

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

ZWILLINGER MÁRTON

# Kétfogú $\Lambda$ -donor ligandumok által irányított C-H aktiválási reakciók vizsgálata

Témavezetők:  
Dr. Novák Zoltán,  
*egyetemi adjunktus*

Dr. Kovács Szabolcs,  
*tudományos munkatárs*

Szerves Kémiai Tanszék



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———  
——— Természettudományi Kar ———  
—— Budapest, 2014 ———

## Tartalomjegyzék

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tartalomjegyzék.....                                                                            | 1  |
| 1. Bevezetés.....                                                                               | 3  |
| 2. Elméleti összefoglaló és irodalmi áttekintés .....                                           | 4  |
| 2.1. A C-H aktiválás alapjai, történeti áttekintés.....                                         | 4  |
| 2.2. A C-H aktiválás definíciója.....                                                           | 5  |
| 2.3. Funkcionalizálás C-H aktiváláson keresztül .....                                           | 6  |
| 2.3.1. Izotópcsere C-H aktiváláson keresztül .....                                              | 6  |
| 2.3.2. C-H kötés alkenilezése .....                                                             | 7  |
| 2.3.4. C-H kötés arilezése.....                                                                 | 9  |
| 2.4. Kétfogú ligandum által irányított C-H aktiválási reakciók .....                            | 15 |
| 2.4.1. Az irányított C-H aktiválás alapjai .....                                                | 15 |
| 2.4.2. 8-aminokinolin, mint irányító csoport.....                                               | 17 |
| 2.4.3. Piridin-2-karbonsav, mint irányító csoport .....                                         | 20 |
| 2.5. Sztereoszelektív C-H aktiválás.....                                                        | 23 |
| 3. Saját eredmények .....                                                                       | 26 |
| 3.1. Célkitűzések .....                                                                         | 26 |
| 3.2. Ezüstmentes reakciókörülmények kifejlesztése és optimálása .....                           | 27 |
| 3.2.1. Az oldószer hatása a reakcióra .....                                                     | 27 |
| 3.2.2. A katalizátor mennyiségének hatása a reakcióra.....                                      | 29 |
| 3.2.3. A bázis hatása a reakcióra .....                                                         | 30 |
| 3.2.4. Aril-halogenid mennyiségének hatása .....                                                | 32 |
| 3.2.6. Az optimálási kísérletek összegzése.....                                                 | 33 |
| 3.3. Új irányító csoportok alkalmazhatóságának vizsgálata C-H aktiválási reakciókban....        | 34 |
| 3.3.1. Szubsztrátok előállítása .....                                                           | 35 |
| 3.3.2. Irányító csoportok tesztelése a modell- és az optimált reakció körülményei mellett ..... | 36 |
| 3.4 Optimált körülmények alkalmazhatóságának vizsgálata .....                                   | 38 |
| 3.4.1. <i>N</i> -acil-aminokinolinek szintézise .....                                           | 39 |
| 3.4.2. A szubsztrát szterikus hatásának vizsgálata .....                                        | 40 |
| 3.4.3. A szubsztrát elektronikus hatásának vizsgálata .....                                     | 42 |
| 3.4.4. Az arilezőszer hatásának vizsgálata .....                                                | 43 |
| 4. Összefoglalás.....                                                                           | 45 |
| 5. Kísérleti rész.....                                                                          | 46 |
| 5.1. Optimálási reakciók.....                                                                   | 47 |
| 5.2. Szubsztrátok előállítása .....                                                             | 50 |

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.3. Irányító csoportok tesztelése a modell- és az optimált reakció körülményei mellett.... | 57 |
| 5.4. Optimált körülmények alkalmazhatóságának vizsgálata .....                              | 58 |
| 5.4.1. A szubsztrát sztérikus hatásának vizsgálata .....                                    | 58 |
| 5.4.2. A szubsztrát elektronikus hatásának vizsgálata .....                                 | 59 |
| 6. Köszönetnyilvánítás .....                                                                | 64 |
| 7. A dolgozatban előforduló rövidítések feloldása.....                                      | 65 |
| 8. Irodalomjegyzék.....                                                                     | 66 |

# 1. Bevezetés

A szerves szintézisek során számos kihívással találja magát szemben a kísérleti kémikus. Ezen megoldandó feladatok közül jelentős figyelmet kell szentelni a szén-szén kötések kialakításának, ugyanis ez kulcsfontosságú eleme lehet gyógyszermolekulák, természetes vegyületek, katalizátor-ligandumok, és tulajdonképpen bármilyen elképzelhető szerves molekula előállításának. [1]

A szén-szén kötések kialakítására számos lehetőség kínálkozik. Ebben a dolgozatban a szén-hidrogén kötés (továbbiakban C-H) aktiválásán keresztül lezajló reakciók kerülnek bővebb tárgyalásra. Az elmúlt években nagy energiát fordítottak a katalitikus C-H aktiválási reakciók kutatására, hiszen a módszer alkalmazásával szükségtelenné válik az inert C-H kötések tartalmazó kiindulási anyagok reaktivitásának növelése és funkcionális intermedierek kialakítása. Ezen szintetikus lépések átugrásával sok időt és költséget takaríthatnak meg, amely az iparban elengedhetetlenül fontos. A szén-hidrogén kötések nagy stabilitása és a szerves molekulákban való előfordulásuk gyakorisága megnehezíti a megfelelő katalizátorok és ligandumok kiválasztását a kívánt szelektivitás és hatékonyság elérésének érdekében. Az utóbbi évtizedben számos átmenetifém-katalizált C-H aktiválási reakciót tanulmányoztak, többek között palládium-, nikkel-, ruténium-, kobalt-, illetve rézkatalizált, szelektív funkcionálizálást biztosító rendszereket kidolgozva.[2] Ezek a kutatások elsősorban  $sp^2$  hibridizációjú szénatomok C-H kötéseinek aktiválását célozzák meg, és a szintetikus átalakítást legtöbbször elektronban gazdag aromás- és heteroaromás rendszereken, valamint a reaktív benzil-helyzetű  $sp^3$  hibridizációjú szénatomokon hajtják végre.

Hosszú ideig az  $sp^3$ -as hibridizációjú szénatomok nem reaktív C-H kötéseinek aktivációja jelentette az egyik legnagyobb kihívást. Olafs Daugulis és munkatársai 2005-ben kidolgoztak egy eljárást, melynek segítségével rámutattak, hogy kétfogú ligandumok alkalmazásával nem csupán a reakciók hatékonysága, de szelektivitásuk is ugrásszerűen növelhető. Az általuk irányító csoportként javasolt 8-aminokinolin- és pikolinamid-származékok használata palládium katalizátorok mellett kimagasló eredményeket hozott, amely további vizsgálatokra inspirált számos kutatócsoportot. [3- 5]

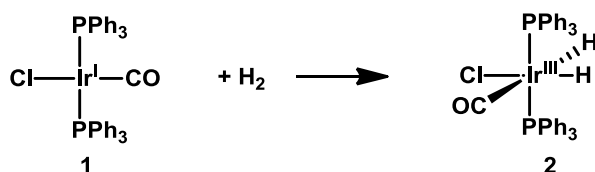
Az újonnan felfedezett átalakítások kapcsán számos kérdés merült fel, melyekre az irodalomban még nem volt fellelhető válasz. Kutatásunk során ezeknek a kérdéseknek a megválaszolását tűztük ki célul.

## 2. Elméleti összefoglaló és irodalmi áttekintés

### 2.1. A C-H aktiválás alapjai, történeti áttekintés

A szén-hidrogén kötés általános jelenlétét a szerves molekulákban mi sem bizonyítja jobban, mint hogy vonalábráinkon bármilyen egyéb kötés hiánya jelzi meglétüket. Valójában még csak funkciós csoportként sem tartjuk őket számon, pedig ha képesek volnának kifejleszteni jól alkalmazható módszereket szelektív funkcionizálásukra, akkor forradalmasíthatnánk a szerves kémia eddig felfedezett világát. A C-H aktiváláson keresztül történő átalakításokat a szubsztrátok széles körében lehetne alkalmazni: gondolhatunk akár a metán metanollá történő konvertálásától a bonyolult gyógyszermolekulák szénvázának felépítéséig szinte bármire.

A C-H kötés aktiválása néhány kivételtől eltekintve átmenetifém-katalízisen alapuló reakciókban vihető véghez, így nem véletlen, hogy megvalósításuk az 1960-as évekig, a fémorganikus kémia „reneszánszáig” váratott magára. Figyelembe véve, hogy a C-H kötés sok esetben a H-H kötéshez hasonlóan rendkívül inert, a molekuláris hidrogén aktiválására tett kísérleteket is a távoli előzmények közé sorolhatjuk. Az 1950-es évek derekán megfigyelték, hogy elektrofilitásuk révén az elektronban szegény  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  és az  $\text{Ag}^+$  ionok a H-H kötést heterolitikusan hasítani tudják. [6, 7] Egy évtizeddel később, 1962-ben Vaska megmutatta, hogy a molekuláris hidrogén oxidatív addícióra képes az alacsony oxidációs állapotú  $\text{Ir}(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})\text{Cl}$  komplexszel, a **2** terméket adva. (1. ábra) [8]



1. ábra Hidrogén oxidatív addíciója átmenetifém-komplexe, Vaska szerint.

Ezek a reakciók egyúttal az átmenetifém-komplexekek által katalizált C-H aktiválási reakciók két legfontosabb vonulatát is kijelölik: előbbi az elektrofil aktivációt, míg utóbbi az oxidatív addíción keresztül lejátszódó, nukleofil típusú aktiválást képviseli.

Az első, mai definíció szerint is C-H aktiválásnak minősülő reakciót Chatt publikálta 1965-ben, ahol naftalin  $\beta$ -helyzetű szén-hidrogén kötését vitte oxidatív addíciós reakcióba egy ruténium(0)-komplexszel. [9] Az elektrofil aktiváció első igazi képviselőjét Shilov mutatta be 1965-ben, miután kálium-tetrakloro-platinát jelenlétében izotópcserét figyelt meg metán és

nehézzvíz között. [10] A fenti esetekben az elektrofil és nukleofil aktiválás jól megkülönböztethető, azonban a legtöbb rendszernél ez nem mondható el, így ezt a felosztást inkább csak a rendszerezés céljából érdemes fenntartani.

Az első mérföldkövek elhagyása után a C-H aktiválásra irányuló kutatások jelentősen megszorodtak, így egy szerteágazó és sokszínű részét hozva létre a fémorganikus kémiának.

## **2.2. A C-H aktiválás definíciója**

A C-H aktiválás definíciója meglehetősen tág korlátok között mozoghat. Alapvető feltétel, hogy a reakció során a szén-hidrogén kötés hasítását követően egy új, ettől különböző kötés alakuljon ki. Ezzel azonban még nem zártuk ki a körből azokat a magas hőmérsékleten zajló gyökös folyamatokat (például brómozást), amelyek azonos következményekkel járnak. Szükséges feltétel tehát, hogy a folyamatban legalább egy, katalitikus szereppel bíró átmenetifém-komplex is részt vegyen. Shilov és Shul'pin, a C-H aktiválás „úttörői” ezen az osztályon belül is három kategóriát különítettek el:

### **1) „Valódi” aktiváció**

Az aktiválási folyamat során egy fém-szén  $\sigma$ -kötéssel rendelkező fémorganikus származék képződik, amely lehet a végtermék, vagy tovább alakulhat a kívánt terméké a fém-szén kötés hasadásával. Ilyen típusú aktivációt eredményeznek az eddig tárgyalt elektrofil-, illetve nukleofil támadáson alapuló mechanizmusok.

### **2) Gyökös aktiváció a szénhidrogéneken keresztül**

Az aktiválási folyamat során fém-szén  $\sigma$ -kötés nem jön létre. A fémkomplex közvetlenül a szénhidrogéntől elektront- vagy hidrogénatomot absztrahálva gyököt hoz létre belőle, amely a rendszerben jelenlévő (általában molekuláris) speciesszel kölcsönhatva eredményezi a terméket.

### **3) Gyökös aktiváció a reaktánsokon keresztül**

Az aktiválási folyamat során fém-szén  $\sigma$ -kötés nem keletkezik. A fémkomplex egy, a szénhidrogéntől különböző reagens molekuláját aktiválja, ezzel létrehozva egy reaktív speciest (leggyakrabban gyököt), amely képes a C-H kötés megtámadására, így kialakítva a termék szerkezetét.

A továbbiakban C-H aktiválásként a Shilov és munkatársa által megfogalmazott első kategóriába tartozó reakciókat tartjuk számon, és jelen értekezésben csak ezen átalakítások jellemzését ismertetem. [11]

## **2.3. Funkcionalizálás C-H aktiváláson keresztül**

A C-H aktiválási reakciók sokszínűsége miatt célszerű tárgyalásukat az általuk bevitt funkciós csoportok minősége szerint felosztani. Ebben a felbontásban is csak az alap kutatás és az ipar számára fontosabb reakciókkal tudunk részletesebben foglalkozni, melyek a teljesség igénye nélkül a következők:

- 1) Deuterálás
- 2) Alkenilezés
- 3) Arilezés
- 4) Alkilezés
- 5) A nem reaktív C-H kötések oxidálása (dehidrogénezés, karbonilezés)
- 6) Egyebek: alkinilezés, izonitril-inzerció, borálás, acetoxilezés, intramolekuláris reakciók, stb.

A fenti kategóriákon kívül külön figyelmet érdemelnek az enantioszelektív átalakítást biztosító katalitikus rendszerek, hiszen ezek előnye és fontossága a gyógyszeriparban megkérdőjelezhetetlen.

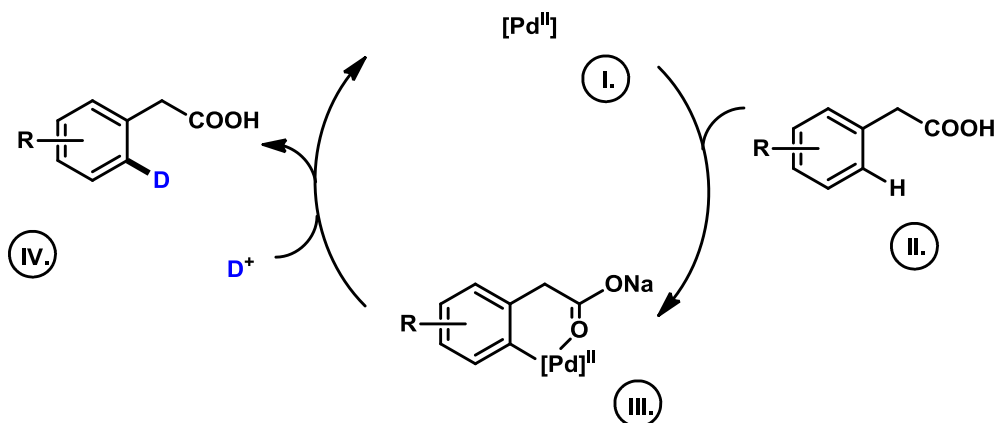
### **2.3.1. Izotópcseré C-H aktiváláson keresztül**

A Shilov által 1965-ben felfedezett izotópcseré reakció elsősorban mechanisztikus szempontból volt érdekes, és pusztán a C-H aktiválás egy bizonyítékaként szolgált. Napjainkban az ehhez hasonló reakciókat szelektív izotópjelölésre használják, az így előállított termékeket pedig kinetikai vizsgálatoknál és tömegspektrometriával azonosítható származékok szintézisének alkalmazzák. (Például deutériummal jelölt gyógyszermolekulák eloszlásának meghatározására biológiai rendszerekben. [12])

Az izotópcseré reakciók deutériumforrása lehet molekuláris deutérium és deuterált szerves vagy szervetlen oldószer is, míg katalizátorként átmenetifémeket (Ru, Th, Mo, Mn, Zr, Pd és Ir) használhatunk változatos oxidációs állapot- és ligandumok mellett. [11, 13] A deuterálási reakciók ötvözik a hagyományos izotópjelölési módszerek és a C-H aktiválás minden előnyét, ugyanakkor hátrányát is. Mivel a kiindulási anyagok és a jelölt termékek minden olyan tulajdonságukban egyeznek, amit preparatív méretben az elválasztásuknál ki lehetne használni, a reakcióknak teljes konverzióval kell lejártszódnia a maximális izotóptartalom eléréséhez. A szelektivitás ilyen követelmények mellett még komolyabb terhet

ró a vegyészekre, ugyanis az izomerek szétválasztása szintén nem megoldott preparatív méretben. A módszer előnye a hagyományos elektrofil deuterálási módszerekkel szemben, hogy koordinációra képes irányító csoportok segítségével elérhető az aromás vázon megszokott elektrofil irányítástól eltérő regioszelektivitás. Az enyhébb reakciókörülmények és/vagy a lítium- illetve magnéziumorganikus reagensek használatának elkerülése miatt C-H aktiválás esetében a funkciócsoport-tolerancia is sokkal kedvezőbb lehet.

A fent felsorolt tényezőkre kiváló példa a Sandy és munkatársai által 2014-ben publikált eljárás. [14] Cikkükben szelektíven *orto*-deuterált benzoecsav- illetve fenilecetsav-származékok szintéziséről számolnak be magas termelések és nagy deutérium-beépülési arányok mellett. Rendszerükben tetradeutero-ecetsavat használnak izotópforrásként, és palládium(II)-acetát szolgál a C-H aktiválás katalizátoraként, sztöchiometrikus mennyiségű nátrium-karbonát jelenlétében. A feltételezett katalitikus ciklus első lépésében a **II.** vegyület karboxil-csoportjához koordinált palládium(II) speciesz az aromás gyűrű *orto*-pozíciójába elektrofilként addicionálódik. A  $\sigma$ -komplex deprotonálását egy, a palládiumhoz koordináló acetát ligandum segíti elő, így kialakítva a **III.** palladaciklust. Az oldatban nagy mennyiségben jelenlevő  $D^+$  ion elektrofilként támad az aromás gyűrű palládiumra nézve *ipso*-helyzetébe, elbontva a palladaciklust és kialakítva a **IV.** *orto*-deuterált terméket. (2. ábra)

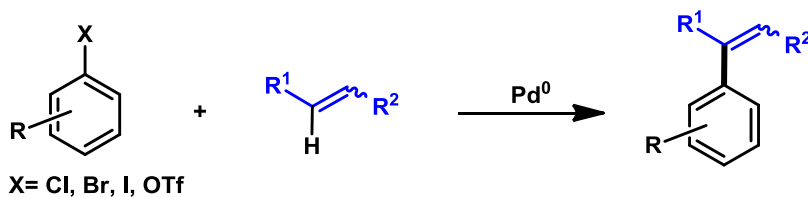


2. ábra *Orto*-szelektív deuterálás feltételezett katalitikus ciklusa

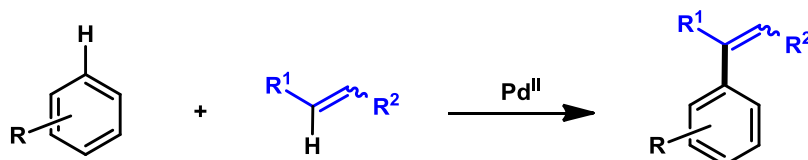
### 2.3.2. C-H kötés alkenilezése

A C-H kötések alkenilezésére tekinthetünk úgy, mint a Heck-kapcsolás egy alternatívájára, ahol az olefin funkcionálisálásánál aromás szénhidrogént használunk a megfelelő aril-halogenid vagy aril-triflát kiváltására. Míg a Heck-reakció az oxidatív közegekre érzékeny Pd(0)-, addig a C-H aktiváláson alapuló átalakítás a könnyebben kezelhető Pd(II)- formában bevitt katalizátort igényli. (3. ábra)

### Heck-reakció



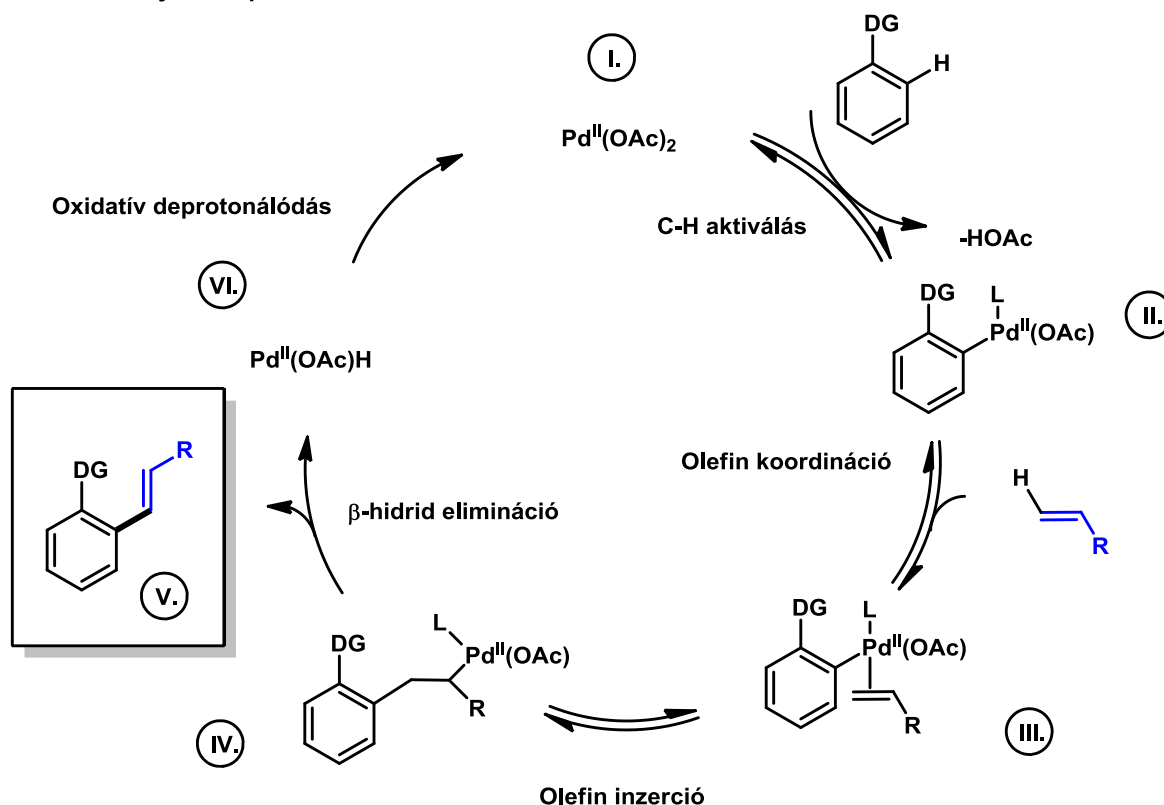
### C-H aktiválás



3. ábra C-H aktiválás és Heck-reakció analógiája

A reakció nem tévesztendő össze a Murai által 1993-ban publikált ruténiumkatalizált rendszerrel, amely alkének beékelődését teszi lehetővé aromás ketonok *orto*-helyzetű C-H kötésébe. [15] A katalitikus ciklusból az alkenilezés esetében a **IV.** vegyület  $\beta$ -hidrid eliminációjával lép ki a telítetlen **V.** termék. (4. ábra )

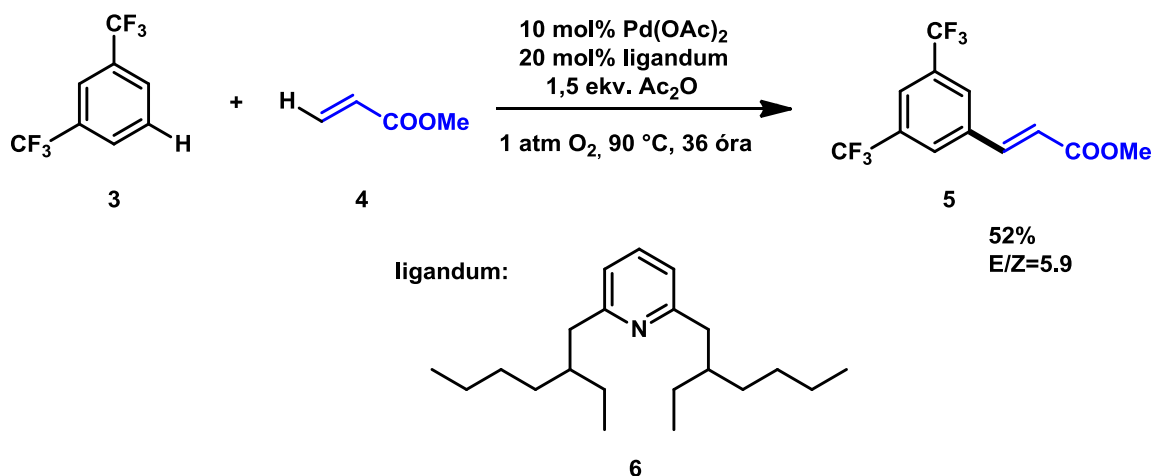
DG: irányító csoport



4. ábra C-H kötés alkenilezésének feltételezett mechanizmusa

A termék szerkezetét a DG-ként jelölt koordináló, irányító csoport elektronikus tulajdonsága határozza meg: elektronküldő szubsztituensek esetében döntően *orto*-, míg

elektronszívó csoportok mellett *meta*-helyzetben kapcsolt termék keletkezése várható. (5. ábra) [16, 17]



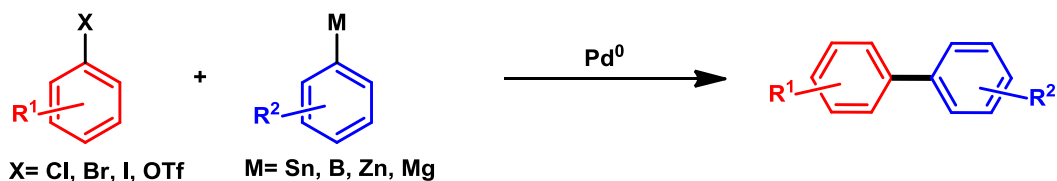
5. ábra C-H kötés alkenilezése - példa

A reakció kényelmesebb és olcsóbb alternatívát kínál az aril-halogenidek alkalmazása miatt költségesebb, és a palládium(0)-katalízis miatt érzékenyebb, inert körülményeket igénylő Heck-kapcsolás helyett.

