

Ullmann–típusú C–N kapcsolás vizsgálata biomassza-alapú 1,4–pentándiol oldószerben

OTDK dolgozat

Készítette:

Árvai Csaba

Vegyésszmérnök M.Sc. hallgató

Témavezető:

Dr. Mika László Tamás

egyetemi tanár



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Budapest

2023

Tartalomjegyzék

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	4
RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	5
JELÖLÉSJEGYZÉK.....	6
1. Bevezetés.....	7
2. Irodalmi áttekintés.....	9
2.1 1,4–Pentándiol bemutatása és biomassza-alapú előállítása	9
2.1.1 Biomassza.....	9
2.1.2 Platform molekulák	10
2.1.3 1,4–Pentándiol jellemzői és felhasználása	13
2.1.4 1,4–Pentándiol előállítása.....	14
2.2 Ullmann–típusú C–N kapcsolások.....	16
2.2.1 Általános jellemzők.....	16
2.2.2 Reakciómechanizmus	18
2.2.3 Reakciókörülmények.....	20
2.2.3.1 Katalizátor	20
2.2.3.2 Ligandum.....	20
2.2.3.3 Bázis	21
2.2.3.4 Oldószer.....	21
2.2.4 N/O szelektivitás	22
3. Célkitűzések	24
4. Kísérleti munka	25
4.1 Alkalmazott vegyszerek.....	25
4.2 1,4–PDO szintézise	25
4.2.1 Alkalmazott autokláv	25
4.2.2 Szintézis leírása	26
4.3 Ullmann–kapcsolások elvégzése	27
4.3.1 Reakciók kivitelezésének általános leírása	27
4.3.2 Optimalizálási reakciók analitikai vizsgálata	27
4.3.3 FID faktor meghatározása	28
4.3.4 Származékok hozamának meghatározása	30

5.	Eredmények kiértékelése.....	31
5.1	Katalizátor prekursorok hatásának vizsgálata	31
5.2	Hőmérséklet hatás vizsgálata	32
5.3	Bázis-hatás vizsgálat	33
5.4	Aminfelesleg hatás vizsgálata.....	35
5.5	Fenil-halogenid hatás vizsgálata	36
5.6	Víz, mint oldószerszennyező vizsgálata	37
5.7	GVL, mint oldószerszennyező vizsgálata.....	38
5.8	Aminszármazékok vizsgálata.....	39
5.9	Kinetikai mérés	41
6.	Eredmények összefoglalása.....	42
7.	Összefoglalás.....	44
8.	Publikáció.....	45
9.	Ábrajegyzék	46
10.	Irodalomjegyzék.....	48
11.	Melléklet.....	53
11.1	N-fenilbenzilamin.....	53
11.2	N-ciklohexilanilin.....	54
11.3	N-[(furan-2-il)metil]anilin	55
11.4	N-decilanilin.....	56
11.5	Melléktermék elegy	57

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az OTDK dolgozatom elkészítése alatt kapott folyamatos és pótolhatatlan szakmai segítséget, iránymutatást és ösztönzést szeretném megköszönni témavezetőmnek, **Prof. Mika László Tamásnak**.

Köszönet illeti a Katalitus Eljárások Kutatócsoport tagjait is, akikkel együtt dolgoztam a mindennapi kutatómunkám során. Különösképpen **Medgyesi Zoltánnak** köszönöm a gyümölcsöző szakmai együttműködést.

Köszönetet mondok továbbá a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatalnak a **2019-1.3.1-KK** pályázat útján nyújtott anyagi támogatásért és a Kulturális és Innovációs Minisztérium **ÚNKP-22-2-III-BME-94** kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásáért, ami nagyban hozzájárult a dolgozat elkészüléséhez.

Végül köszönet illeti családomat és barátaimat, akik lelki támogatást nyújtottak a nehezebb időkben. Barátaim közül **Kertész Erik** szakmai ötleteivel is ellátott, amiért külön köszönet illeti.

