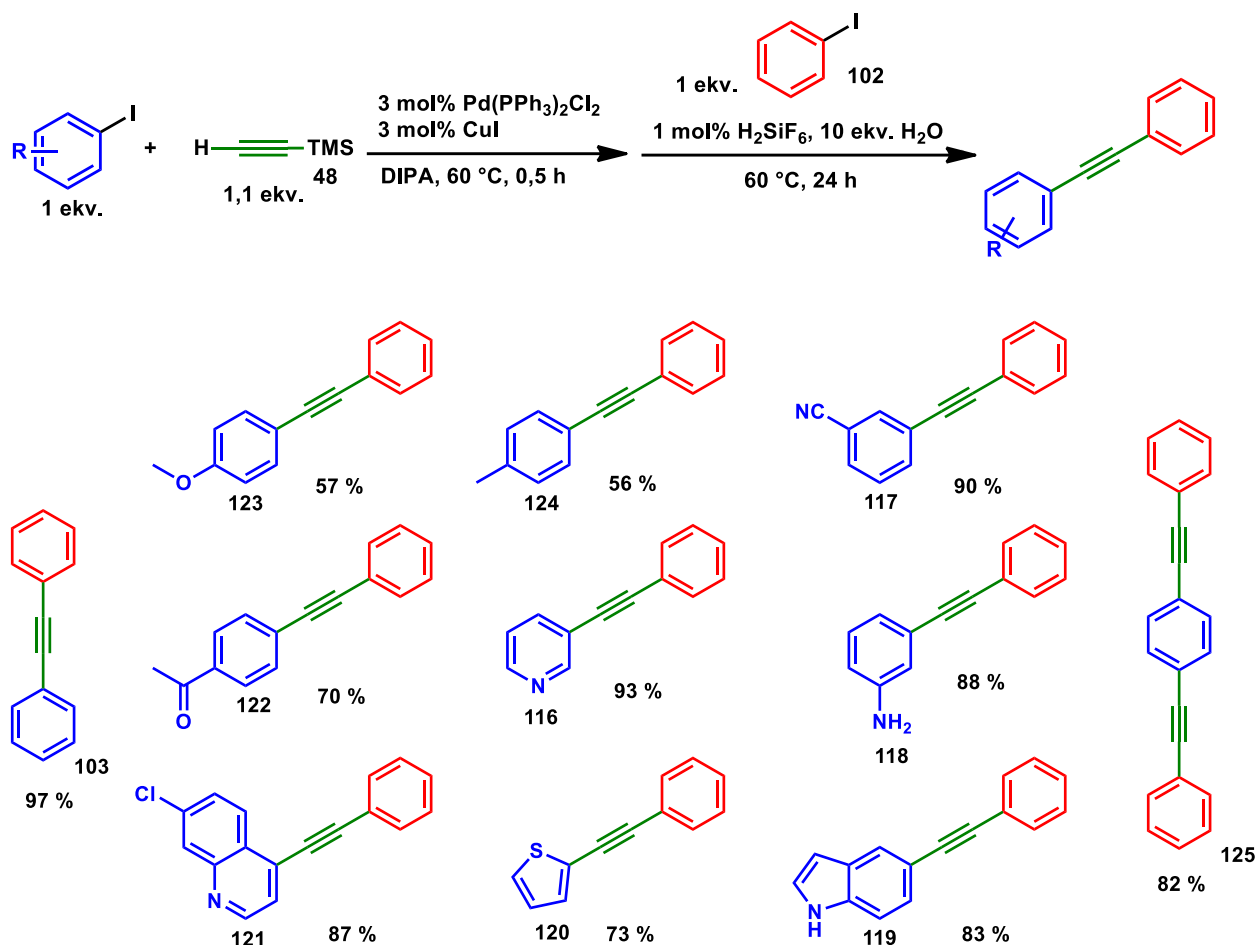
45. ábra. Szekvenciális kapcsolás 1 ekvivalens jódbenzolból kiindulva

Ebben az esetben a modellreakcióhoz hasonló hatékonysággal, 97 %-os termeléssel sikerült előállítani a kívánt difenilacetilént (**103**).

3.5.2 A reakció kiterjeszthetőségének vizsgálata

Ezt követően a reakció kiterjeszthetőségét vizsgáltuk. Változatos szerkezetű kiindulási anyagok felhasználásával az optimált körülmények között hajtottuk végre a kapcsolási reakciót. Az előzőekben optimált körülmények jó általánosíthatóságát mutatja, hogy az aromás gyűrűn nitril, amino, metil vagy metoxi csoportot tartalmazó molekulák esetén is

kiváló hatékonysággal (56-97 %) sikerült megvalósítanunk a kapcsolási reakciót. A heterociklusos vázat tartalmazó vegyületek esetén is hatékonyan lehetett elvégezni a kívánt átalakulást (**46. ábra**).