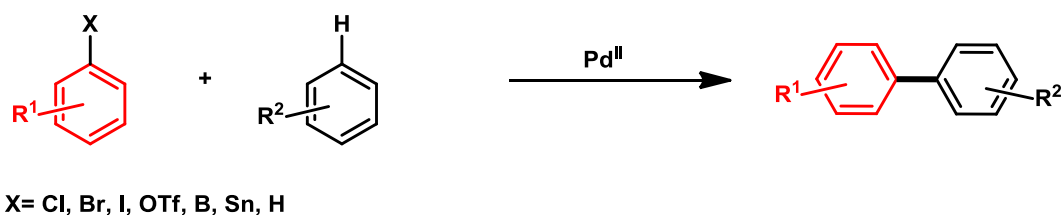
#### 2.3.4. C-H kötés arilezése

A C-H kötés arilezésére irányuló reakciók a hagyományos keresztkapcsolásokkal (Suzuki, Stille, Negishi, Kumanda) mutatnak analógiát. Palládium(0)-katalízis helyett palládium(II)-speciesszeket használunk a C-H aktiválásra. A hagyományos kapcsolásoknál transzmetalálással létrehozott ón-, cink-, bór- és magnézium-arileket a megfelelő C-H kötést tartalmazó szerves vegyülettel helyettesíthetjük, amennyiben aril-halogenidet vagy aril-triflátot használunk kapcsoló partnerként. Ha továbbra is bór- és ón-arileket alkalmazunk, akkor a kapcsoló partnerként használt aril-halogenidet, illetve aril-triflátot cserélhetjük a megfelelő halogénmentes aromás vegyületre. Optimális esetben mindkét kapcsoló partnert kiválthatjuk aktiválatlan aromásokkal, így kétszeres C-H aktiváláson keresztül végezhetjük a kapcsolást. Ezzel a lehetőséggel kiemelkedő fontossága miatt külön foglalkozunk. (6. ábra)

### Hagyományos keresztkapcsolási reakciók



### C-H aktiválás

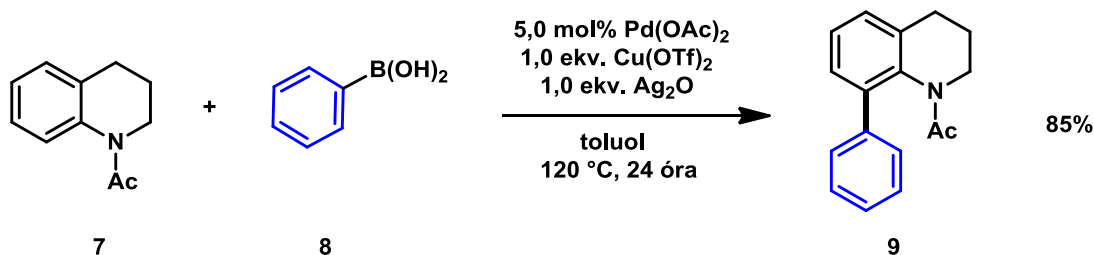


6. ábra C-H aktiválás és a klasszikus keresztkapcsolások viszonya

A C-H kötés irányított arilezéséhez az irodalomban túlnyomó részben palládium(II) katalizátorokat használnak, így a palládium oxidációs állapotainak változásától függően alapvetően kétféle mechanizmust különböztetünk meg.

### 1) $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ útvonal

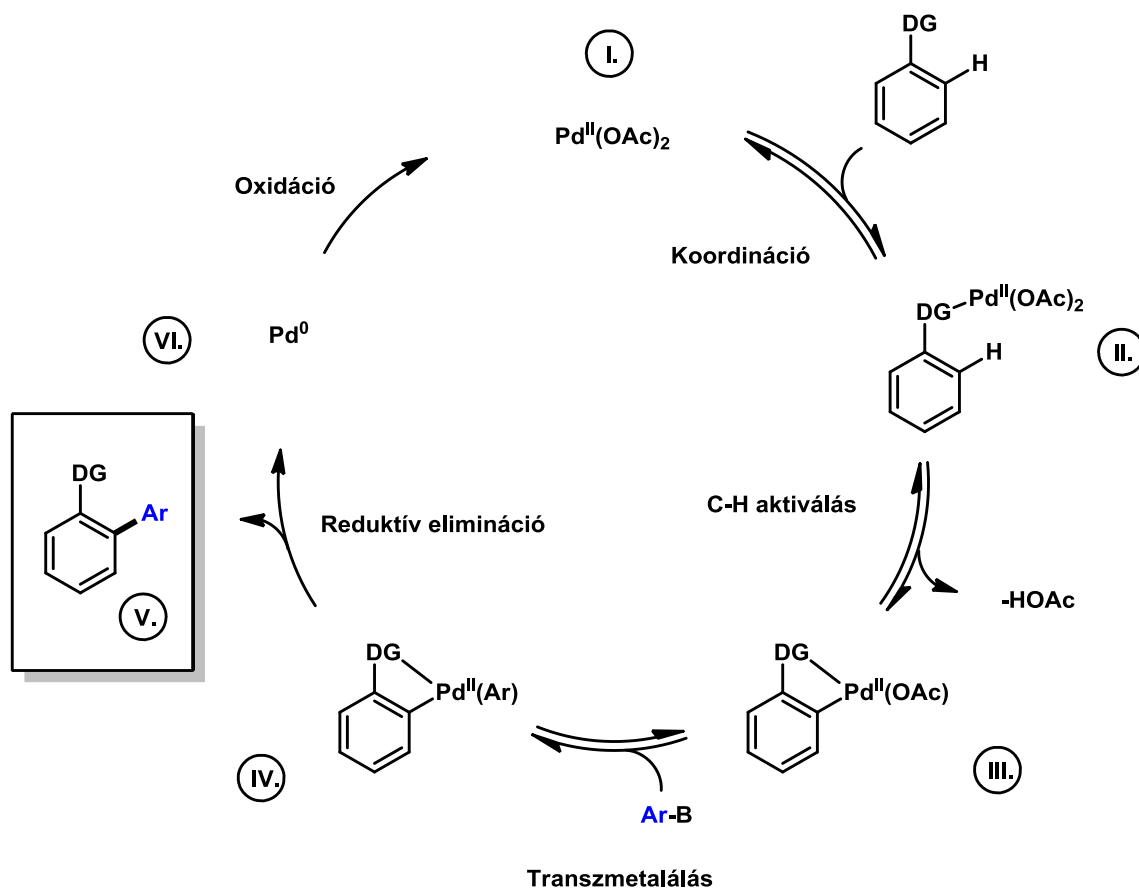
A Shi, Wang és munkatársaik által 2007-ben publikált, aril-boronsavakat és aril-trifluoroborát-sókat kapcsoló partnerként alkalmazó reakciók tartoznak ebbe a csoportba. Egy példát a  $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$  mechanizmussal lejátszódó reakciókra a 7. ábra mutat be.



7. ábra  $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$  ciklusú irányított C-H arilezés - példa

Az alapvető különbséget a  $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$  ciklussal szemben az jelenti, hogy amíg az aril-halogenidek és aril-triflátok oxidatív addícióval lépnek be a folyamatba, addig a bór-aril vegyületek transzmetalációval viszik be a megfelelő aril-funkciót a palládium centrumra, így a fém oxidációs állapota nem változik meg. (Ide sorolhatóak azok a reakciók is, ahol mindkét kapcsoló partner esetében C-H aktiválásra van szükség, de azt az esetet külön tárgyaljuk.)

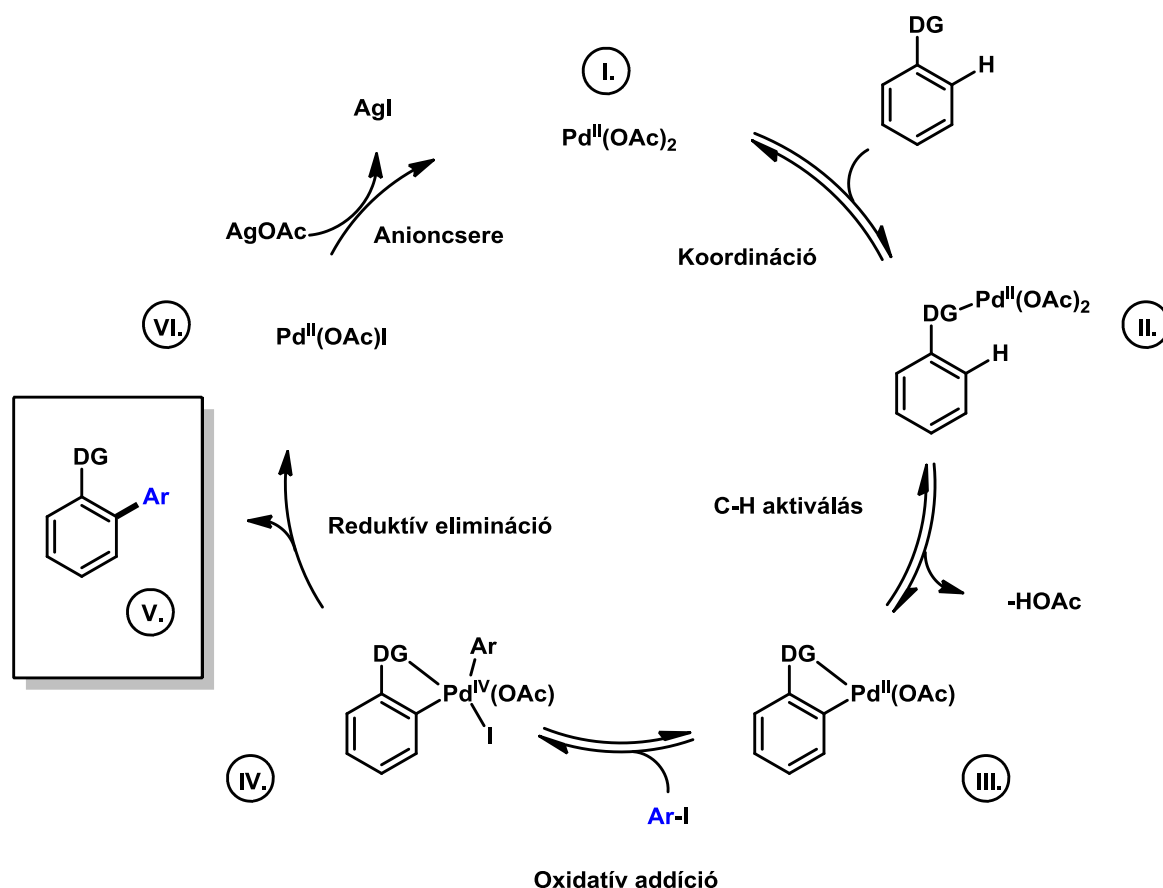
A katalitikus ciklusba a  $\text{Pd}^0$  formában bevitt katalizátor oxidáció után,  $\text{Pd}^{\text{II}}$  formában kerül be. A katalitikus ciklus első lépésében a már palládium(II)-acetát formájában jelen levő katalizátorhoz koordinálódik az irányító csoport. (8. ábra) A következő lépésben történik meg a C-H aktiválás, kialakítva a **III.** palladaciklust, melynek gyűrű-tagszáma az irányító csoport minőségétől függ. Acetanilidek és fenilecetsav-származékok esetében hattagú, míg benzoecsv származékoknál öttagú palladaciklus alakul ki. A katalitikus ciklus harmadik lépése a transzmetaláció, amely során a kapcsolandó boronsav származék lép be a folyamatba. Az így kialakított, aril funkciót már tartalmazó **IV.** palladaciklusból redukatív eliminációval alakul ki az **V.** termék,  $\text{Pd}^0$  formában hátrahagyva a katalizátort. A  $\text{Pd}^0$  ismételt oxidációját valamilyen hozzáadott oxidálószer végzi el, amelyek leggyakrabban molekuláris oxigén, benzokinon vagy réz- és ezüst-sók lehetnek. [18, 19]



8. ábra  $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$  ciklusú irányított C-H arilezés mechanizmusa

## 2) $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ útvonal

Amennyiben valamilyen aril-halogenidet vagy aril-triflátot használunk az aril csoport bevitelére, az oxidatív addíció következtében a  $\text{Pd}^{\text{IV}}$  centrummal rendelkező **IV.** intermediert kapjuk, amelyből redukatív eliminációval jön létre az **V.** arilezett termék. (9. ábra)

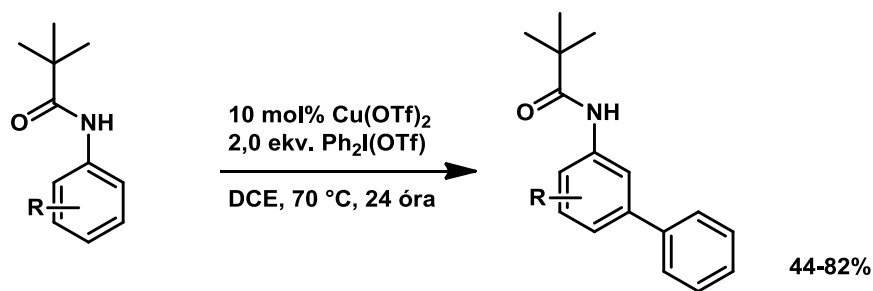


9. ábra  $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$  ciklusú irányított C-H arilezés mechanizmusa

A katalizátor regenerációja anioncserével történik. Daugulis és Shabashov 2005-től kezdve intenzíven kutatják ezt a területet és jelentős erőfeszítéseket tettek a jodid-acetát cserére használt (később nagy jelentőséggel bíró) ezüst-acetát kiváltására is.

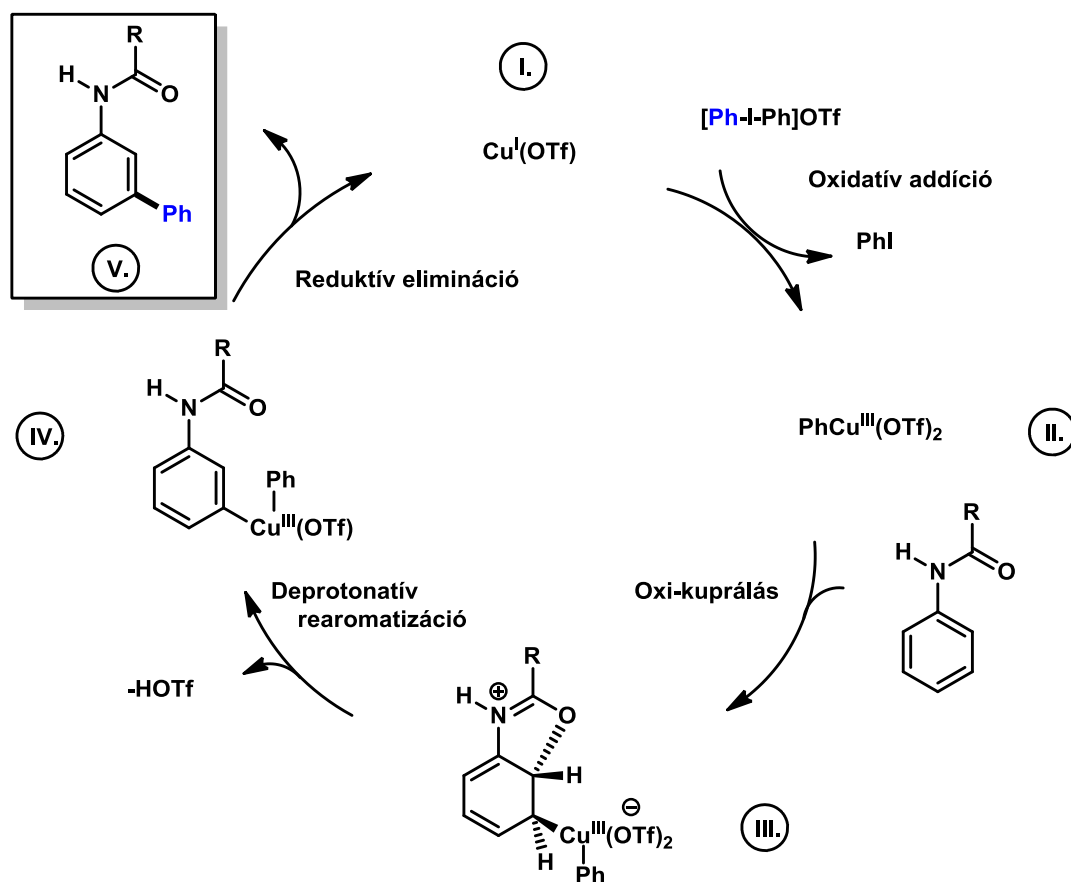
Daugulis, Shabashov és munkatársaik rendkívül alapos munkával feltérképezték az alkalmazható reakciókörülmények és irányító csoportok széles skáláját. Az acetamid és pivalamid irányító csoportokon kívül kiemelkedő sikerrel alkalmazták a 8-aminokinolin és piridin-2-karbonsav amid-származékait, melyek kétfogú *N*-donor ligandumként funkcionáltak. Eltérő szelektivitással, szintén nagy hatékonysággal alkalmazták irányító csoportként a 2-metiltioanilin savamidjait mint kétfogú ligandumot. Eredményeiről a következő fejezetekben részletesen beszámolunk. [3, 4, 20, 21]

Az eddig tárgyalt C-H arilezési reakciók aromás rendszereken kivétel nélkül *orto*-irányítást mutattak, ami az irányító csoportok koordinatív tulajdonságaival volt magyarázható. Matthew Gaunt és munkatársai azonban 2009-ben bemutattak egy amid típusú irányító csoportot alkalmazó, *meta*-szelektív arilezési reakciót. (10. ábra)[22]



10. ábra *Meta*-szelektív C-H arilezés általános reakciósémája

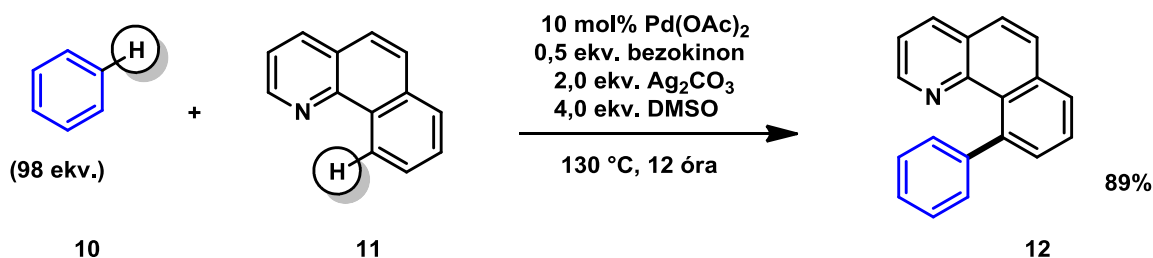
Arilezőszerként hipervalens jódvegyületeket alkalmaztak, katalizátorként réz(II)-triflátot használtak, amely a katalitikus ciklusba Cu(I) formájában kerül be. A katalitikus ciklus első lépésében a diariljodónium-triflát szolgál a Cu(I) centrumra oxidatíván addicionálódó aril-triflát forrásaként. A rendhagyó *meta*-irányítást az aromás gyűrű oxi-kuprálódása biztosítja, amely során az erősen elektrofil Cu(III) centrum és az amid csoport oxigénje addicionálódik 3,2-helyzetbe, ezzel megbontva az aromás szerkezetet. A **IV.** intermedier a **III.** aromatizálódását eredményező deprotonálással alakul ki, majd **III.** redukzív eliminációjával kapjuk meg az **V.** terméket. (11. ábra)



11. ábra *Meta*-szelektív C-H arilezés mechanizmusa

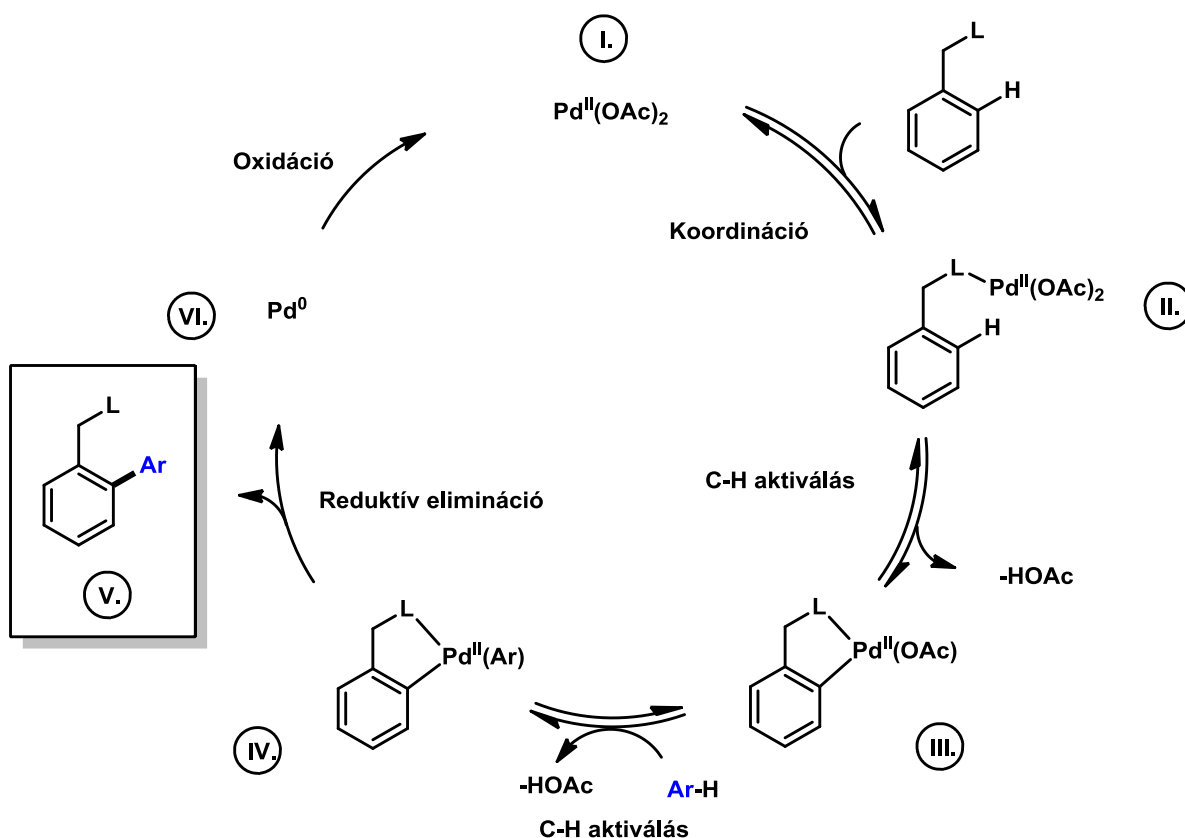
Az új reakció segítségével könnyen hozzáférhetővé váltak azok a *meta*-funkcionalizált vegyületek, amelyeket korábban csak az aromás gyűrű irányító csoportokkal való gondos (és sokszor bonyolult, körülményes) ellátását követően lehetett előállítani.

Külön tárgyalást érdemelnek a kétszeres C-H aktiváláson keresztül végbemenő katalitikus, oxidatív kapcsolási reakciók is, melyre az alábbi ábrán látható egy példa.



12. ábra C-H szubsztrátok keresztkapcsolása – példa [24]

A C-H szubsztrátok oxidatív kapcsolása  $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$  mechanizmussal zajlik, ahol a korábban már látott transzmetalációs lépést egy második C-H aktiválás váltja ki.



