

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

ZWILLINGER MÁRTON

Kétfogú Λ -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. Izotópcseré C-H aktiváláson keresztül	6
2.3.2. C-H kötés alkenilezése	8
2.3.4. C-H kötés arilezése.....	10
2.4. Kétfogú ligandum által irányított C-H aktiválási reakciók	16
2.4.1. Az irányított C-H aktiválás alapjai.....	16
2.4.2. 8-aminokinolin, mint irányító csoport.....	18
2.4.3. Piridin-2-karbonsav, mint irányító csoport	22
2.5. Sztereoszelektív C-H aktiválás.....	25
3. Saját eredmények	28
3.1. Célkitűzések	28
3.2. Ezüstmentes reakciókörülmények kifejlesztése és optimalálása	29
3.2.1. Az oldószer hatása a reakcióra	29
3.2.2. A katalizátor mennyiségének hatása a reakcióra.....	31
3.2.3. A bázis hatása a reakcióra	32
3.2.4. Aril-halogenid mennyiségének hatása	34
3.2.6. Az optimalálási kísérletek összegzése.....	35
3.3. Új irányító csoportok alkalmazhatóságának vizsgálata C-H aktiválási reakciókban....	36
3.3.1. Szubsztrátok előállítása	37
3.3.2. Irányító csoportok tesztelése a modell- és az optimált reakció körülményei mellett	39
3.4. Optimált körülmények alkalmazhatóságának vizsgálata	41
3.4.1. <i>N</i> -acil-aminokinolinek szintézise	42
3.4.2. A szubsztrát szterikus hatásának vizsgálata	43
3.4.3. A szubsztrát elektronikus hatásának vizsgálata	44
3.4.4. Az arilezőszer hatásának vizsgálata	45

4. Összefoglalás.....	48
5. Kísérleti rész.....	49
5.1. Optimálási reakciók.....	50
5.2. A kiindulási anyagok előállítása.....	53
5.3. Irányító csoportok tesztelése az irodalmi és az optimált reakció körülményei mellett.	60
5.4. Optimált körülmények alkalmazhatóságának vizsgálata	61
5.4.1. A szubsztrát szterikus hatásának vizsgálata	61
5.4.2. A szubsztrát elektronikus hatásának vizsgálata	62
6. Köszönetnyilvánítás	67
7. A dolgozatban előforduló rövidítések feloldása.....	68
8. Irodalomjegyzék.....	69

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]

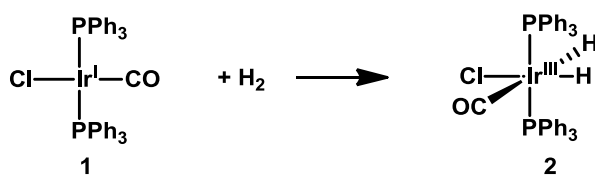
Az újonnan felfedezett átalakítások kapcsán számos kérdés merült fel, melyekre az irodalomban még nem volt fellelhető válasz. Kutatásunk során ezeknek a kérdéseknek a megválaszolását tűztük ki célul.

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 volnánk 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 Cu^{2+} , Hg^{2+} és az 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-komplekxre, Vaska szerint.

Ezek a reakciók egyúttal az átmenetifém-komplexe 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 β -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 nehézvíz 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 mérőföldkövek elhagyása után a C-H aktiválásra irányuló kutatások jelentősen megszaporodtak, 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 σ -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 σ -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 σ -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.

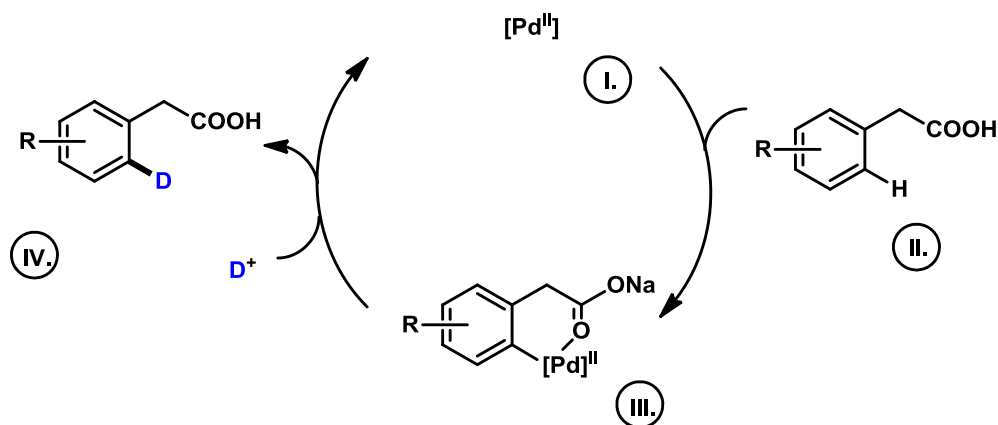
2.3.1. Izotópcseré C-H aktiváláson keresztül

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 lejárásodnia 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 Yu és munkatársai által 2014-ben publikált eljárás. [14] Cikkükben szelektíven *orto*-deuterált benzoészav- 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) ion az aromás gyűrű *orto*-pozíciójába elektrofilként addicionálódik. A σ -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)

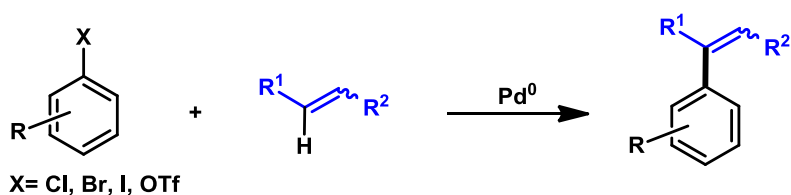


2. ábra *Orto*-szelektív deuterálás feltételezett katalitikus ciklusa

2.3.2. C-H kötés alkenilezése

A C-H kötések alkenilezésére tekinthetünk úgy, mint a Heck-kapcsolás egy alternatívájára, ahol az olefin funkcionálizálásánál 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



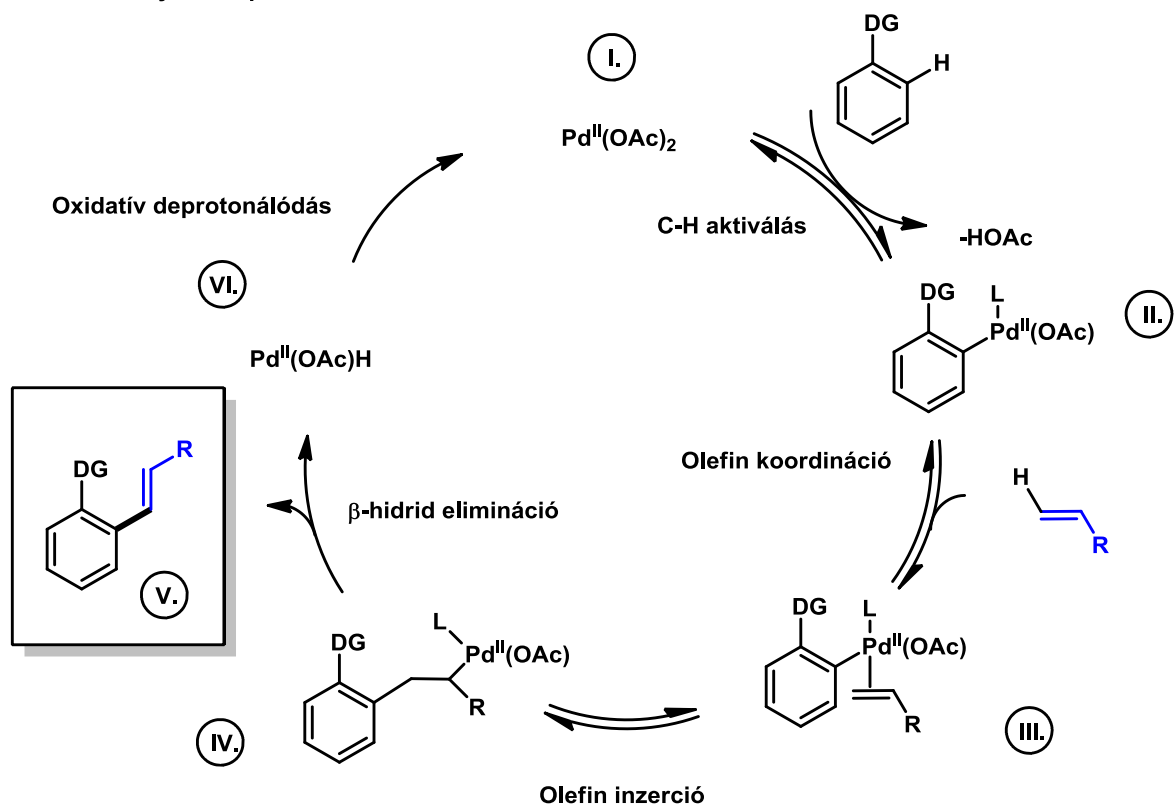
C-H aktiválás



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

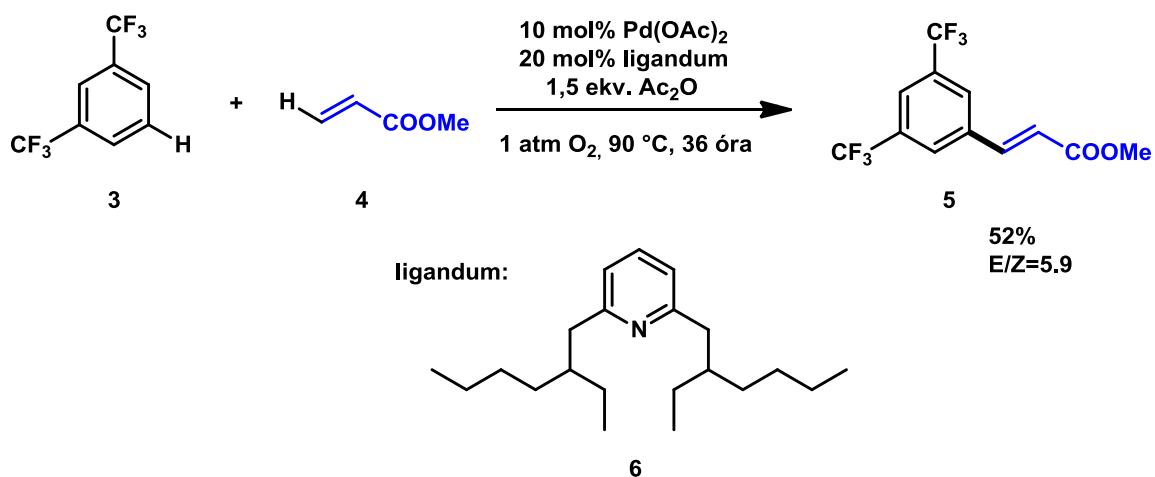
A reakció nem tévesztendő össze a Murai által 1993-ban publikált ruténiumkatalizált rendszerrel, amely alkének beékelődését teszi lehetővé aromás ketonok *orto*-helyzetű C-H kötésébe. [15] A katalitikus ciklusból az alkenilezés esetében a **IV.** vegyület β -hidrid eliminációjával lép ki a telítetlen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

DG: irányító csoport



4. ábra C-H kötés alkenilezésének feltételezett mechanizmusa

A termék szerkezetét a DG-ként jelölt 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]



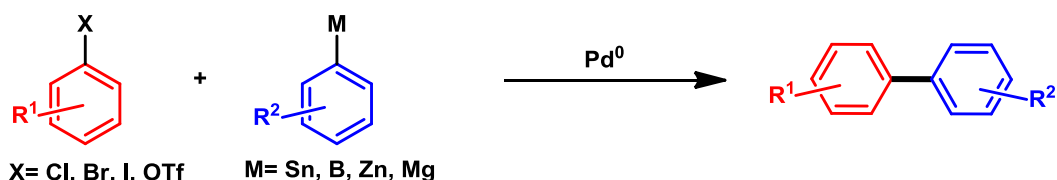
5. ábra C-H kötés alkenilezése - példa

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.

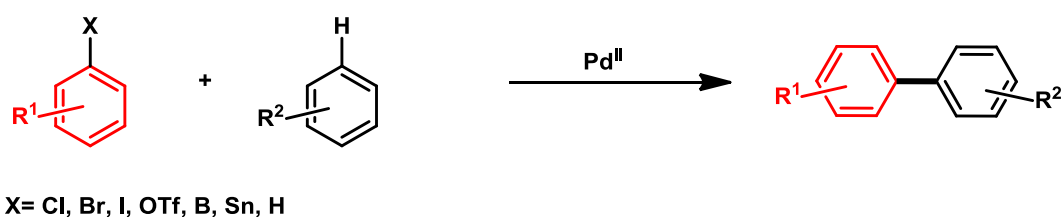
2.3.4. C-H kötés arilezése

A C-H kötés arilezésére irányuló reakciók a hagyományos keresztkapcsolásokkal (Suzuki, Stille, Negishi, Kumada) 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

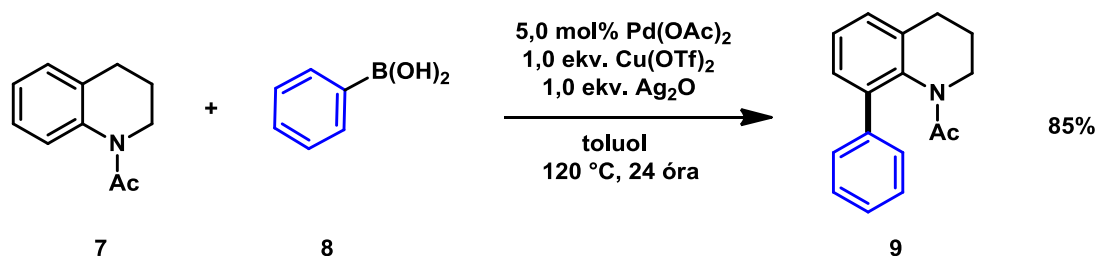


6. ábra C-H aktiválás és a klasszikus keresztkapcsolások viszonya

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) Pd⁰/Pd^{II} útvonal

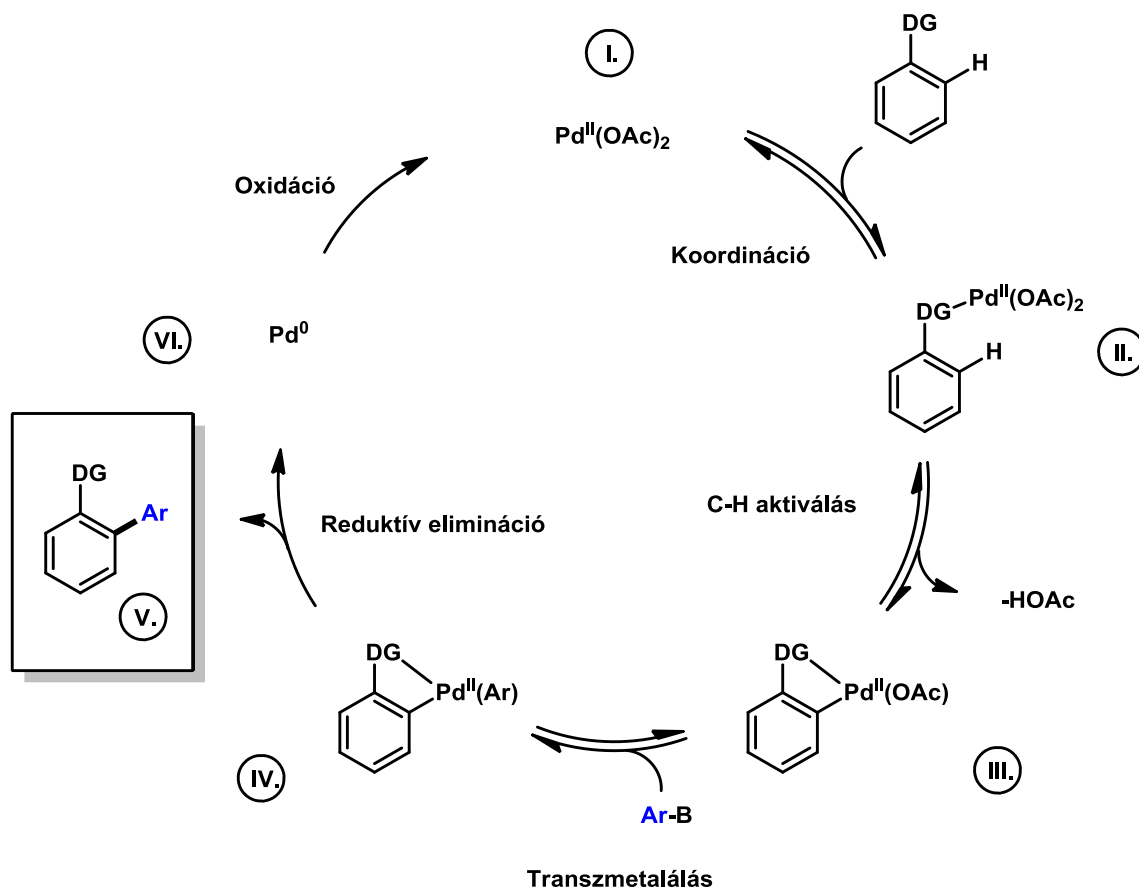
A Shi, Wang és munkatársaik által 2007-ben publikált, aril-boronsavakat és aril-trifluoroborát-sókat kapcsoló partnerként alkalmazó reakciók tartoznak ebbe a csoportba. Egy példát a Pd⁰/Pd^{II} mechanizmussal lejártszódó reakciókra a 7. ábra mutat be.