46. ábra. A reakció kiterjeszhetőségének vizsgálata

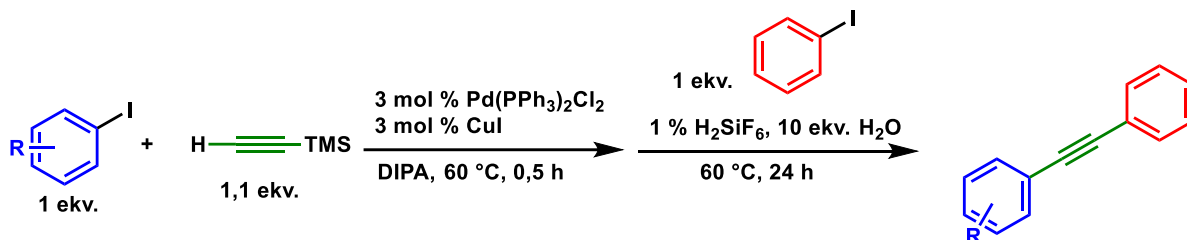
Valószínűsíthető, hogy a deszilileződési reakciót az acetiléntől távolabb, a fenilgyűrűn elhelyezkedő különböző elektronikus tulajdonságú szubsztituensek kevésbé befolyásolják, ugyanis a legjobb kitermelést sorrendben a fenil- (**103**), 3-piridil- (**116**), 3-cianofenil- (**117**) és 3-aminofenil-jodidok (**118**) esetében kaptuk, melyek eltérő elektronikus tulajdonságokkal rendelkeznek. Az elektrondús és elektronhiányos heterociklusos szubsztrátok esetén is jó termeléssel juthattunk a termékhez (**119**, **120**, **121**). A 4-es helyzetben szubsztituált benzolszármazékok esetén az elektronszívó szubsztituens esetében jó (**122**), míg az elektronszállító szubsztituensek esetében közepes termelést kaptunk (**116**, **117**). A kapott eredmények javarészt megfelelnek a Sonogashira reakciók várható eredményességének, így feltételezhetjük, hogy a deszilileződési reakció a hatékonyabb a szekvenciában.

4 Összefoglalás

Tudományos diákköri munkám során deszililezési reakciók vizsgálatával foglalkoztam. Ezen belül trimetilszilil-acetilének deszililezését és az azt követő Sonogashira kapcsolását kívántuk megvalósítani új típusú katalitikus mennyiségben alkalmazott deszililező reagens segítségével.

A reakciókörülmények pontos megválasztásához számos kísérletet végeztünk el melyek során változtattuk az alkalmazott hexafluorkovavasav (**87**) vagy ammóniumsóinak (**105**, **109**, **110**, **111**) a mennyiségét a lehető legkisebb mennyiség eléréséig. Ezen vizsgálatok eredményeként megállapítottuk, hogy diizopropil-amin (**104**) oldószerben **1 mol%** H_2SiF_6 jelenlétben $60\text{ }^\circ\text{C}$ -on hatékonyan megvalósítható a deszililezési reakció.

A reakciókörülmények pontos megválasztása után aril-halogenideket reagáltattunk trimetilszilil-acetilénnel (**48**) **3 mol%** $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és **3 mol%** CuI jelenlétében DIPA (**104**) oldószerben, inert atmoszféra alkalmazásával, majd katalitikus mennyiségű hexafluorkovavasav (**87**) vagy hexafluorszilikát sóinak (**105**, **109**, **110**, **111**) hozzáadásával hasítottuk le a trimetilszilil csoportot majd még egy ekvivalens aril-halogenidet kapcsoltunk a szabad acetilénre így diarilalkineket állítottunk elő.



A kiterjeszhetőségi vizsgálat során számos aromás és heterociklusos vázú aril-jodidot sikerült reakcióba vinni. Megállapítottuk, hogy elektronhiányos és elektrondús funkciós csoportokkal rendelkező aromás vázú vegyületek esetén is megvalósítható a reakció katalitikus mennyiségű hexafluorkovavasav alkalmazásával.

A munkám során egy új, trimetilszilil-acetilén felhasználásán alapuló szekvenciális kapcsolási reakciót fejlesztettem ki. Ennek során a trimetilszilil védőcsoportot enyhe körülmények között le lehet hasítani, így szabad terminális acetilént kapva, amely könnyen reakcióba vihető további célmolekulák hatékony szintéziséhez.