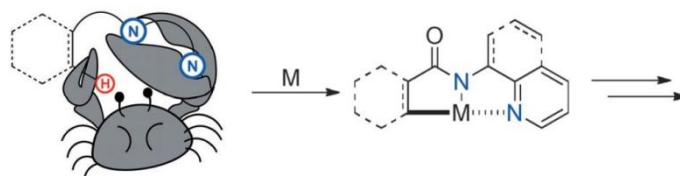
13. ábra C-H szubsztrátok kapcsolásának mechanizmusa

A reakciók általában magas hőmérsékletet, oxidálószerként réz- és ezüst-sókat vagy molekuláris oxigént valamint az egyik szubsztrát nagy feleslegét (30-100 ekvivalens) igénylik. Hull és Sanford 2007-ben megjelent cikkeiben számos ilyen példát találunk, a 12. ábrán bemutatott reakció is innen származik. [23, 24]

## 2.4. Kétfogú ligandum által irányított C-H aktiválási reakciók

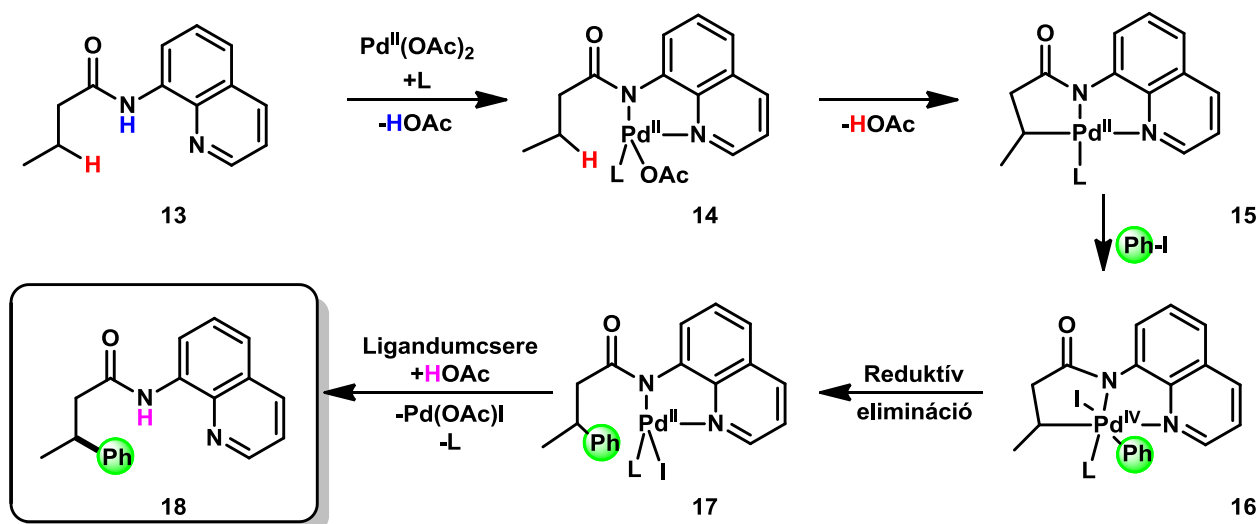
### 2.4.1. Az irányított C-H aktiválás alapjai

A C-H aktiválási reakciókban fontos kérdés a regioszelektivitás, hiszen egy szerves molekula számos különböző kémiai környezetű C-H kötést tartalmazhat. Az irányító csoportok alkalmazásával a regiokontrollt érintő probléma könnyen kezelhetővé válik, mivel a katalizátort a kiszemelt kötés közvetlen közelébe lehet juttatni. A szén-hidrogén kötések átalakításánál számtalan funkciós csoportot megvizsgáltak, mint irányító csoportot. 2005-ben Daugulis mutatta be a nem aktivált C(sp<sup>3</sup>)-H kötések arilezésénél alkalmazott 8-aminokinolin és pikolinamid kétfogú ligandumok kimagasló irányító hatását, palládium-acetát katalizátor használata mellett. A fenti sikereken felbuzdulva számos kutatás indult újabb, kétfogú ligandumok irányító csoportként való alkalmazhatóságára. [3]



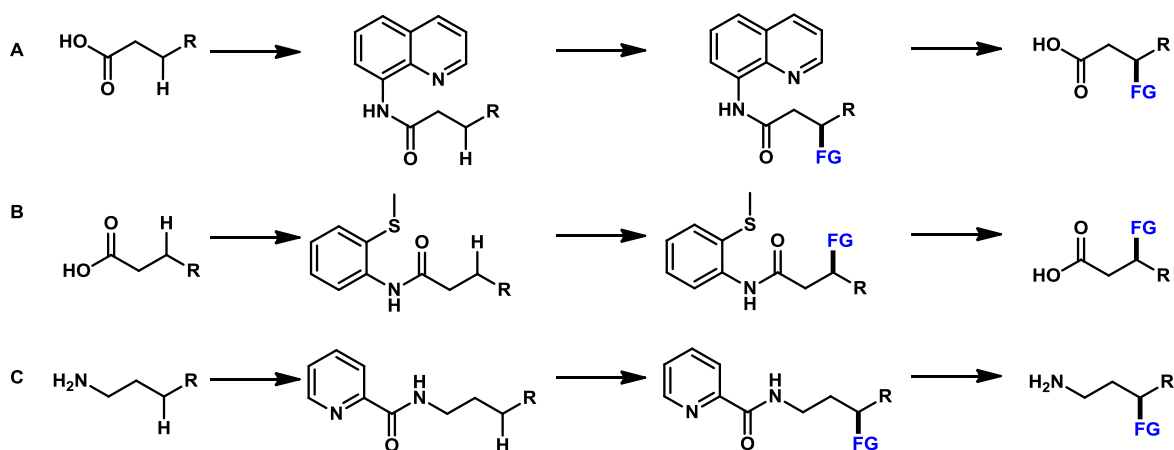
14. ábra Kétfogú ligandum által irányított C-H aktiválás (forrás: [2] )

A kétfogú ligandumok a fémcentrumhoz sztöchiometrikus mennyiségben - stabil kelátkomplexet alkotva - koordinálódnak, majd a fém a szén-hidrogén kötés aktiválását egy újabb metalociklus kiépülése mellett végzi el. A kelát jellegű koordinációval létrejött, metalált komplex fémcentruma új tulajdonságokat kap, így a hagyományos rendszerekben sokszor nehézkes átalakítások könnyebben kivitelezhetővé válnak. A leggyakrabban használt fém, a palládium esetében van Koten és munkatársai szerint a reakció a 15 ábra szerint megy végbe. A ciklopalladálást iniciáló lépés része, hogy az egyik heteroatom koordinálódik a fémhez, melyet egy ligandum disszociációja követ a síknégyzetes, 16-elektronos komplexről. Az így kialakult 16-elektronos, reaktív **14** komplex végzi a szén-hidrogén kötés aktiválását **15** öttagú palladaciklust tartalmazó intermedier kialakításával. Ebben az esetben a ligandumok erős kelátos koordinációja segít **16Pd<sup>IV</sup>** speciesz stabilizálásában, továbbá visszaszorítja a  $\beta$ -hidrid-eliminációt is a fém koordinációs szférájának telítésével. A mechanizmus tehát általában Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> ciklussal írható le ezekre a reakciókra. [2, 25]



15. ábra Kétfogú ligandum által irányított C-H aktiválás

2005-ben Shabashov és Daugulis 2-etilpiridin primer  $sp^3$ -as szénatomjának szelektív funkcionálizálását végezték el sikerrel, azonban a reakció csak a szubsztrátok szűk körében volt alkalmazható (16. ábra). Ekkor felmerült bennük az igény, hogy a piridin részletet egy eltávolítható irányító csoport részeként vigyék be a szubsztrát molekulájába. Ennek eredményeképpen jutottak el a pikolinamid és 8-aminokinolin, továbbá a 2-metiltio-anilin alkalmazásához és fedezték fel előnyös tulajdonságaikat az egyfogú ligandumokkal szemben. Az irányító csoport bevitelét és a funkcionálizálást követő hidrolízissel lehetőség nyílt alifás és aromás aminok  $\gamma$ - és karbonsavak  $\beta$ -funkcionálizálására magas szelektivitás mellett. A funkciós csoportot „FG” jelöli.

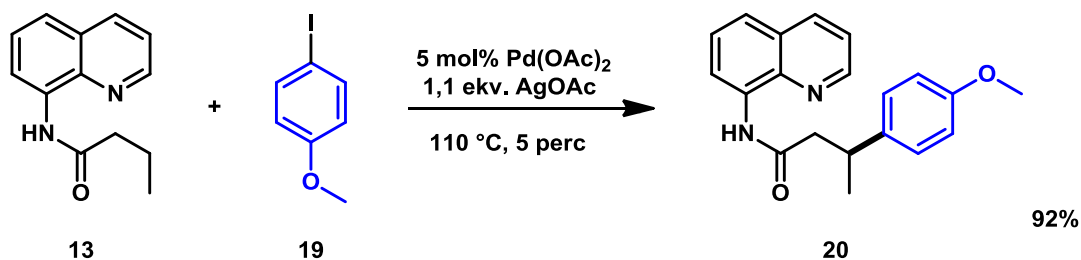


16. ábra Daugulis és Shabashov C-H funkcionálizálási stratégiája

A továbbiakban a fontosabb pikolinamid- és 8-aminokinolin irányított, palládium-katalizált C-H aktiválási reakciókat tárgyaljuk a két irányító csoport szerint felosztva.

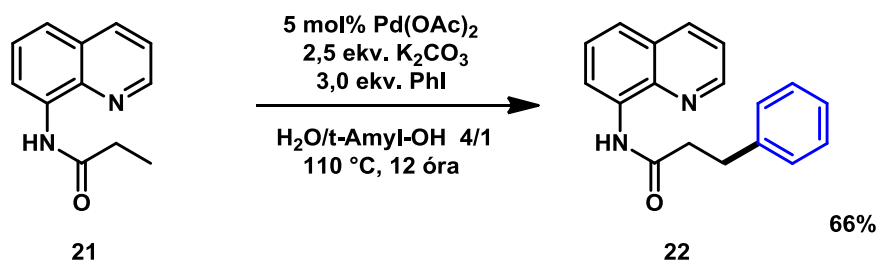
### 2.4.2. 8-aminokinolin, mint irányító csoport

Daugulis és munkatársai elsőként arilezési reakciókban kezdték használni a 8-aminokinolint. Az általuk vizsgált reakciókból kiderült, hogy a rendszer kifejezetten alkalmas az  $sp^2$ -es hibridizációjú szénatomokon felül az  $sp^3$ -as szénatomok C-H kötéseinek funkcionálisására is. A reakciók szelektivitását illetően elmondható, hogy a primer szénatomok reaktívabbak a szekunder és tercier szénatomokhoz képest, valamint az, hogy a szubsztrát arilezése  $\beta$ -helyzetben történik. A nagy feleslegben használt kapcsolópartner (4-6 ekvivalens aril-jodid) tölti be az oldószer szerepét is. Az anioncserét ezüst-acetáttal valósítják meg, katalizátorként pedig palládium-acetátot használnak. A reakciók magas hőmérsékleten játszódnak le ( $70$ - $130$  °C), a reakció ideje változatos, 5 perc és 16 óra között lehet a szubsztrát és reagens függvényében. A tapasztalatok azt mutatják, hogy az elektronban gazdagabb arilezőszerek (például 4-jódanizol) használata magasabb termelést eredményez. (17. ábra) [3]



17. ábra 8-butiraminokinolin  $\beta$ -helyzetű C-H arilezése

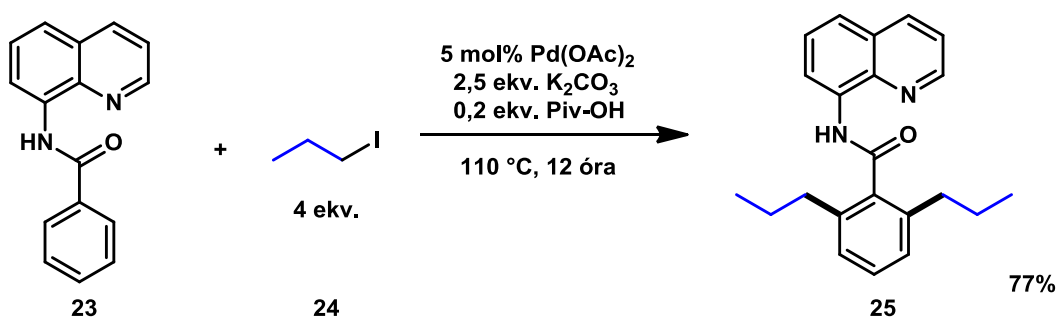
A kezdeti sikerek után 2010-ben publikálták a reakciók optimált körülményeit, és mechanisztikus vizsgálatokkal támasztották alá korábbi feltételezéseiket. [4] Kísérleteik az újabb irányító csoportok felkutatásán kívül elsősorban az ezüst-acetát kiváltását és oldószeres közegben, enyhébb körülmények mellett kivitelezhető reakció kifejlesztését célozták meg. Az optimálás eredménye egy tercier-amilalkohol/víz kétfázisú rendszerben, szervetlen bázis jelenlétében ( $\text{Cs}_3\text{PO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$ ) végzett reakció, ahol az aril-jodid mennyiségét jelentősen nem csökkentették és a hőmérsékletet sem tudták  $90$ - $110$  °C alá vinni. (18. ábra)



18. ábra C-H arilezés optimált körülmények alkalmazásával

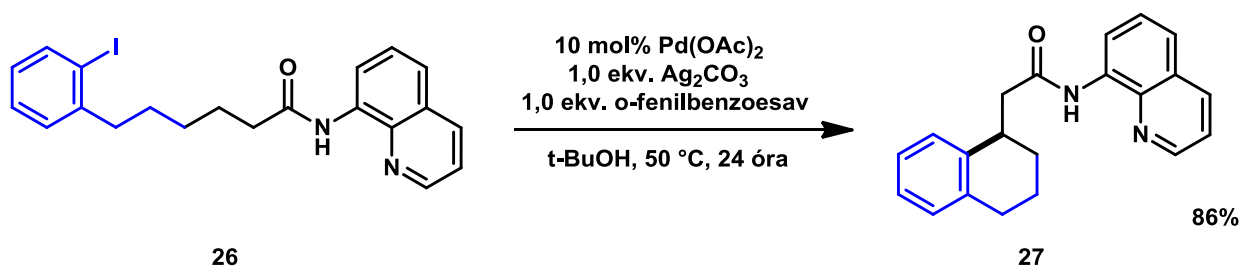
A publikált cikkben már kísérletet tettek a kevésbé reaktív aril-bromidok használatára is, amivel ciklohexán-karbonsav esetében kivitelezhető is volt a reakció.

A fent említett cikkben kerül sor a C-H alkilezés lehetőségének vizsgálatára is. A korábban a jodidionok eltávolítására használt ezüst-acetát az alkilezőszerekkel (alkil-jodidok) is reakcióba lépett, így újabb, optimált körülményeket kerestek a szerzők. A tercier-amilalkoholban, kálium-karbonát és kálium-pivalát mellett, alkil-jodidokkal végzett reakciókban az alkilezőszer mellékreakciói jelentősen visszaszorulnak, így alifás karbonsavaknál közepes, míg benzoesav-származékoknál jó kitermelések érhetőek el. Kiemelkedő hatékonysággal alkalmazható a 8-aminokinolin irányító csoport a pikolinamidokkal szemben a fenti alkilezési reakciókban. Egy példát a 19. ábra mutat be.



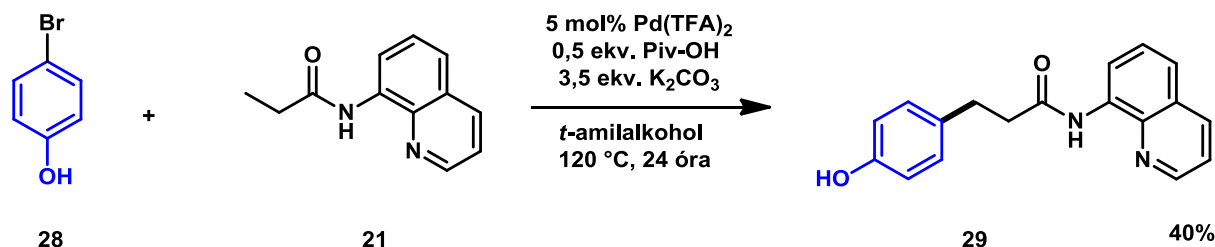
19. ábra C-H alkilezés optimált körülmények alkalmazásával

Az arilezési reakciók alkalmazási területét Chen és munkatársai terjesztették ki az intramolekuláris ciklizációt eredményező arilezésekre. (20. ábra) Hozzáadott karbonsav-származékok használatával (elsősorban *orto*-fenilbenzoessavval) sikerült enyhe körülmények mellett (25-80 °C, alkohol típusú oldószerekben), jó termelésekkel megvalósítaniuk számtalan ciklizációs reakciót, széles funkcióscsoport-tolerancia mellett. [26]



20. ábra Intramolekuláris ciklizáció C-H aktiválással

A 8-aminokinolin által irányított C-H funkcionálizálás következő mérföldköve Yu Wei és munkatársai által 2014 tavaszán publikált eredmény volt, ami lehetővé tette az aril-jodidokhoz képest oxidatív addícióban kevésbé reaktív aril-bromidok alkalmazását. (21. ábra) [27] Az optimált reakciókörülmények palládium-trifluoracetát katalizátort, tercier-amilalkohol oldószert, bázisként pedig kálium-karbonátot alkalmaznak, kálium-pivalát jelenlétében.

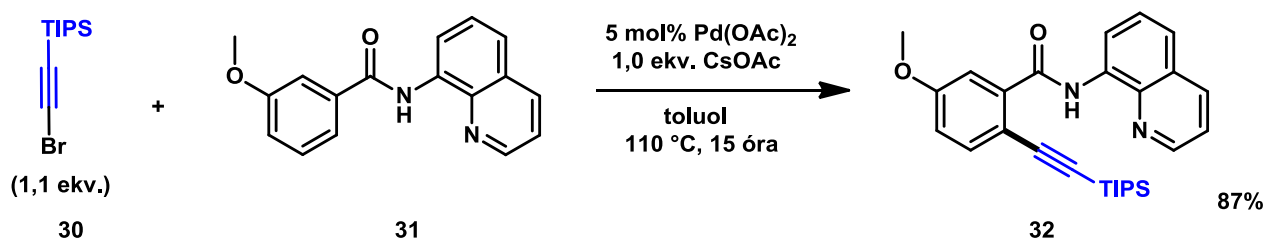


21. ábra C-H arilezési reakció aril-bromiddal

Érdekes megfigyelés, hogy az ezüst-acetát ebben az esetben inhibitorként vesz részt a reakcióban. A katalizátor anyagi minősége, az alkalmazott szerves sav és a koncentráció is fontos szerepet játszik az optimális körülmények beállításában, azonban a bázis anyagi minősége befolyásolja legdrasztikusabban a reakciót. (Egy modellreakcióban kálium-karbonáttal elérhető 80%-os termelés egyéb bázisok alkalmazásánál 14-36% között mozog, bizonyos esetekben pedig a bázis inhibitorként funkcionál és nincs átalakulás.) A fenti erőteljes hatás érthető, ha arra gondolunk, hogy az aktív katalizátor regenerálásához a palládium centrumról a bromid iont a bázisnak kell leszakítani.

A szerzők az új körülményeket mind az aril-bromidok, mind a szubsztrátok széles körében sikerrel alkalmazták magas funkciós csoport tolerancia mellett. Továbbá egy *esmolol* nevű gyógyszerhatóanyag szintézisének első lépéseként használták fel. A preparatív részt kiegészítő elméleti kémiai számításokkal (DFT módszer) alátámasztották a feltételezett Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> mechanizmus érvényét.

A 8-aminokinolin irányító csoport alkalmazása nagyrészt az arilezési és alkilezési reakciókra korlátozódik, azonban a C-H kötések direkt alkinilezésénél is sikerrel alkalmazták, mint a Sonogashira reakció egy alternatíváját. A reakciót sp<sup>2</sup>-es, majd sp<sup>3</sup>-as hibridizációjú szénatomok alkinilezésére Tobisu és munkatársai dolgozták ki. Megfigyeléseik szerint alifás szubsztrátok funkcionálizálásánál kizárólag szekunder szénatomok esetében megy végbe számottevő reakció, a regioszelektivitás pedig ekkor a  $\beta$ -pozíciónak kedvez. [28, 29]

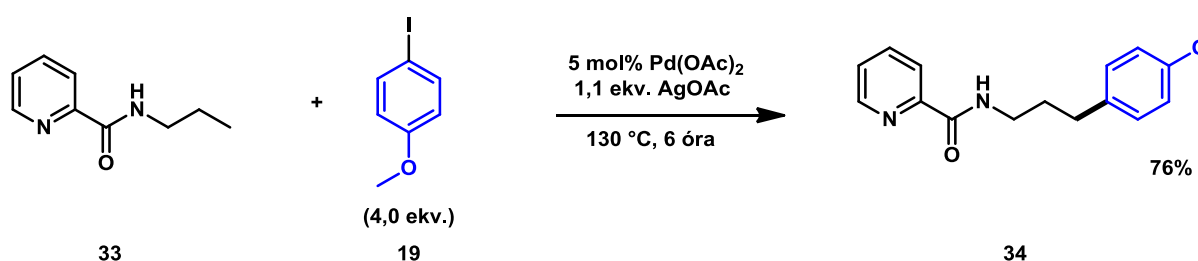


22. ábra Alkinilezés C-H aktiválással

A fentiektől eltérő átalakításokra irányuló kutatásokból is találunk példát az irodalomban (pl. acetoxilezés), azonban ezek jelentősége és a terület jelenlegi felderítetlen volta miatt jelen dolgozatban nem kerülnek tárgyalásra, továbbá a 8-aminokinolin irányító csoportot, de más fém (Ni, Ru, Cu) alkalmazó C-H aktiválási reakciókról sem esik szó.

### 2.4.3. Piridin-2-karbonsav, mint irányító csoport

A piridin-2-karbonsav irányító csoportként való használata a 8-aminokinolinnal egy időben kezdődött, kutatásuk párhuzamosan zajlott és a legtöbb esetben alkalmazhatóságuk is hasonlóan bizonyult. A legfontosabb különbség a két ligandum között, hogy az amid csoport invertált helyzete miatt, az eltérő betűzés ( $\alpha, \beta, \gamma, \dots$ ) következtében a pikolinamidoknál a megfelelő amin szubsztrát  $\gamma$ -funkcionalizált származékát kapjuk termékként. A piridin gyűrű *orto*-arilezése elektronikus okok miatt nem kifejezett. (23. ábra) [3]

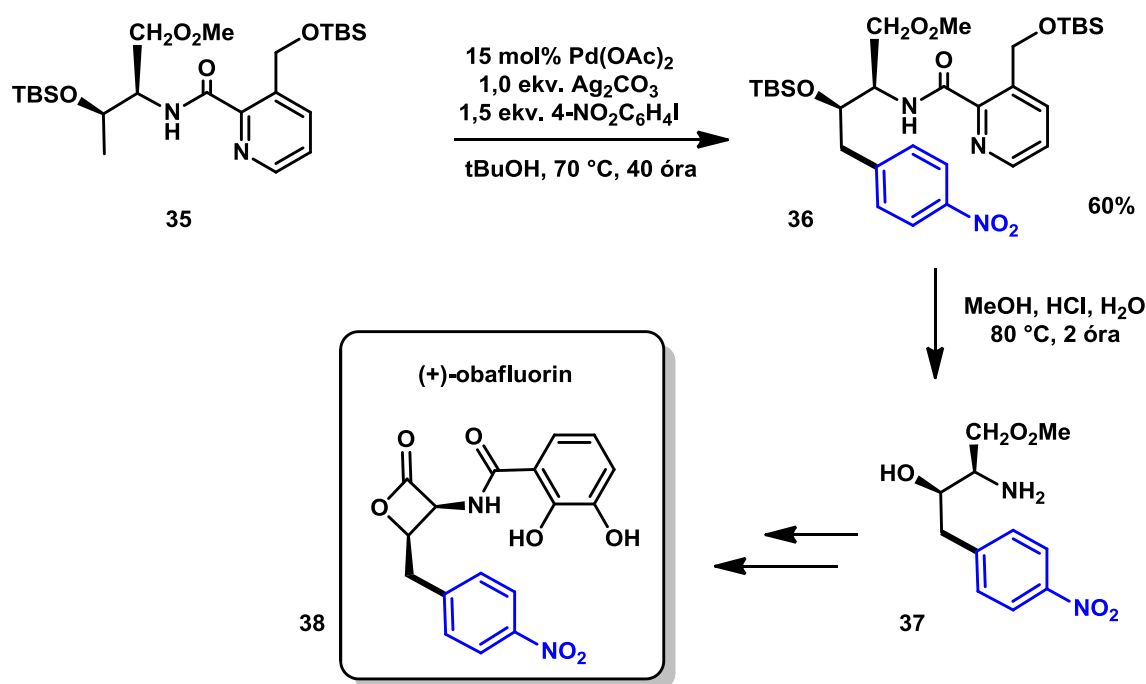


23. ábra C-H aktiválás pikolinamid irányító csoporttal

Ennek megfelelően aromás  $\text{sp}^2$  hibridizációjú szénatomok C-H kötésének aktiválásához benzilamin-származékokat használhatunk. A kezdeti kísérletekből az is kiderült, hogy a 8-aminokinolinnal szemben itt lassabban mennek végbe a reakciók, ez azonban lehetővé tette a metil-csoportok szelektív monoarilezését. Meglepő, ám kedvező megfigyelés, hogy a módszer kompatibilis a kevésbé reaktív aril-bromidokkal is.