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

1,4-PDO	1,4-pentándiol
2-MTHF	2-metiltetrahidrofurán
Ac	acetyl
acac	acetylacetonát
Bz	benzil
d	dublett
CDCl ₃	deuterált kloroform
DMA	dimetilacetamid
DPPB	1,4-bisz(difenilfoszfino)bután
Et	etyl
FAL	furfurol
FOL	furfuril-alkohol
GVL	γ-valerolakton
HMF	5-hidroximetilfurfurol
LA	levulinsav
Me	etyl
<i>n</i> Dec	normál-decil
<i>n</i> OKt	normál-oktil
OAc	acetát
Ph	fenil
PNNN	tetradentát-bipiridil
<i>p</i> -TsOH	para-toluolszulfonsav
s	szingulett
SMH	sebességmeghatározó lépés
t	triplett
TMS	tetrametilszilán
THP	tetrahidropirán
VRK	vékonyréteg-kromatográfia

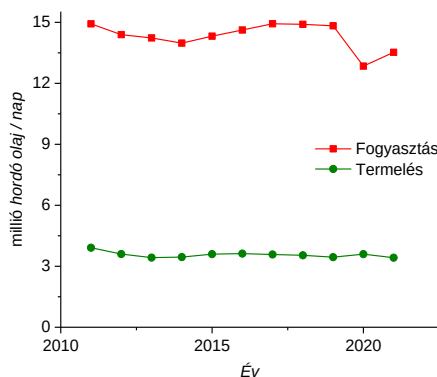
JELÖLÉSJEGYZÉK

m/m% [%]	tömegszázalék
n/n% [%]	mólszázalék
p [bar, atm, Pa]	nyomás
T [°C, K]	hőmérséklet
t [h, min]	idő
TOF [h ⁻¹]	katalitikus ciklusfrekvencia (turnover frequency)
S [%]	szelektivitás
X [%]	konverzió
Y [%]	hozam

1. Bevezetés

Jelenünk egyik nagy kihívása a hagyományos technológiák kiváltása fenntartható és zöld technológiákkal. A fenntarthatóság fontossága abban rejlik, hogy a világ jelenleg jelentős részben nem megújuló fosszilis energiahordozókból fedezi az energia– (például: villamosenergia, motorhajtóanyag, fűtés, stb.) és nyersanyagszükségletét (például: gyógyszerek, kozmetikumok, tisztítószer, oldószer, műanyagok, stb.), amikből véges készlettel rendelkezünk, így az alternatívák keresése elengedhetetlen a jövőre való tekintettel. A zöld szempontok pedig fontosak, hogy az ipari termelés a környezetre és az emberi egészségre minél ártalmatlanabb legyen. Továbbá az említett fosszilis energiahordozók használata nagy mennyiségű szén-dioxid kibocsátással jár, amely gáz légköri koncentrációjának növekedése nagy figyelmet kapott a tudományos életben, mint a globális felmelegedés egyik fő okozója.¹

Továbbá európai szemmel a fosszilis energiahordozók használatának visszaszorítása az energiafüggetlenség szempontjából is egy fontos cél lehet, ami az elmúlt időszakban az egyik központi témává nőtte ki magát az ukrán – orosz konfliktus nyomán. Ugyanis Európa nagyban függ fosszilis energiahordozók importjától, mint ahogy az 1. ábrán látható az elmúlt időszakban az Európában kibányászott és felhasznált kőolaj mennyisége jelentősen eltér a fogyasztás javára, amiből a vegyipari termékek és segédanyagok többsége származik.



1. ábra Európa kőolaj termelése és fogyasztása 2011 – 2021²

A fenntarthatóság Horváth és Cséfalvay féle definíciója szerint a rendelkezésre álló erőforrások felhasználása nem lehet gyorsabb, mint ahogy azt a természet pótolni tudja, valamint a hulladék termelődése nem lehet gyorsabb, mint annak a feldolgozása. Ez alapján a biomassa egy lehetséges alternatív erőforrás, hiszen nagy mennyiségben áll rendelkezésre és termelődik a természetben. Viszont Cséfalvayék számításai alapján a jelenlegi technológiákkal nem lehetne teljes mértékben kiváltani biomasszával a fosszilis energiahordozókat, mivel

például az Amerikai Egyesült Államok benzin szükségletének kielégítésére a termőföldjének 214%-át kellene kukoricatermelésre fordítani első generációjú bioetanol előállítás céljából. Viszont más, kisebb mennyiségben felhasznált vegyipari nyersanyagok fedezésére reálisan elképzelhető a használata.³ A biomassza-alapú lignocellulóz ilyen irányú alkalmazásának az egyik útja, hogy kémiai átalakítással különböző platform molekulák állíthatók elő, amelyek alapjai lehetnek a hagyományos technológiákban alkalmazott alapanyagok előállításának vagy új technológiák kidolgozásának.⁴