5 Kísérleti rész

5.1 Általános információk

Amennyiben külön nincs feltüntetve, kereskedelmi forgalomban kapható vegyszerek kerültek felhasználásra, további tisztítás nélkül.

A konverzióértékeket kromatogramok alapján számoltuk. A csúcsok integrálását követően az egyes csúcsterületek arányaként számolható a konverzió:

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

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 oldatban. A kémiai eltolódások ppm-ben, a csatolási állandók Hz-ben vannak megadva. A szingletteket s-el, a dubletteket d-vel, a tripleteket t-vel, a multipleteket m-el jelöltük.

A GC-FID méréseket HP 5890 gázkromatográf (30m hosszú 0,25mm belső átmérőjű kolonna 0,25 μm HP-5MS bevonattal, N_2 vivőgáz alkalmazása mellett) és lángionizációs detektorral kombinált készülék segítségével végeztük.

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.

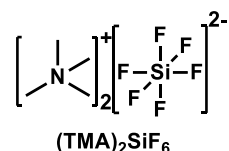
A FT-IR méréseket Mettler Toledo ReactIR 15 típusú készülék segítségével végeztük, gyémánt ATR egységen.

Az olvadáspontokat egy Büchi 501 készülékkel határoztuk meg.

A szintézisek hatékonyságát az izolált anyagokra vonatkozó kitermelésekkel jellemeztük. A „kitermelés” meghatározás egyenértékűnek tekinthető a magyar szaknyelvben szintén használatos „hozam” kifejezéssel, a dolgozatban az előbbit használjuk.

5.2 A hexafluorszilikát sók előállítása

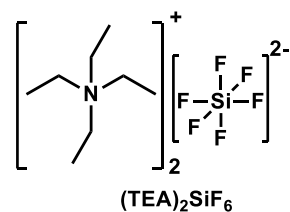
A hexafluorkovasavat (10 mmol) 0 °C-ra hűtöttük egy 100 cm³-es gömblombikban és erős kevertetés közben csepegettük hozzá a bázist (TMA-OH, TEA-OH, TBA-OH, DIPA) (20 mmol) fehér csapadék kiválása közben, majd az adagolás befejeztével tovább kevertettük az elegyet fél órán át. Végül üvegszűrőn szűrtük és egy éjszakán át vákuum szárítószekrényben szárítottuk.



Tetrametil-ammónium-hexafluorszilikát (109)

Bemértük a hexafluorkovasavat (3,2 mL, 10 mmol, 0,5 ekv.), majd 0 °C-ra hűtöttük. Kevertetés közben hozzácsepegtettük a tetrametil-ammónium-hidroxid 25 %-os oldatát (7,2 mL, 20 mmol, 1 ekv.). A kiváló fehér csapadékot fél órán át kevertettük, majd szűrtük. Végül vákuum szárítószekrényben szárítottuk.

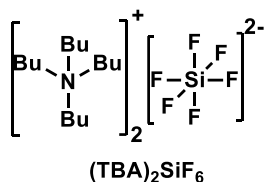
Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 1,858 g (64 %); op.: 338-340 °C; IR. (ATR): 1503 (w), 962 (w), 701 cm⁻¹ (s)



Tetraetil-ammónium-hexafluorszilikát (110)

Bemértük a hexafluorkovasavat (3,2 mL, 10 mmol, 0,5 ekv.), majd 0 °C-ra hűtöttük. Kevertetés közben hozzácsepegtettük a tetraetil-ammónium-hidroxid 40 %-os oldatát (7,2 mL, 20 mmol, 1 ekv.). A kiváló fehér csapadékot fél órán át kevertettük, majd szűrtük. Végül vákuum szárítószekrényben szárítottuk.

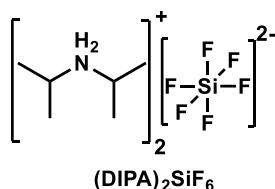
Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 2,335 g (58 %); op.: 270-272 °C; IR. (ATR): 1648 (w), 1448 (w), 1398 (s), 1175 (w), 1003 (s), 712 cm⁻¹ (s)



Tetrabutylammónium-hexafluorszilikát (111)

Bemértük a hexafluorkovasavat (3,2 mL, 10 mmol, 0,5 ekv.), majd 0 °C-ra hűtöttük. Kevertetés közben hozzátsepegtettük a tetrabutyl-ammónium-hidroxid 40 %-os oldatát (13,1 mL, 20 mmol, 1 ekv.). A kiváló fehér csapadékot fél órán át kevertettük, majd szűrtük. Végül vákuum szárítószekrényben szárítottuk.

Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 4,452 g (71 %); op.: 198-200 °C, IR. (ATR): 1730 (w), 1447 (w), 1384 (s), 1059 (w), 873 (s), 780 cm⁻¹ (s)



Diizopropil-amino-hexafluorszilikát (105)

Bemértük a hexafluorkovasavat (3,2 mL, 10 mmol, 0,5 ekv.), majd 0 °C-ra hűtöttük. Kevertetés közben hozzátsepegtettük a diizopropil-amint (2,8 mL, 20 mmol, 1 ekv.). A kiváló fehér csapadékot fél órán át kevertettük, majd szűrtük. Végül vákuum szárítószekrényben szárítottuk.

Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 2,308 g (67 %); op.: 208-210 °C; IR.: IR. (ATR): 1727 (w), 1402 (w), 1152 (s), 1100 (w), 735 (s), 675 cm⁻¹ (s)

5.2.1 A hexafluorszilikát sók 34 %-os oldatának elkészítése

Egy 20 mL-es csavaros üvegbe bemértem a számított mennyiségű hexafluorszilikát sót (1,7 g) és hozzámértem a számított mennyiségű desztillált vizet (3,3 g), majd addig kevertettem mágneses keverővel, ameddig homogén oldatot nem kaptam.

5.3 A kapcsolási reakció körülményeinek optimalizálása

A reakciókat 4 mL-es csavaros üvegcsékben végeztük. Elsőként a szilárd anyagokat mértük be. 2,9 mg CuI (15 μ mol) valamint 10,5 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 μ mol), majd ezután mágneses keverőbabával és egy szeptumos kupakkal láttuk el az üvegcsét. Ezután háromszori evakuálással és argon befúvatással inertizáltuk a rendszert. Ezután a folyékony reagensek bemérése következett. 1000 μ L DIPA-t, jódbenzolt (56 μ L, 0,5 mmol, 1 ekv.) és ezután a trimetilszilil-fenilacetilént (98,2 μ L, 0,5 mmol, 1 ekv.), majd legvégül a hexafluorkovasavat 1 ekvivalens mennyiségtől egészen 0,01 ekvivalens mennyiségig. A hexafluorszilikát sókkal elvégzett kísérletek esetén a sók mennyiségét a szilárd anyagokkal együtt mértük be. A víz hozzáadása mindig a legutolsó lépés volt a fent felsoroltak közül. Ezután az üvegcséket fűthető mágneses keverőre tettük, majd a kívánt hőmérsékleten kevertettük.

Mintavételezéskor egy eldobható fecskendővel átszúrtuk a szeptumot és mintát vettünk a reakcióelegyből. A vett mintákat 2 ml acetonban felhígítottuk majd GC-FID vagy GC-MS technikával analizáltuk.

5.4 Diarilacetilének szintézise (általános leírás)

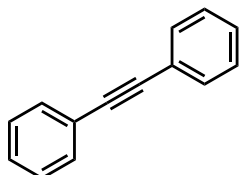
Egy 7 mL-es üvegcsébe bemértük a CuI (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) és a Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) katalizátorokat, valamint a szilárd kiindulási aril-halogenidet (1 mmol, 1 ekv.) is, majd szeptumos kupakkal láttuk el. Ezután háromszori argon befúvatással és evakuálással inertizáltuk a rendszert. Majd hozzámértük fecskendő segítségével 4 mL DIPA-t. Hozzáadtuk az aril-halogenid vegyületet amennyiben folyékony halmazállapotú volt (1 mmol, 1 ekv.) és a trimetilszilil-acetilént (154 μ L, 1,1 mmol, 1,1 ekv.) majd 1 órán át kevertettük 60 °C-on.

A reakcióidő elteltével mintát vettünk egy fecskendő segítségével, majd acetonnal (2 mL) hígítottuk és GC-MS valamint vékonyréteg kromatográfias módszerekkel analizáltuk. A kapcsolás után jódbenzolt (111,5 μ L, 1 mmol, 1 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez, majd hozzámértük Hamilton fecskendő segítségével a hexafluorkovasavat (3 μ L, 0,01 mmol, 0,01 ekv.) majd a desztillált vizet (180 μ L, 10 mmol, 10 ekv.). Ezután további 24 órán át kevertettük a reakcióelegyet 60 °C-on.