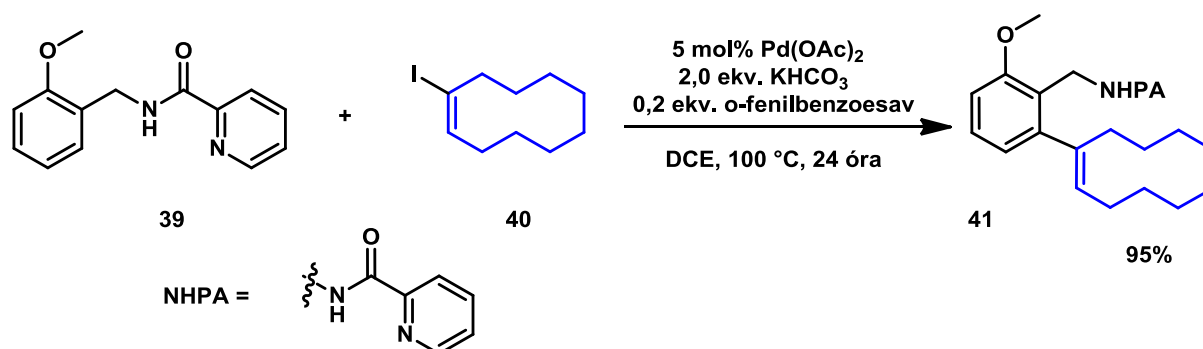
He és Chen a C-H kötések arilezését enyhe körülmények között valósították meg,  $70\text{--}80^\circ\text{C}$ -on, tercier-butanolban vagy trifluoretanolban: A pikolinamidok funkcionálizálást követő hidrolízisre ebben az esetben új módszert kellett kidolgozni. A szerzők nem a reagenseket módosították, hanem egy figyelemre méltó trükkel, a piridin részletre vittek be

egy intramolekuláris nukleofil támadásra alkalmas hidroximetil-csoportot, amely egy öttagú lakton kialakítása mellett vehet részt az amid hasításában. Az arilezés alatt a hidroxilcsoport terc-butil-dimetilszilil-éter formájában van jelen, azonban a savas hidrolízisnél a védőcsoport hidrolízise már az intramolekuláris nukleofil támadás előtt gyorsan lezajlik. Ezzel a stratégiával valósították meg az enantiomertiszta (+)-obafluorin (**38**) szintézisét, bemutatva a stratégia kiváló alkalmazhatóságát. [30]



24. ábra (+)-obafluorin szintézisének első lépései

Chen és munkatársai különböző benzilaminok pikolinamid-származékain hajtottak végre szelektív vinilezési reakciókat. (25. ábra)

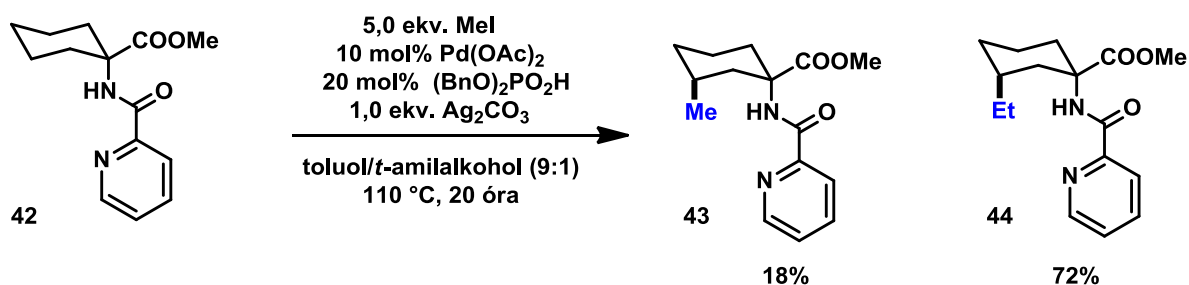


25. ábra C-H vinilezés pikolinamid irányító csoport alkalmazásával

A 8-aminokinolinnal végzett alkilezési reakciókhoz hasonlóan itt is más bázissal (KHCO<sub>3</sub>) váltották ki az ezüst-acetátot, emellett vinil-jodidokat, palládium-acetátot és *orto*-

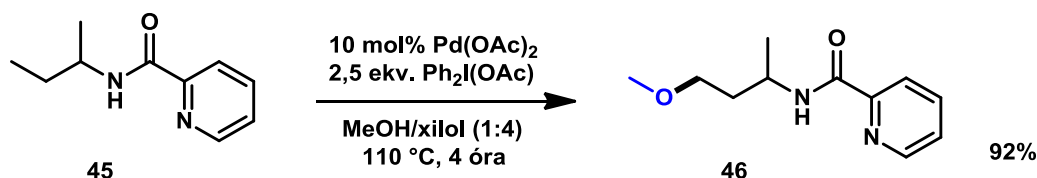
fenilbenzoesav additívet használtak 100°C-on, diklórétánban. A reakció mechanizmusa még nem tisztázott, a Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> ciklust tartják legvalószínűbbnek. [31]

Az pikolinamidok a 8-aminokinolin származékokhoz hasonlóan irányított alkilezési reakciókba vihetőek, azonban van néhány fontos különbség a két irányító csoport között. Pikolinamidok esetében nincs inhibitor hatása az ezüst-sóknak, az optimális körülmények között ezüst-karbonát kerül felhasználásra egy szerves foszfát additív mellett. A másik meglepő jelenség a szekvenciális alkilezés megjelenése, mellyel a 8-aminokinolin által irányított alkilezéseknél csak elvétve találkozunk. Metil-jodid nagy feleslegének alkalmazása esetében Chen és munkatársai megfigyelték, hogy a kiépült metil csoport sztérikusan kedvező helyzetben levő C-H kötése tovább alkileződtek, így gyakorlatilag etil-csoportot vittek be a molekulába (ez volt a főtermék). [32]



26. ábra Szekvenciális C-H alkilezés pikolinamid irányító csoport alkalmazásával

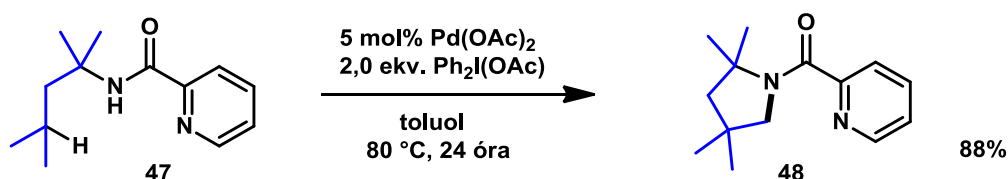
A pikolinamid irányító csoport kivételes tulajdonsága, hogy segítségével az aminokat  $\gamma$ - vagy  $\delta$ -helyzetben alifás éter funkcióval lehet ellátni, C-O kötés kiépítésével. A Chen által 2012-ben kidolgozott rendszer alkoholok oxidatív kapcsolását biztosítja az sp<sup>3</sup>-as és sp<sup>2</sup>-es hibridizációjú szénatomokra, difeniljodónium-acetát oxidálószer alkalmazásával, 110°C-on, xilol oldószerben. Az alkoholok nagy feleslegét használják, így tulajdonképpen az oldószerrelegy 20%-át a reagensként szereplő alkohol adja. A reakció az aminok széles körében jól alkalmazhatónak bizonyult. [33]



27. ábra C-H kötés éter funkcionálizálása pikolinamid irányító csoport mellett

Daugulis és Nadris 2012-ben mutattak be egy egyedülálló intramolekuláris aminálást, amely pikolinamid származékok aromás sp<sup>2</sup>-es vagy alifás-, illetve benzil sp<sup>3</sup>-as  $\delta$ -szénatomja, és az amid kötésben levő nitrogén között épít ki kovalens kötést. A rendszer alkalmas négy-, öt- és hattagú, szekunder amino csoportot tartalmazó heterociklusok előállítására. A ciklizáció

után az irányító csoport redukzív körülmények mellett, litium-trietil-borohidriddel távolítható el. A kísérletek azt mutatják, hogy a sztérikus gátak miatt kedvezőtlennek ígérkező négytagú heterociklusok kialakulása mégis kedvezményezett a nagyobb tagszámúakkal szemben, ami alátámasztja az öttagú palladaciklusok kimagasló stabilitását hat- és héttagú társaikhoz képest. Azokban az esetekben van lehetőség pirrolidin-származékok előállítására, amikor a  $\gamma$ -helyzetű tercier vagy kvaterner szénatom sztérikusan zsúfolt, így a  $\delta$ -helyzetű C-H aktiválás válik kedvezőbbé. A reakció oxidatív körülmények között játszódik le, így melléktermékként számolni kell a hasonló reagenseket igénylő C-O kötés kiépülésével keletkező acetoxilezett származékokkal is. (28. ábra) [34,35]



28. ábra Pirrolidin-származékok előállítása pikolinamid irányító csoport alkalmazásával

A pikolinamid típusú irányító csoportok alkalmazása elsősorban a palládium-katalizált reakciókra korlátozódik, így az egyéb fémekkel végzett átalakításokat jelen dolgozatban nem ismertetem.

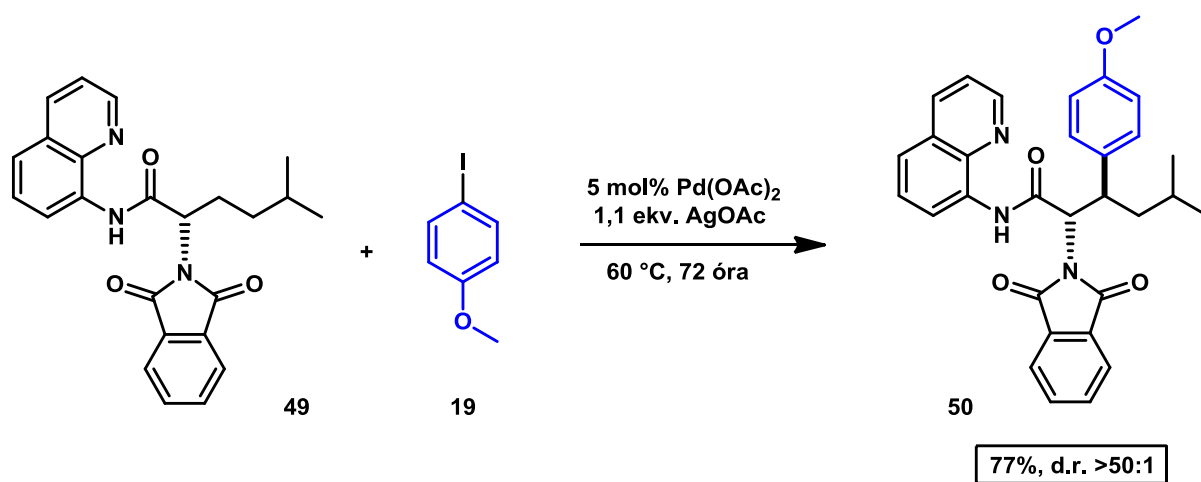
## 2.5. Sztereoselektív C-H aktiválás

A szintetikus átalakítások esetében mindig hatalmas fejlődést jelentett, ha sikerült őket enantioszelektívvé vagy diasztereoselektívvé tenni, hiszen így a fáradtságos és költséges, időnként kivitelezhetetlen rezolválás gyakorlatilag szükségtelenné vált. A legtöbb C-H aktiválási reakciónál ez a megközelítés még gyermekcipőben jár.

2008-tól jelentek meg olyan publikációk, amelyek enantiotóp molekulák  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  kötéseit funkcionalizálták enantioszelektíven. A kitermelések általában magasak, az enantiomerfelesleg (ee) 55-95% között mozog és a beépített funkciós csoport lehet aril, alkil vagy olefin. A korábbi példákban látott irányító csoport jelenléte szükséges a reakciók lezajlásához, de nem játszik szerepet az enantioszelektivitás biztosításában. Erre a célra a palládium centrumhoz jól koordináló, királis ligandumokat használnak, amelyek leggyakrabban valamilyen enantiomertiszta vagy diasztereomertiszta, védett aminosav-származékok. Ezekben a  $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$  ciklusú reakciókban a szelektivitást meghatározó lépés a megfelelő palladaciklus kialakulása. Koordináció után túlnyomó részben a sztérikusan kedvezményezett térszerkezetű palladaciklus képződik, és lép tovább, determinálva ezzel a termék kiralitáscentrumának konfigurációját. [36, 37]

Bergman és Ellman 2008-ban egy ródiumkatalizált, enantioszelektív intramolekuláris ciklizációt mutatott be, szintén királis ligandum alkalmazásával. [38]

Corey és munkatársai nem természetes aminosavak előállítása céljából  $sp^3$  hibridizációjú szénatomok C-H kötéseinek diasztereoselektív arilezésére dolgoztak ki eljárást 2006-ban. [39] A sztereoselektivitással bővebben a védett aminosavak C-H funkcionálásának kapcsán foglalkozik egy 2012-ben publikált cikkében Ly Dieu Tran és Olafs Daugulis. (29. ábra) [40] A korábban optimált körülmények alkalmazásával az arilezés során a diasztereoselektivitást sikerült megnövelniük, mivel a racemizáció lehetősége az alacsonyabb hőmérséklet miatt csökken (*N*-ftaloil-védett aminosavak arilezése akár már 60 °C-on is végbement).



29. ábra Diasztereoselektív C-H arilezés Daugulis és Tran szerint

Az irányító csoport eltávolítására a szerzők egy enyhébb reakciót dolgoztak ki. 2010-es cikkükben a hidrolízist 40 m/m%-os kénsavban, 120°C-on végezték 24 órán keresztül, míg újabban metanolban oldott bór-trifluorid-éteráttal 100°C-on kényelmesen megvalósíthatóvá vált a lehasítás, ami a megfelelő karbonsav-metilésztert adta termékként. [40] Szelektív monoarilezés céljából 2-metiltioanilin irányító csoportot használnak, míg a 8-aminokinolin alkalmazásával a metilcsoportok szelektív diarilezése és a metiléncsoportok szelektív monoarilezése valósítható meg. A metiléncsoportok arilezésénél megfigyelték, hogy magas diasztereoszelektivitás mellett keletkezik az *anti* izomer. Mechanisztikus vizsgálatok elvégzése után a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a sztereoszelektivitás szempontjából kulcsfontosságú lépés a C-H aktiválás (palladálás), a redukív eliminációnak pedig nincs semmilyen szerepe benne. Ezeknél a reakcióknál nincs szükség királis ligandumok adagolására sem, hiszen a szubsztrátként alkalmazott aminosav sztereokémiája határozza meg a termék kiralitását.

### 3. Saját eredmények

#### 3.1. Célkitűzések

Tudományos diákköri munkám során a 8-aminokinolin és pikolinamid irányító csoportokkal végzett arilezési reakciókat tanulmányoztam. A vizsgálatok céljának megfelelően kutatásaink alapvetően három fő területre oszthatók:

- 1) Ezüstmentes reakciókörülmények kifejlesztése és optimálása
- 2) Kitekintés újabb irányító csoportokra
- 3) Optimált körülmények alkalmazhatóságának vizsgálata

Az ezüst-mentes reakciókörülmények kifejlesztésére két okból került sor. Az egyik magától értetődő dolog az ezüst sók magas ára volt, ami miatt szeretnénk volna kiváltani az ezüst-acetátot valamilyen olcsóbb szervetlen bázissal. Másodsor pedig azért mutatkozott igény a váltásra, mert kezdeti kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a reakcióelegyben található ezüst sók magas hőmérsékleten bomlanak, fém-ezüst kiválása mellett. Az ezüst az eszközök tisztítását leszámítva egy egyszerű szűréssel eltávolítható a rendszerből, a feldolgozást nem zavarja. Feltételezhető azonban, hogy az ezüst-jodid bomlása során keletkező elemi jód a rendszerben marad, és érzékeny szubsztrátok esetében mellékreakciókat indítva káros hatással lehet a keletkező termékekre. Az új körülmények megtalálása tulajdonképpen egy optimálási feladatot is magában foglalt, melyben szisztematikusan vizsgáltuk meg a reakciót befolyásoló tényezőket és kiválasztottuk a legkedvezőbb körülményeket.

Akár az optimálási feladat részeként is tekinthetünk arra a gyűjteményre, amelyben a legkülönbözőbb irányító csoport „jelölteket” kívánjuk próbára tenni. Az új típusú irányító csoportok alkalmazhatóságát mind az irodalmi mind pedig az optimált reakciókörülmények mellett is vizsgáljuk.

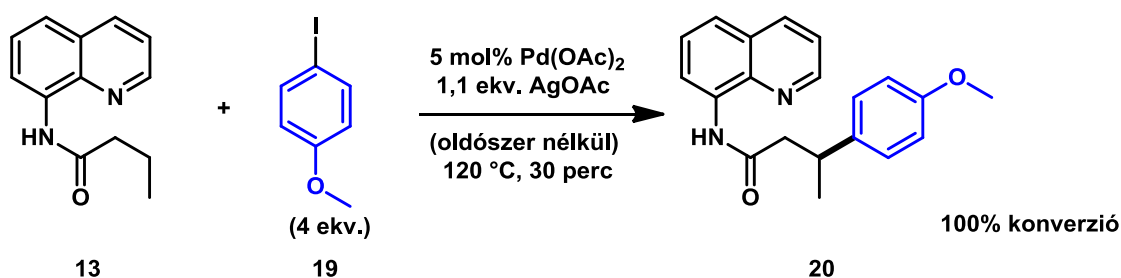
Amennyiben sikerül optimális körülmények között megvalósítani a C-H aktiválási reakciót ezüstmentes körülmények között, úgy az optimált reakciókörülmények alkalmazhatóságát a reagensek és szubsztrátok viszonylag széles körében vizsgáljuk.

Az irodalomban számos példa adódik sztereoselektív C-H aktiválási reakciókra, ahol királis segédanyagokat vagy királis szubsztrátokat használnak a termék konfigurációjának determinálása céljából. Az irodalomban nem találtunk arra példát, hogy az irányító csoportként alkalmazott molekula sztereokémiája egy akirális szubsztrát esetében a reakció

enantioszelektív lefolyásához vezetett volna. Kísérleteink során ennek lehetőségét is tanulmányozni kívántuk királis irányító csoportként egy kininszármazékot használva.

### 3.2. Ezüstmentes reakciókörülmények kifejlesztése és optimalálása

Az ezüstmentes reakciókörülmények optimalálása során alkalmazott modellreakciót Olafs Daugulis és munkatársai 2005-ben dolgozták ki. Az általuk alkalmazott reagenseket és körülményeket a 30. ábra mutatja be. [3] Palládium-acetát katalizátor és ezüst-acetát jelenlétében sikeresen valósították meg **13** sp<sup>3</sup>-as hibridállapotú szénatomjának funkcionálisítását 4-jódanizollal, oldószer nélkül kivitelezett körülmények között, magas hőmérsékleten.

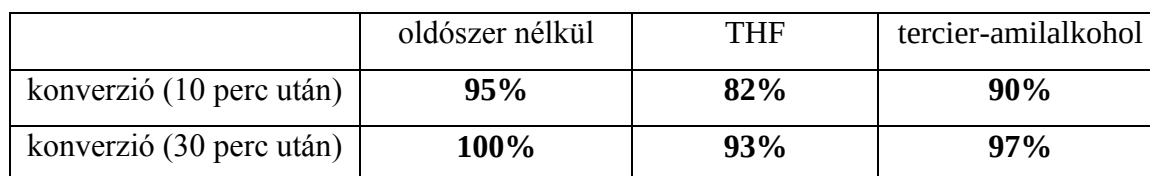


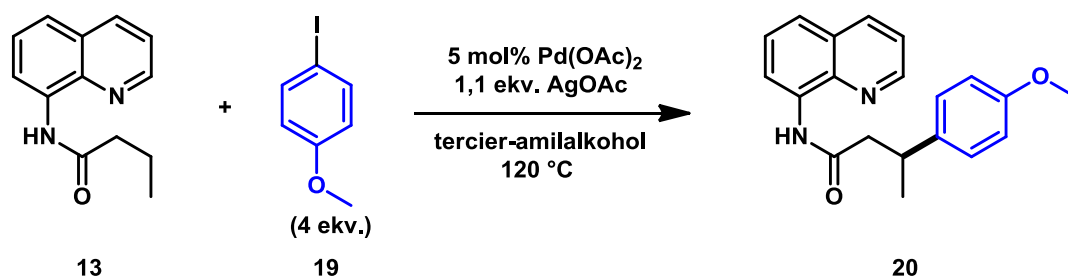
30. ábra Optimálásunk modellreakciója

#### 3.2.1. Az oldószer hatása a reakcióra

A kapcsolási reakciót az eredeti körülmények mellett megismételve azt tapasztaltuk, hogy a reakcióelegy rendkívül inhomogén (30. ábra). A szálas szerkezetű ezüst-acetát nehezítette a kevertetést, az olvadékból az üvegcsék falára kenődött és a magas hőmérséklet miatt elpárolgó 4-jód-anizol szilárd formában az edényeknek a fűtött térből kilógó, hideg részeire kondenzált. Ezek a körülmények az analitikai mintavételezés megbízhatóságát is jelentősen rontották.

Az oldószer keresésénél kompromisszumot kellett kötni: a reakció kivitelezéséhez magas forráspontú oldószerre van szükség, azonban a csekély illékonyság a feldolgozást megnehezíti (pl. nehezen távolítható el rotációs vákuumbepárlóval). A fentiek alapján a tetrahidrofuránt és a hasonló reakciókban már sikerrel alkalmazott tercier-amilalkoholt választottuk kísérleteinkhez. Az oldószer mennyiségét a 8-butiraminokinolinra vonatkoztatva 1 ml/mmol-ra állítottuk be. A kísérlet részletes leírását a 5.1.1 alfejezet, eredményét pedig az 1. táblázat tartalmazza.





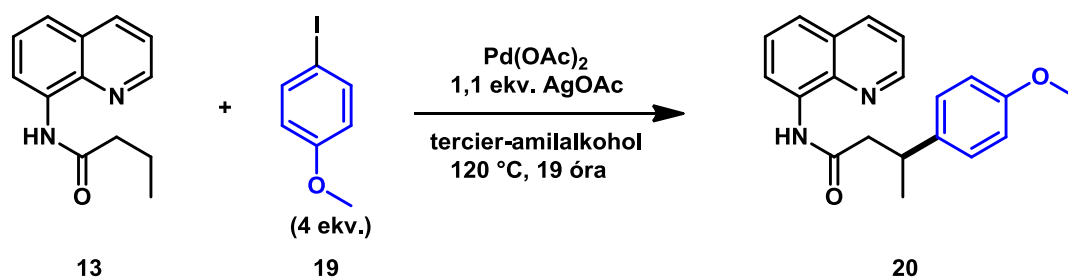
|                          | oldószer nélkül | tercier-amilalkohol<br>(1,0 ml/mmol) | tercier-amilalkohol<br>(10,0 ml/mmol) |
|--------------------------|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| konverzió (10 perc után) | <b>95%</b>      | <b>93%</b>                           | <b>92%</b>                            |
| konverzió (30 perc után) | <b>100%</b>     | <b>97%</b>                           | <b>98%</b>                            |

2. táblázat Oldószer koncentrációjának hatása

Az optimalizációs folyamat későbbi részében, ahol az aril-halogenid mennyiségét lecsökkentjük, szükségessé válik valamennyi oldószer, hogy a reakcióelegy ne „száradjon ki” a hozzáadott szilárd, nem oldható reagensek alkalmazása mellett.

### 3.2.2. A katalizátor mennyiségének hatása a reakcióra

A reakciókban katalizátorként használt palládium(II)-acetát meglehetősen drága, ezért lehetőség szerint csökkenteni kell az alkalmazott mennyiségét. Kísérleteink során a modellreakció körülményeit kizárólag az oldószer hozzáadásával változtattuk meg, majd a használt katalizátor mennyiségét csökkentettük. Az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.



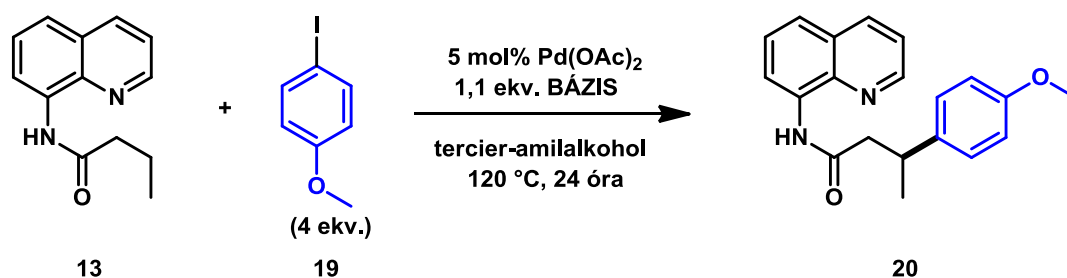
|                    |             |            |            |            |            |
|--------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| $\text{Pd(OAc)}_2$ | 5,0 mol%    | 2,0 mol%   | 1,0 mol%   | 0,5 mol%   | 0,05 mol%  |
| Konverzió          | <b>100%</b> | <b>96%</b> | <b>90%</b> | <b>74%</b> | <b>13%</b> |

3. táblázat Katalizátor mennyiségének hatása

A kísérlet eredménye arra enged következtetni, hogy a palládium(II)-acetát mennyiségét ebben az esetben nem csökkenthetjük jelentősen 5 mol% alá, még akkor sem, ha gazdasági okokból kedvezőbb volna ezt tenni.

### 3.2.3. A bázis hatása a reakcióra

A modellreakció esetében az irodalomban feltételezett Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> mechanizmusból arra következtetünk, hogy az aktív katalitikus speciesz regenerálásánál a bázis kulcsfontosságú szerepet tölt be a jodidion lehasításán keresztül (lásd: 2.2.4. alfejezet, 9. ábra). [4] Kísérleteinkben az ezüst-acetát kiváltására a leggyakrabban alkalmazott szervetlen bázisokat vizsgáltuk meg a modellreakcióban. A kísérletek során a modellreakció körülményeit az oldószer hozzáadásán kívül a bázis megváltoztatásával módosítottuk. A cézium- és kálium-pivalátot *in situ* állítottuk elő a megfelelő alkálifém-karbonátból és pivalinsavból.

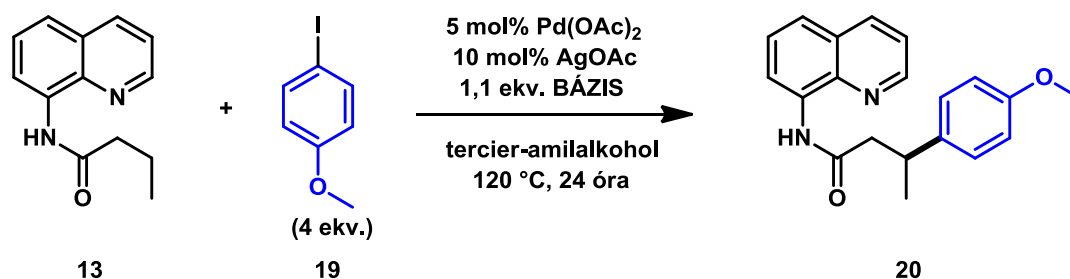


|   | Bázis                                | Konverzió   |                                               | Bázis                          | Konverzió  |
|---|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|------------|
| 1 | AgOAc                                | <b>100%</b> | 7                                             | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | <b>61%</b> |
| 2 | Mn(OAc) <sub>3</sub> <sup>a</sup>    | <b>0%</b>   | 8                                             | KOAc                           | <b>78%</b> |
| 3 | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>      | <b>6%</b>   | 9                                             | KOPiv <sup>a</sup>             | <b>89%</b> |
| 4 | (CF <sub>3</sub> COO)K <sup>a</sup>  | <b>7%</b>   | 10                                            | CsOAc                          | <b>96%</b> |
| 5 | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>      | <b>17%</b>  | 11                                            | CsOPiv                         | <b>97%</b> |
| 6 | (CF <sub>3</sub> COO)Cs <sup>a</sup> | <b>34%</b>  | <sup>a</sup> : 2,0 ekvivalens 4-jód-anizollal |                                |            |

4. táblázat Bázis minőségének hatása a konverzióra

A kísérleti eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a vizsgált szervetlen bázisok közül az acetátokkal és pivalátokkal érhető el a legjobb eredmények, illetve hogy a cézium-pivalát a legalkalmasabb az ezüstmentes körülmények között. A cézium-pivalát esetében (4. táblázat, 11. sor) elérhető 97%-os konverzió már jól megközelíti az ezüst-acetátnál tapasztalt 100%-os konverziót. Az acetátok jó teljesítményét magyarázhatja az a megfontolás, miszerint a palládium(II)-acetát regenerálásakor a bázis itt nem csupán a jodidiont távolítja el a fémcentrumról, de acetát-forrásként is funkcionál (az egész rendszerben megnövelt acetát-koncentráció megnöveli a katalizátor regenerálásának sebességét). A táblázat 8. sorában található kálium-acetáttal 78%-os, míg a 10. számú sorban a cézium-acetáttal 96%-os konverziót értünk el.