Biomassza hasznosítással reálisan kiváltható segédanyag például a vegyiparban alkalmazott oldószerek, amelyek jelenleg kevés kivételtől eltekintve kőolaj alapúak.⁵ Mind fenntarthatóság, mind zöld kémiai szempontból a legjobb megoldás az oldószermentes reakciók lennének, viszont sok esetben ez nem megvalósítható, vagy adott reakciónál az oldószerhasználatból származó előnyök jelentősége miatt, az oldószer nem mellőzhető a reakcióból. Előnyei közé tartozik a reakcióban résztvevő komponensek egy fázisban tartása, amivel gyorsítja a reakció lejátsszódását, továbbá képes csökkenteni az elegy sűrűségét és viszkozitását, ami elősegíti a reakcióelegy homogenizálását és a hőmérséklet szabályozásban is fontos szerepe lehet, akár az alkalmazott oldószer forráspontja révén (reflux) vagy az exoterm reakciók lejátsszódása során keletkezett hő elvezetésében. Továbbá fontosak az itt megjelenő környezetvédelmi szempontok is, hiszen a legtöbb hagyományos oldószert alacsony forráspont (nagy gőztenzió, azaz illékonyak) jellemzi, általában gyúlékonyak és a természetre, illetve az emberi egészségre károsak. Így kiváltásuk olyan oldószerekkel, amelyek kisebb gőznyomással rendelkeznek, kevésbé gyúlékonyak és toxikusak, elengedhetetlen a vegyipar környezetbarátabbá tételéhez.⁶

OTDK dolgozatomban egy biomassza-alapú vegyület, az 1,4-pentándiol, oldószerként történő alkalmazhatóságának vizsgálatát mutatom be az iparilag is jelentős Ullmann-típusú C–N kapcsolási reakción keresztül.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 1,4–Pentándiol bemutatása és biomassza-alapú előállítás

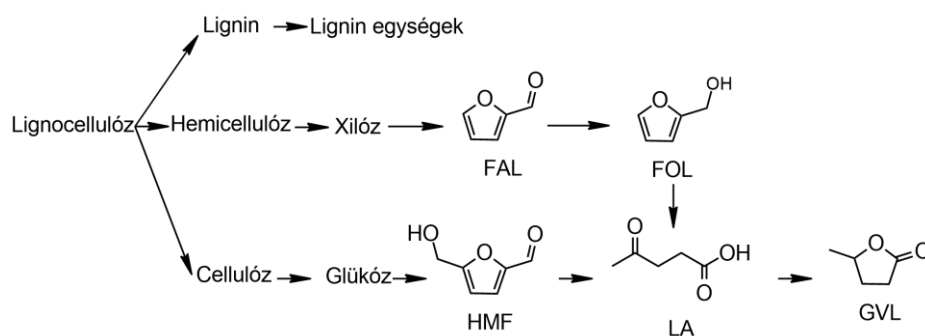
2.1.1 Biomassza

A világon évente nagyjából 170 milliárd tonna biomassza keletkezik a fotoszintézis útján, aminek 75%-a különböző szénhidrátok. Ennek a biomasszának pedig csupán 3–4%-a fordul emberi ételmezésére vagy más emberi tevékenység céljára.⁷ Tehát látszólag jelentős szabad forrás áll rendelkezésre a biomasszából, aminek a hasznosításával lehetőség nyílik a fosszilis alapú termékek kiváltására, viszont ehhez ismerni kell a lehetséges forrásokat, az azokból származó biomassza összetételét és végül szükség van versenyképes technológiára a biomassza hasznosításához.