7. ábra Pd⁰/Pd^{II} ciklusú irányított C-H arilezés - példa

Az alapvető különbséget a Pd^{II}/Pd^{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.)

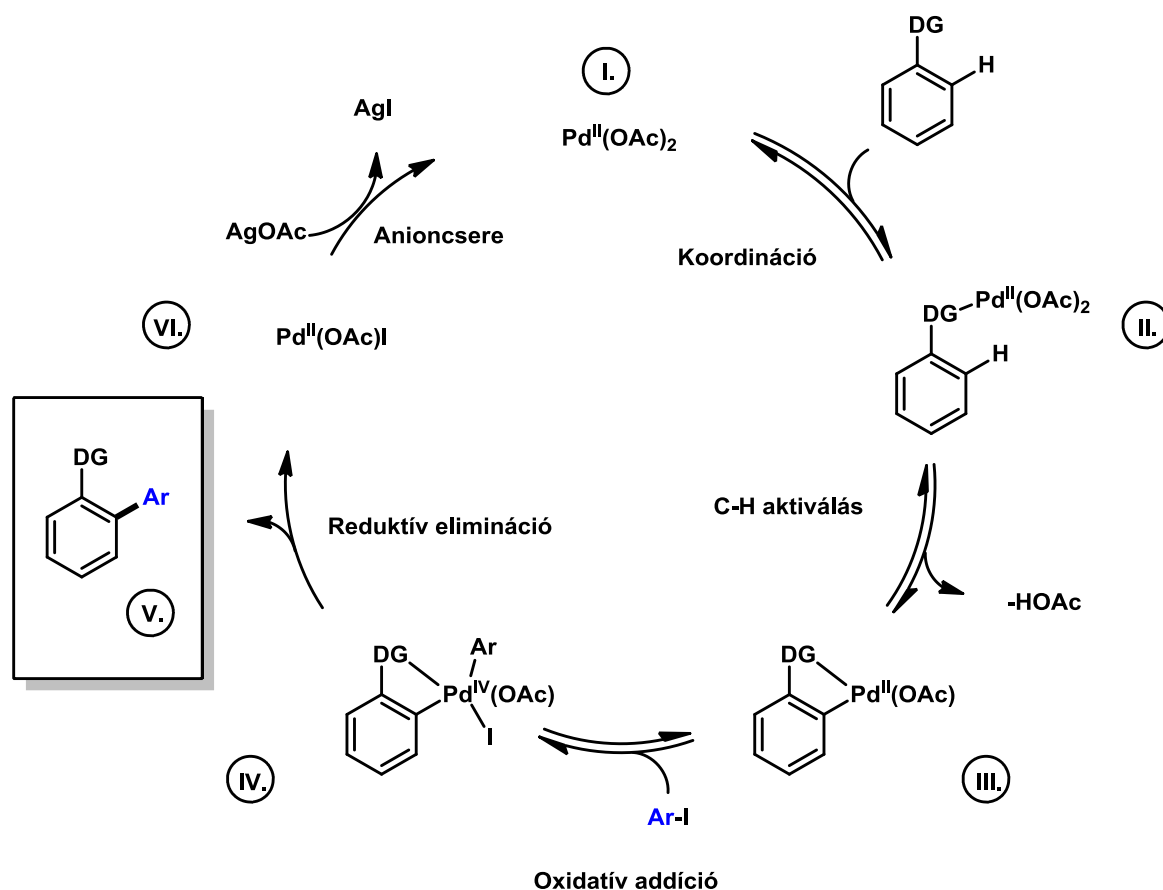
A katalitikus ciklusba a Pd⁰ formában bevitt katalizátor oxidáció után, Pd^{II} formában kerül be. A katalitikus ciklus első lépésében a már palládium(II)-acetát formájában jelen levő katalizátorhoz koordinálódik az irányító csoport. (8. ábra) A következő lépésben történik meg a C-H aktiválás, kialakítva a **III.** palladaciklust, melynek gyűrű-tagszáma az irányító csoport minőségétől függ. Acetanilidek és fenilecetsav-származékok esetében hattagú, míg benzoecet-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 redukzív eliminációval alakul ki az **V.** termék, Pd⁰ formában hátrahagyva a katalizátort. A Pd⁰ ismételt oxidációját valamilyen hozzáadott oxidálószer végzi el, amelyek leggyakrabban molekuláris oxigén, benzokinon vagy réz- és ezüst-sók lehetnek. [18, 19]



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

2) Pd^{II}/Pd^{IV} útvonal

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

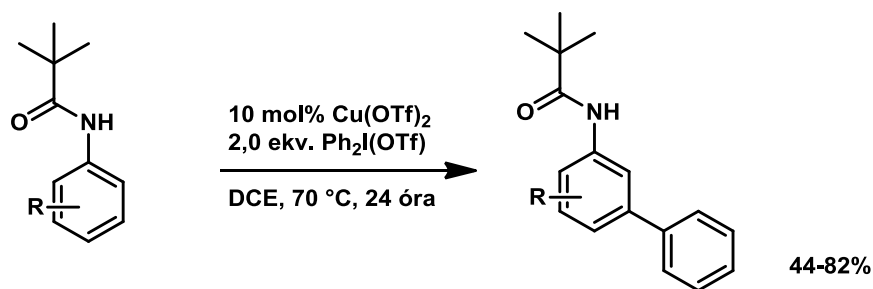


9. ábra Pd^{II}/Pd^{IV} ciklusú irányított C-H arilezés mechanizmusa

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.

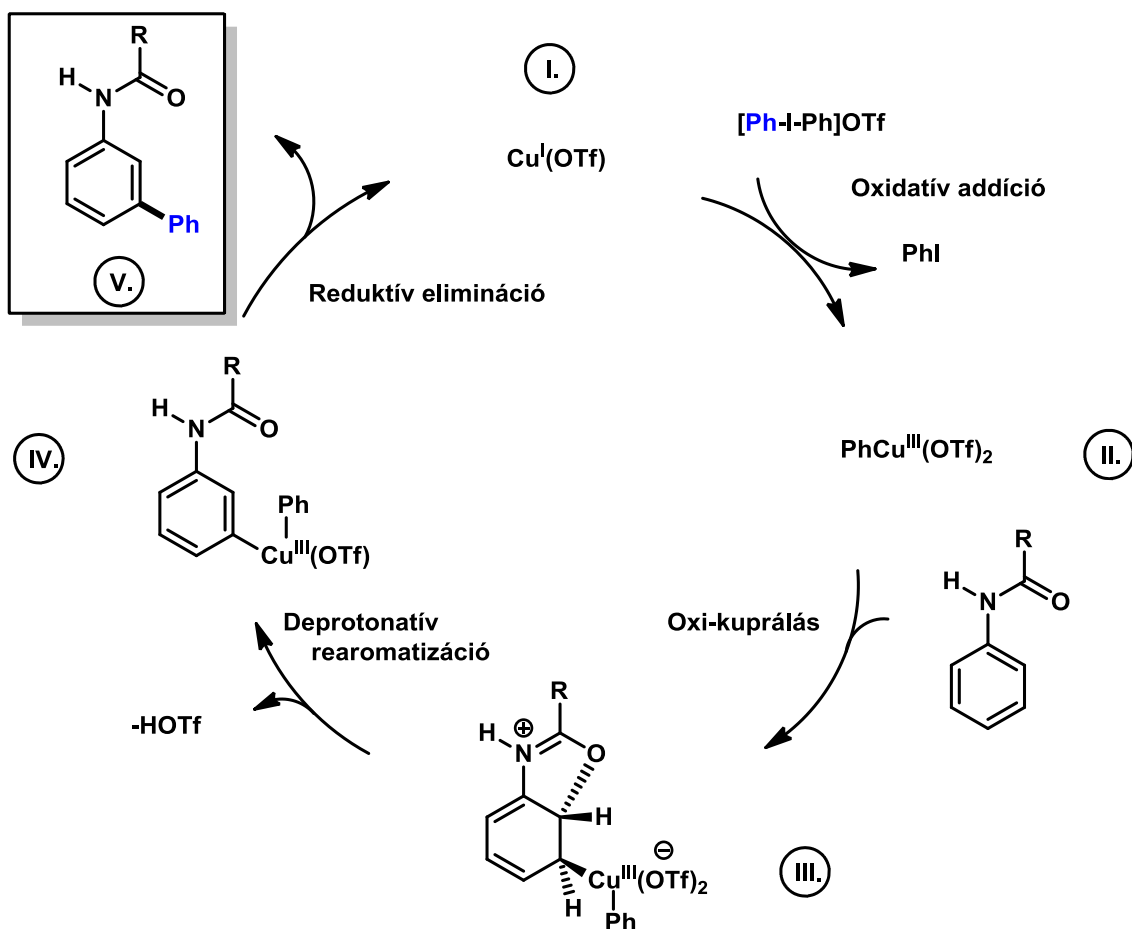
Daugulis, Shabashov és munkatársaik rendkívül alapos munkával feltérképezték az alkalmazható reakciókörülmények és irányító csoportok széles skáláját. Az acetamid és pivalamid irányító csoportokon kívül kiemelkedő sikerrel alkalmazták a 8-aminokinolin és piridin-2-karbonsav amid-származékait, melyek 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

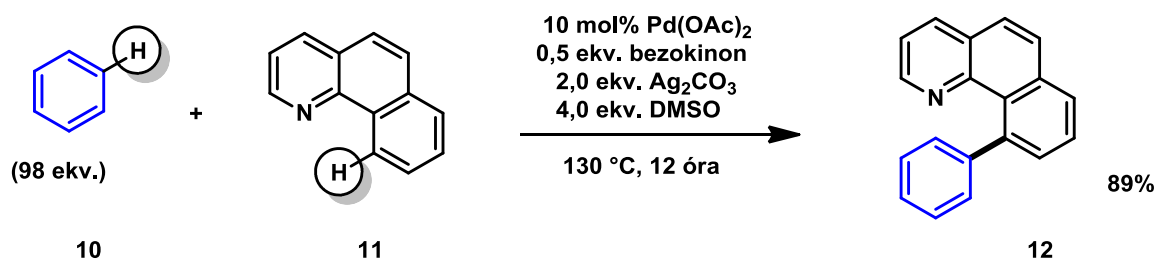
Arilezőszerként hipervalens jódvegyületeket alkalmaztak, katalizátorként réz(II)-triflátot használtak, amely a katalitikus ciklusba Cu(I) formájában kerül be. A katalitikus ciklus első lépésében a diariljodónium-triflát szolgál a Cu(I) centrumra oxidatívan addicionálódó aril-triflát forrásaként. A rendhagyó *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.** aromatiszálódását eredményező deprotonálással alakul ki, majd **III.** redukzív eliminációjával kapjuk meg az **V.** terméket. (11. ábra)



11. ábra Meta-szelektív C-H arilezés mechanizmusa

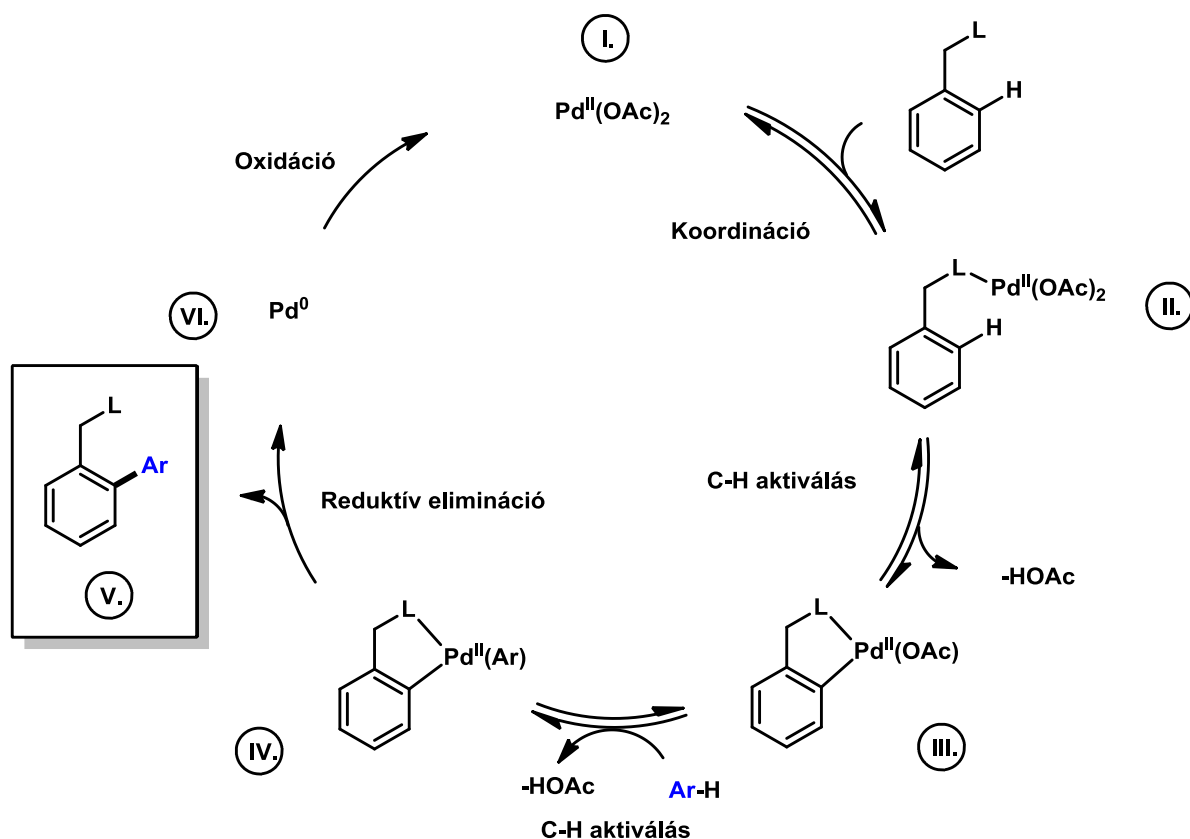
Az új reakció segítségével könnyen hozzáférhetővé váltak azok a *meta*-funkcionalizált vegyületek, amelyeket korábban csak az aromás gyűrű irányító csoportokkal való gondos (és sokszor bonyolult, körülményes) ellátását követően lehetett előállítani.