A bázis optimalizálása során megállapítottuk, hogy az ezüst-acetáton kívül több szervesetlen vegyület is sikerrel alkalmazható, azonban azt nem zárhattuk ki, hogy az ezüstionnak valamilyen katalitikus szerepe van a reakcióban. Ennek vizsgálata céljából a korábban már vizsgált szervesetlen bázisokkal játszottuk le a modellreakciót, 1,1 ekvivalens bázis, 10 mol% AgOAc és oldószer jelenlétében. A kísérletek eredményét összehasonlítva a korábbiakkal az 5. táblázat tartalmazza.



| Bázis                           | Konverzió<br>AgOAc nélkül | Konverzió<br>10 mol% AgOAc |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| KOAc                            | <b>78%</b>                | <b>82%</b>                 |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | <b>61%</b>                | <b>66%</b>                 |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | <b>17%</b>                | <b>28%</b>                 |

5. táblázat AgOAc katalitikus hatásának cáfolata

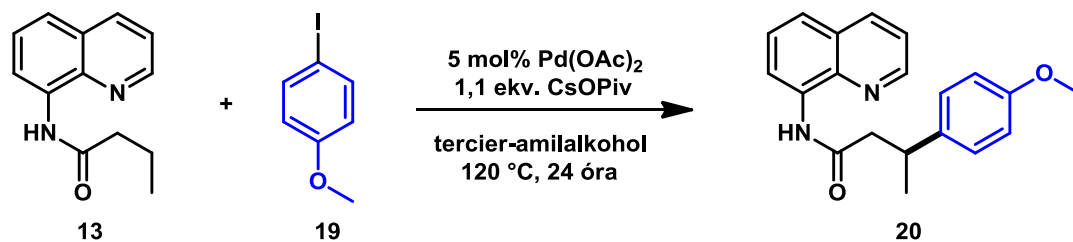
A táblázat adatait értelmezve elmondható, hogy az ezüst-acetát jelentős katalitikus hatást nem fejt ki a reakcióban, a konverziók javulása feltételezhetően a bevitt acetát ionok számlájára írható. (A bázis mennyiségének növelése például pivalátok esetében egyértelműen növeli a konverziót, amint ezt a következő szakaszban láthatjuk is.) Ennek fényében azt feltételezhetjük, hogy az ezüst-acetát nem rendelkezik az ezüstionokhoz köthető katalitikus hatással a reakcióban, ennek következtében kiváltható cézium-pivaláttal vagy cézium-acetáttal.

A megfelelő bázis (cézium-pivalát) kiválasztása után megvizsgáltuk a bázis mennyiségének hatását a konverziókra. A kísérletek során a korábban alkalmazott oldószer- és katalizátormennyiségeket használtuk, továbbá 2,0 ekvivalens 4-jódanizollal és változó mennyiségű cézium-pivaláttal dolgoztunk. Az eredményeket a 6. táblázat foglalja össze. Ennek alapján elmondható, hogy a bázis nagy feleslegben történő alkalmazása növeli a konverziót, azonban a 95% feletti konverzióknál (azaz 1,1 ekvivalens, vagy annál több bázis használatánál) az alkalmazott bázisfelesleget a cézium-pivalát, valamint a reakcióban alkalmazott kiindulási anyagok és a reagensek költségeinek aránya alapján hozott kompromisszum határozza meg. Az 1,1 ekvivalens bázissal elérhető 96%-os konverzióhoz

13 + 19  $\xrightarrow[\text{tert-butanol, 120 °C, 24 h}]{\text{5 mol\% Pd(OAc)}_2, \text{CsOPiv}}$  20

## 6. táblázat Bázis mennyiségének hatása a konverzióra

A reakcióban alkalmazott aril-jodidok költséges reagensek. A feldolgozás során megoldható ugyan a visszanyerésük, különösen akkor, ha kromatográfiás tisztítást alkalmazunk, ennek ellenére mégis célszerűnek tartottuk mennyiségük csökkentésének lehetőségét megvizsgálni.



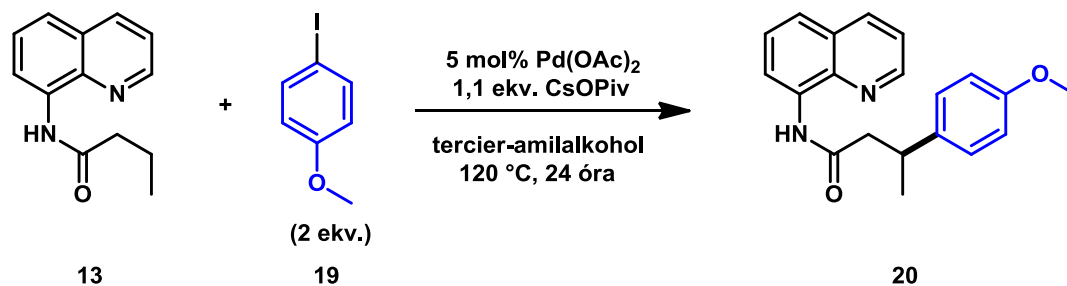
## 7. táblázat Aril-halogenid feleslegének hatása a modellreakcióra

Kísérletet végeztünk többféle bázissal is, azonban a cézium-pivalátot alkalmazó körülményekre fordítottunk nagyobb hangsúlyt. Az aril-halogenid mennyiségét 1-4 ekvivalens között változtattuk. A 7. táblázatban összefoglalt eredmények azt mutatják, hogy az arilezőszer mennyiségének csökkentése az ezüst-acetátot és a cézium-pivalátot alkalmazó reakciókban nem járt a konverziós drasztikus csökkenésével, sőt, a hatás alig kimutatható és az átalakulás majdnem teljes mindkét esetben. Kálium-acetát használata esetén a reakciókörülmények kevésbé optimálisak, így a 4-jódanizol mennyiségének csökkentése 4,0 ekvivalensről 2,0 ekvivalensre a 78%-os konverziót tovább rontja 64%-ig. Fontos kihangsúlyozni, hogy két ekvivalensnél kevesebb aril-jodidot használni nem érdemes, mert ekkor már jelentős csökkenés következik be a konverziókban.

A költségek csökkentése érdekében úgy döntöttünk, hogy reakcióinkat 2,0 ekvivalens arilezőszer hozzáadásával végezzük, amennyiben valamilyen speciális feltétel nem indokolja ennek módosítását.

### 3.2.6. Az optimalizálási kísérletek összefoglalása

Az előző fejezetekben ismertetett kísérleti tapasztalatok azt mutatták, hogy az ezüst-acetát alkalmazását mellőző reakciókörülményekhez a palládium(II)-acetát a megfelelő katalizátor, melynek mennyiségét 5,0 mol% alá nem csökkenthetjük, bázisként 1,1 ekvivalens cézium pivalátot használunk, melyet *in-situ* cézium-karbonátból és pivalinsavból állítunk elő.



31. ábra Modellreakció optimált körülményekkel

A 4-jódanizol mennyiségét 4,0 ekvivalensről lecsökkenthetjük 2,0 ekvivalensre a reakció hatékonyságának megőrzése mellett. Oldószerként a tercier-amilalkohol bizonyult legmegfelelőbbnek, melynek mennyiségét úgy szabjuk meg, hogy az arilezendő szubsztát koncentrációja 1 mol/dm<sup>3</sup> legyen. A reakciókat 120°C-on, 24 órán keresztül végezzük. A kísérleti tapasztalatok továbbá azt mutatták, hogy a 8-butiraminokinolin arilezésére szolgáló reakció meglehetősen robusztus, nem igényel inert körülményeket. A fentieket röviden a 31. ábra foglalja össze.

### 3.3. Új irányító csoportok alkalmazhatóságának vizsgálata C-H aktiválási reakciókban

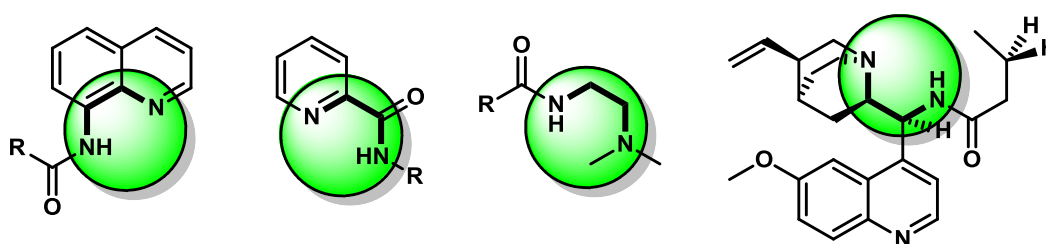
Kísérleteinkhez úgy választottunk irányító csoportokat, hogy kétfogú N-donor ligandumként funkcionálhassanak minden esetben, azonban a két nitrogénatom közötti kötések tulajdonságaikban eltérőek legyenek.

A 8-aminokinolinban a nitrogének között elhelyezkedő két szénatom, és az egyik nitrogénatom is a kinolin-váz aromás rendszerének részét képezik, így mind a négy atom mereven rögzítve van egy síkban.

A pikolinamidok esetében az aromás gyűrűhöz kapcsolódó, szintén síkalkatú amidcsoport a C-C kötés tengelye mentén elforoghatna ugyan a gyűrű síkjához képest, azonban energetikailag jóval kedvezőbb, ha a gyűrű síkjába illeszkedik az amid kötés is, így itt is mind a négy atom egy síkban van.

Kísérleteinkhez kiszemeltük az *N,N*-dimetil-etiléndiamint, melynek amidjaiban az alifás részlet tetszőleges konformációkat vehet fel a konformációs mozgások alacsony energiagátja miatt, így az egyik nitrogénatom könnyedén kicsavarodhat a síkból. A DMEDA egyik nitrogénatomja tercier amin formájában van jelen, amely az acilezésnél biztosítja, hogy csak a primer amin funkción történjen meg az amidálás.

Főként a sztereoszelektív átalakítások tanulmányozása végett szerettünk volna megvizsgálni egy kininamin-származékot, mint irányító csoportot. A két donor nitrogénatom közötti kötések a DMEDA származékaihoz hasonlóan flexibilisek, a tercier amin nitrogénje pedig a kinuklidin váz részeként van jelen a molekulában.

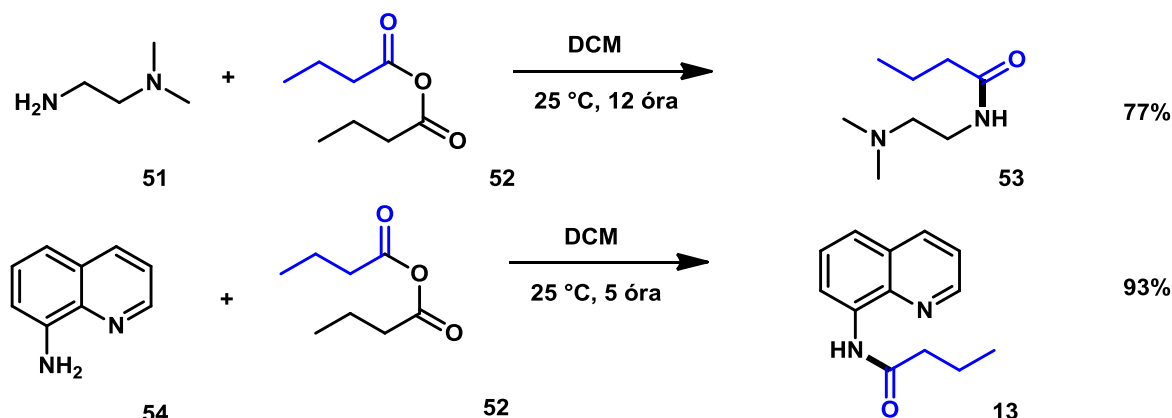


32. ábra Vizsgált irányító csoportok fontos szerkezeti részletei

Az irányító csoportokat  $sp^2$ -es és  $sp^3$ -as hibridizációjú szénatomok C-H kötéseinek aktiválásánál tanulmányoztuk, a kezdeti- és az optimált reakciókörülményeket alkalmazva.

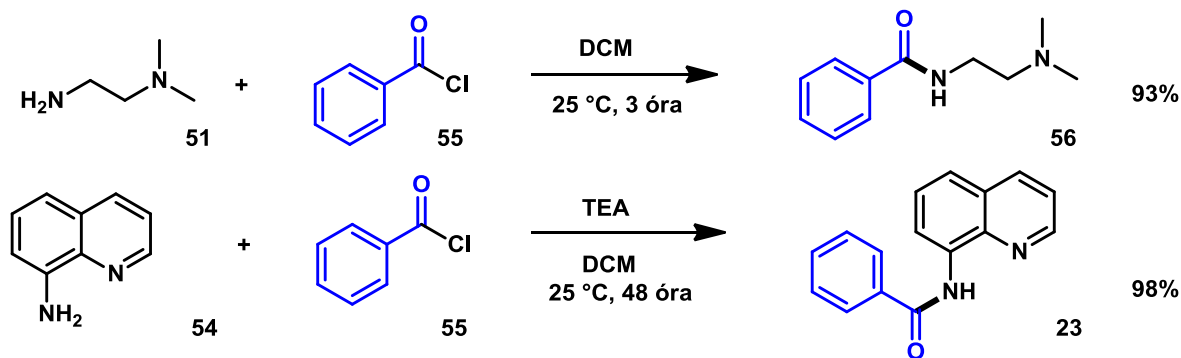
### 3.3.1. Szubsztrátok előállítása

A fent említett irányító csoportok tanulmányozásához elkészítettük a megfelelő aminok butiramidjait és benzamidjait, pikolinsav esetében pedig propil-, fenetil- és benzilamidokat állítottunk elő. Ez a kis „vegyülettár” lehetőséget biztosít arra, hogy mind az  $sp^2$ -, mind az  $sp^3$  hibridállapotú szénatomok esetében vizsgálni tudjuk a C-H arilezési reakciókat.



33. ábra Butiramidok szintézise

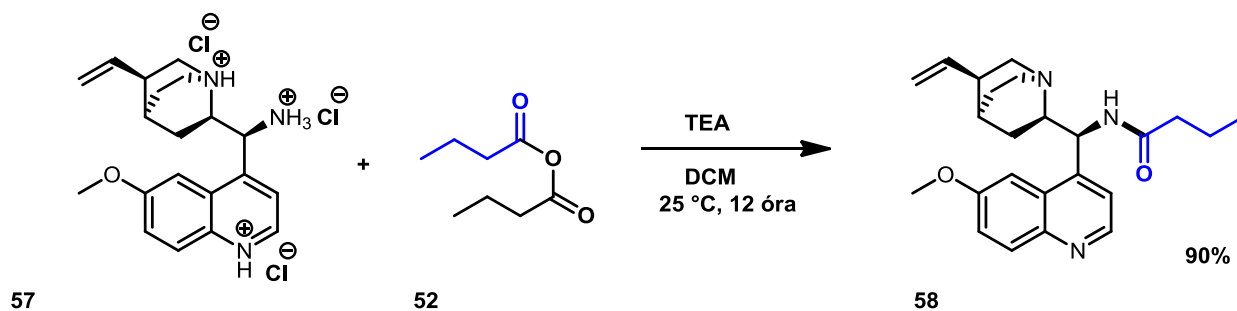
A 8-aminokinolinból és az *N,N*-dimetiletilén-diaminból képzett 53 és 13 butiramidokat vajsavanhidrid alkalmazásával, diklórmétánban 25°C-on, jó termeléssel (77% illetve 93%) állítottuk elő. (33. ábra)



34. ábra Benzamidok szintézise

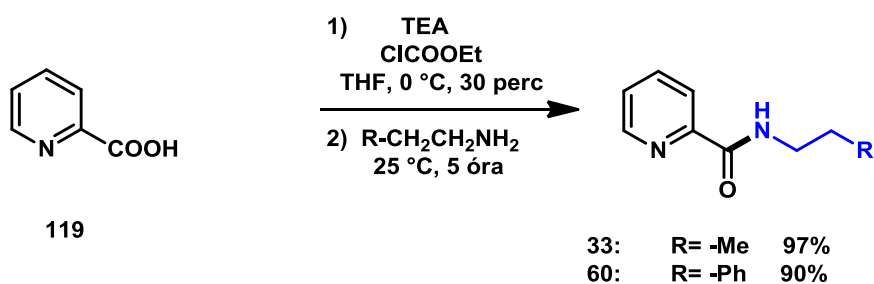
Az 56 és 23 benzamidok előállításánál acilezőszerként benzoil-kloridot használtunk, ezért azokban az esetekben, ahol a molekula nem tartalmazott tercier amino csoportot, bázisként trietilamint adtunk a reakcióelegyhez. (34. ábra) A reakciók teljes lejátszódását minden esetben ellenőriztük vékonyréteg-kromatográfiás követéssel.

Kininamin esetében az 57 hidroklorid sóból indultunk ki, melyet a nukleofilitás növelése érdekében először trietilamin hozzáadásával szabad bázissá alakítottunk. A 58 terméket kiváló, 90%-os termeléssel sikerült izolálni. (35. ábra)



35. ábra Kinin vázas szubsztrátok előállítása

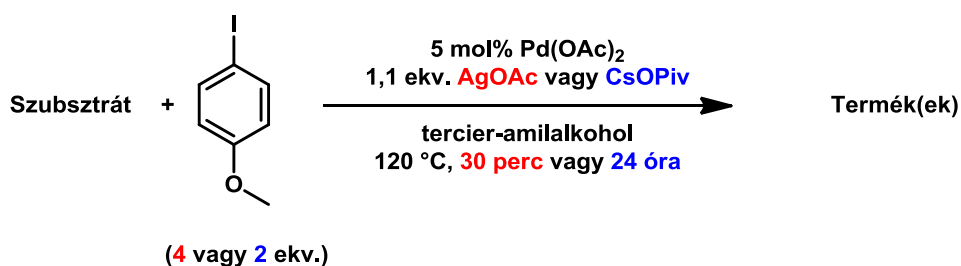
A pikolinamidok előállításánál 59 piridin-2-karbonsav előzetes aktiválását klórhangyasav-etilészterrel végeztük el tetrahidrofuránban, trietilamin jelenlétében. [3] Az így előállított vegyes észtert a megfelelő aminnal reagáltatva kaptuk a kívánt pikolinamid származékot. A 33 *N*-propil-pikolinamidot 97%-os, míg a 60 *N*-(2-fenil-etil)-pikolinamidot 90%-os termeléssel kaptuk meg.



36. ábra Szubsztrátok előállítása - pikolinamidok

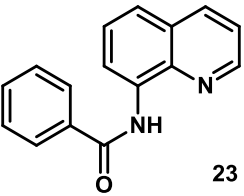
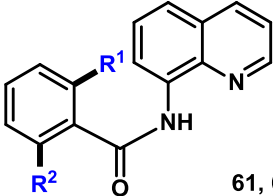
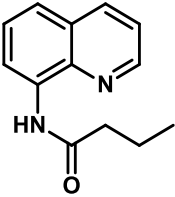
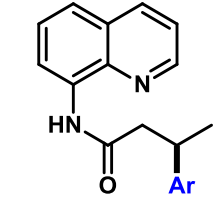
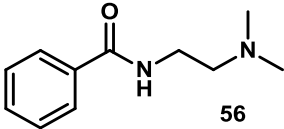
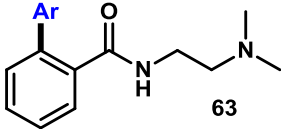
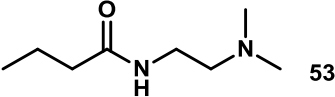
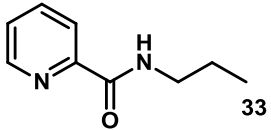
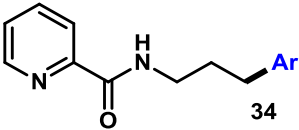
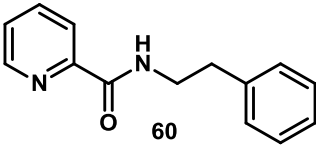
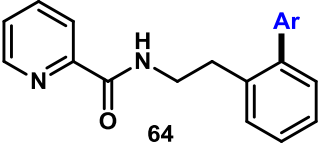
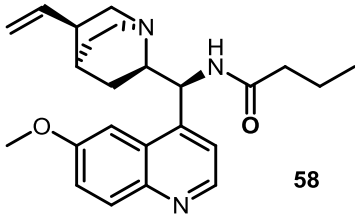
### 3.3.2. Irányító csoportok tesztelése a modell- és az optimált reakció körülményei mellett

A vizsgálatok céljából a reakciókat csak 0,1 mmol méretben valósítottuk meg, és a reakcióelegyek feldolgozására nem került sor, mivel a kísérletek tájékoztató jellegűek, és csupán az egyes vázak esetében megfigyelt konverzió értékeket hasonlítottuk össze. A konverzió alapján történő kiértékelés azért is szerencsés, mert a jelentősen eltérő fizikai paraméterek következtében a feldolgozás során különböző mértékű veszteségek adódhatnak, így a kitermelések már nem korrelálnak az átalakítás sebességével, vagy éppen annak teljességével. A konverzió meghatározása GC-MS technikával történt, amelynek segítségével a termékekről nem csak kvantitatív, de kvalitatív információt is kaptunk. A termékek szerkezetének ismerete azért is volt fontos, mert az esetek nagy részében mono- és bis-arilezett származékokat egyaránt kaptunk a szelektivitás hiánya miatt.



37. ábra Arilezési reakció általános egyenlete

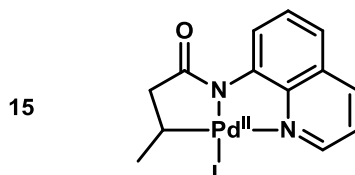
A reakciók körülményei a korábbi fejezetekben leírtakkal egyeznek meg. Az egyes szubsztrátokhoz tartozó konverzió értékeket a keletkezett termék szerkezetével együtt a 8. táblázat foglalja össze. Az Ar- jelölés a (4-metoxifenil)- csoportra vonatkozik.

|   | Szubsztrát                                                                             | Termék                                                                                   | Konverzió<br>(modellreakció)                                                              | Konverzió<br>(optimált reakció)                                                           |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |  23   |  61, 62 | R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Ar<br>11%<br>R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =Ar<br>24% | R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Ar<br>33%<br>R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =Ar<br>57% |
| 2 |  13  |  20    | 97%                                                                                       | 96%                                                                                       |
| 3 |  56 |  63   | 0% <sup>a</sup>                                                                           | 79%                                                                                       |
| 4 |  53 | -                                                                                        | 0% <sup>a</sup>                                                                           | 0% <sup>a</sup>                                                                           |
| 5 |  33 |  34   | 0%                                                                                        | 44%                                                                                       |
| 6 |  60 |  64   | 5%                                                                                        | 39%                                                                                       |
| 7 |  58 | -                                                                                        | 0%                                                                                        | 0% <sup>a</sup>                                                                           |

8. táblázat Szubsztrátok tesztelése a modell- és az optimált reakció körülményeivel

A 8. táblázatban az <sup>a</sup> index jelöli azokat a reakciókat, ahol kiindulási anyag elbomlott, ezért a reakcióelegyben nem volt kimutatható. (Belső standardként ezekben az esetekben a 4-jódanizol szolgált.)

Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a váz flexibilitásának növelésével a nitrogén donorok egyre könnyebben csavarodnak ki a katalitikus ciklus során kialakuló, **15** öttagú metalociklus síkjából, ez a konformációs mozgás pedig erőteljesen lecsökkenti a fent említett intermedier stabilitását.



**38. ábra** Öttagú metalociklusokat tartalmazó intermedier a 8-butiraminokinolin arilezésénél

A metalociklus instabilitása miatt az intermedier nem alakul ki, vagy csak rövid ideig létképes, így a katalitikus folyamat nem, vagy csak mérsékelt sebességgel zajlik le, ez pedig alacsony konverziókat eredményez. Az olefin funkciót tartalmazó **58** esetében valószínűsíthető, hogy a C-sp<sup>3</sup> arilezési folyamat annyira lassú, hogy az egyébként Pd<sup>0</sup>-katalízissal működő Heck-kapcsolás kerül előtérbe. A királis irányító csoporttal végzett reakciók során számtalan nehézségbe ütköztünk. A termékek vizsgálata gázkromatográfiás módszerekkel a nagy molekulaméret miatt csak nehezen valósítható meg, így kizárólag HPLC és NMR mérésekre támaszkodhattunk a termék azonosításánál és a reakció követésénél. Mivel ezek az analitikai technikák korlátozott mértékben álltak rendelkezésünkre, úgy döntöttünk, hogy a továbbiakban nem folytatjuk –az amúgy sem túl ígéretes- kininaminok vizsgálatát irányító csoportként.

Érdekes megfigyelés, hogy a 7. táblázat 3. sorában található **56** DMEDA származék a flexibilis váz ellenére jó, 79%-os konverzióval, szelektíven adta **63** szelektíven monoarilezett terméket. A jövőben szeretnénk megvizsgálni több DMEDA származék viselkedését ezen reakcióban, illetve további kísérletekkel alátámasztani azt, hogy valóban kétfogú ligandumként funkcionál a DMEDA az arilezés irányításában.

A vizsgált irányító csoportok közül kiemelkedően teljesített a 8-aminokinolin, így elhatároztuk, hogy további kísérleteinkhez ezt a funkciót használjuk majd fel.