A biomassza forrásai a következők lehetnek: hulladék anyagok (mezőgazdasági, erdészeti, lakossági), erdészeti anyagok, energia növények (keményítőben gazdag termények: kukorica, búza; növényi olajok; fűfélék) vagy vízi biomassza (algák, vízi növények).⁸ A különböző forrásból származó biomassza főleg a vázat alkotó lignocellulózból és az energiatárolás szerepét betöltő egyéb anyagokból (különböző cukrok, keményítő) épül fel. A bioüzemanyagokat is a feldolgozott biomassza alkotórész szerint különböző generációkba sorolhatjuk. Az 1. generációs bioetanol technológiák a növényekben (kukorica, búza, cukornád, manioka, cirok) található szacharóz és keményítő feldolgozásán alapulnak. Alkalmazása azonban komoly etikai kérdéseket vet fel, mivel az itt felhasznált biomassza emberi fogyasztásra is alkalmas. Így egyre inkább előtérbe kerül a 2. generációs bioetanol, aminek alapanyaga már az emberi fogyasztásra alkalmatlan, sokkal nagyobb mennyiségben elérhető, olcsóbb, viszont nehezebben feldolgozható lignocellulóz.⁹ Maga a lignocellulóz 3 komponensből épül fel, a glükóz egységekből álló kristályos cellulózból (40–80 tömeg%), a xilóz egységekből álló amorf hemicellulózból (15–30 tömeg%) és a poliaromás ligninből (10–25 tömeg%).¹⁰ Látható, hogy a lignocellulóz szerkezete jóval bonyolultabb, mint az 1. generációnál hasznosított alapanyagoké, így a feldolgozás is komolyabb kihívást jelent, aminek lehetőségeit a következőkben röviden ismertetem.