A reakcióidő elteltével ismét mintát vettünk a fent leírt módon és szintűgy analizáltuk. A reakcióelegy megbontása után etil-acetátot adtunk hozzá majd 2 M-os HCl oldattal

semlegesítettük. Választótölcsér segítségével szétválasztottuk a szerves és a vizes fázist, majd a vizes fázisokat etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 -on szárítottuk fél órán át. Ezek után leszűrtük az elegyet egy gömblombikba, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. Ezek után szilika gélen hexán-etil-acetát megfelelő arányú eluens alkalmazásával tisztítottuk a terméket.

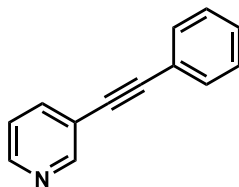
Minden egyes vegyület szintetizálásánál a fent leírt módszert alkalmaztam.



Difenilacetilén (103)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá majd a jódbenzolt 111,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.) és a trimetilszilil-acetilént (154 μL , 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovásavat (3,0 μL , 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μL , 10 mmol, 10 ekv.).

Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 0,1737 g (97 %); $\text{op.} = 54\text{--}55\text{ }^\circ\text{C}$; R_f (hexán) = 0,68; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (dt, $J = 5,4$; 2,1 Hz, 4H), 7,42 – 7,31 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 131,1; 127,8; 127,7; 122,7; 88,9 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 178(100, $[\text{M}^+]$), 152(12), 76(10).

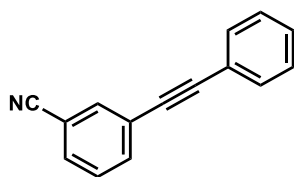


3-Feniletinil piridin (116)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.), a 3-jódpiridin (205,0 mg, 1,0 mmol, 1 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá és a trimetilszilil-acetilént (154 μL , 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.),

majd a hexafluorkovavasavat (3,0 μ L, 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μ L, 10 mmol, 10 ekv.).

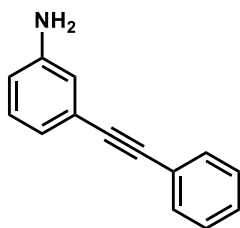
Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 0,1682 g (93 %) op.= 138-139 °C. R_f (Hex.-EtOAc = 20: 1) = 0,29; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,73 – 8,66 (m, 1H); 8,47 (dd, J = 4,9; 1,6 Hz, 1H); 7,74 (dt, J = 7,9; 1,9 Hz, 1H); 7,52 – 7,40 (m, 2H); 7,35 – 7,25 (m, 3H); 7,25 – 7,16 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 152,5; 148,8; 138,9; 132,6; 129,2; 128,8; 123,5; 122,8; 120,9; 93,1; 86,3 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 179(100, $[\text{M}^+]$), 151(20), 126(30), 100(15).



3-Feniletinil benzonitril (117)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv), 3-jód-benzonitrilt (229,0 mg, 1,0 mmol, 1 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá és a trimetilszilil-acetilént (154 μ L, 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejártszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μ L, 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovavasavat (3,0 μ L, 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μ L, 10 mmol, 10 ekv.).

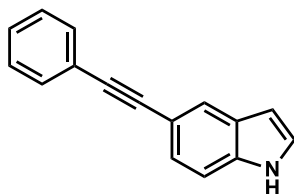
Sárga kristályos anyag. Kitermelés: 0,1408 g (90 %); op.= 68-70 °C. R_f (Hex.-EtOAc = 5:1) = 0,28; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 4,1; 2,4 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 136,0; 135,3; 132,1; 131,7; 129,7; 129,4; 128,9; 125,4; 122,7; 118,5; 113,3; 92,2; 87,3 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 203(100, $[\text{M}^+]$), 176(15), 151(10), 101(10).



3-Feniletinil anilin (118)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá majd a 3-jód-anilint (120,3 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.) és a trimetilszilil-acetilént (154 μL , 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovavasavat (3,0 μL , 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μL , 10 mmol, 10 ekv.).

Barna kristályos anyag. Kitermelés: 0,1701 g (88 %) op.= 46-48 °C. R_f (Hex.-EtOAc = 5: 1) = 0,25; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,35 (m, 2H); 7,25 (dd, J = 5,0; 1,8 Hz, 3H); 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 6,95 – 6,82 (m, 1H); 6,82 – 6,73 (m, 1H); 6,64 – 6,50 (m, 1H); 3,60 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 146,5; 132,0; 129,7; 128,7; 128,6; 124,3; 123,7; 122,6; 118,3; 115,8; 90,0; 89,2 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 193(100, $[\text{M}^+]$), 165(31), 96(10).