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

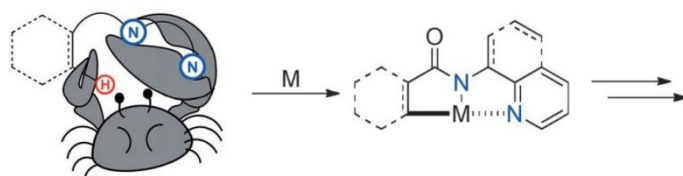
A reakciók általában magas hőmérsékletet, oxidálószerként réz- és ezüst-sókat vagy molekuláris oxigént valamint az egyik szubsztrát nagy feleslegét (30-100 ekvivalens) igénylik.

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

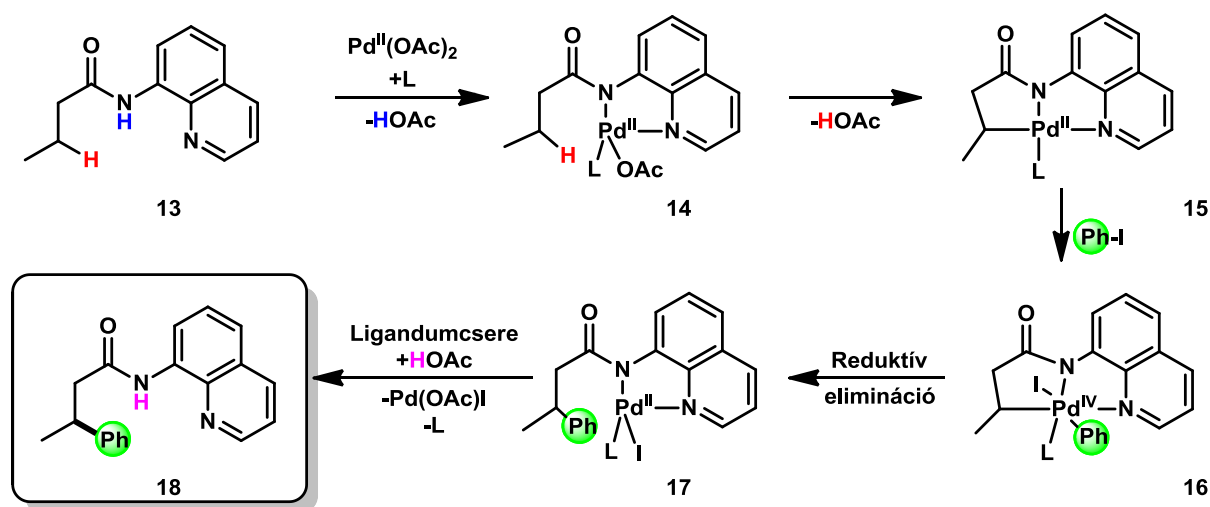
A C-H aktiválási reakciókban fontos kérdés a regioszelektivitás, hiszen egy szerves molekula számos különböző kémiai környezetű C-H kötést tartalmazhat. Az irányító csoportok alkalmazásával a regiokontrollt érintő probléma könnyen kezelhetővé válik, mivel a katalizátort a kiszemelt kötés közvetlen közelébe lehet juttatni. A szén-hidrogén kötések átalakításánál számtalan funkciós csoportot megvizsgáltak, mint irányító csoportot. 2005-ben Daugulis mutatta be a nem aktivált C(sp³)-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])

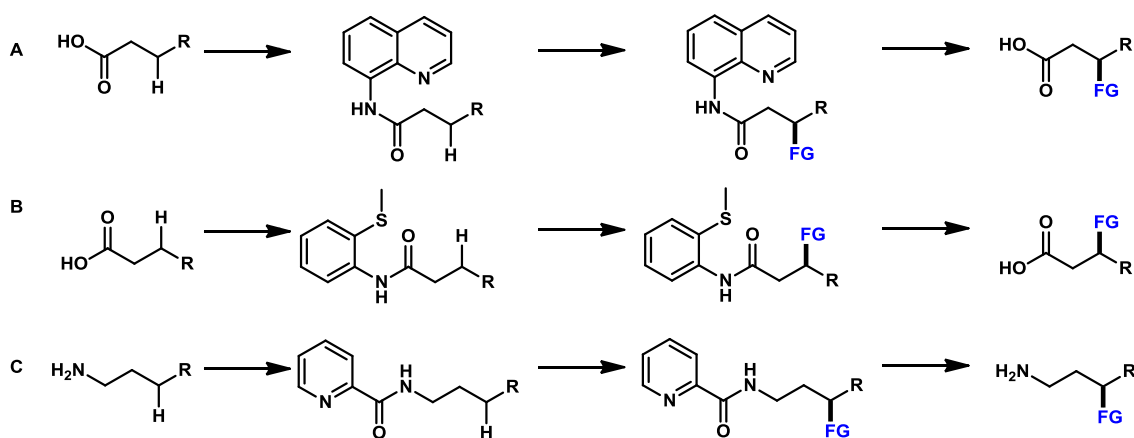
A kétfogú ligandumok a fémcentrumhoz sztöchiometrikus mennyiségben - stabil kelátkomplexet alkotva - koordinálódnak, majd a fém a szén-hidrogén kötés aktiválását egy újabb metalociklus kiépülése mellett végzi el. A kelát jellegű koordinációval létrejött, metallált komplex fémcentruma új tulajdonságokat kap, így a hagyományos rendszerekben sokszor nehézkes átalakítások könnyebben kivitelezhetővé válnak. A leggyakrabban használt fém, a palládium esetében van Koten és munkatársai szerint a a ciklopalladálás a következőképp megy végbe: az iniciáló lépésben az egyik heteroatom koordinálódik a fémhez, melyet egy ligandum disszociációja követ a síknégyzetes, 16-elektronos komplexről. Az így kialakult 14-elektronos, reaktív komplex végzi a szén-hidrogén kötés aktiválását egy öttagú palladaciklust tartalmazó intermedier kialakításával. Ebben az esetben a ligandumok erős kelátos koordinációja segít a Pd(IV) speciesz stabilizálásában, továbbá visszaszorítja a β -hidrid-eliminációt is a fém koordinációs szférájának telítésével. A mechanizmus tehát általában Pd^{II}/Pd^{IV} ciklussal írható le ezekre a reakciókra. A 15. ábrán bemutatott példa

esetében a **13** *N*-donor ligandum koordinál a fémhez **14** komplexet eredményezve, melyből a ciklopalladáás során **15** alakul ki. Az arilezőszer oxidatív addíciója után egy redukzív eliminációt követő ligandumcserével alakul ki **18** termék.[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 γ - és karbonsavak β -funkcionálizálására magas szelektivitás mellett. A funkciós csoportot „FG” jelöli.

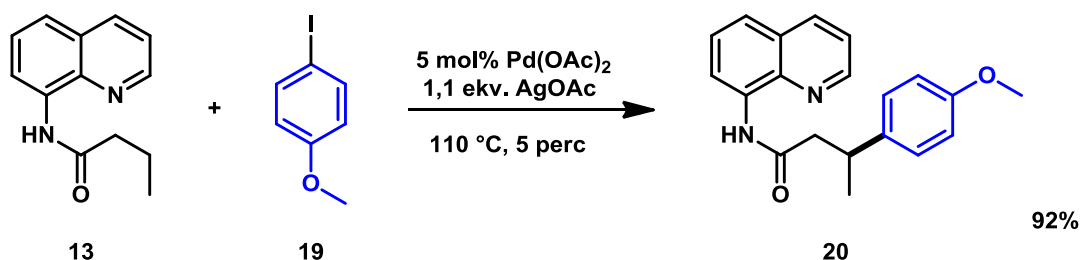


16. ábra Daugulis és Shabashov C-H funkcionálizálási stratégiája

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

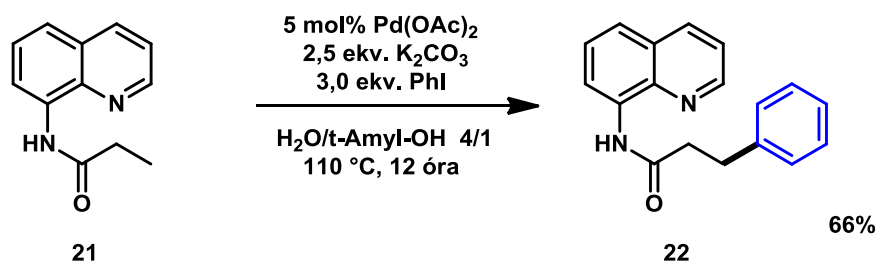
2.4.2. 8-aminokinolin, mint irányító csoport

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 szénhez képest, valamint az, hogy a szubsztrát arilezése β -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 β -helyzetű C-H arilezése

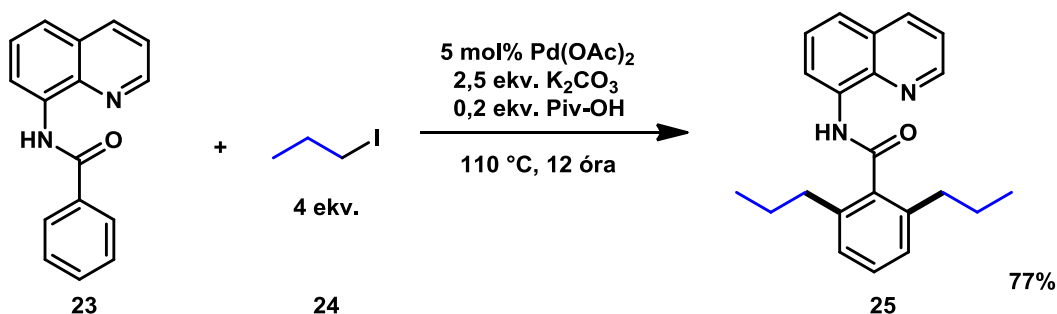
A kezdeti sikerek után 2010-ben publikálták a reakciók optimált körülményeit, és mechanisztikus vizsgálatokkal támasztották alá korábbi feltételezéseiket. [4] Kísérleteik az újabb irányító csoportok felkutatásán kívül elsősorban az ezüst-acetát kiváltását és oldószeres közegben, enyhébb körülmények mellett kivitelezhető reakció kifejlesztését célozták meg. Az optimálás eredménye egy tercier-amilalkohol/víz kétfázisú rendszerben, szervesetlen bázis jelenlétében (Cs₃PO₄/K₂CO₃) 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

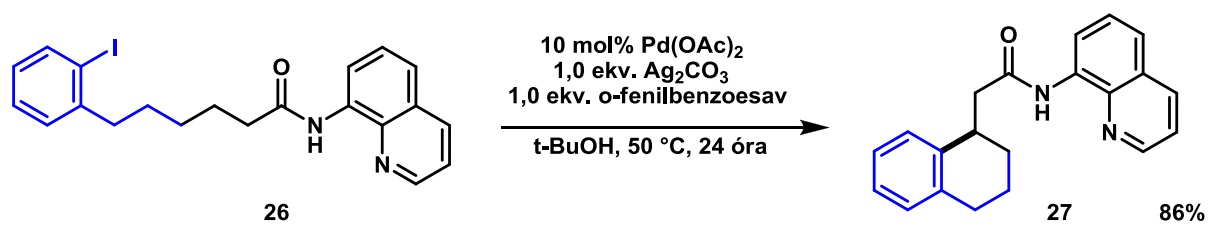
A publikált cikkben már kísérletet tettek a kevésbé reaktív aril-bromidok használatára is, amivel ciklohexán-karbonsav esetében kivitelezhető is volt a reakció.

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 benzoésav-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.



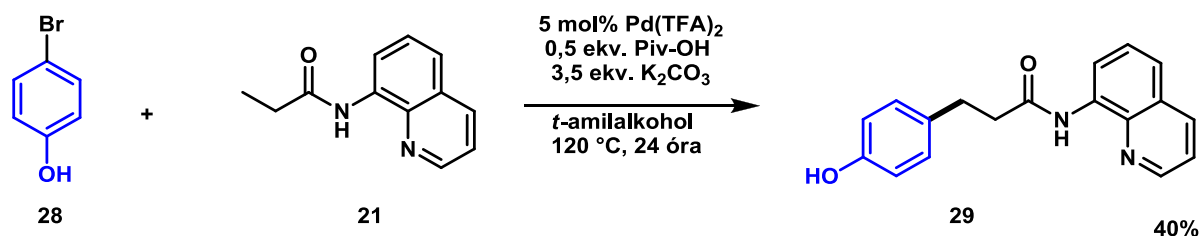
19. ábra C-H alkilezés optimált körülmények alkalmazásával

Az arilezési reakciók alkalmazási területét Chen és munkatársai terjesztették ki az intramolekuláris ciklizációt eredményező arilezésekre. (20. ábra) Hozzáadott karbonsav-származékok használatával (elsősorban *orto*-fenilbenzoésavval) 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.