### **3.4 Optimált körülmények alkalmazhatóságának vizsgálata**

Az optimált reakciókörülmények alkalmazhatóságát a reagensek és a szubsztrátok széles körében vizsgáltuk. Irányító csoportként az előző fejezetben már bizonyítottan kiválóan

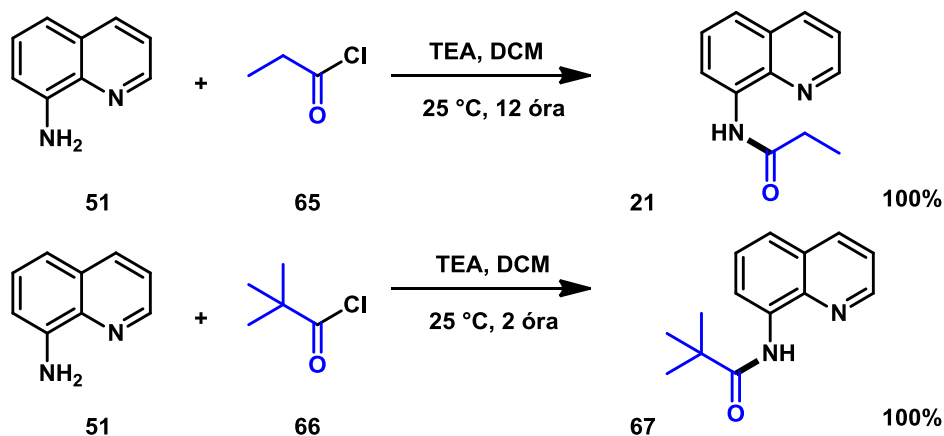
alkalmazható 8-aminokinolint választottuk. Mivel a 8-butiraminokinolin jól kezelhető, könnyen bemérhető, és reaktivitása is kiemelkedő, ezt a szubsztrátot választottuk az arilezőszer hatásának vizsgálatához. A második esetben, a szubsztrát sztérikus- és elektronikus viszonyainak befolyását a szintén reaktív arilezőszer, a 4-jódanizol alkalmazásával tanulmányoztuk.

### 3.4.1. N-acil-aminokinolinek szintézise

Az általunk kidolgozott ezüst-mentes körülmények szintetikus alkalmazhatóságának vizsgálatához a korábban szintetizált kiindulási anyagokon kívül továbbiak előállítására volt szükség.

Az arilezni kívánt karbonsav sztérikus zsúfoltságának hatását háromféle,  $sp^3$ -as hibridállapotú  $\beta$ -szénatomot tartalmazó származékon kívántuk vizsgálni. Az első a vajsav, egy lineáris karbonsav, amely  $\beta$ -helyzetben szekunder szénatomot tartalmaz. A 8-butiraminokinolin előállítását már korábban megvalósítottam (3.3.1 alfejezet). A második vizsgált karbonsav a propionsav, amely  $\beta$ -helyzetben egy sztérikus szempontból jól hozzáférhető, primer szénatomot szolgáltat. A harmadik szubsztrátum a pivalinsav, amely  $\beta$ -helyzetben három sztérikusan árnyékolt primer szénatommal rendelkezik.

A **67** pivalamidot és a **21** propionamidot a megfelelő savkloridok és 8-aminokinolin reakciójával állítottam elő, diklórmetánban, trietilamin jelenlétében. A reakciók egyszerűen kivitelezhetők, a termelések pedig gyakorlatilag kvantitatívak voltak (39. ábra).

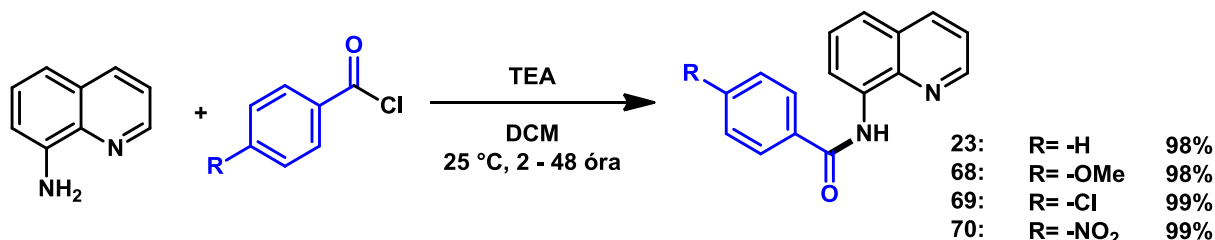


39. ábra N-acil-aminokinolinek előállítása

Az  $sp^2$ -es hibridizációjú szénatomok funkcionálizála során vizsgálni kívántuk az arilezendő benzoészv származékok elektronikus hatását a reakcióra. Ennek megvalósításához előállítottuk a 8-aminokinolin olyan, szubsztituált benzoilezett származékait, ahol a

fenilcsoport elektronsűrűsége jelentősen eltér egymástól. A fenilcsoport 4-es helyzetében elhelyezkedő szubsztituensének a következőket választottuk: -H, -OMe, -NO<sub>2</sub> és -Cl.

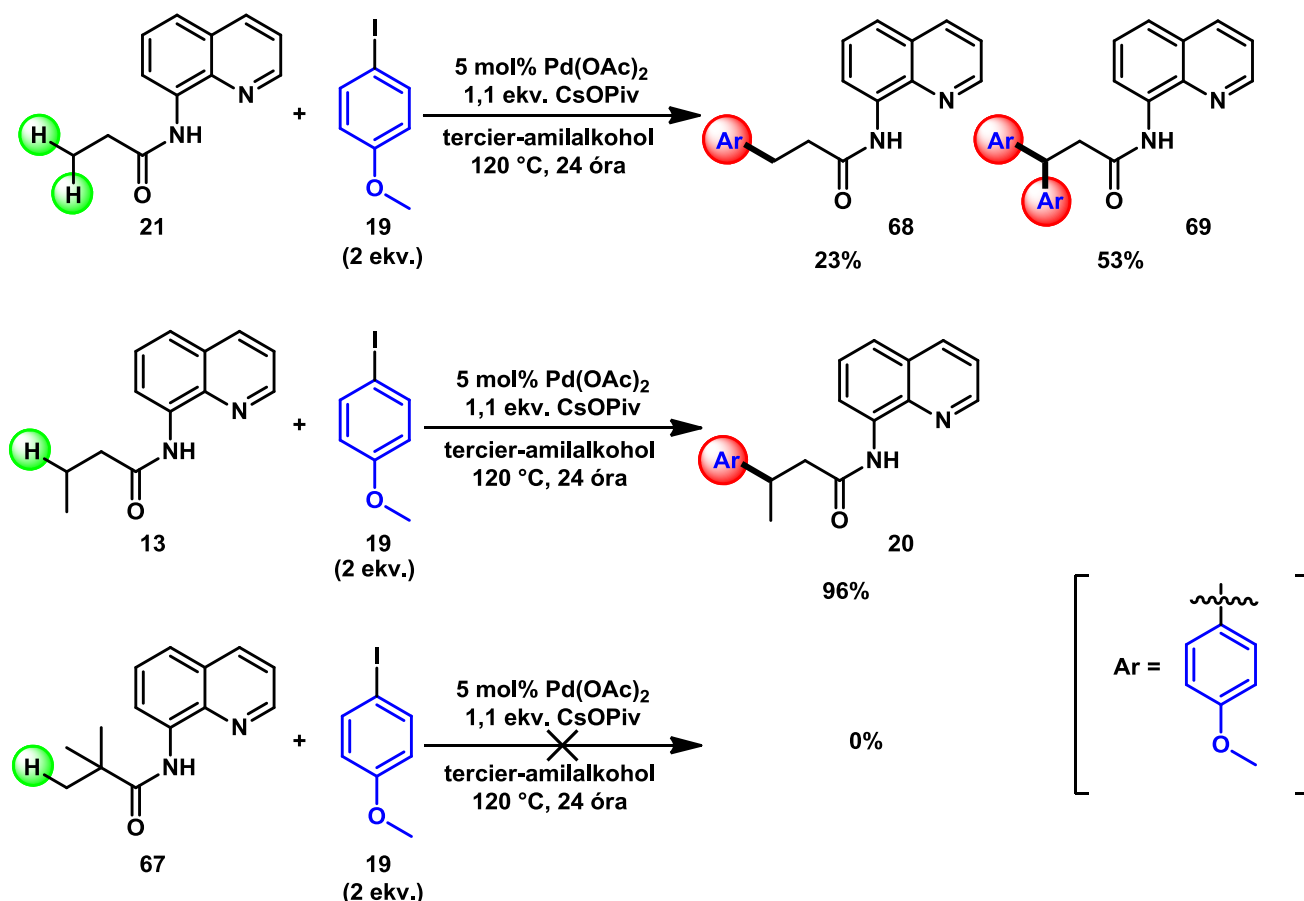
A **23**, **68**, **69**, **70** 8-benzoilaminokinolin-származékok előállítása gyakorlatilag a propionamiddal és a pivalamiddal analóg módon történt, acilezőszerként a megfelelően szubsztituált benzoil-kloridot alkalmazva. (40. ábra)



**40. ábra** Elektronikus és szterikus hatások vizsgálatához előállított szubsztrátok

### 3.4.2. A szubsztrát szterikus hatásának vizsgálata

A 8-aminokinolin alifás amidjait az optimalizált körülmények mellett vizsgáltuk, 4-jódanizollal történő arilezés során. A termékek azonosítását és mennyiségük közelítő meghatározását GC-MS technikával valósítottuk meg. A kísérletek eredményét a 41. ábra foglalja össze.



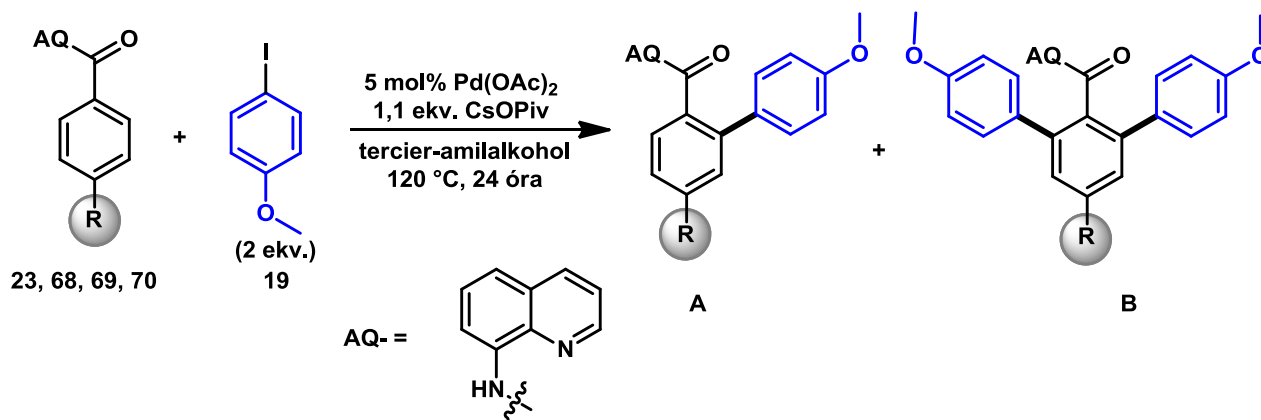
41. ábra Szubsztrátok sztérikus hatásának vizsgálata

A kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a 8-butiramínokinolin szelektíven monoarilezett terméket ad (**20**), 96%-os konverzióval. Feltételezhető, hogy az első (4-metoxifenil)-csoport beépülését követően a reakciócentrum sztérikusan annyira zsúfolttá válik, hogy további reakció már nem megy végbe a tercier szénatomon. A **21** propionamid származék esetében az első arilezési reakció a metilcsoport primer szénatomján zajlik, majd a keletkezett **68** termék tovább reagál (ennek szekunder metilencsoportja még mindig nem zsúfolt, ezért reaktív marad). A második (4-metoxifenil)-csoport beépülése után a **69** tercier szénatomján nem következik be újabb arilezés. A fenti két esetből levonható az a következtetés, hogy a reakciócentrum rendűségének növekedése a reaktivitás csökkenésével jár együtt. A **67** pivalamid nem lépett reakcióba a 4-jódanizollal ezen körülmények mellett, feltételezhetően a metilcsoportok sztérikus zsúfolttsága miatt.

Összegzésként elmondhatjuk, hogy a reakciócentrum rendűsége a szubsztrát sztérikus zsúfolttságán keresztül jelentős befolyást gyakorol az átalakítás hatékonyságára, amely a rendűséggel fordított arányban változik.

### 3.4.3. A szubsztrát elektronikus hatásának vizsgálata

A 8-aminokinolin 3.4.1 fejezetben előállított aromás amidjait az optimalizált körülmények mellett vizsgáltuk, 4-jódanizollal történő arilezés során. Vizsgálatunk célja volt, hogy a fenilgyűrű elektronsűrűségének függvényében figyeljük meg a konverziók változását. A termékek azonosítását és mennyiségüknek meghatározását GC-MS technikával valósítottuk meg. A kísérleti eredményeket a 9. táblázat konverziók megadásával foglalja össze.



| Vegyület | R                | Konverzió | Termékarány (A:B) |
|----------|------------------|-----------|-------------------|
| 70       | -NO <sub>2</sub> | 27%       | 1,0 : 3,5         |
| 68       | -OMe             | 72%       | 1,0 : 2,0         |
| 69       | -Cl              | 83%       | 1,0 : 1,4         |
| 23       | -H               | 90%       | 1,0 : 2,3         |

9. táblázat Szubsztrátok elektronikus hatásának vizsgálata

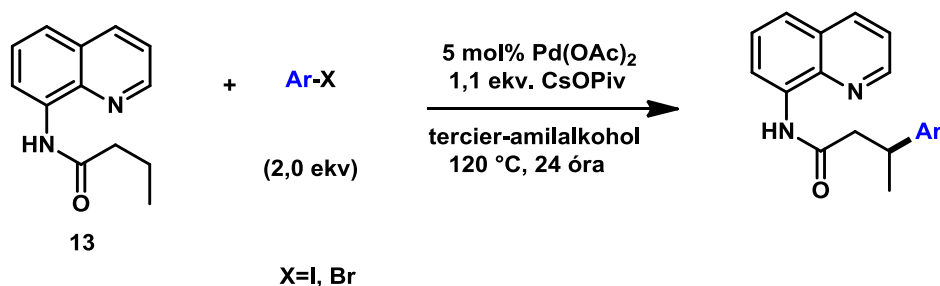
A 9. táblázatban összefoglalt eredmények alapján megállapítható, hogy a reakció egyik esetben sem szelektív. Az alifás származékokkal ellentétben itt az arilezés mindkét *orto*-helyzetű C-H kötésen megtörténhet. Az egyik *orto*-helyzetbe beépült (4-metoxifenil)-csoport nem jelent komoly szterikus gátat a másik *orto*-pozícióban, így a második arilezés ott hasonló sebességgel történhet meg.

Az elektronikus hatás elsősorban az erős elektronszívó nitrocsoporthoz tartozó esetekben figyelhető meg (8. táblázat, 1. sor). Az átlagos konverzióknál jóval alacsonyabb, 6%-os és 21%-os átalakulással kaptuk a mono- és bis-arilezett termékeket. Különös tapasztalat, hogy az elektronszívó metoxi-szubsztituált vegyületnél csupán 72%-os konverziót állapítottunk meg. A 8. táblázat eredményei alapján nem vonhatunk le egyértelmű következtetéseket a szubsztrát elektronikus befolyásának tekintetében, mert feltételezhetően egyéb hatások is

közrejártsanak, aminek következtében nem figyelhető meg egyértelmű összefüggés a fenilcsoport elektronsűrűségének függvényében.

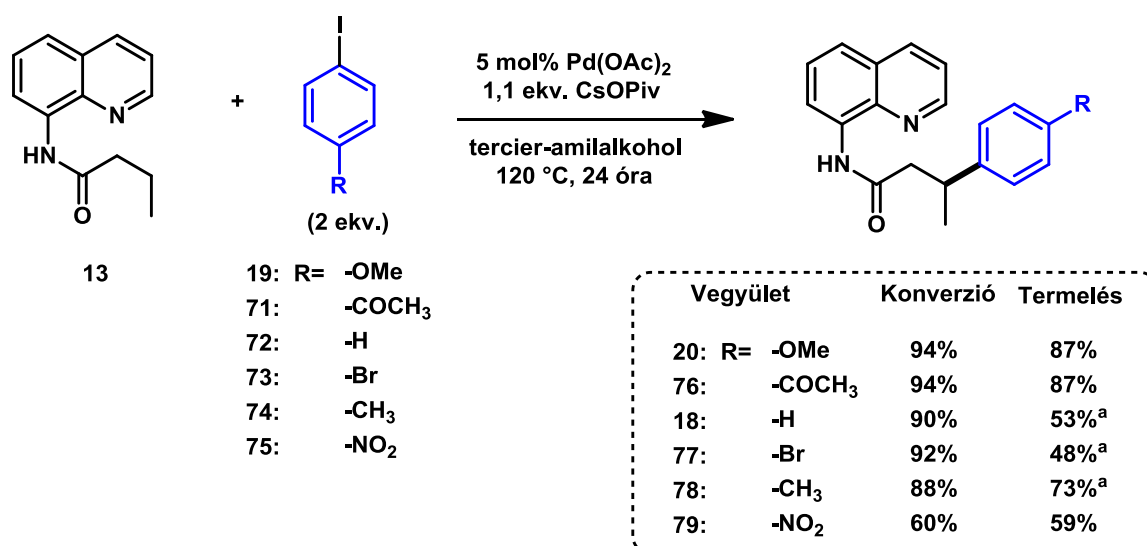
#### 3.4.4. Az arilezőszer hatásának vizsgálata

Az irodalom által javasolt reakciómechanizmust tanulmányozva megállapíthatjuk, hogy a  $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$  ciklusba az aril-halogenid a fémcentrumra oxidatív addícióval lép be. [4] Az oxidatív addíció sebességét meghatározó tényezők közül a legjelentősebb a halogén minősége, illetve az aril-halogenid aromás rendszerének elektronsűrűsége. Kísérleteink során aril-jodidokat és aril-bromidokat használtunk, melyek a halogénhez képest *para* helyzetben különböző mértékben elektronküldő- vagy elektronszívó csoportokat tartalmaztak. A reakciókat az optimált körülményekkel, 1,0 mmol méretben végeztem.



42. ábra Arilezési reakció általános sémája

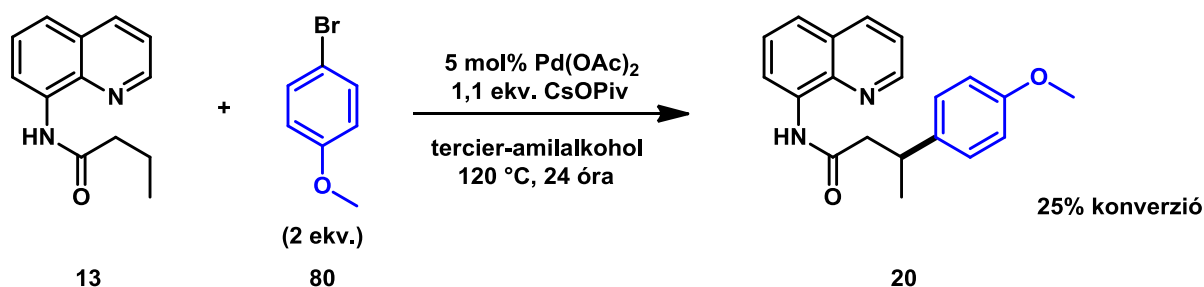
A reakcióelegyek feldolgozását lehetőség szerint azonos módszerekkel végeztem, azonban ez néhány esetben nem volt kivitelezhető. A kromatográfiás tisztításnál a  $\beta$ -fenil, a  $\beta$ -(4'-metilfenil) és a  $\beta$ -(4'-brómfenil) származékok szilikagélen, hexán/etil-acetát eluens rendszerben nem voltak elválaszthatóak a 8-butiraminokinolintól, így ismételt kromatografálni kellett őket diklórmétán/metanol eluens rendszerben. Annak ellenére, hogy vékonyréteg lapon elvált a termék a kiindulási anyagtól DCM/MeOH rendszerben, az oszlopkromatográfiás tisztítás során nem volt kellően nagy eltérés a két retenciós faktor között. Az anyagok tisztítását végül fordított fázisú preparatív HPLC segítségével végeztem el. Tájékoztató jelleggel ezért a 10. táblázatban a GC-FID mérések alapján megállapított, 24 órás reakcióidőhöz tartozó konverzió értékeket is közöljük. Az arilezési reakciókat röviden a 43. ábra foglalja össze.



43. ábra Az arilezőszer minőségének hatása a reakcióra (<sup>a</sup>: extrapolált termelés, lásd a kísérleti részben)

A kísérleti eredmények azt mutatják, hogy az elektronban gazdag arilezőszerek gyorsan reagálnak, és magas termelésekkel szolgáltatják az arilezett származékokat. (20, 76, 78) Az erős elektronszívó nitrocsoportot tartalmazó 4-nitro-1-jódbenzol esetében érzékelhető leginkább a konverzió és termelés jelentős csökkenése. Meglepő tapasztalat, hogy a 4'-jódacetofenon használatánál az acetylcsoport közepes elektronszívó hatása ellenére ugyanolyan magas termeléssel jutunk a termékhez, mint a kifejezetten elektrondús 4-jódanizol esetében.

A 4-brómanizol alkalmazása a reakcióban anyagi szempontból jóval előnyösebb lenne, mint a 4-jódanizol használata, azonban a kísérletek itt is alátámasztják, hogy az aril-bromidok reaktivitása oxidatív addícióban elmarad az aril-jodidokéhoz képest. Az aril-jodidokra optimált reakcióban 4-brómanizol alkalmazásával mindössze 25%-os konverziót értünk el, így a reakcióelegyet nem dolgoztuk fel.

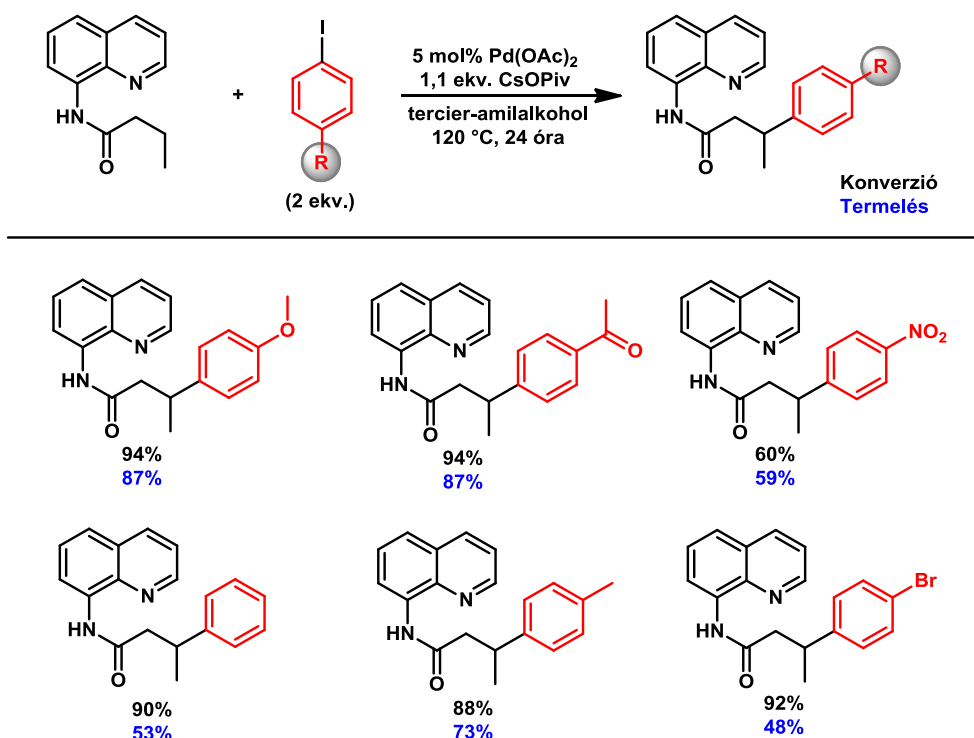


44. ábra Halogén minőségének hatása a reaktivitásra

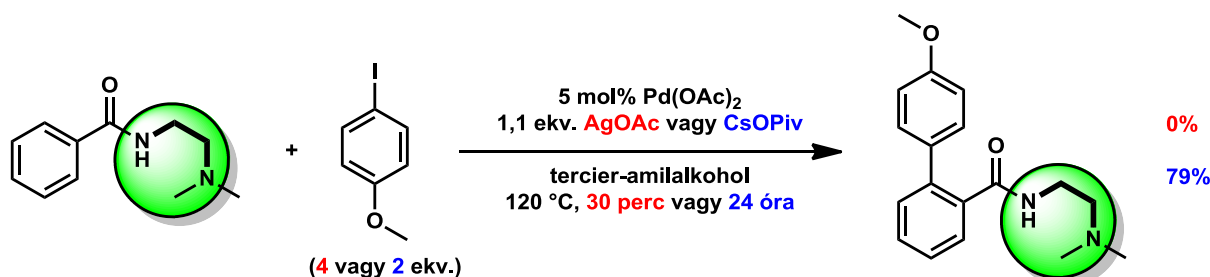
A fejezetben elvégzett kísérletek összegzéseként elmondható, hogy sikerrel valósítottuk meg a 8-butiraminokinolin  $\beta$ -helyzetű, szelektív monoarilezését különféle funkciós csoportok jelenlétében.

## 4. Összefoglalás

Kutatómunkánk összegzéseként elmondhatjuk, hogy sikerrel optimáltunk egy szelektív palládium-katalizált monoarilezésre alkalmas C-H aktiválási reakciót. Az általunk kidolgozott ezüstmentes reakciókörülmények között CsOPiv bázis jelenlétében hatékonyan megvalósítható egy alkil lánc C-H kötésen keresztül történő direkt arilezése különböző kétfogú ligandumként viselkedő irányítócsoporthoz segítségével. Megmutattuk, hogy a módszer szintetikus alkalmazhatósága számos reagens és szubsztrát esetében kiváló. Mindemellett a reakció korlátait is feltérképeztük: elsősorban a szelektivitás jelent problémát a 8-aminokinolin származékainak  $sp^2$ -es hibridizációjú reakciócentrumon történő arilezésénél.



Az optimált körülmények alkalmazásával sikerült kiterjesztenünk a reakció alkalmazhatóságát újabb irányító csoportokra, melyek alaposabb feltérképezése egy újabb kutatás ígéretes témája lehet, azonban még számos kérdés nyitva maradt velük kapcsolatban.