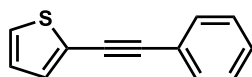


5-Feniletinil indol (119)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.), 5-jódindolt (243,0 mg, 1,0 mmol, 1 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá és a trimetilszilil-acetilént (154 μL , 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovavasavat (3,0 μL , 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μL , 10 mmol, 10 ekv.).

Sárga kristályos anyag. Kitermelés: 0,1791 g (83 %) op.= 126-128 °C. R_f (Hex.-EtOAc = 10:1) = 0,27; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 – 7,33

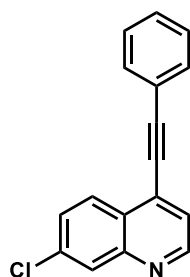
(m, 2H), 7,27 – 7,10 (m, 6H); 7,07 – 7,00 (m, 1H); 6,45 – 6,32 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 135,9; 131,9; 128,7; 128,2; 128,1; 126,1; 125,5; 125,1; 124,4; 114,8; 111,6; 103,3; 91,5; 87,5 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 217(100, $[\text{M}^+]$), 189(30), 108(15).



2-feniletinil tiofén (120)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI -ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá majd a 2-jódtiofént (110,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.) és a trimetilszilil-acetilént (154 μL , 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovasavat (3,0 μL , 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μL , 10 mmol, 10 ekv.).

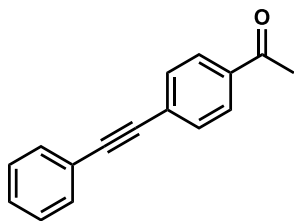
Halvány rózsaszín kristályos anyag. Kitermelés: 0,1348 g (73 %) op.= 52-54 °C. R_f (hexán) = 0,58; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,60 – 7,46 (m, 2H); 7,44 – 7,25 (m, 5H); 7,03 (dd, J = 5,0; 3,8 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 132,3; 131,8; 128,8; 128,8; 127,7; 127,5; 123,7; 123,3; 93,4; 83,0 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 184(100, $[\text{M}^+]$), 152(21), 139(33).



7-Klór-4-feniletinil kinolin (121)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI -ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.), a 7-klór-4-jód-kinolint (289,5 mg, 1,0 mmol, 1 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá és a trimetilszilil-acetilént (154 μL , 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovasavat (3,0 μL , 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μL , 10 mmol, 10 ekv.).

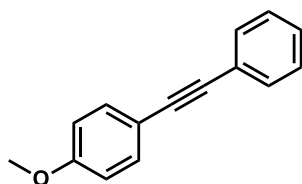
Barna por. KiKitermelés: 0,1542 g (70 %) op.= 95-96 °C. R_f (Hex.-EtOAc = 10: 1) = 0,28, ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 8,16 – 8,09 (m, 1H); 7,71 – 7,61 (m, 3H); 7,60 – 7,50 (m, 2H); 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 136,3; 132,4; 130,4; 130,0; 129,0; 128,6; 127,8; 126,5; 124,0; 122,3; 99,7; 84,9 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 263(100, $[\text{M}^+]$), 227(35), 200(40), 131(10).



4-Feniletinil acetofenon (122)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv), 4-jód-acetofenont (246,1 mg, 1,0 mmol, 1 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá és a trimetilszilil-acetilént (154 μL , 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μL , 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovavasavat (3,0 μL , 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μL , 10 mmol, 10 ekv.).

Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 0,1542 g (70 %) op.= 99-100 °C. R_f (Hex.-EtOAc = 10: 1) = 0,23; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,90 – 7,79 (m, 1H); 7,57 – 7,41 (m, 2H); 7,29 (dd, J = 3,8; 2,7 Hz, 2H); 2,53 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 197,7; 136,6; 132,1; 132,1; 129,2; 128,8; 128,7; 128,6; 123,0; 93,1; 89,0; 27,0 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 220(75), 205(100, $[\text{M}^+]$), 176(70), 151(32).

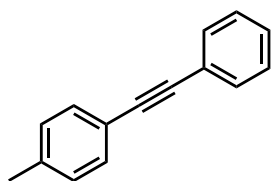


1-Metoxi-4-feniletinil benzol (123)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv), *p*-metoxi-jódbenzolt (234,0 mg, 1,0 mmol, 1 ekv.). Inertizálás

után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá és a trimetilszilil-acetilént (154 μ L, 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μ L, 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovavasavat (3,0 μ L, 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μ L, 10 mmol, 10 ekv.).