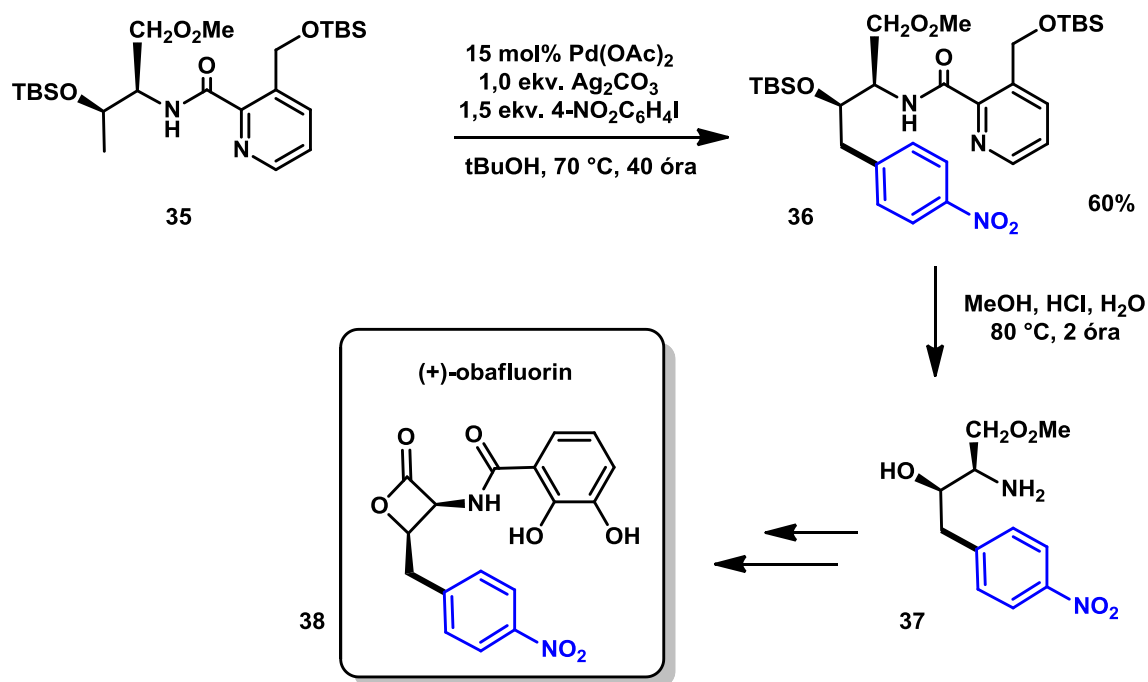
A szerzők az új körülményeket mind az aril-bromidok, mind a szubsztrátok széles körében sikerrel alkalmazták magas funkciós csoport tolerancia mellett. Továbbá egy *esmolol* nevű gyógyszerhatóanyag szintézisének első lépéseként használták fel. A preparatív részt kiegészítő elméleti kémiai számításokkal (DFT módszer) alátámasztották a feltételezett Pd^{II}/Pd^{IV} 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 sp²-es, majd sp³-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 β-pozíciónak kedvez. [28, 29]



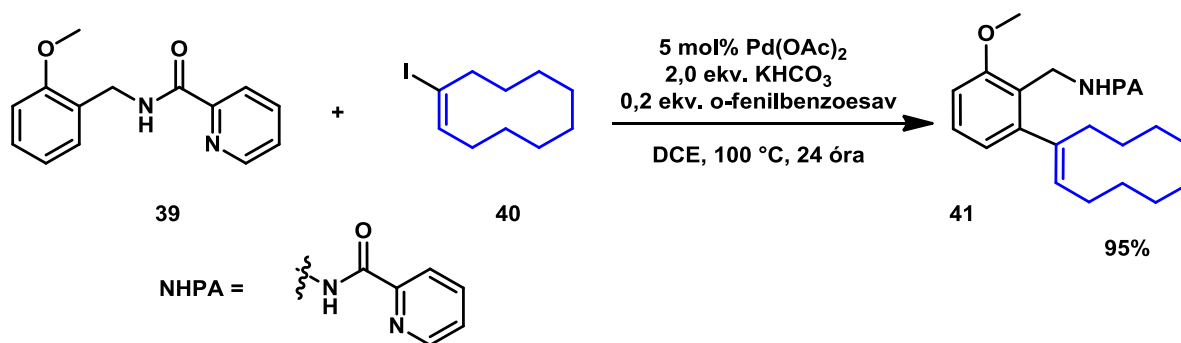
22

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

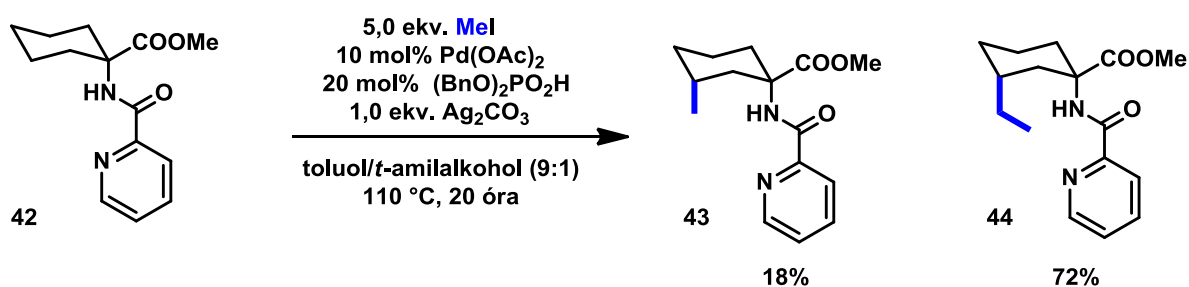
Chen és munkatársai különböző benzilaminok pikolinamid-származékain hajtottak végre szelektív vinilezési reakciókat. (25. ábra)



25. ábra C-H vinilezés pikolinamid irányító csoport alkalmazásával

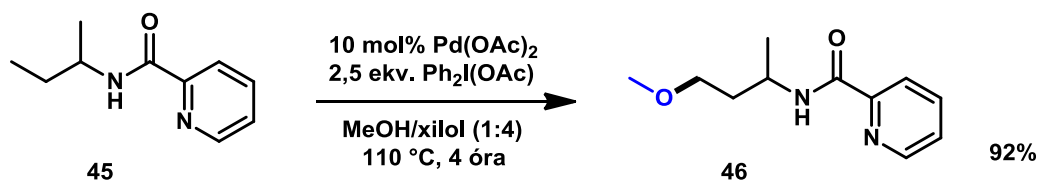
A 8-aminokinolinnal végzett alkilezési reakciókhoz hasonlóan itt is más bázissal (KHCO_3) váltották ki az ezüst-acetátot, emellett vinil-jodidokat, palládium-acetátot és *orto*-fenilbenzoesav additívet használtak 100°C-on, diklórétánban. A reakció mechanizmusa még nem tisztázott, a $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ ciklust tartják legvalószínűbbnek. [31]

Az pikolinamidok a 8-aminokinolin származékaihoz 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 találkoztunk. Metil-jodid nagy feleslegének alkalmazása esetében Chen és munkatársai megfigyelték, hogy a kiépült metil csoport szterikusan kedvező helyzetben levő C-H kötése tovább alkileződtek, így gyakorlatilag etil-csoportot vittek be a molekulába (ez volt a főtermék). [32]



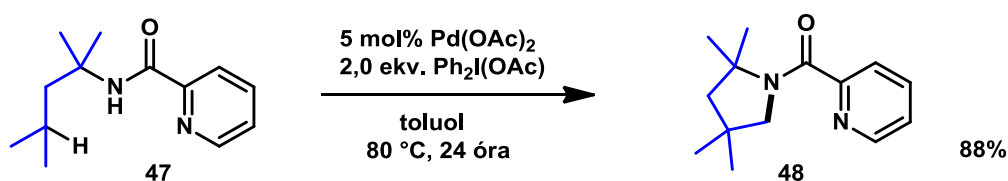
26. ábra Szekvenciális C-H alkilezés pikolinamid irányító csoport alkalmazásával

A pikolinamid irányító csoport kivételes tulajdonsága, hogy segítségével az aminokat γ - vagy δ -helyzetben alifás éter funkcióval lehet ellátni, C-O kötés kiépítésével. A Chen által 2012-ben kidolgozott rendszer alkoholok oxidatív kapcsolását biztosítja az sp^3 -as és sp^2 -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 funkcionalizálása pikolinamid irányító csoport mellett

Daugulis és Nadris 2012-ben mutattak be egy egyedülálló intramolekuláris aminálást, amely pikolinamid származékok aromás sp^2 -es vagy alifás-, illetve benzil sp^3 -as δ -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 γ -helyzetű tercier vagy kvaterner szénatom sztérikusan zsúfolt, így a δ -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 ismertettem.

2.5. Sztereoselektív C-H aktiválás

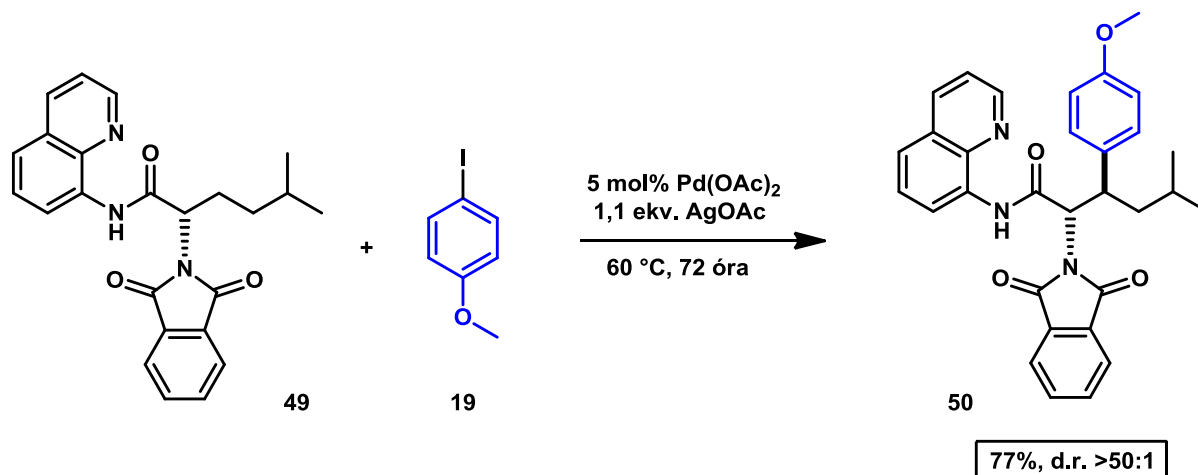
A szintetikus átalakítások esetében mindig hatalmas fejlődést jelentett, ha sikerült őket enantioszelektívvé vagy diasztereoselektívvé tenni, hiszen így a fáradságos és költséges, időnként kivitelezhetetlen rezolválás gyakorlatilag szükségtelenné vált. A legtöbb C-H aktiválási reakciónál ez a megközelítés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

2008-tól jelentek meg olyan publikációk, amelyek enantiotóp molekulák $C(sp^2)$ -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 Pd⁰/Pd^{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 sp³ hibridizációjú szénatomok C-H kötéseinek diasztereoszelektív arilezésére dolgoztak ki eljárást 2006-ban. [39] A sztereoszelektivitással bővebben a védett aminosavak C-H funkcionálizálásának 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 diasztereoszelektivitást 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 Diasztereoszelektív 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 metilén-csoportok szelektív monoarilezése valósítható meg. A metilén-csoportok arilezésénél megfigyelték, hogy magas

diasztereoselektivitás mellett keletkezik az *anti* izomer. Mechanisztikus vizsgálatok elvégzése után a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a sztereoselektivitás 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.

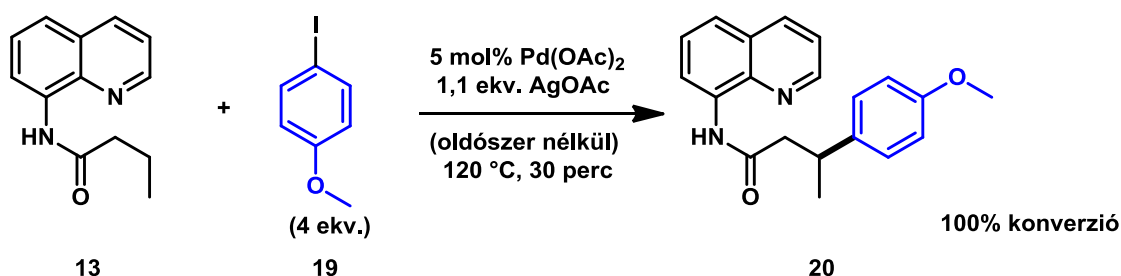
Amennyiben sikerül optimális körülmények között megvalósítani a C-H aktiválási reakciót ezüstmentes körülmények között, úgy az optimált reakciókörülmények alkalmazhatóságát a reagensek és szubsztrátok viszonylag széles körében vizsgáljuk.

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^3 -as hibridállapotú szénatomjának funkcionáliszt 4-jódanizollal, oldószer nélkül kivitelezett körülmények között, magas hőmérsékleten.

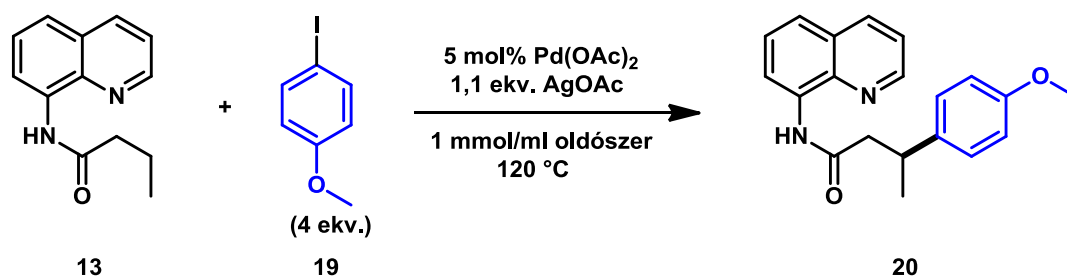


30. ábra Optimalásunk modellreakciója

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.

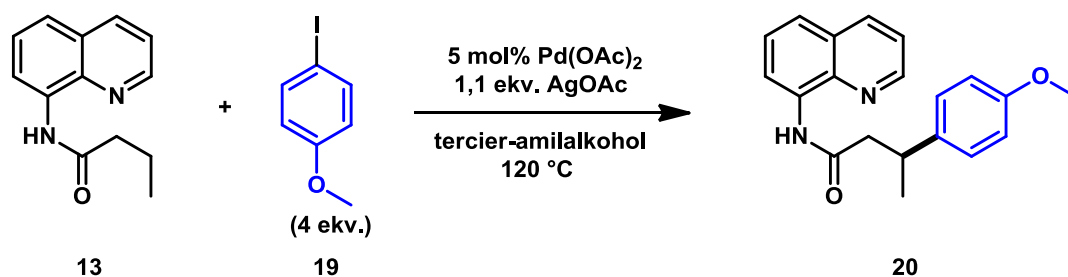


	oldószer nélkül	THF	tercier-amilalkohol
konverzió (10 perc után)	95%	82%	90%
konverzió (30 perc után)	100%	93%	97%

1. táblázat Oldószerek összehasonlítása (Konverziók a GC alapján megadva.)

A kapott adatokat figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy oldószeres közegben a reakció lassabban játszódik le, mint oldószer nélkül, azonban a homogenitás biztosításának érdekében alkalmazása elkerülhetetlen volt. A két oldószer közül a tercier-amilalkohol bizonyult kedvezőbbnek. A továbbiakban a homogenitás, kezelhetőség és a reprodukálhatóság érdekében a fenti kísérletnek megfelelő mennyiségű tercier-amilalkoholt használtunk reakcióinkhoz. A megnövekedett reakcióidő miatt a vizsgálatok sokszor 4-24 órát igényeltek oldószeres körülmények mellett.

Az oldószer kémiai minőségén kívül fontosnak tartottuk tanulmányozni, hogy az oldószer mennyisége, tehát a reaktánsok koncentrációjának változása hogyan befolyásolja a reakciósebességet. Mivel tercier-amilalkoholban különböző koncentrációk esetében 30 perc után gyakorlatilag azonos, 97-98%-os konverziókat tapasztaltunk (2. táblázat), elmondhatjuk, hogy az oldószer mennyisége a reakciósebességet gyakorlatilag nem befolyásolja, mindössze a reakcióelegy kezelhetőségét és homogenitását növeli. Annak ismeretében, hogy ilyen körülmények mellett a reagensek koncentrációja nem befolyásolja jelentősen a reakciósebességet, arra a következtetésre juthatunk, hogy a katalizátor mennyisége (és ez által a katalitikusan aktív, tehát palládium-centrumot tartalmazó intermedierek mennyisége) a korlátozó tényező.



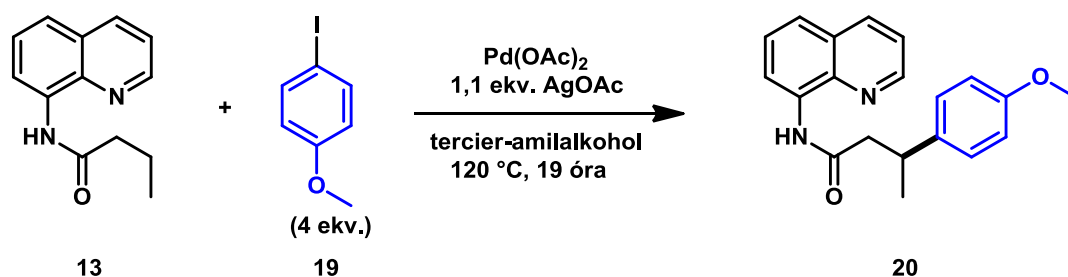
	oldószer nélkül	tercier-amilalkohol (1,0 ml/mmol)	tercier-amilalkohol (10,0 ml/mmol)
konverzió (10 perc után)	95%	93%	92%
konverzió (30 perc után)	100%	97%	98%

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.