## 5. Kísérleti rész

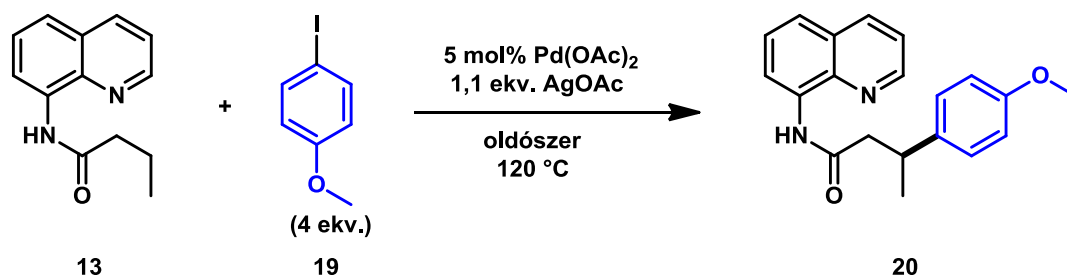
A kísérletek részletes leírása előtt ismertetem a kivitelezésre vonatkozó általános információkat, valamint az alkalmazott analitikai módszereket. Kísérleteinkhez a kereskedelmi forgalomban kapható vegyszereket további tisztítás nélkül használtuk fel, amennyiben ezt nem jeleztük külön kiemelve. Az analitikai vékonyréteg-kromatográfiához 0,25mm vastagságú, Merck DC Kieselgel 60, F254 fluoreszcens bevonatú VRK-lapokat használtunk. Az alkalmazott eluens mindig megjelölésre kerül a leírásban. Az  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokat a mindenkor megjelölt deuterált oldószerben, Bruker Avance 250 MHz PFT spektrométeren vettük fel. A multiplet analízisnél alkalmazott jelölések a következők: s-szinglet, d-dublett, t-triplett, m-multiplt. A kémiai eltolódások ( $\delta$ ) ppm-ben, a csatolási állandók ( $J$ ) Hz-ben vannak megadva. A GC-MS mérésekhez Agilent 6890N gázkromatográfot használtunk (kolonna: 0,25mm belső átmérő, 30m hossz, 0,25  $\mu\text{m}$  HP-5MS bevonat, vivőgáz: He), melyet Agilent 5973 tömegspektrométerrel (Ionforrás: EI+, 70eV, 230 °C; interface: 300 °C) kapcsoltunk össze. A gázkromatográfiás méréseknél a konverziót a csúcs alatti területek arányából számoltuk ki. A csúcs alatti területet ( $A$ ) a kromatogram integrálásával kaptuk meg. A számolás menetére egy példa, egyetlen termék esetében:

$$\text{Konverzió} = \eta = \frac{A(\text{termék})}{A(\text{termék}) + A(\text{kiindulási})}$$

Azokban az esetekben, ahol 0,1 mmol méret felett, preparatív céllal végeztünk reakciókat, mindig a lehetőségekhez mérten legjobban megtisztítottuk a terméket, hogy a szerkezetigazoláshoz szükséges mérések (MS, NMR) eredménye egyértelműen kiértékelhető legyen. A legtöbb esetben ez 97-99% tisztaságot jelent, amely érdekében akár a kitermelés rovására is tovább tisztítottunk egy-egy anyagot. A preparatív HPLC-vel végzett elválasztásoknál egy Waters Delta Prep 3000 félpreparatív HPLC készüléket használtunk. Minden esetben izokratikus elúciót alkalmaztunk, az eluens hangyasavval pufferelt MeOH/H<sub>2</sub>O 75/25 elegy volt. A retenciós idők előzetes felméréséhez egy Altex analitikai oszlopot használtunk (75mm hossz, 4,6mm belső átmérő és 3 $\mu\text{m}$  C8-as, szilika alapú töltet) 0,75 ml/perc áramlási sebesség mellett. Preparatív üzemmódban egyszerre 50 mg anyagot tudtunk megtisztítani egy Waters Bondapak félpreparatív oszlopon (150mm hossz, 19mm belső átmérő és 10 $\mu\text{m}$  C18-as, szilika alapú töltet) 10ml/perc áramlási sebesség mellett. A módszer fejlesztését saját kezűleg végeztem, amihez a készülék beüzemelése is hozzá tartozott.

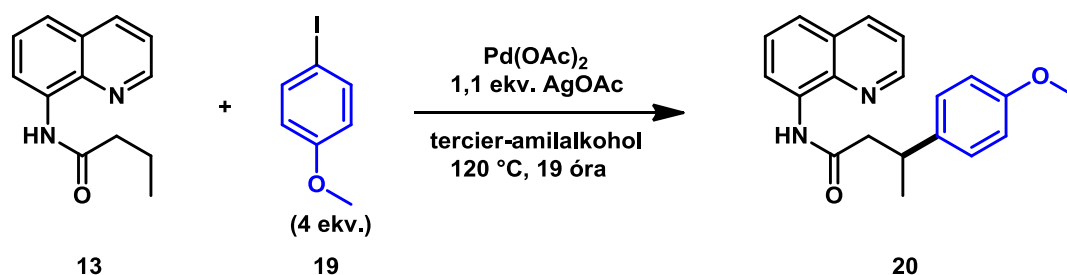
## 5.1. Optimalizációs reakciók

### 5.1.1. Az oldószer hatásának vizsgálata



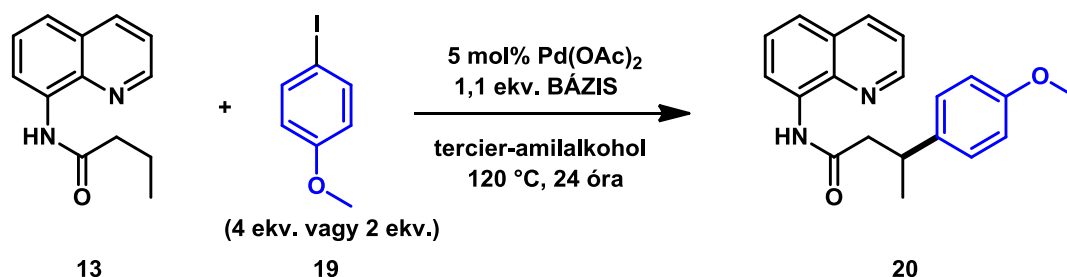
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,11 mmol (18,3 mg, 1,1 ekv.) ezüst-acetátot, 0,005 mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium(II)-acetátot, majd hozzáadtam megfelelő oldószerből (THF, *t*-amilalkohol) 0/0,1/1 ml-t. Az üvegcséket argonnal öblítettem át, majd a reakcióelegyeket 120 °C-on kevertettem. Mintákat vettem 10-, illetve 30 perc elteltével, amelyeket GC-FID technikával vizsgáltam.

### 5.1.2. A katalizátor mennyiségének hatása a reakcióra



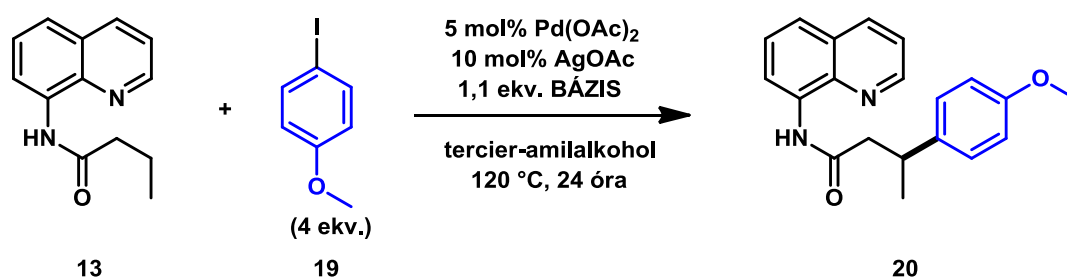
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,11 mmol (18,3 mg, 1,1 ekv.) ezüst-acetátot, illetve a megfelelő mennyiségű palládium-acetátot (0,05-5mol%) 2,2 mg Pd(OAc)<sub>2</sub>/1 ml *t*-amilalkoholos törzsoldat felhasználásával. A reakcióelegyekhez még annyi oldószerrel adtam, hogy mindegyik összesen 100 µl-t tartalmazzon. Az üvegcséket végül argonnal öblítettem át, majd a reakcióelegyeket 120 °C-on kevertettem. Mintákat 19 óra elteltével vettem, amelyeket GC-FID technikával vizsgáltam.

### 5.1.3. A bázis minőségének hatása a reakcióra



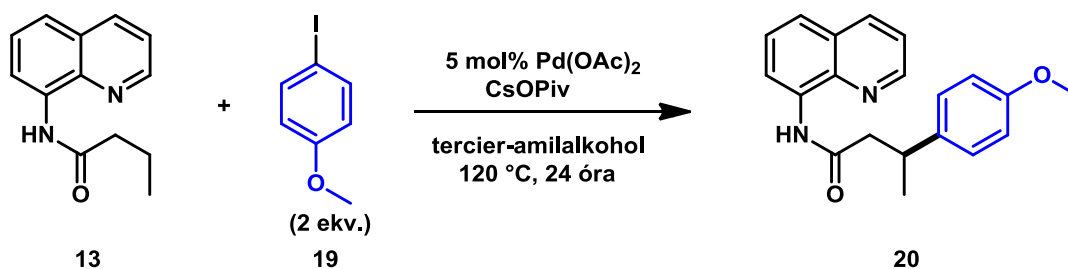
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) vagy 0,2 mmol (46,8 mg, 2,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,005mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium-acetátot és 0,11 mmol bázist mértem be. A reakcióelegyekhez 100 µl *t*-amilalkoholt adtam, az üvegcséket argonnal öblítettem át, majd a reakcióelegyeket 120 °C-on kevertettem. Mintákat 24 óra elteltével vettem, amelyeket GC-FID technikával vizsgáltam.

### 5.1.4. Ezüst katalitikus hatásának vizsgálata



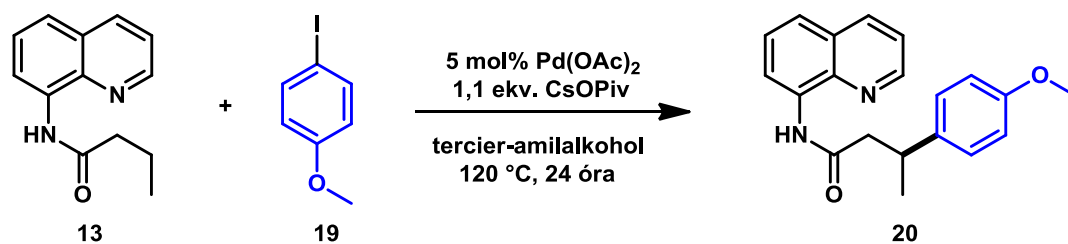
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,005mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium-acetátot, 0,01 mmol (1,7mg, 0,1 ekv.) ezüst-acetátot és 0,11 mmol bázist mértem be. A reakcióelegyekhez 100 µl tercier-amilalkoholt adtam, az üvegcséket argonnal öblítettem át, majd a reakcióelegyeket 120 °C-on kevertettem. Mintákat 24 óra elteltével vettem, amelyeket GC-FID technikával vizsgáltam.

### 5.1.5. A bázis mennyiségének hatása a reakcióra



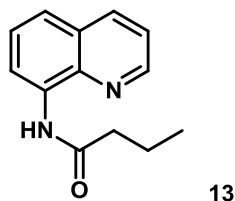
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (46,8 mg, 2,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,005mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium-acetátot, és 0,1-2 ekv. cézium-acetát *in situ* előállításához szükséges cézium-karbonátot és pivalinsavat. A reakcióelegyekhez 100 µl tercier-amilalkoholt adtam, az üvegcséket argonnal öblítettem át, majd a reakcióelegyeket 120 °C-on kevertettem. Mintákat 24 óra elteltével vettem, amelyeket GC-FID technikával vizsgáltam.

### 5.1.6. Az aril-halogenid mennyiségének hatása a reakcióra



Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint; 0,005mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium-acetátot, és 1,1 ekvivalens cézium-pivalát *in situ* előállításához szükséges 0,055 mmol (17,9 mg, 0,55 ekv.) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot és 0,11 mmol (11,2 mg, 1,1 ekv.) PivOH-at és 1-4 ekv. 4-jódanizolt. A reakcióelegyekhez 100 µl tercier-amilalkoholt adtam, az üvegcséket argonnal öblítettem át, majd a reakcióelegyeket 120 °C-on kevertettem. Mintákat 24 óra elteltével vettem, amelyeket GC-FID technikával vizsgáltam.

## 5.2. Szubsztrátok előállítása



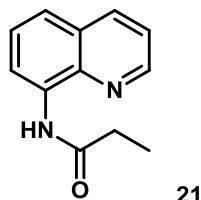
### 8-butiraminokinolin [3]

50 ml-es Gömblombikba mért 5,0 mmol (721 mg) 8-aminokinolint feloldottam 10 ml diklórmetánban, majd a 0 °C-ra hűtött oldathoz folyamatos keverés mellett csepegtettem be 6,0 mmol (982 µl, 1,1 ekv.) vajsavanhidrid 5 ml DCM-al készült oldatát. A jeges vizes fürdőt elvéve a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd 5 óra elteltével a reakcióelegyhez 50ml 1M NaOH oldatot adtam és további 3 órán át kevertettem, majd a fázisokat elválasztottam. A szerves fázist 10 ml 1M NaOH oldattal, majd 10 ml telített NaCl oldattal mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, így 998 mg (4,66 mmol, 93%) fehér, kristályos termékhez jutottam. Op: 48-49 °C, R<sub>f</sub>: 0,47 (hexán/etil-acetát 7/3).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.42 (m, 3H), 1.66 (dd, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 3H), 0.91 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 171.9, 149.1, 138.4, 136.9, 134.9, 128.2, 127.3, 122.4, 122.0, 116.8, 36.6, 19.0, 13.9.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 214 (10) (M<sup>+</sup>), 186 (5), 171 (38), 156 (2), 144 (100), 128 (3), 116 (13), 101 (3), 89 (8), 77 (2), 71 (2), 63 (4), 51 (1).



### N-(kinolin-8-il)-propionamid

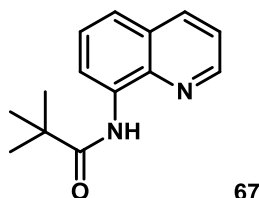
50 ml-es Gömblombikba mért 5,0 mmol (721 mg) 8-aminokinolint feloldottam 10 ml diklórmetánban, hozzáadtam 5,5mmol (767 µl, 1,1 ekv.) trietilamint, majd a 0 °C-ra hűtött oldathoz folyamatos keverés mellett csepegtettem 5,5 mmol (481 µl, 1,1 ekv.) propionilklorid 5 ml DCM-al készült oldatát. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni,

12 órán át kevertetem, majd választótölcsérbe öntöttem, a szerves fázist 2x20 ml vízzel, 20 ml telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal, majd 20 ml telített NaCl oldattal mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, így 1,001 g (5,0 mmol, 100%) színtelen, olajos termékhez jutottam. R<sub>f</sub>: 0,34 (hexán/etil-acetát 4/1).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 8.93 – 8.65 (m, 2H), 8.12 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.32 (m, 3H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.84, 148.45, 138.69, 136.71, 134.93, 128.29, 127.78, 121.92, 121.68, 116.72, 31.61, 10.15.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 200 (13) (M<sup>+</sup>), 171 (45), 144 (100), 128 (3), 116 (14), 101 (3), 89 (8), 63 (5), 57 (5).



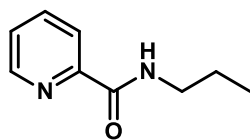
### ***N*-(kinolin-8-il)-pivalamid**

Gömbblombikba mért 5,0 mmol (721 mg) 8-aminokinolint feloldottam 10 ml diklórmetánban, hozzáadtam 5,5mmol (767 µl, 1,1 ekv.) trietilamint, majd a 0 °C-ra hűtött oldathoz folyamatos keverés mellett csepegtettem 5,5 mmol (677 µl, 1,1 ekv.) pivaloil-klorid 5 ml DCM-al készült oldatát. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, 2 órán át kevertetem, majd választótölcsérbe öntöttem, a szerves fázist 2x20 ml vízzel, 20 ml telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal, majd 20 ml telített NaCl oldattal mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, így 1,143 g (5,0 mmol, 100%) színtelen, olajos termékhez jutottam. R<sub>f</sub>: 0,57 (hexán/etil-acetát 4/1).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.28 (s, 1H), 8.80 (dt, J = 5.0, 1.4 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.34 (m, 3H), 1.43 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.6, 148.6, 139.2, 136.7, 135.1, 128.3, 127.8, 121.9, 121.6, 116.6, 40.7, 28.1.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 228 (6) (M<sup>+</sup>), 171 (100), 144 (22), 128 (2), 116 (11), 101 (2), 89 (4), 77 (2), 63 (2), 57 (13).



33

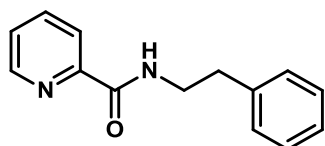
### **N-propil-pikolinamid [3]**

Gömb lombikba mért 10,0 mmol (1,23 g) piridin-2-karbonsavat feloldottam 40 ml tetrahidrofuránban, hozzáadtam 10,0 mmol (1,40 ml, 1,0 ekv.) trietilamint, majd a szeptummal lezárt lombikot 0 °C-ra hűtöttem és oldathoz folyamatos keverés mellett 10,0 mmol (1,0 ml, 1,0 ekv.) klórhangyasav-etilésztert csepegtettem. 30 perc kevertetés után becsepegtettem 10,0 mmol (825 µl, 1,0 ekv.) *n*-propilamint. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, további 5 órát kevertettem, majd üvegszűrőn szűrtem, a kivált sót pedig 2x10 ml THF-al mostam. A szűrletből az illékony komponenseket rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, majd a nyers terméket flash kromatográfiával tisztítottam szilikagél oszlopon, hexán/etil-acetát 1/1 eluenssel. A terméket tartalmazó frakciók egyesítésével és az oldószer eltávolításával 1,592 g (9,70 mmol, 97%) színtelen, olajos termékhez jutottam.  $R_f$ : 0,48 (hexán/etil-acetát 1/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (ddd,  $J = 4.7, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 8.17 (dt,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 1H), 7.38 (ddt,  $J = 6.8, 4.8, 1.0$  Hz, 1H), 3.41 (dt,  $J = 7.5, 6.5$  Hz, 2H), 1.63 (h,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.2, 150.0, 147.9, 137.3, 126.0, 122.1, 41.1, 22.9, 11.4.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 164 (10) ( $\text{M}^+$ ), 135 (42), 106 (61), 93 (3), 78 (100), 51 (7).



60

### **N-(2-fenil-etil)-pikolinamid [3]**

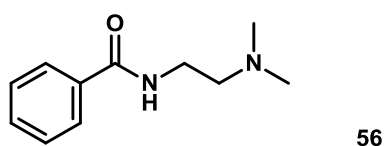
Gömb lombikba mért 5,0 mmol (616 mg) piridin-2-karbonsavat feloldottam 20 ml tetrahidrofuránban, hozzáadtam 5,0 mmol (700 µl, 1,0 ekv.) trietilamint, majd a szeptummal lezárt lombikot 0 °C-ra hűtöttem és oldathoz folyamatos keverés mellett 5,0 mmol (478 µl, 1,0 ekv.) klórhangyasav-etilésztert csepegtettem. 30 perc kevertetés után becsepegtettem 5,0 mmol (628 µl, 1,0 ekv.) fenetilamint. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, további 12 órát kevertettem, majd szűrtem, a kivált sót 2x5 ml THF-al mostam. A szűrletből az illékony komponenseket rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, majd a nyers terméket flash kromatográfiával tisztítottam szilikagél oszlopon, hexán/etil-acetát 1/1

eluenssel. A terméket tartalmazó frakciók egyesítésével és az oldószer eltávolításával 1,022 g (4,52 mmol, 90%) színtelen folyadékhoz jutottam.  $R_f$ : 0,40 (hexán/etil-acetát 1/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (ddd,  $J = 4.8, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 8.11 (dt,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 2H), 7.73 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.30 (ddd,  $J = 7.6, 4.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.26 – 7.04 (m, 5H), 3.65 (dt,  $J = 7.6, 6.6$  Hz, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.3, 149.9, 148.0, 139.0, 137.3, 128.8, 128.6, 126.5, 126.1, 122.1, 40.7, 35.9.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 226 (10) ( $\text{M}^+$ ), 168 (4), 145 (4), 135 (67), 118 (6), 106 (39), 91 (23), 78 (100), 65 (21), 52 (1).



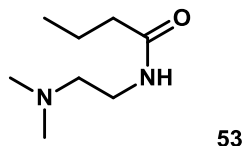
#### ***N*-benzoil-*N'*,*N'*-dimetil-etiléndiamin**

Gömblobbikba mért 30 mmol (3,30 ml) *N,N*-dimetil-etiléndiaminhoz adtam 60 ml diklórmétánt, majd a 0 °C-ra hűtött oldathoz keverés mellett csepegtettem 30 mmol (3,45ml, 1,0 ekv.) benzoil-klorid 30 ml DCM-al készült oldatát. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd 3 óra elteltével választótölcsérben 50 ml 1M NaOH oldattal ráztam ki. A vizes fázist további 3x15 ml DCM-al extraháltam, majd az egyesített szerves fázisokat  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, így 5,35 g (27,8 mmol, 93%) fehér, kristályos termékhez jutottam. Op: 39-41 °C  $R_f$ : 0,24 (DCM/metanol 1/2).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79 – 7.63 (m, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 3.43 (td,  $J = 6.0, 5.0$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.18 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 135.0, 131.6, 128.8, 127.4, 58.1, 45.5, 37.6.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 148 (1), 105 (8), 77 (15), 71 (17), 58 (100), 51 (6).



#### ***N*-(2-(dimetilamino)-etil)-butiramid**

Gömblobbikba mért 20 mmol (3,27 ml) vajsavanhidridhez adtam 10 ml diklórmétánt. A lombikot 0 °C-ra hűtöttem, majd folyamatos keverés mellett 20 mmol (2,18 ml, 1,0 ekv.) *N,N*-

dimetil-etiléndiamint csepegtettem az oldatba. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, további 12 órát kevertettem, majd 30 ml 1M NaOH oldatot adtam hozzá. További 2 óra kevertetés után a reakcióelegyet választótölcsérbe öntöttem, a vizes fázist 2x25 ml DCM-al extraháltam, majd az egyesített szerves fázisokat 25 ml vízzel és 25 ml telített NaCl oldattal mostam. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> felett szárítottam, majd szűrés és az oldószer eltávolítása után 2,44 g (15,4 mmol, 77%) színtelen, olajos termékhez jutottam.

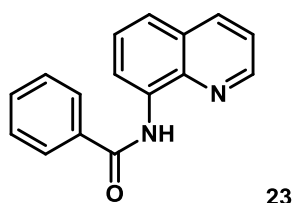
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.21 (s, 1H), 3.24 (dd, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.09 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 2H), 1.58 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 57.8, 45.0, 38.5, 36.6, 19.1, 13.7.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 114 (1), 85 (1), 71 (16), 58 (100), 56 (4).

### Általános eljárás szubsztituált N-(kinolin-8-il)benzamidok előállítására

10 ml-es, szeptumos üvegcsébe mért 5,0 mmol (721 mg) 8-aminokinolint feloldottam 25 ml diklórmetánban, hozzáadtam 5,5mmol (767 µl, 1,1 ekv.) trietilamint, majd a 0 °C-ra hűtött oldathoz folyamatos keverés mellett csepegtettem 5,5 mmol (1,1 ekv.) savklorid 10 ml DCM-al készült oldatát. A reakcióelegyet hagytam 1 óra alatt felmelegedni, majd szobahőmérsékleten kevertettem tovább 48 órát. A savklorid feleslegének eltávolítására 2 ml telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldattal kevertettem 6 órán keresztül, majd választótölcsérbe öntöttem, a szerves fázist 2x20 ml vízzel, 20ml telített NaHCO<sub>3</sub>, végül 20 ml telített NaCl oldattal mostam, MgSO<sub>4</sub> felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el. Az így nyert termékek további tisztítást nem igényeltek.



### N-(kinolin-8-il)benzamid [3]

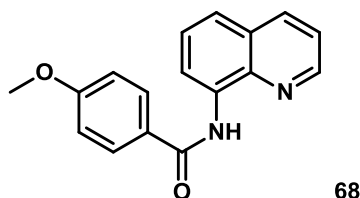
Az általános leírat szerint eljárva, 638 µl benzoil-klorid felhasználásával nyert termék:

1,211 g (4,96 mmol, 98%) fehér, kristályos anyag. Op: 90-91 °C, R<sub>f</sub>: 0,50 (hexán/etil-acetát 4/1).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.63 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 5H), 7.33 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 148.7, 139.1, 136.8, 135.5, 134.9, 132.2, 129.2, 128.4, 127.8, 127.7, 122.1, 122.1, 116.9.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 248 (30) ( $\text{M}^+$ ), 220 (6), 204 (3), 171 (15), 143 (4), 116 (11), 105 (100), 89 (6), 77 (61), 63 (5), 51 (13).



#### 4-metoxi-*N*-(kinolin-8-il)benzamid

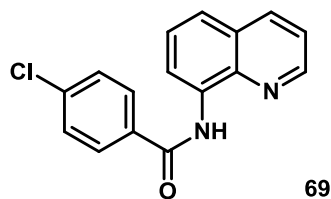
Az általános leirat alapján eljárva, 2,0 mmol méretben, 298  $\mu\text{l}$  4-metoxibenzoil-klorid felhasználásával nyert termék:

549 mg (1,97 mmol, 99%) fehér, kristályos anyag. Op: 93-95  $^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f$ : 0,41 (hexán/etil-acetát 4/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.58 (s, 1H), 8.94 – 8.59 (m, 2H), 8.07 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.82 (m, 2H), 7.64 – 7.24 (m, 3H), 7.04 – 6.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.4, 162.9, 148.5, 139.1, 136.8, 135.1, 129.6, 128.4, 127.9, 127.8, 122.0, 121.8, 116.8, 114.4, 55.9.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 278 (13) ( $\text{M}^+$ ), 207 (3), 135 (100), 125 (2), 107 (6), 93 (10), 77 (14), 64 (5).