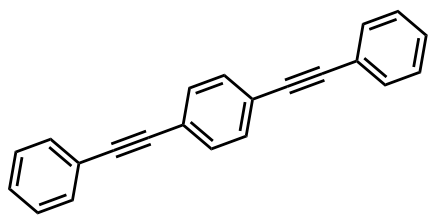
Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 0,1192 g (57 %) op.= 59-60 °C. R_f (Hex:EtOAc = 20:1) = 0,23; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7,57-7,49 (m, 4H), 7,37-7,35 (m, 3H), 6,90 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 3,83 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 159,6; 133,0; 131,4; 128,3; 127,8; 123,5; 115,3; 113,9; 89,3; 88,0; 55,2 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 208(100, $[\text{M}^+]$), 193(70), 165(55), 139(20).



4-Feniletinil toluol (124)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv), 4-jód-toluolt (218,0 mg, 1,0 mmol, 1 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá és a trimetilszilil-acetilént (154 μ L, 1,1 mmol, 1,1 ekv.). 60 perc alatt lejátszódott a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (111,5 μ L, 1,0 mmol, 1 ekv.), majd a hexafluorkovavasavat (3,0 μ L, 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μ L, 10 mmol, 10 ekv.).

Fehér kristályos anyag. Kitermelés: 0,1070 g (56 %) op.= 70-72 °C; R_f (Hexán) = 0,60; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (dd, J = 6,5; 3,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 5,1; 1,9 Hz, 3H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,40 (s, J = 7,6 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 138,6; 132,7; 131,5; 129,3; 128,5; 123,6; 120,4; 90,1; 88,9; 21,7 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 192(100, $[\text{M}^+]$), 193(70), 189(30), 165(20).



1,4-Difeniletinil benzol (125)

Bemértük a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -komplexet (21,1 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv.) ill. a CuI-ot (5,7 mg, 0,03 mmol, 0,03 ekv), 1,4-dijódbenzolt (329,9 mg, 1,0 mmol 1 ekv.). Inertizálás után 4,0 mL DIPA-t adtunk hozzá és a trimetilszilil-acetilént (339 μL , 2,2 mmol, 2.2 ekv.). 60 perc alatt lejártszódot a reakció. Ezután hozzáadtuk a jódbenzolt (223 μL , 2,0 mmol, 2 ekv.), majd a hexafluorkovavasavat (3,0 μL , 0,01 mmol, 0,01 ekv.) végül a vizet (180 μL , 10 mmol, 10 ekv.).

Sárga kristályos anyag. Kitermelés: 0,2282 g (82 %) op.= 175-176 °C. R_f (Hexán) = 0,25; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,50 – 7,39 (m, 8H), 7,27 (dd, J = 5,0; 1,7 Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 132,0; 131,9; 131,9; 128,9; 128,8; 128,8; 123,5; 123,5; 123,5; 91,6; 91,6; 89,5; 89,5 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 278(100, $[\text{M}^+]$), 276(15), 139(18).

6 Köszönetnyilvánítás

Kutatómunkámat az MTA-ELTE "Lendület" Katalízis és Szerves Szintézisek kutatócsoportban végeztem az Eötvös Loránd Tudományegyetem 626-os laboratóriumában.

A kutatásaim során számos kihívással szembesültem, azonban mindig számíthattam a csoport többi tagjának segítségére.

Ez úton szeretnék köszönetet mondani **Dr. Novák Zoltánnak**, a hasznos tanácsokért, valamint a folyamatos útmutatásért. Külön köszönetet szeretnék mondani **Dr. Tolnai Gergely Lászlónak**, aki nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre, valamint a hasznos tanácsokért a laboratóriumi munkám során.

7 Függelék

7.1 Rövidítésjegyzék

^{13}C	13-as tömegszámú szén izotóp NMR
^1H	Proton/hidrogén atom NMR
BuLi	n-butil-lítium
C-Si	Szén-szilícium kötés
DCM	Diklórmetán
DDQ	5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokinon
DIPA	Diizopropil-amin
DMSO	Dimetil-szulfoxid
EtOAc	Etil-acetát
FT-IR	Fourier transzformációs infravörös spektrométer
GC-FID	Lángionizációs detektorral szerelt gázkromatográf
GC-MS	Tömegszelektív detektorral szerelt gázkromatográf
MeOH	Metil-alkohol
NMR	Mágneses magrezonancia spektroszkópia (Nuclear Magnetic Resonance)
osz.	Oldószer
PPh ₃	Trifenil-foszfán csoport
RT	Szobahőmérséklet
Si-F	Szilícium-fluor kötés
Si-O	Szilícium-oxigén kötés
S _N 2	Nukleofil szubsztitúció
TBA	Tetrabutilammónium csoport
TBAF	Tetrabutilammónium-fluorid
TBDMS	terc.-butil-dimetilszilil csoport
TBDPS	terc.-butil-difenilszilil csoport
t-BuOH	terc.-butil-alkohol
TEA	Tetraetilammónium csoport
TES	Trietilszilil csoport
THF	Tetrahidrofurán
TIPS	Triizopropilszilil csoport
TMA	Tetrametilammónium csoport
TMS	Trimetilszilil csoport
VRK	Vékonyrétegekromatográfia