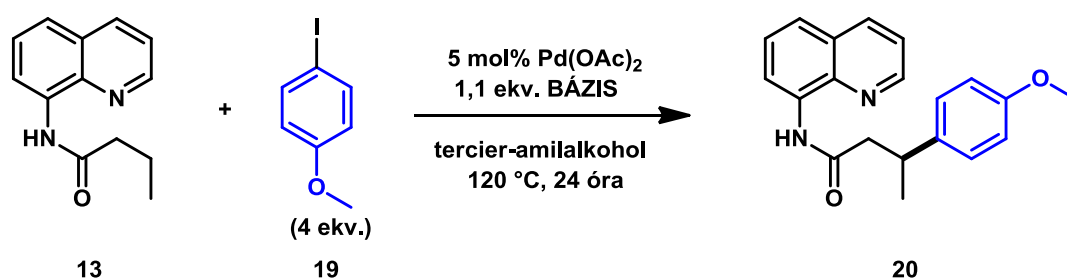
Pd(OAc)_2	5,0 mol%	2,0 mol%	1,0 mol%	0,5 mol%	0,05 mol%
Konverzió	100%	96%	90%	74%	13%

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^{II}/Pd^{IV} 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 szervesetlen 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.



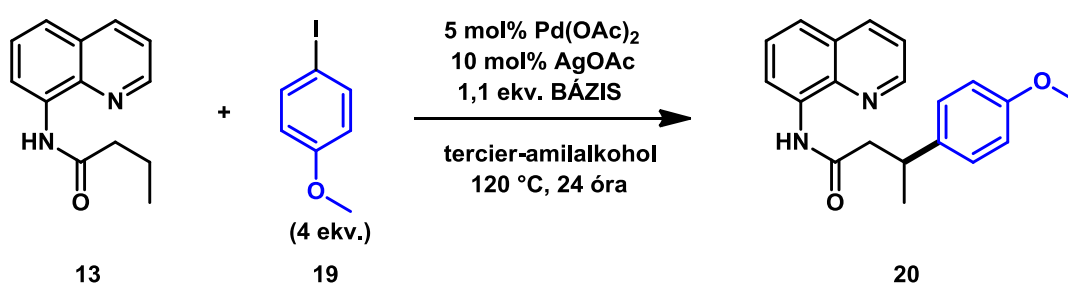
	Bázis	Konverzió		Bázis	Konverzió
1	AgOAc	100%	7	K ₂ CO ₃	61%
2	Mn(OAc) ₃ ^a	0%	8	KOAc	78%
3	Cs ₂ CO ₃	6%	9	KOPiv ^a	89%
4	(CF ₃ COO)K ^a	7%	10	CsOAc	96%
5	Na ₂ CO ₃	17%	11	CsOPiv	97%
6	(CF ₃ COO)Cs ^a	34%	^a : 2,0 ekvivalens 4-jód-anizollal		

4. táblázat Bázis minőségének hatása a konverzióra

A kísérleti eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a vizsgált szervesetlen 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 AgOAc nélkül	Konverzió 10 mol% AgOAc
KOAc	78%	82%
K ₂ CO ₃	61%	66%
Na ₂ CO ₃	17%	28%

5. táblázat AgOAc katalitikus hatásának cáfolata

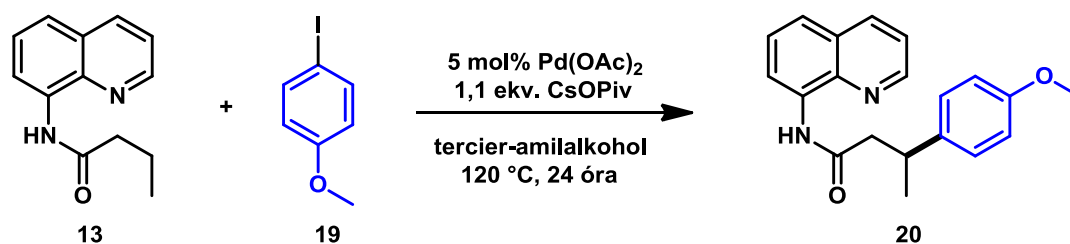
A táblázat adatait értelmezve elmondható, hogy az ezüst-acetát jelentős katalitikus hatást nem fejt ki a reakcióban, a konverziók javulása feltételezhetően a bevitt acetát ionok számlájára írható. (A bázis mennyiségének növelése például pivalátok esetében egyértelműen növeli a konverziót, amint ezt a 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.

CsOPiv mennyisége	Konverzió
0,1 ekvivalens	46%
0,5 ekvivalens	72%
1,0 ekvivalens	89%
1,1 ekvivalens	96%
2,0 ekvivalens	99%

3.2.4. Aril-halogenid mennyiségének hatása

34



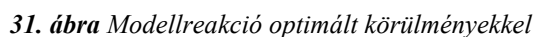
Bázis	Konverzió 4,0 ekv. Ar-I	Konverzió 2,0 ekv. Ar-I	Konverzió 1,1 ekv. Ar-I	Konverzió 1,0 ekv. Ar-I
AgOAc	100%	98%	-	-
CsOPiv	97%	96%	82%	72%
KOAc	78%	64%	-	-

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 optimalizációs kísérletek összegzése

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.



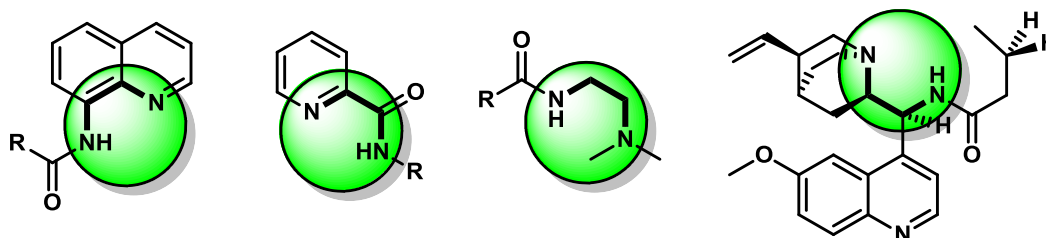
3.3. Új irányító csoportok alkalmazhatóságának vizsgálata C-H aktiválási reakciókban

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.

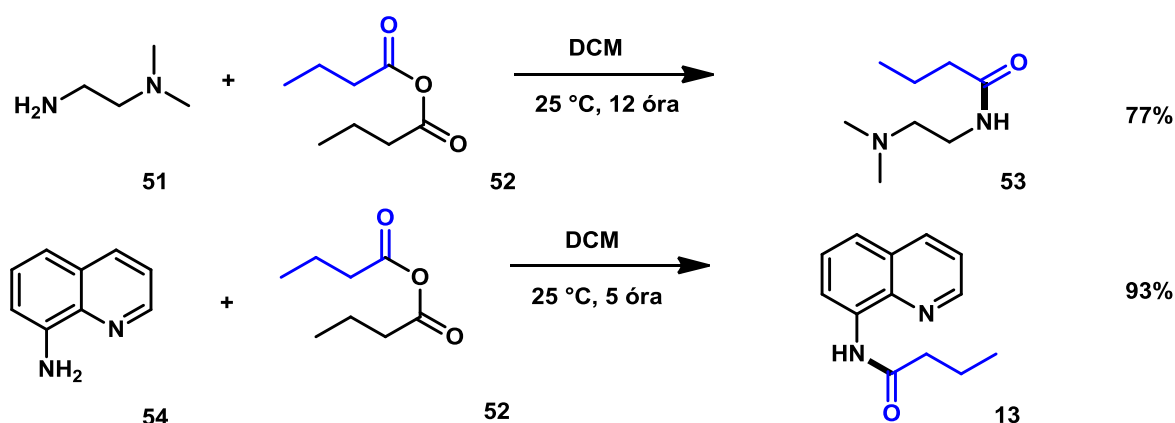


32. ábra Vizsgált irányító csoportok fontos szerkezeti részletei

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

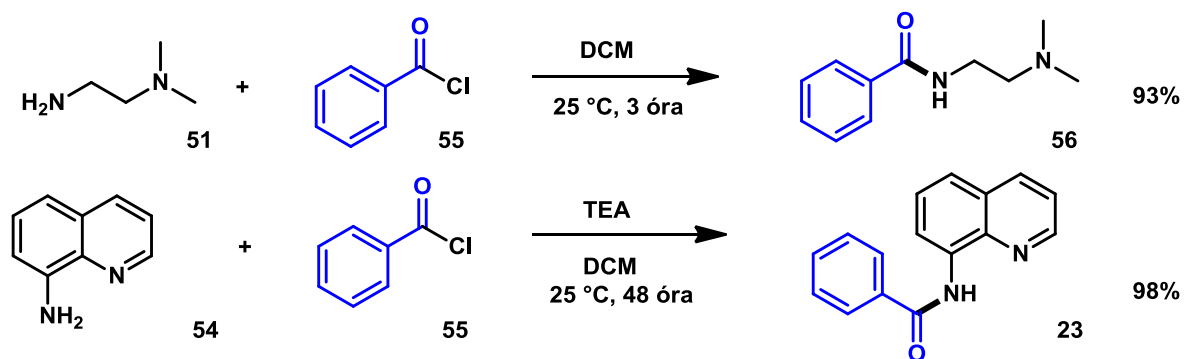
3.3.1. Szubsztrátok előállítása

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

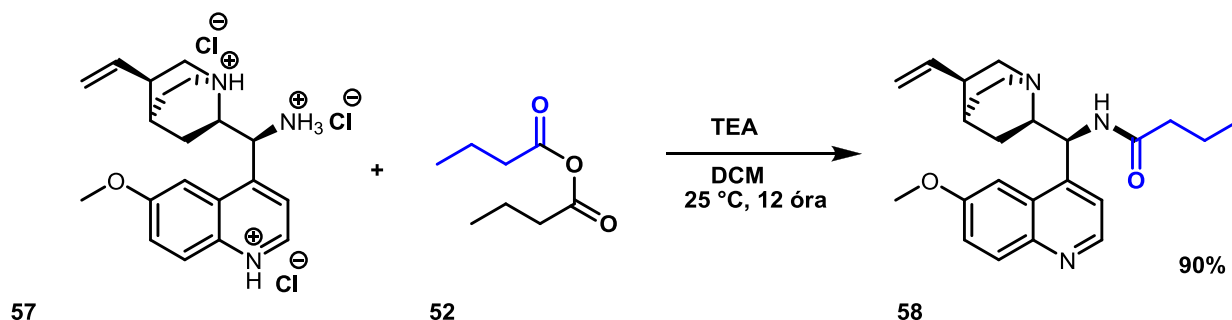
A 8-aminokinolinból és az *N,N*-dimetiletilén-diaminból képzett **53** és **13** butiramidokat vajsavanhidrid alkalmazásával, diklórmétánban 25°C-on, jó termeléssel (77% illetve 93%) állítottuk elő. (33. ábra)



34. ábra Benzamidok szintézise

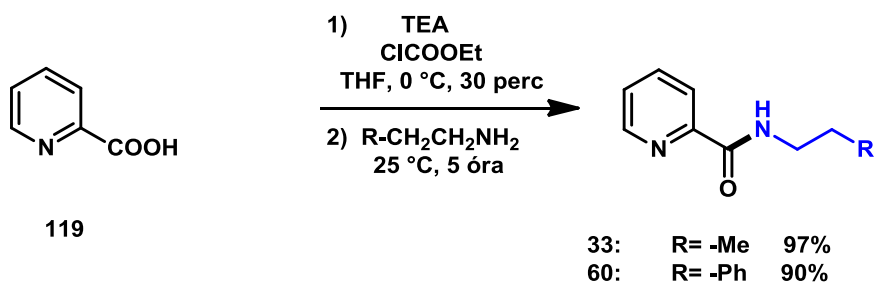
Az **56** és **23** benzamidok előállításánál acilezőszerként benzoil-kloridot használtunk, ezért azokban az esetekben, ahol a molekula nem tartalmazott tercier amino csoportot, bázisként trietilamint adtunk a reakcióelegyhez. (34. ábra) A reakciók teljes lejátszódását minden esetben ellenőriztük vékonyréteg-kromatográfiás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

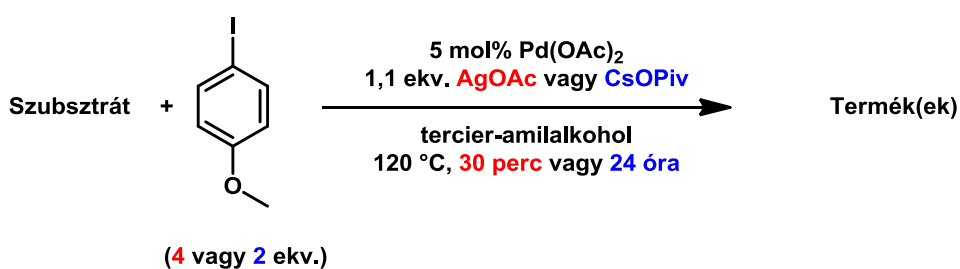
A pikolinamidok előállításánál **59** piridin-2-karbonsav előzetes aktiválását klórhangyasav-etilészterrel végeztük el tetrahidrofuránban, trietilamin jelenlétében. [3] Az így előállított vegyes észtert a megfelelő aminnal reagáltatva kaptuk a kívánt pikolinamid származékot. A **33** N-propil-pikolinamidot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



36. ábra Szubsztrátok előállítása - pikolinamidok

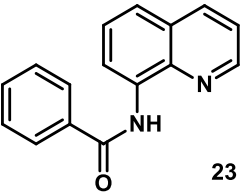
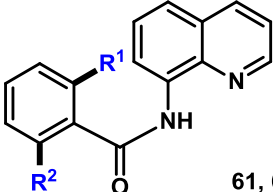
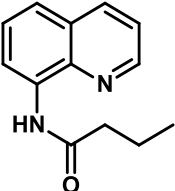
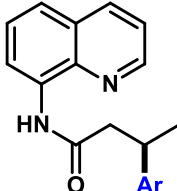
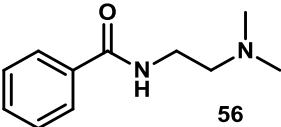
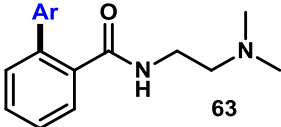
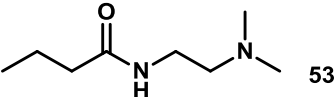
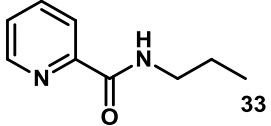
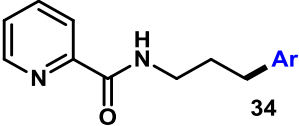
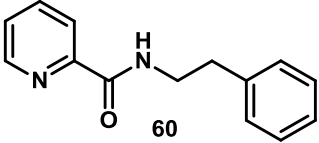
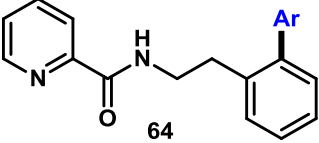
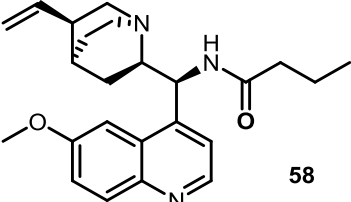
3.3.2. Irányító csoportok tesztelése a modell- és az optimált reakció körülményei mellett

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

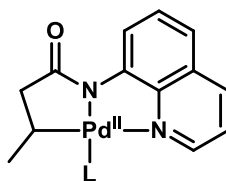
A reakciók körülményei a korábbi fejezetekben leírtakkal egyeznek meg. Az egyes szubsztrátokhoz tartozó konverzió értékeket a keletkezett termék szerkezetével együtt a 8. táblázat foglalja össze. Az Ar- jelölés a (4-metoxifenil)- csoportra vonatkozik.