#### 4-klór-*N*-(kinolin-8-il)benzamid

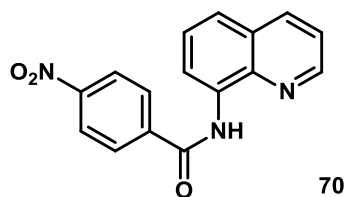
Az általános leirat alapján eljárva, 2,0 mmol méretben, 282  $\mu\text{l}$  4-klórbenzoil-klorid felhasználásával nyert termék:

554 mg (1,96 mmol, 98%) fehér, kristályos anyag. Op: 119-120  $^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f$ : 0,52 (hexán/etil-acetát 4/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.93 – 8.62 (m, 2H), 8.09 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 2H), 7.54 – 7.32 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7, 148.7, 139.0, 138.5, 136.9, 134.7, 133.9, 129.4, 129.1, 128.4, 127.8, 122.3, 122.1, 117.1.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 282 (25) ( $M^+$ ), 254 (4), 238 (2), 207 (1), 171 (13), 139 (100), 111 (34), 89 (4), 75 (11), 63 (4).



#### 4-nitro-*N*-(kinolin-8-il)benzamid

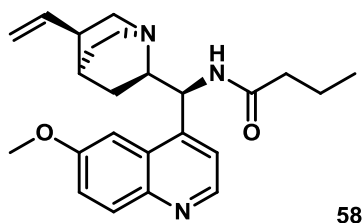
Az általános leírat alapján eljárva, 2,0 mmol méretben, 408 mg 4-nitrobenzoil-klorid felhasználásával nyert termék:

584 mg (1,99 mmol, 99%) sárga, kristályos anyag. Op: 176-178 °C,  $R_f$ : 0,45 (hexán/etil-acetát 4/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.72 (s, 1H), 8.91 – 8.67 (m, 2H), 8.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 8.13 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 3H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J$  = 8.3, 4.3 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.5, 150.1, 148.9, 140.9, 139.0, 136.9, 134.3, 128.8, 128.4, 127.8, 124.4, 122.9, 122.3, 117.2.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 293 (97) ( $M^+$ ), 265 (25), 219 (6), 207 (16), 191 (11), 171 (100), 150 (46), 133 (14), 120 (42), 115 (19), 104 (52), 92 (18), 75 (24), 51 (10).



#### *N*-butiril-kininamin

Gömb lombikba mért 2,0 mmol (866 mg, 1,0 ekv.) kininamint feloldottam 10 ml diklórmetánban, hozzáadtam 5,0 mmol (0,7 ml, 1,25 ekv.) TEA-t. A lombikot 0 °C-ra hűtöttem és oldathoz folyamatos keverés mellett 2,5 mmol (410  $\mu\text{l}$ , 1,25 ekv.) vajsavanhidrid 5ml diklórmetánnal készült oldatát csepegtettem. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, további 12 órát kevertettem, majd 20 ml 1M NaOH oldatot adtam hozzá. További 1 óra kevertetés után a reakcióelegyet választótölcsérbe öntöttem. A vizes fázist 3x20 ml DCM-al extraháltam, majd az egyesített szerves fázisokat 25 ml vízzel és 25 ml telített NaCl oldattal mostam. A szerves fázist  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítottam, majd szűrés és az oldószer eltávolítása után kapott anyagot oszlopkromatográfiával tisztítottam. Szilikagél

oszlopot és DCM/MeOH/TEA 100/20/1 eluenst használtam. A terméket tartalmazó frakciók egyesítésével és az oldószer eltávolításával nyert termék:

707 mg (1,80 mmol, 90%), fehér, kristályos anyag,  $R_f$ : 0,38 (DCM/MeOH/TEA 100/20/1 )

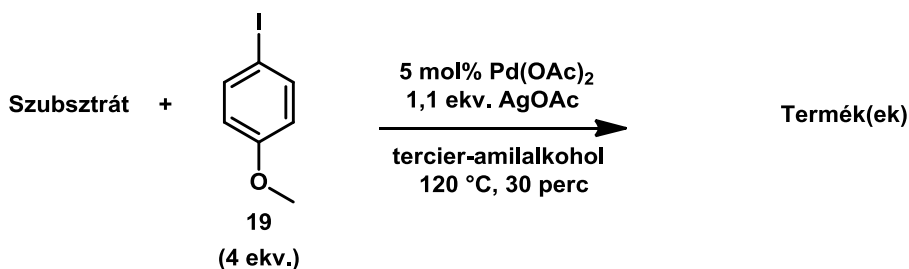
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.19 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.88 – 5.58 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.06 – 4.83 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.31 – 3.05 (m, 3H), 2.86 – 2.52 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.15 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.68 – 1.12 (m, 7H), 0.84 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 158.1, 147.8, 145.2, 141.5, 132.1, 122.0, 115.0, 102.2, 56.3, 56.0, 41.3, 39.8, 38.6, 28.1, 27.7, 26.6, 19.3, 14.0.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 258 (1), 187 (4), 172 (1), 155 (2), 136 (100), 108 (1), 95 (2), 81 (3), 67 (1), 55 (2).

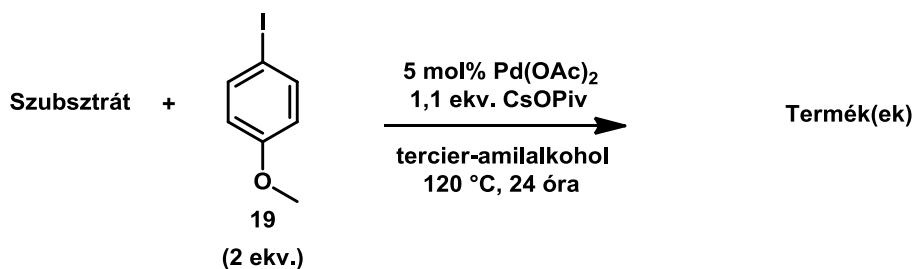
### 5.3. Irányító csoportok tesztelése a modell- és az optimált reakció körülményei mellett

#### 5.3.1. Modellreakció körülményei



Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,11 mmol (18,3 mg, 1,1 ekv.) ezüst-acetátot, 0,005 mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium(II)-acetátot. A megfelelő szubsztrátból 0,1 mmol-t (1,0 ekv.) mértem be, majd üvegcsébe 100  $\mu\text{l}$  tercier-amilalkoholt mértem, argonnal át öblítettem, majd a reakcióelegyet 120 °C-on kevertettem. Mintákat vettem 30 perc elteltével, amelyeket GC-MS technikával vizsgáltam.

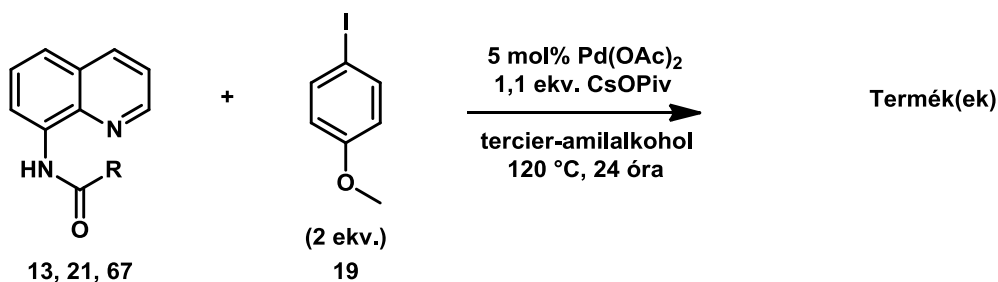
### 5.3.1. Optimált körülmények



Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,2 mmol (46,8 mg, 2,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,055 mmol (17,9 mg, 0,55 ekv.) cézium-karbonátot és 0,11 mmol (11,2 mg, 1,1 ekv.) pivalinsavat, 0,005 mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium(II)-acetátot. A megfelelő szubsztrátból 0,1 mmol-t (1,0 ekv.) mértem be, majd üvegcsébe 100 µl terciér-amilalkoholt mértem, argonnal át öblítettem, majd a reakcióelegyet 120 °C-on kevertettem. Mintákat vettem 24 óra elteltével, amelyeket GC-MS technikával vizsgáltam.

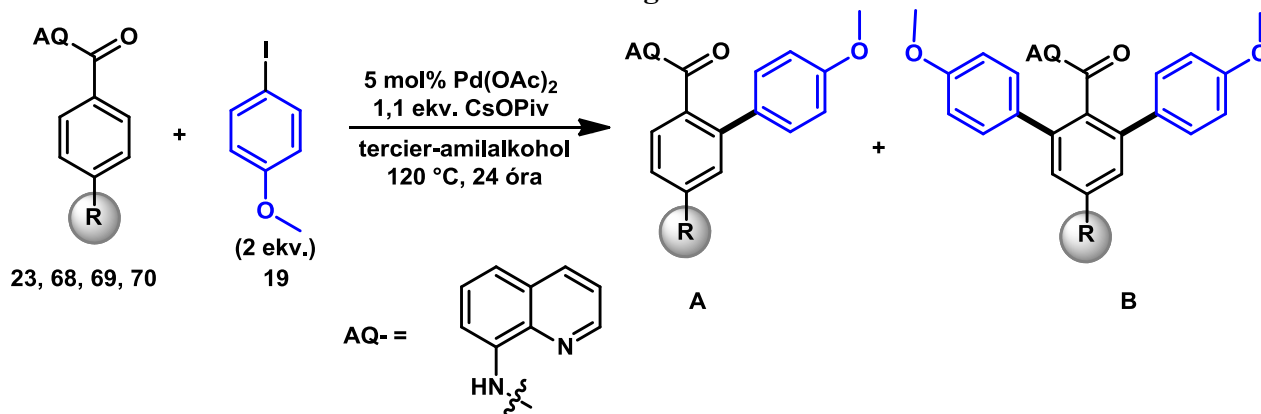
### 5.4. Optimált körülmények alkalmazhatóságának vizsgálata

#### 5.4.1. A szubsztrát sztérikus hatásának vizsgálata



Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,2 mmol (46,8 mg, 2,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,055 mmol (17,9 mg, 0,55 ekv.) cézium-karbonátot és 0,11 mmol (11,2 mg, 1,1 ekv.) pivalinsavat, 0,005 mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium(II)-acetátot. A megfelelő szubsztrátból 0,1 mmol-t (1,0 ekv.) mértem be, majd üvegcsébe 100 µl terciér-amilalkoholt mértem, argonnal át öblítettem, majd a reakcióelegyet 120 °C-on kevertettem. Mintákat vettem 24 óra elteltével, amelyeket GC-MS technikával vizsgáltam.

#### 5.4.2. A szubsztrát elektronikus hatásának vizsgálata

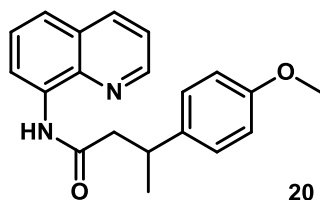


Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,2 mmol (46,8 mg, 2,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,055 mmol (17,9 mg, 0,55 ekv.) cézium-karbonátot és 0,11 mmol (11,2 mg, 1,1 ekv.) pivalinsavat, 0,005 mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium(II)-acetátot. A megfelelő szubsztrátból 0,1 mmol-t (1,0 ekv.) mértem be, majd üvegcsébe 100  $\mu\text{l}$  *t*-amilalkoholt mértem, argonnal át öblítettem, és 120  $^\circ\text{C}$ -on kevertettem 24 órán keresztül. A reakcióelegyekből vett mintákat GC-MS technikával vizsgáltam.

#### 5.4.3. A 8-butiraminokinolin preparatív célú arilezési reakciói

##### Általános eljárás 8-butiraminokinolin arilezésére

Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 1,0 mmol (214,3 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 1,1 mmol (112,4 mg, 1,1 ekv.) pivalinsavat, 0,55 mmol (179,2 mg, 0,55 ekv.)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ -ot, 0,05 mmol (11,2 mg, 0,05 ekv.) palládium(II)-acetátot, 1,0 ml *t*-amilalkoholt és 2,0 mmol (2,0 ekv.) aril-jodidot. A reakcióelegyet 24 órán át 120  $^\circ\text{C}$ -on kevertettem, majd az üvegcsé tartalmát 10 ml diklórmetánnal egy gömblombikba vittem át, celitet adtam hozzá és az oldószert rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottam. A cellitre párolt nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottam szilikagél töltetű oszlopon, hexán/etil-acetát eluenssel.



##### 3-(4-metoxifenil)-*N*-(kinolin-8-il)butiramid

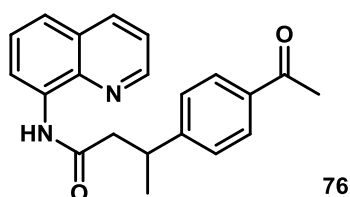
Az általános leírat szerint eljárva, 468 mg 4-jódanizol felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 20/1 eluenssel végezve nyert termék:

277,7 mg (0,87 mmol, 87%) halványsárga, olaj.  $R_f$ : 0,28 (hexán/etil-acetát 4/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H), 8.84 – 8.70 (m, 2H), 8.12 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.80 (qd,  $J$  = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 1.40 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 158.5, 148.4, 138.7, 138.4, 136.7, 134.8, 128.3, 128.1, 127.8, 121.9, 121.8, 116.8, 114.4, 55.6, 47.6, 36.5, 22.4.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 320 (10) ( $\text{M}^+$ ), 171 (9), 148 (8), 144 (100), 135 (14), 116 (5), 103 (3), 91 (5), 77 (4).



### 3-(4-acetylphenyl)-N-(kinolin-8-il)butiramid

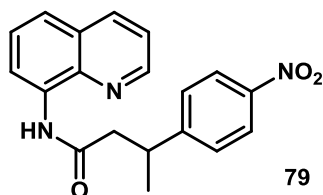
Az általános leírát szerint eljárva, 492 mg 4-jódacetofenon felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 10/1 eluenssel végezve nyert termék:

287,6 mg (0,87 mmol, 87%) halvány sárga olaj.  $R_f$ : 0,14 (hexán/etil-acetát 4/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H), 8.81 – 8.66 (m, 2H), 8.12 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 7.40 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 2H), 3.56 (h,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.00 – 2.69 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 170.2, 151.9, 148.5, 138.6, 136.7, 135.9, 134.6, 129.2, 128.3, 127.7, 127.5, 121.98, 121.96, 116.9, 46.7, 37.2, 26.9, 22.0.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 332 (8) ( $\text{M}^+$ ), 171 (24), 144 (100), 117 (7), 103 (2), 89 (2), 77 (3), 51 (2).



### 3-(4-nitrofenil)-N-(kinolin-8-il)butiramid

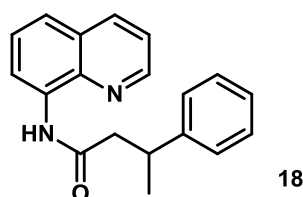
Az általános leírát szerint eljárva, 498 mg 4-jód-1-nitrobenzol felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 10/1 eluenssel végezve nyert termék:

198,6 mg (0,59 mmol, 59%) halványsárga, kristályos anyag. Op: 137-140 °C.  $R_f$ : 0,17 (hexán/etil-acetát 4/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.63 (ddd,  $J = 9.0, 5.0, 2.5$  Hz, 2H), 8.12 – 7.91 (m, 3H), 7.54 – 7.25 (m, 5H), 3.54 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 154.0, 148.5, 147.0, 138.6, 136.8, 134.5, 128.3, 128.2, 127.7, 124.3, 122.10, 122.05, 116.9, 46.5, 37.1, 22.0.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 335 (10) ( $\text{M}^+$ ), 207 (3), 171 (33), 144 (100), 116 (9), 103 (4), 89 (4), 78 (4), 63 (2), 51 (2).



### 3-fenil-*N*-(kinolin-8-il)butiramid

Az általános leírat szerint eljárva, 224  $\mu\text{l}$  jódbenzol felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 20/1 eluenssel végezve nyert termék:

261 mg színtelen olaj, amely még tartalmaz kiindulási anyagot. Ez sem hexán/etil-acetát, sem DCM/MeOH eluens rendszerekben nem választható el szilika oszlopon a terméktől. A fenti anyagból 95 mg mennyiséget fordított fázison, preparatív HPLC segítségével tisztítottam meg. Az így nyert, tiszta termék tömege 56,0 mg. Az extrapolált termelés:

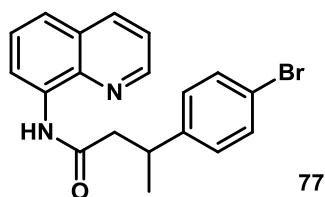
$$\frac{\frac{261}{95} \cdot 56}{290,4} \cdot 100 = 53\%$$

$R_f$ : 0,41 (hexán/etil-acetát 4/1).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H), 8.75 – 8.51 (m, 2H), 7.96 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (dd,  $J = 8.3, 4.3$  Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 4H), 7.06 (dd,  $J = 5.8, 2.8$  Hz, 1H), 3.48 – 3.24 (m, 1H), 2.86 – 2.52 (m, 2H), 1.27 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7, 148.5, 146.4, 138.7, 136.7, 134.8, 129.0, 128.3, 127.8, 127.3, 126.8, 122.0, 121.8, 116.8, 47.3, 37.3, 22.3.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 290 (10) ( $\text{M}^+$ ), 198 (1), 171 (14), 144 (100), 105 (11), 77 (5), 61 (2).



### 3-(4-brómfenil)-N-(kinolin-8-il)butiramid

Az általános leirat szerint eljárva, 566 mg 1-bróm-4-jódbenzol felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 20/1 eluenssel végezve nyert termék:

318 mg színtelen olaj, amely még tartalmaz kiindulási anyagot. Ez sem hexán/etil-acetát, sem DCM/MeOH eluens rendszerekben nem választható el szilika oszlopon a terméktől. A fenti anyagból 55 mg mennyiséget fordított fázison, preparatív HPLC segítségével tisztítottam meg. Az így nyert, tiszta termék tömege 30,7 mg. Az extrapolált termelés:

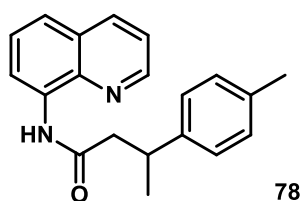
$$\frac{\frac{318}{55} \cdot 30,7}{369,3} \cdot 100 = 48\%$$

R<sub>f</sub>: 0,43 (hexán/etil-acetát 4/1).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.56 (s, 1H), 8.62 (td, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 148.5, 145.3, 138.6, 136.7, 134.7, 132.0, 129.1, 128.3, 127.7, 121.99, 121.92, 120.5, 116.8, 47.1, 36.8, 22.2.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 368 (5) (M<sup>+</sup>), 198 (1), 171 (19), 157 (1), 144 (100), 104 (8), 77 (3), 51 (1)



### 3-(p-tolil)-N-(kinolin-8-il)butiramid

Az általános leirat szerint eljárva, 436 mg 4-jódtoluol felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 20/1 eluenssel végezve nyert termék:

263 mg színtelen olaj, amely még tartalmaz kiindulási anyagot. Ez sem hexán/etil-acetát, sem DCM/MeOH eluens rendszerekben nem választható el szilika oszlopon a terméktől. A fenti anyagból 50 mg mennyiséget fordított fázison, preparatív HPLC segítségével tisztítottam meg. Az így nyert, tiszta termék tömege 42,1 mg. Az extrapolált termelés:

$$\frac{\frac{263}{50} \cdot 42,1}{304,4} \cdot 100 = 73\%$$

R<sub>f</sub>: 0,45 (hexán/etil-acetát 4/1).

IR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (solid): 3048, 1561, 1455, 1256, 1019, 916, 805, 739, 686.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.78 – 8.52 (m, 2H), 7.99 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.48 – 7.20 (m, 3H), 7.15 – 6.91 (m, 4H), 3.33 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 18.0, 7.4$  Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 148.4, 143.3, 138.6, 136.8, 136.2, 134.8, 129.7, 128.3, 127.8, 127.1, 121.9, 121.8, 116.9, 47.4, 36.9, 22.4, 21.4.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 304 (9) ( $\text{M}^+$ ), 198 (1), 186 (1), 171 (14), 157 (2), 144 (100), 128 (2), 117 (15), 105 (3), 91 (12), 77 (5), 65 (3), 51 (1).

## **6. Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretném megköszönni a Novák-csoport minden tagjának a segítséget, amit munkám során kaptam tőlük, mind szakmailag, mind emberileg. Külön köszönet illeti témavezetőmet, Novák Zoltánt, aki útmutatást nyújtott a dolgozat megírásához és számtalan javítással, észrevétellel, tanáccsal segített színvonalasabbá tenni munkámat. Köszönöm Kovács Szabolcsnak, hogy nem csupán a dolgozat megírásánál, de a mindennapos labormunkában is mindig számíthattam a segítségére és végtelen türelmére.

## 7. A dolgozatban előforduló rövidítések feloldása

|                |                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------|
| DCE            | 1,2-diklóretán                                     |
| DCM            | diklórmétán, metilén-klorid                        |
| DMA            | <i>N,N</i> -dimetil-acetamid                       |
| DMEDA          | <i>N,N</i> -dimetil-etiléndiamin                   |
| DMF            | <i>N,N</i> -dimetil-formamid                       |
| DMSO           | dimetilszulfoxid                                   |
| TBS-           | terc-butil-dimetilszilil-                          |
| TEA            | trietylamin                                        |
| THF            | tetrahidrofurán                                    |
| TIPS-          | triizopropil-szilil-                               |
| Piv-           | pivaloil-                                          |
| DG             | irányító csoport (angol, Directing Group)          |
| FG             | funkciós csoport (angol, Functional Group)         |
| GC-FID         | lángionizációs detektorral ellátott gázkromatográf |
| GC-MS          | tömegspektrométerrel kapcsolt gázkromatográf       |
| NMR            | mágneses magrezonancia spektroszkópia              |
| VRK            | vékonyréteg-kromatográfia                          |
| Op.            | olvadáspont                                        |
| R <sub>f</sub> | retenciós faktor                                   |

## 8. Irodalomjegyzék

- [1] *Transitions Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis* Tsuji, Wiley-VCH, Chichester, **2000**.
- [2] G. Rouquet, N. Chatani, *Angewandte Chemie* **2013**, 52, 11726-11743.
- [3] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 13154-13155.
- [4] D. Shabashov, O. Daugulis, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 3965-3972.
- [5] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem Rev* **2010**, 110, 1147-1169.
- [6] J. Halpern, E. Peters, *The Journal of Chemical Physics* **1955**, 23, 605.
- [7] A. H. Webster, J. Halpern, *The Journal of Physical Chemistry* **1956**, 60, 280-285.
- [8] L. Vaska, J. W. DiLuzio, *Journal of the American Chemical Society* **1962**, 84, 679-680.
- [9] J. Chatt, J. M. Davidson, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1965**, 843.
- [10] A. P. Khrushch, L. A. Tokina, A. E. Shilov, *Kinetika i Kataliz* **1966**, 7, 901.
- [11] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chemical Reviews* **1997**, 97, 2879-2932.
- [12] J. D. Gilbert, T. V. Olah, M. J. Morris, A. Bortnick, J. Brunner, *Journal of Chromatographic Science* **1998**, 36, 163-168.
- [13] R. Crabtree, *Accounts of chemical research* **1979**, 12, 331-337.
- [14] S. Ma, G. Villa, P. S. Thuy-Boun, A. Homs, J.-Q. Yu, *Angewandte Chemie* **2014**, 126, 753-756.
- [15] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, 366, 529-531.
- [16] D. H. Wang, K. M. Engle, B. F. Shi, J. Q. Yu, *Science* **2010**, 327, 315-319.
- [17] Y. H. Zhang, B. F. Shi, J. Q. Yu, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131, 5072-5074.
- [18] Z. Shi, B. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C. Qin, Y. Wang, *Angewandte Chemie* **2007**, 46, 5554-5558.
- [19] D. H. Wang, T. S. Mei, J. Q. Yu, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 17676-17677.
- [20] D. Shabashov, O. Daugulis, *The Journal of organic chemistry* **2007**, 72, 7720-7725.
- [21] O. Daugulis, H. Q. Do, D. Shabashov, *Accounts of chemical research* **2009**, 42, 1074-1086.
- [22] R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, 323, 1593-1597.
- [23] D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, 316, 1172-1175.
- [24] K. L. Hull, M. S. Sanford, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 11904-11905.
- [25] P. L. Alsters, P. F. Engel, M. P. Hogerheide, M. Copijn, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1993**, 12, 1831-1844.
- [26] Y. Feng, Y. Wang, B. Landgraf, S. Liu, G. Chen, *Organic letters* **2010**, 12, 3414-3417.
- [27] Y. Wei, H. Tang, X. Cong, B. Rao, C. Wu, X. Zeng, *Organic letters* **2014**, 16, 2248-2251.
- [28] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Organic letters* **2012**, 14, 354-357.
- [29] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133, 12984-12986.
- [30] G. He, G. Chen, *Angewandte Chemie* **2011**, 50, 5192-5196.
- [31] Y. Zhao, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *Organic letters* **2012**, 14, 2948-2951.

- 
- [32] S. Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 2124-2127.
- [33] S. Y. Zhang, G. He, Y. Zhao, K. Wright, W. A. Nack, G. Chen, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 7313-7316.
- [34] E. T. Nades, O. Daugulis, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 7-10.
- [35] G. He, C. Lu, Y. Zhao, W. A. Nack, G. Chen, *Organic letters* **2012**, *14*, 2944-2947.
- [36] B. F. Shi, N. Maugel, Y. H. Zhang, J. Q. Yu, *Angewandte Chemie* **2008**, *47*, 4882-4886.
- [37] B. F. Shi, Y. H. Zhang, J. K. Lam, D. H. Wang, J. Q. Yu, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 460-461.
- [38] H. Harada, R. K. Thalji, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *The Journal of organic chemistry* **2008**, *73*, 6772-6779.
- [39] B. V. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Organic letters* **2006**, *8*, 3391-3394.
- [40] L. D. Tran, O. Daugulis, *Angewandte Chemie* **2012**, *124*, 5278-5281.