8 Irodalomjegyzék

- ¹ Patai, S. *The Chemistry of the carbon-carbon triple bond. Part 2*; J. Wiley: Chichester [England]; New York, **1993**.
- ² Nelson, J. C.; Young, J. K.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8160.
- ³ Yamane, S.; Sagara, Y.; Kato, T. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3839.
- ⁴ Carbery, D. R.; Reignier, S.; Miller, N. D.; Adams, H.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4392.
- ⁵ Muroga, T.; Sakaguchi, T.; Hashimoto, T. *Polymer* **2012**, 53, 4380.
- ⁶ Marsella, M. J.; Piao, G.; Tham, F. S. *Synthesis* **2002**, 09, 1133.
- ⁷ Saito, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10757.
- ⁸ Young, S. D.; Britcher, S. F.; Tran, L. O.; Payne, L. S.; Lumma, W. C.; Lyle, T. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S.; Olsen, D. B.; Carroll, S. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 2602.
- ⁹ Alami, M.; Ferri, F.; Gaslain, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 57.
- ¹⁰ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley & Sons, Ltd: **2005**
- ¹¹ *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: **2003**.
- ¹² Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062.
- ¹³ Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084.
- ¹⁴ Seki, M. *Synthesis* **2006**, 18, 2975.
- ¹⁵ Byers, P. K.; Canty, A. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1722.
- ¹⁶ Mirica, L. M.; Khusnutdinova, J. R. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 299.
- ¹⁷ Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, 17, 954.
- ¹⁸ Gillie, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4933.
- ¹⁹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- ²⁰ Eisler, S.; Slepko, A. D.; Elliott, E.; Luu, T.; McDonald, R.; Hegmann, F. A.; Tykwinski, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2666.
- ²¹ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.
- ²² Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: **2006**, p 927.
- ²³ Novák, Z.; Nemes, P.; Kotschy, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4917.
- ²⁴ Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1965**, 4, 217.
- ²⁵ Nwokogu, G. C.; Zemolka, S.; Dehmelt, F. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: **2001**.
- ²⁶ Cottrell, T. L. *The Strengths of Chemical Bonds* London, Butterworths, **1961**.
- ²⁷ Fiorenza, M.; Mordini, A.; Papaleo, S.; Pastorelli, S.; Ricci, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 787.
- ²⁸ Chintareddy, V. R.; Wadhwa, K.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4482.
- ²⁹ Cottrell, T. L. *The Strengths of Chemical Bonds* London, Butterworths, **1961**.
- ³⁰ Platonov, A. Y.; Evdokimov, A. N.; Kurzina, A. V.; Maiyorkova, H. D. *J. Chem. Eng. Data* **2002**, 47, 1175.

-
- ³¹ Cai, C.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 732.
- ³² Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8106.
- ³³ Yamamoto, Y. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2008**, 108, 3199.
- ³⁴ Alzeer, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 177.
- ³⁵ Corey, E. J.; Kirst, H. A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 5041.
- ³⁶ Saito, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10757.
- ³⁷ Tobe, Y.; Utsumi, N.; Kawabata, K.; Naemura, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9325.
- ³⁸ Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Vilarrosa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9021.
- ³⁹ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: **2006**, p 16.
- ⁴⁰ Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2549.
- ⁴¹ Overman, L. E.; Angle, S. R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4021.
- ⁴² Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1992**, 2997.
- ⁴³ Bundy, G. L.; Peterson, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 41.
- ⁴⁴ White, A. D. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2001.
- ⁴⁵ Corey, E. J.; Ponder, J. W.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 137.
- ⁴⁶ http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_846.pdf
- ⁴⁷ Nomura, E.; Aramaki, M.; Nishimura, Y.; Google Patents: 1976.
- ⁴⁸ Borodin, P. M.; Zao, N.; Petrov, N. S. *J. Struct. Chem.* **1974**, 14, 564.
- ⁴⁹ Pilcher, A. S.; DeShong, P. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: **2001**.
- ⁵⁰ Pilcher, A. S.; Hill, D. K.; Shimshock, S. J.; Waltermire, R. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2492.
- ⁵¹ Pilcher, A. S.; DeShong, P., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5130.