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

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

A 8. táblázatban az ^a 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 ötagú 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-sp³ arilezési folyamat annyira lassú, hogy az egyébként Pd⁰-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

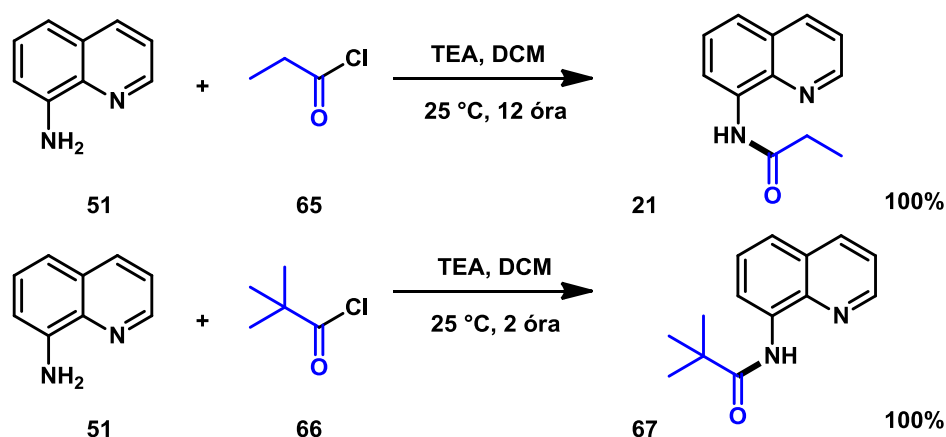
Az optimált reakciókörülmények alkalmazhatóságát a reagensek és a szubsztrátok széles körében vizsgáltuk. Irányító csoportként az előző fejezetben már bizonyítottan kiválóan alkalmazható 8-aminokinolint választottuk. Mivel a 8-butiraminokinolin jól kezelhető, könnyen bemérhető, és reaktivitása is kiemelkedő, 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 szterikus zsúfoltságának hatását háromféle, sp^3 -as hibridállapotú β -szénatomot tartalmazó származékon kívántuk vizsgálni. Az első a vajsav, egy lineáris karbonsav, amely β -helyzetben szekunder szénatomot tartalmaz. A 8-butiraminokinolin előállítását már korábban megvalósítottam (3.3.1 alfejezet). A második vizsgált karbonsav a propionsav, amely β -helyzetben egy szterikus szempontból jól hozzáférhető, primer szénatomot szolgáltat. A harmadik szubsztrátum a pivalinsav, amely β -helyzetben három szterikusan árnyékolt primer szénatommal rendelkezik.

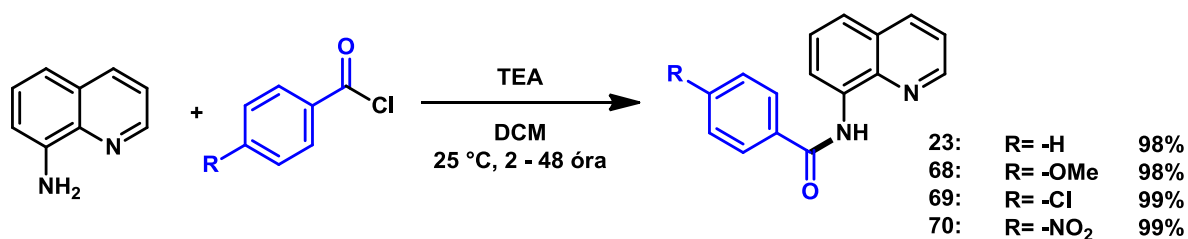
A **67** pivalamidot és a **21** propionamidot a megfelelő savkloridok és 8-aminokinolin reakciójával állítottam elő, diklórmetánban, trietilamin jelenlétében. A reakciók egyszerűen kivitelezhetőek, a termelések pedig gyakorlatilag kvantitatívak voltak (39. ábra).



39. ábra N-acil-aminokinolinek előállítása

Az sp^2 -es hibridizációjú szénatomok funkcionálizálása során vizsgálni kívántuk az arilezendő benzoészárszármazékok 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, -NO₂ és -Cl.

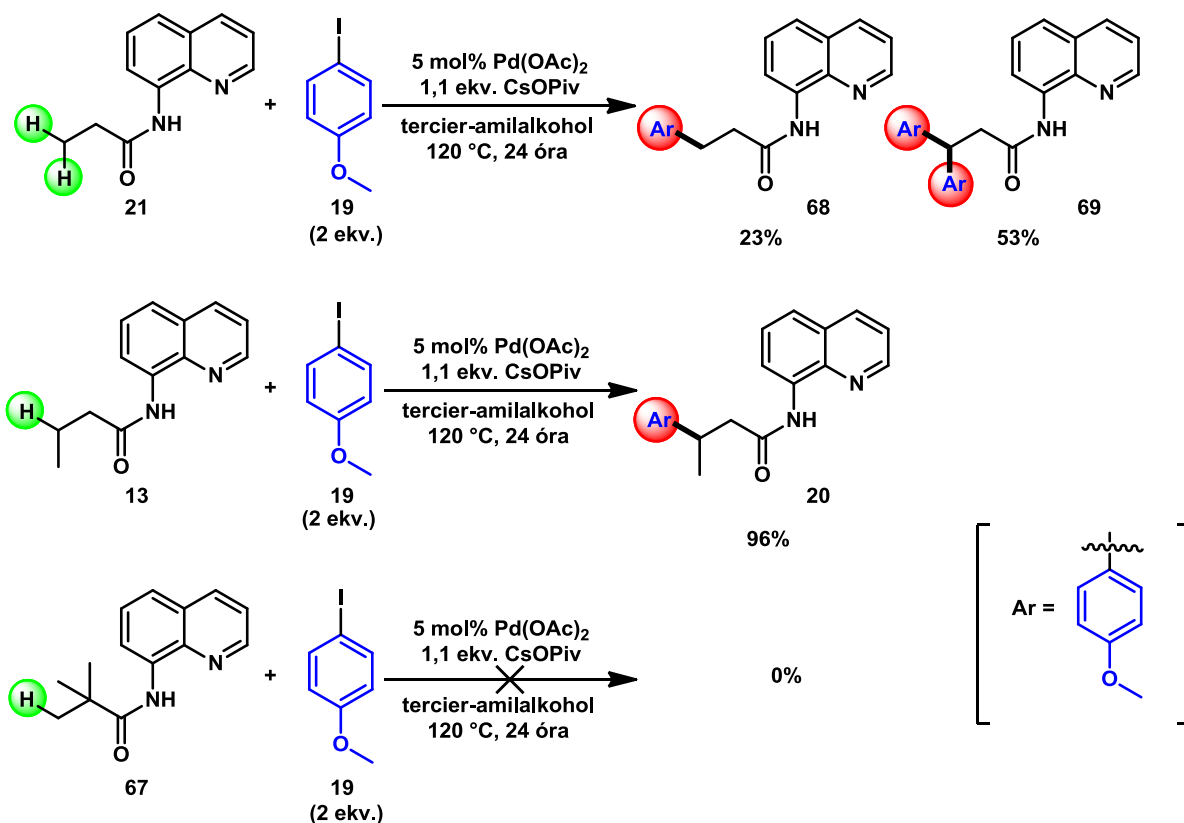
A **23**, **68**, **69**, **70** 8-benzoilaminokinolin-származékok előállítása gyakorlatilag a propionamiddal és a pivalamiddal analóg módon történt, acilezőszerként a megfelelően szubsztituált benzoil-kloridot alkalmazva. (40. ábra)



40. ábra Elektronikus és sztérikus hatások vizsgálatához előállított szubsztrátok

3.4.2. A szubsztrát sztérikus 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

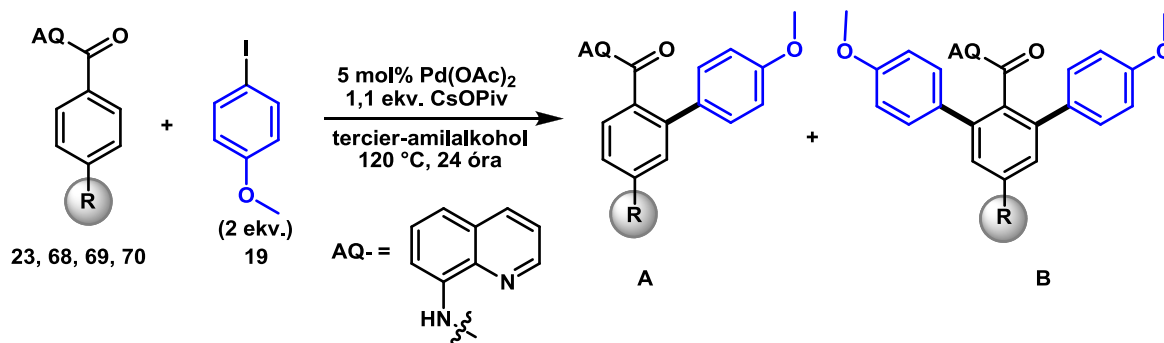
A kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a 8-butiraminokinolin szelektíven monoarilezett terméket ad (**20**), 96%-os konverzióval. Feltételezhető, hogy az első (4-metoxifenil)-csoport beépülését követően a reakciócentrum sztérikusan annyira zsúfolttá válik, hogy további reakció már nem megy végbe a 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 metilén csoportja 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 zsúfoltsága miatt.

Összegzésként elmondhatjuk, hogy a reakciócentrum rendűsége a szubsztrát sztérikus zsúfoltságán 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 ₂	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

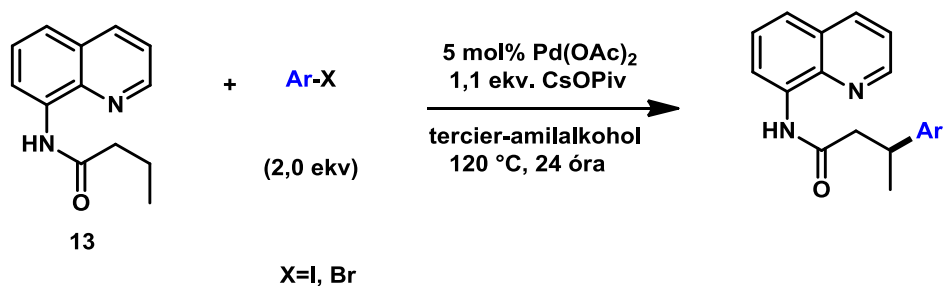
A 9. táblázatban összefoglalt eredmények alapján megállapítható, hogy a reakció egyik esetben sem szelektív. Az alifás származékokkal ellentétben itt az arilezés mindkét *orto*-helyzetű C-H kötésen megtörténhet. Az egyik *orto*-helyzetbe beépült (4-metoxifenil)-

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 tartozik, figyelhető meg (8. táblázat, 1. sor). Az átlagos konverzióknál jóval alacsonyabb, 6%-os és 21%-os átalakulással kaptuk a mono- és bisz-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 közrejátszanak, aminek következtében nem figyelhető meg egyértelmű összefüggés a fenilcsoport elektronsűrűségének függvényében.

3.4.4. Az arilezőszer hatásának vizsgálata

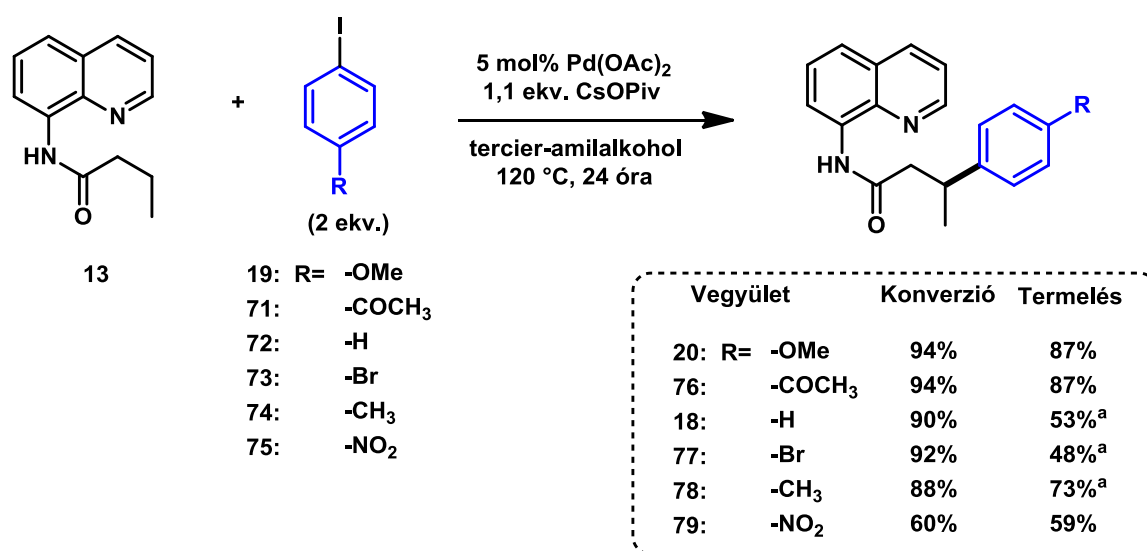
Az irodalom által javasolt reakciómechanizmust tanulmányozva megállapíthatjuk, hogy a Pd^{II}/Pd^{IV} ciklusba az aril-halogenid a fémcentrumra oxidatív addícióval lép be. [4] Az oxidatív addíció sebességét meghatározó tényezők közül a legjelentősebb a halogén minősége, illetve az aril-halogenid aromás rendszerének elektronsűrűsége. Kísérleteink során aril-jodidokat és aril-bromidokat használtunk, melyek a halogénhez képest *para* helyzetben különböző mértékben elektronszívó- 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 β -fenil, a β -(4'-metilfenil) és a β -(4'-brómfenil) származékok szilikagélen, hexán/etil-acetát eluens rendszerben nem voltak elválaszthatók a 8-butiraminokinolintól, így ismételt kromatografálni kellett őket diklórmétán/metanol eluens rendszerben. Annak ellenére, hogy

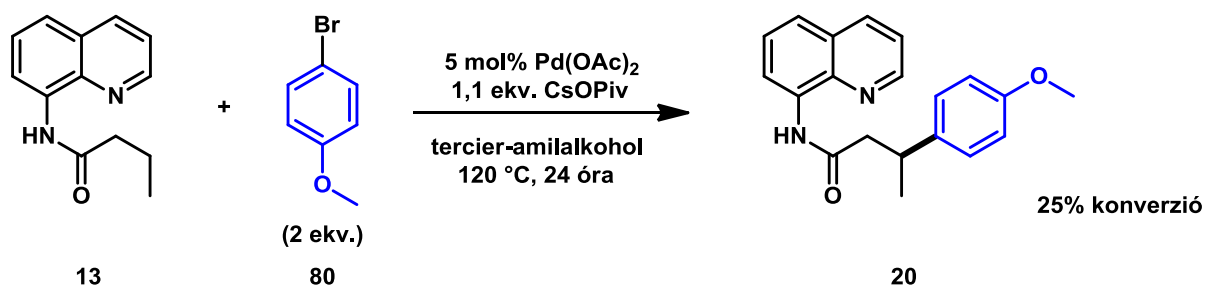
vékonyréteg lapon elvált a termék a kiindulási anyagtól DCM/MeOH rendszerben, az oszlopkromatográfiás tisztítás során nem volt kellően nagy eltérés a két retenciós faktor között. Az anyagok tisztítását végül fordított fázisú preparatív HPLC segítségével végeztem el. Tájékoztató jelleggel ezért a 10. 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 (^a: 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 acetilcsoport 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.