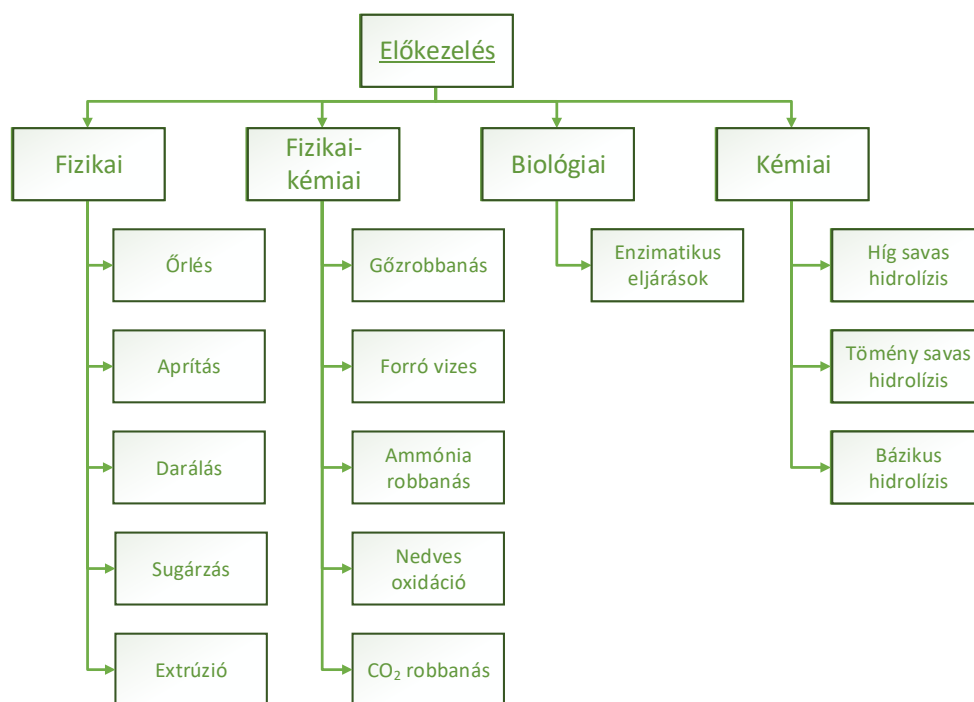
2.1.2 Platform molekulák

A lignocellulóz alapú biomasza hasznosításának egyik módja a biofinomítók építése, amelyek a kőolajfinomítókhoz hasonló elven működnek, mégpedig a többkomponensű és nagy mennyiségben feldolgozandó alapanyagot lennének képesek átalakítani különböző vegyipari termékekké, amelyeket utána lehetne hasznosítani energiatermelésre vagy finomkémiai termékek előállítására. Ezeket a lignocellulózból előállítható, stabil intermediereket, amelyek a tetszőleges célnak megfelelően könnyen továbbalakíthatóak, nevezzük platform molekuláknak. Számos képviselőjük van, amelyek közül a legígéretesebbeket Petersen és társai gyűjtötték össze.¹¹ A xilózból, a hemicellulóz monomerjéből, különböző 5 szénatomos platform molekulák nyerhetők ki, először a furfural (FAL), ami hidrogénezéssel furfural-alkohollá (FOL) alakítható tovább. A cellulózból kinyert glükózból pedig a 6 szénatomos platform molekulákhoz jutunk, először az 5-hidroximetilfurfuralhoz (HMF), ami átalakítható levulinsavvá (LA), utóbbi pedig katalitikus hidrogénezéssel és gyűrűzárással γ -valerolaktonná (GVL) alakítható tovább. A platform molekulák most ismertett két csoportja között átjárást tesz lehetővé, hogy a FOL átalakítható levulinsavvá (2. ábra).



2. ábra C₅ és C₆ platform molekulák lignocellulózból

A biofinomítók első fontos lépése az előkezelés, amelynek célja a lignocellulóz 3 fő komponensének szétválasztása és a cukor polimerek depolimerizációja monomerjeikre. Maga az előkezelés fontosságát az adja, hogy a végső hozamát a biofinomítónak nagy mértékben meghatározza a lignin és a cellulóz elválasztásának hatékonysága.¹² A előkezelési módszerek 4 nagy csoportba oszthatók: fizikai, fizikai-kémiai, biológiai és kémiai átalakítások (3. ábra). Mindnek megvannak a maguk előnyei és hátrányai és akár kombinálhatóak is a még jobb eredmény elérésének érdekében.



3. ábra Előkezelési módszerek csoportosítása

A fizikai átalakítások lényege a lignocellulóz fajlagos felületének növelése a szabad felület és a pórusok méretének növelése által, illetve a kristályosság és a polimerizációs fok csökkentése.¹³ A fizikai átalakítások közé tartozik a különböző őrlési eljárások (golyós malom, hengermalom, kalapácsmalom), aprítás, darálás és különböző erősségű besugárzások.^{14,15} Habár ezek a módszerek hatékonyan képesek növelni a lignocellulóz fajlagos felületét, nagy energiaigényük miatt gazdasági szempontból kevésbé versenyképesek. Viszont ígéretes lehet még extrúder használata fizikai átalakításra, mivel nagy nyírási erőt képes létrehozni, mindamelllett a hőátadást is gyorsítja és homogenizálja az alapanyagot.¹⁶

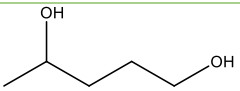
A kémiai átalakítások alkalmasak lehetnek a lignocellulóz lignin és hemicellulóz tartalmának elválasztására, miközben csökkentik a cellulóz polimerizációs fokát és kristályosságát. Ezen előnyös tulajdonságok miatt az egyik legígéretesebb előkezelési módszer. Továbbá publikáltak eredményeket, amelyek során az egyes toxikus melléktermékek képződését el tudták kerülni kémiai módszerek alkalmazásával, amikor szobahőmérsékleten és nyomás alatt történt az előkezelés.¹⁷ Az alkalmazható segédanyagok széles spektrumot lefednek. Számos oxidálószer, bázis, sav és só bizonyult alkalmazhatónak a lignin, hemicellulóz és cellulóz szétválasztására a lignocellulóz eredetű hulladékokból. Viszont savak alkalmazása során a tömény savas rendszerek kerülendők a magas korróziós kockázat miatt, illetve gazdaságilag is csak akkor versenyképesek, ha megfelelő a sav visszanyerése.¹³