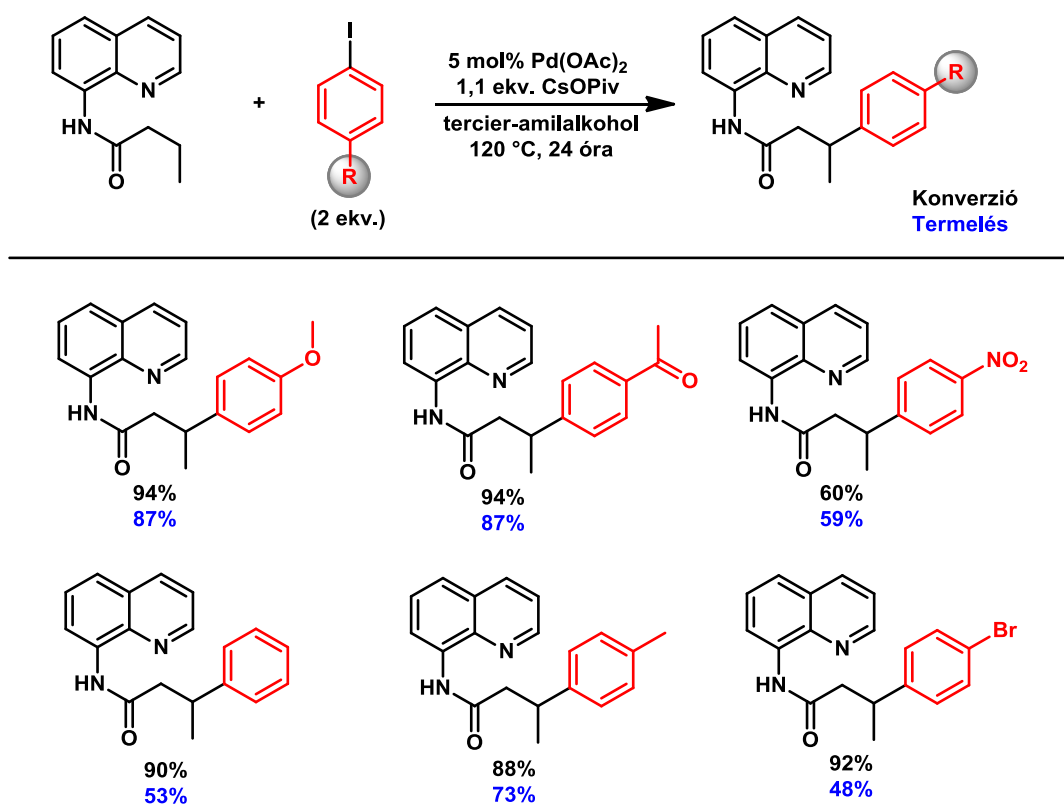


44. ábra Halogén minőségének hatása a reaktivitásra

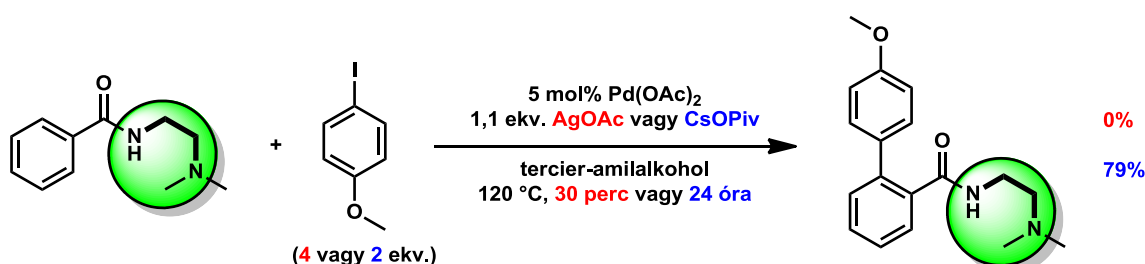
A fejezetben elvégzett kísérletek összegzéseként elmondható, hogy sikerrel valósítottuk meg a 8-butiraminokinolin β -helyzetű, szelektív monoarilezését különféle funkciós csoportok jelenlétében.

4. Összefoglalás

Kutatómunkánk összegzéseként elmondható, 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 irányítócsoportok 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

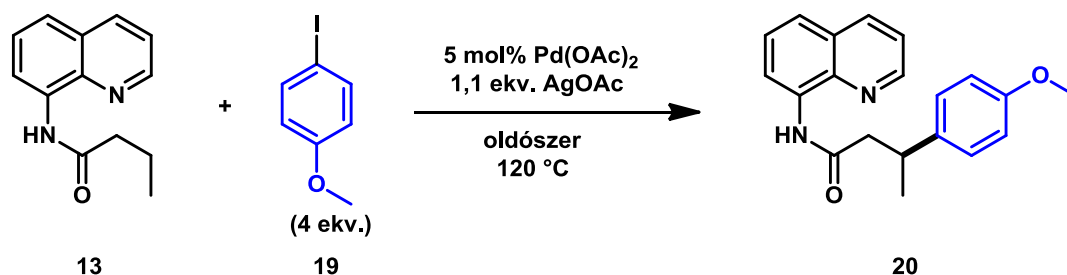
A kísérletek részletes leírása előtt ismertetem a kivitelezésre vonatkozó általános információkat, valamint az alkalmazott analitikai módszereket. Kísérleteinkhez a kereskedelmi forgalomban kapható vegyszereket további tisztítás nélkül használtuk fel, amennyiben ezt nem jeleztük külön kiemelve. Az analitikai vékonyréteg-kromatográfiához 0,25mm vastagságú, Merck DC Kieselgel 60, F254 fluoreszcens bevonatú VRK-lapokat használtunk. Az alkalmazott eluens mindig megjelölésre kerül a leírásban. Az ^1H és ^{13}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 (δ) 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 μm 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/H₂O 75/25 elegy volt. A retenciós idők előzetes felméréséhez egy Altex analitikai oszlopot használtunk (75mm hossz, 4,6mm belső átmérő és 3 μm 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 μm C18-as, szilika alapú töltet) 10ml/perc áramlási sebesség mellett. A módszer fejlesztését saját kezűleg végeztem, amihez a készülék beüzemelése is hozzá tartozott.

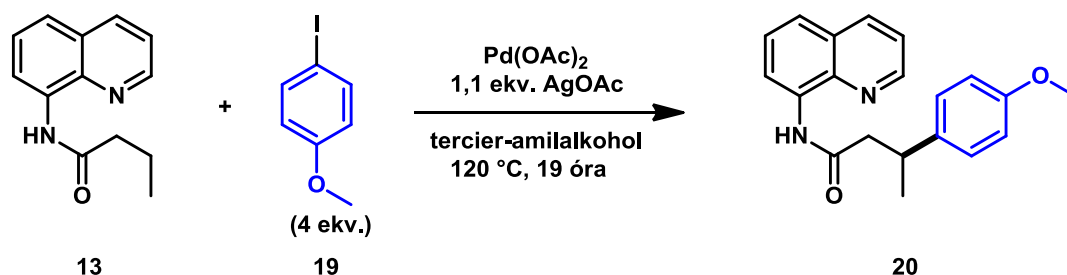
5.1. Optimalizációs reakciók

5.1.1. Az oldószer hatásának vizsgálata



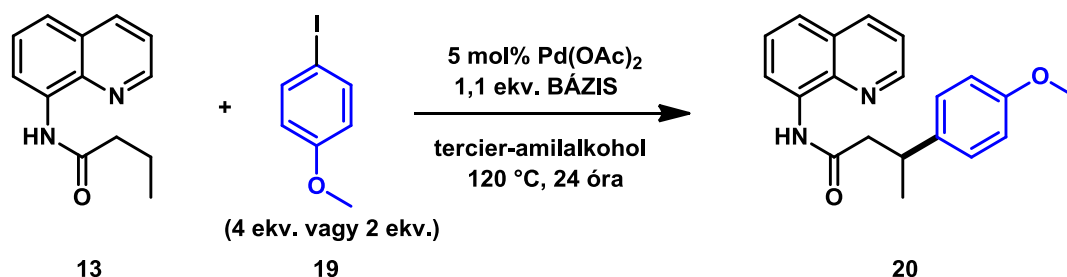
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,11 mmol (18,3 mg, 1,1 ekv.) ezüst-acetátot, 0,005 mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium(II)-acetátot, majd hozzáadtam megfelelő oldószerből (THF, *t*-amilalkohol) 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



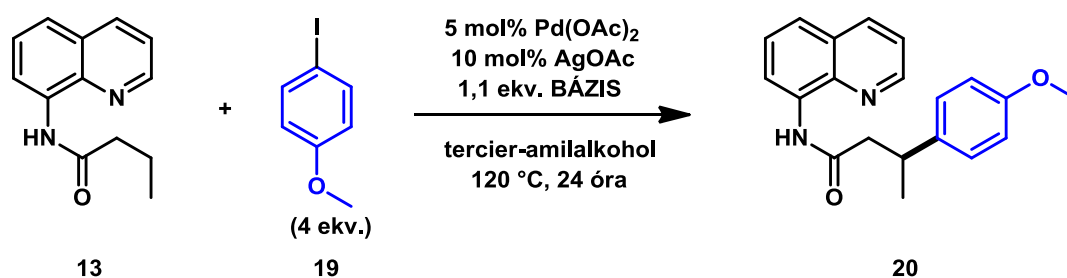
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,11 mmol (18,3 mg, 1,1 ekv.) ezüst-acetátot, illetve a megfelelő mennyiségű palládium-acetátot (0,05-5mol%) 2,2 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /1 ml *t*-amilalkoholos 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



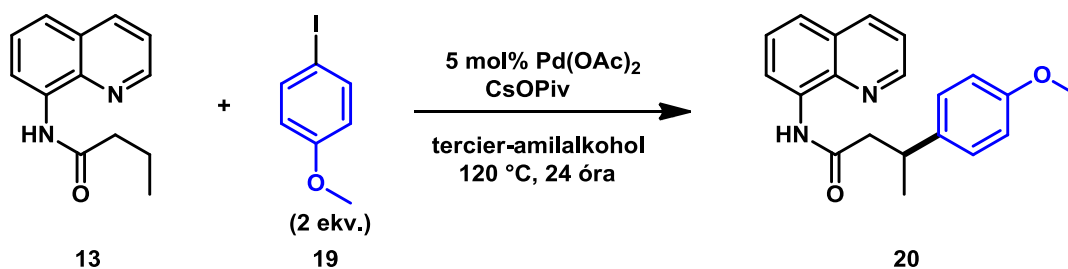
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) vagy 0,2 mmol (46,8 mg, 2,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,005mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium-acetátot és 0,11 mmol bázist mértem be. A reakcióelegyekhez 100 µl *t*-amilalkoholt 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



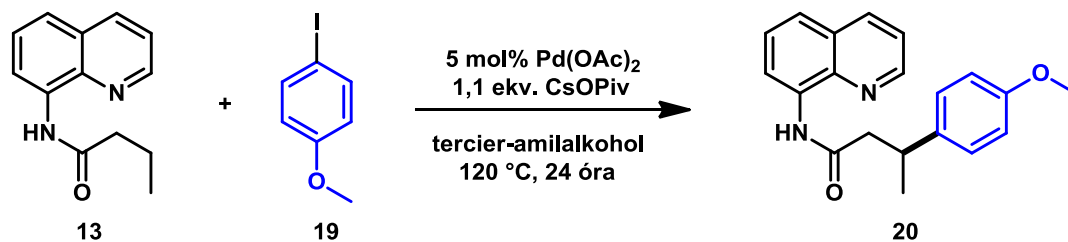
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butiraminokinolint, 0,4 mmol (93,6 mg, 4,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,005mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium-acetátot, 0,01 mmol (1,7mg, 0,1 ekv.) ezüst-acetátot és 0,11 mmol bázist mértem be. A reakcióelegyekhez 100 µl 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



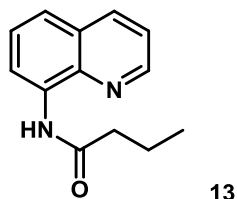
Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,1 mmol (21,4 mg, 1,0 ekv.) 8-butyraminokinolint, 0,4 mmol (46,8 mg, 2,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,005mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium-acetátot, és 0,1-2 ekv. cézium-acetát *in situ* előállításához szükséges cézium-karbonátot és pivalinsavat. A 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-butyraminokinolint; 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_2CO_3 -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. A kiindulási anyagok előállítása



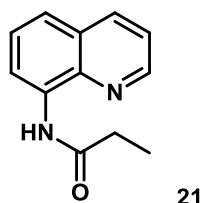
8-butiraminokinolin [3]

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, Na₂SO₄ felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, így 998 mg (4,66 mmol, 93%) fehér, kristályos termékhez jutottam. Op: 48-49 °C, R_f: 0,47 (hexán/etil-acetát 7/3).

¹H NMR (250 MHz, DMSO-D₆) 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).

¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO-D₆): 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⁺), 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

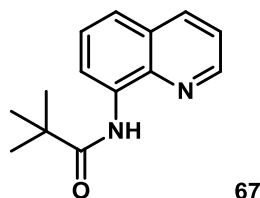
50 ml-es Gömblombikba mért 5,0 mmol (721 mg) 8-aminokinolint feloldottam 10 ml diklórmetánban, hozzáadtam 5,5mmol (767 µl, 1,1 ekv.) trietilamint, majd a 0 °C-ra hűtött oldathoz folyamatos keverés mellett csepegtettem 5,5 mmol (481 µl, 1,1 ekv.) propionil-klorid 5 ml DCM-al készült oldatát. A reakcióelegyet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

12 órán át kevertetem, majd választótölcsérbe öntöttem, a szerves fázist 2x20 ml vízzel, 20 ml telített NaHCO₃ oldattal, majd 20 ml telített NaCl oldattal mostam, Na₂SO₄ felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, így 1,001 g (5,0 mmol, 100%) színtelen, olajos termékhez jutottam. R_f: 0,34 (hexán/etil-acetát 4/1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) 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).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) 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⁺), 171 (45), 144 (100), 128 (3), 116 (14), 101 (3), 89 (8), 63 (5), 57 (5).



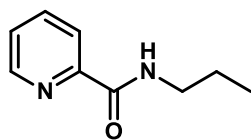
N-(kinolin-8-il)-pivalamid

Gömb lombikba mért 5,0 mmol (721 mg) 8-aminokinolint feloldottam 10 ml diklórmetánban, hozzáadtam 5,5 mmol (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 NaHCO₃ oldattal, majd 20 ml telített NaCl oldattal mostam, Na₂SO₄ felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, így 1,143 g (5,0 mmol, 100%) színtelen, olajos termékhez jutottam. R_f: 0,57 (hexán/etil-acetát 4/1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) 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).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) 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⁺), 171 (100), 144 (22), 128 (2), 116 (11), 101 (2), 89 (4), 77 (2), 63 (2), 57 (13).



33

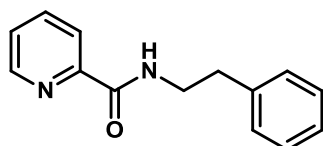
N-propil-pikolinamid [3]

Gömb lombikba mért 10,0 mmol (1,23 g) piridin-2-karbonsavat feloldottam 40 ml tetrahidrofuranban, 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).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (M^+), 135 (42), 106 (61), 93 (3), 78 (100), 51 (7).



60

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

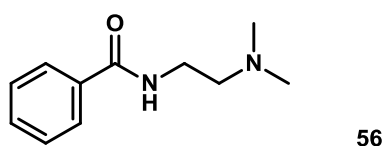
Gömb lombikba mért 5,0 mmol (616 mg) piridin-2-karbonsavat feloldottam 20 ml tetrahidrofuranban, hozzáadtam 5,0 mmol (700 µl, 1,0 ekv.) trietilamint, majd a szeptummal lezárt lombikot 0 °C-ra hűtöttem és oldathoz folyamatos keverés mellett 5,0 mmol (478 µl, 1,0 ekv.) klórhangyasav-etilésztert csepegtettem. 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).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (M^+), 168 (4), 145 (4), 135 (67), 118 (6), 106 (39), 91 (23), 78 (100), 65 (21), 52 (1).



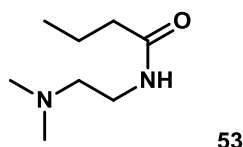
***N*-benzoil-*N'*,*N'*-dimetil-etiléndiamin**

Gömlombikba mért 30 mmol (3,30 ml) *N,N*-dimetil-etiléndiaminhoz adtam 60 ml diklórmetánt, 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 Na_2SO_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).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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**

Gömlombikba mért 20 mmol (3,27 ml) vajsavanhidridhez adtam 10 ml diklórmetánt. 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 Na₂SO₄ felett szárítottam, majd szűrés és az oldószer eltávolítása után 2,44 g (15,4 mmol, 77%) színtelen, olajos termékhez jutottam.

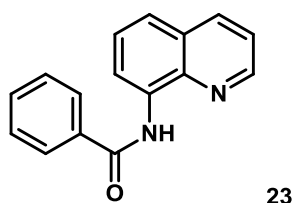
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.21 (s, 1H), 3.24 (dd, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.09 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 2H), 1.58 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) 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 Na₂CO₃ oldattal kevertettem 6 órán keresztül, majd választótölcsérbe öntöttem, a szerves fázist 2x20 ml vízzel, 20ml telített NaHCO₃, végül 20 ml telített NaCl oldattal mostam, MgSO₄ felett szárítottam. Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el. Az így nyert termékek további tisztítást nem igényeltek.



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

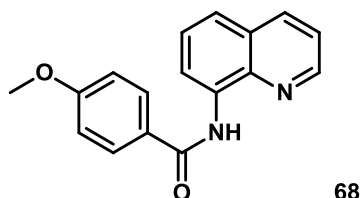
Az általános leírát szerint eljárva, 638 µl benzoil-klorid felhasználásával nyert termék:

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

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (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

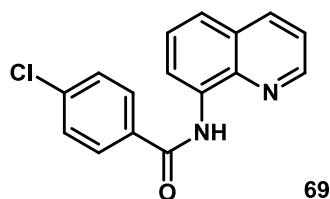
Az általános leirat alapján eljárva, 2,0 mmol méretben, 298 μl 4-metoxibenzoil-klorid felhasználásával nyert termék:

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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (M^+), 207 (3), 135 (100), 125 (2), 107 (6), 93 (10), 77 (14), 64 (5).



4-Klór-*N*-(kinolin-8-il)-benzamid

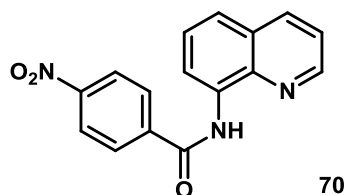
Az általános leirat alapján eljárva, 2,0 mmol méretben, 282 μl 4-klórbenzoil-klorid felhasználásával nyert termék:

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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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

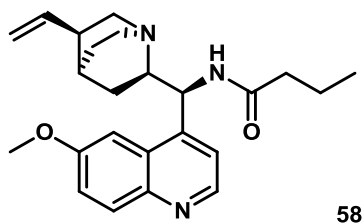
Az általános leirat alapján eljárva, 2,0 mmol méretben, 408 mg 4-nitrobenzoil-klorid felhasználásával nyert termék:

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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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 μl , 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 Na_2SO_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)

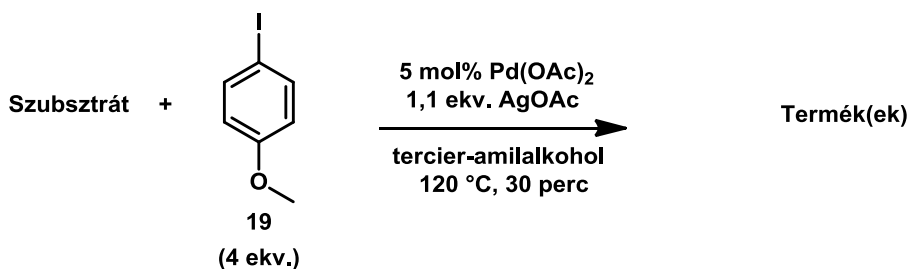
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.19 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.88 – 5.58 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.06 – 4.83 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.31 – 3.05 (m, 3H), 2.86 – 2.52 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 – 1.12 (m, 7H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 4H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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).

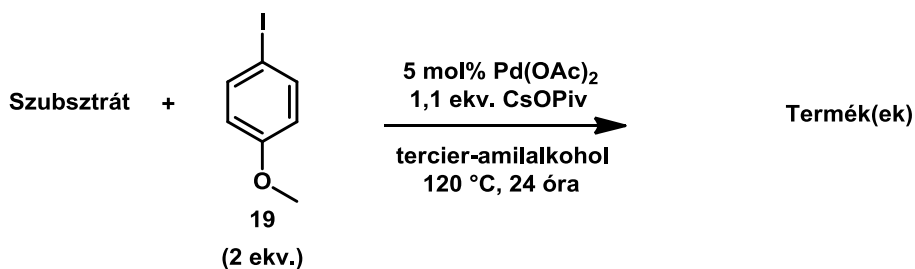
5.3. Irányító csoportok tesztelése az irodalmi és az optimált reakció körülményei mellett

5.3.1. Az irodalmi reakció körülményei [3]



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 μl tercier-amilalkoholt mértem, argonnal át öblítettem, majd a reakcióelegyet 120 °C-on kevertettem. Mintákat vettem 30 perc elteltével, amelyeket GC-MS technikával vizsgáltam.

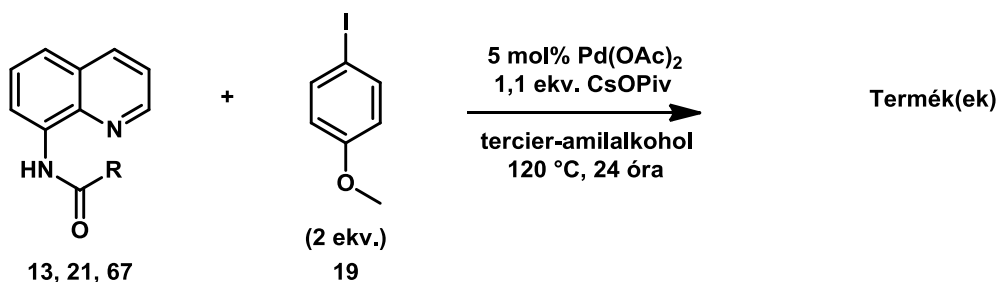
5.3.1. Optimált körülmények



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 tercier-amilalkoholt mértem, argonnal át öblítettem, majd a reakcióelegyet 120 °C-on kevertettem. Mintákat vettem 24 óra elteltével, amelyeket GC-MS technikával vizsgáltam.

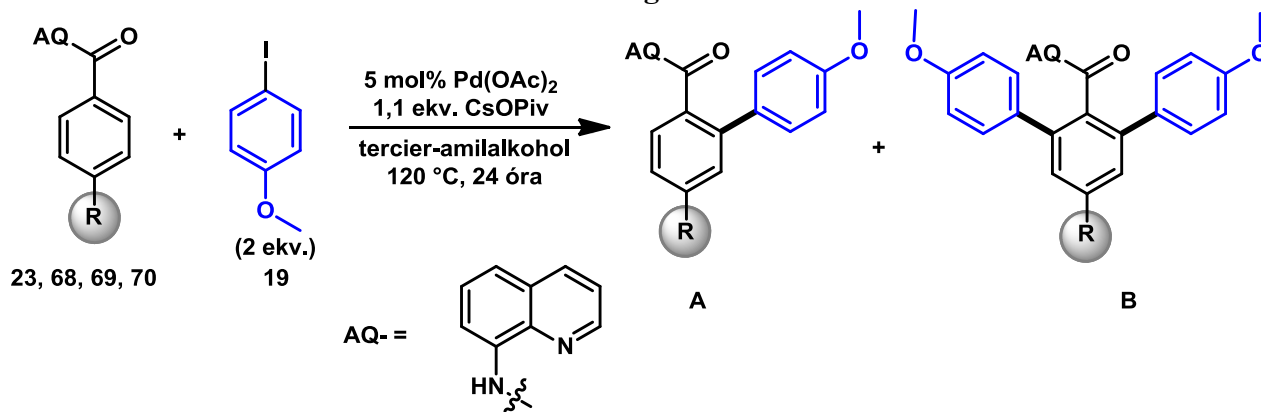
5.4. Optimált körülmények alkalmazhatóságának vizsgálata

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 tercier-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

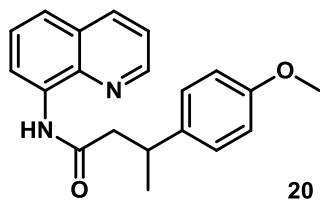


Keverőbabával ellátott 4 ml-es, csavaros üvegcsébe mértem 0,2 mmol (46,8 mg, 2,0 ekv.) 4-jódanizolt; 0,055 mmol (17,9 mg, 0,55 ekv.) cézium-karbonátot és 0,11 mmol (11,2 mg, 1,1 ekv.) pivalinsavat, 0,005 mmol (1,1 mg, 0,05 ekv.) palládium(II)-acetátot. A megfelelő szubsztrátból 0,1 mmol-t (1,0 ekv.) mértem be, majd üvegcsébe 100 µl *t*-amilalkoholt mértem, argonnal át öblítettem, és 120 °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.) Cs₂CO₃-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 °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

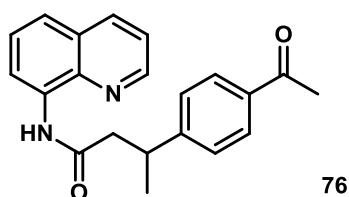
Az általános leírat szerint eljárva, 468 mg 4-jódanizol felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 20/1 eluenssel végezve nyert termék:

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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (M^+), 171 (9), 148 (8), 144 (100), 135 (14), 116 (5), 103 (3), 91 (5), 77 (4).



3-(4-Acetylphenil)-*N*-(kinolin-8-il)-butiramid

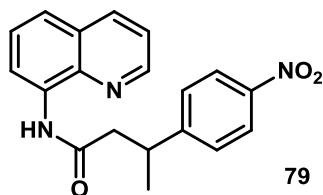
Az általános leirat szerint eljárva, 492 mg 4-jódacetofenon felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 10/1 eluenssel végezve nyert termék:

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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (M^+), 171 (24), 144 (100), 117 (7), 103 (2), 89 (2), 77 (3), 51 (2).



3-(4-Nitrofenil)-*N*-(kinolin-8-il)-butiramid

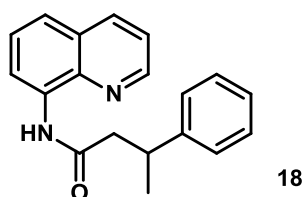
Az általános leirat szerint eljárva, 498 mg 4-jód-1-nitrobenzol felhasználásával, a tisztítást hexán/etil-acetát 10/1 eluenssel végezve nyert termék:

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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (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 μl 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:

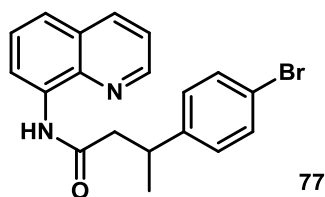
$$\frac{\frac{261}{95} \cdot 56}{290,4} \cdot 100 = 53\%$$

R_f : 0,41 (hexán/etil-acetát 4/1).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (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:

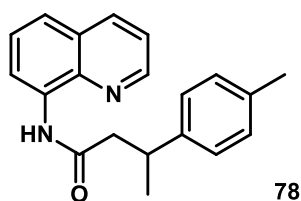
$$\frac{\frac{318}{55} \cdot 30,7}{369,3} \cdot 100 = 48\%$$

R_f: 0,43 (hexán/etil-acetát 4/1).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) 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).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) 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⁺), 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_f: 0,45 (hexán/etil-acetát 4/1).

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

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 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) (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 _f	retenciós faktor

8. Irodalomjegyzék

-
- [1] *Transitions Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis* Tsuji, Wiley-VCH, Chichester, **2000**.
- [2] G. Rouquet, N. Chatani, *Angew Chem Int Ed Engl* **2013**, 52, 11726-11743.
- [3] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154-13155.
- [4] D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **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, *J. Am. Chem. Soc.* **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, *Kinet. Katal.* **1966**, 7, 901.
- [11] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879-2932.
- [12] J. D. Gilbert, T. V. Olah, M. J. Morris, A. Bortnick, J. Brunner, *J. Chromatogr. Sci.* **1998**, 36, 163-168.
- [13] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 331-337.
- [14] S. Ma, G. Villa, P. S. Thuy-Boun, A. Homs, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **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, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5072-5074.
- [18] Z. Shi, B. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C. Qin, Y. Wang, *Angew Chem Int Ed Engl* **2007**, 46, 5554-5558.
- [19] D. H. Wang, T. S. Mei, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676-17677.
- [20] D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7720-7725.
- [21] O. Daugulis, H. Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **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, *J. Am. Chem. Soc.* **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, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3414-3417.
- [27] Y. Wei, H. Tang, X. Cong, B. Rao, C. Wu, X. Zeng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2248-2251.
- [28] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Org. Lett.* **2012**, 14, 354-357.
- [29] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12984-12986.
- [30] G. He, G. Chen, *Angew Chem Int Ed Engl* **2011**, 50, 5192-5196.
- [31] Y. Zhao, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2948-2951.
- [32] S. Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2124-2127.
- [33] S. Y. Zhang, G. He, Y. Zhao, K. Wright, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7313-7316.
- [34] E. T. Nadres, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7-10.
- [35] G. He, C. Lu, Y. Zhao, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2944-2947.
- [36] B. F. Shi, N. Maugel, Y. H. Zhang, J. Q. Yu, *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, 47, 4882-4886.
- [37] B. F. Shi, Y. H. Zhang, J. K. Lam, D. H. Wang, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 460-461.

-
- [38] H. Harada, R. K. Thalji, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6772-6779.
- [39] B. V. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3391-3394.
- [40] L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5278-5281.