A fizikai–kémiai módszerek során fizikai és kémiai folyamatok is lejátszódnak és alkalmazásukkal a hemicellulóz kioldódása és a lignin struktúra átalakítása következik be, ami az esetlegesen alkalmazott hidroláz enzimek hozzáférhetőségét is segítheti.¹⁸ Az előkezelési technológiák többsége is ebbe a kategóriába esik, mint például a gőzrobbantás, forró vizes eljárás, ammónia robbantás, szén–dioxid robbantás vagy a nedves oxidáció. Ezen technológiák legfontosabb paraméterei a hőmérséklet, a nyomás és az alkalmazott oldószer, amikkel megfelelő módon lehet módosítani a biotömegtulajdonságait.¹³ Az előkezelési módszerek közül a leggyakrabban alkalmazott módszer a gőzrobbantás, amely során a biotömegt magas hőmérsékletű (160–260 °C) és ennek megfelelően magas nyomású (0,69–4,83 MPa) vízgőzzel kezelik, majd a nyomást hirtelen lecsökkentik. Így egy robbanásszerű nyomáscsökkenés következik be. A folyamat maximum néhány percig tart és a hemicellulóz depolimerizációja és a lignin szerkezet átalakulása következik be, viszont mellékreakcióként a cellulóz glükózzá történő kismértékű depolimerizációja is bekövetkezhet. A kémiai oldalát az adja a technológiának, hogy a víz magas hőmérsékleten savként viselkedik. Viszont néhány tömeg% kénsav vagy szén–dioxid hozzáadásával csökkenthető az alkalmazott idő és hőmérséklet, mellette pedig a mellékreakciók visszaszoríthatók és jobb hemicellulóz kioldást lehet elérni. A technológia elterjedtségét az is okozza, hogy az egyik legköltséghatékonyabb módszer és például azonos részecskeméret eléréséhez 70%-kal kevesebb energiára van szükség, mint egy tisztán fizikai módszer esetén.¹⁹

A biológiai módszerek alapja olyan gombák alkalmazása, amelyek a lignocellulóz lignin és hemicellulóz tartalmának lebontására alkalmas enzimeket tudnak termelni. A technológia potenciális előnye fizikai–kémiai eljárásokkal szemben, hogy szubsztrátum és reakció specifikusak, kicsi az energiaigényük, nem képződnek toxikus vegyületek és nagy a hozam a kívánt termékekre.²⁰ Viszont maguk az enzimreakciók lassúak, és a biológiai rendszer megfelelő növekedéséhez pontosan kell szabályozni a növekedési körülményeket, illetve nagy a helyigénye. Továbbá sok esetben a ligninen felül, a hemicellulóz és a cellulóz lebontását is elvégzik a mikroorganizmusok, így számos technológiai és gazdasági probléma vár megoldásra ezen a területen.¹⁸

2.1.3 1,4–Pentándiol jellemzői és felhasználása

A pentán–1,4–diol [CAS: 626–95–9], szakirodalomban gyakrabban 1,4–pentándiolnak nevezik, egy átlátszó, szobahőmérsékleten viszkózusos folyadék. Kémiaileg egy kétértékű, egy–egy első– és másodrendű hidroxil–csoportot tartalmazó, diszjunkt, királis diol. A fizikai, kémiai és fizikai–kémiai tulajdonságait az 1. táblázatban foglaltam össze.

Szerkezeti képlet	
Összegképlet	$C_5H_{12}O_2$
Forráspont (760 Hgmm)	223 °C
Antoine konstansok	$A = 5,8942$ $B = 1210,9794 \text{ K}$ $C = -185,0325 \text{ K}$
Molekulatömeg	104,148 g/mol
Törésmutató (20°C)	1,4472
Sűrűség (20°C)	0,9833 g/cm ³
Viszkozitás (20°C)	243,867 mPa · s
Viszkozitás (80°C)	11,093 mPa · s
Dielektromos állandó (22,55°C)	26,74
Dielektromos konstansok	$a = 0,13568 \cdot 10^3$ $b = -0,59198$ $c = 0,75398 \cdot 10^3$
Oldhatóság	víz, etanol, kloroform

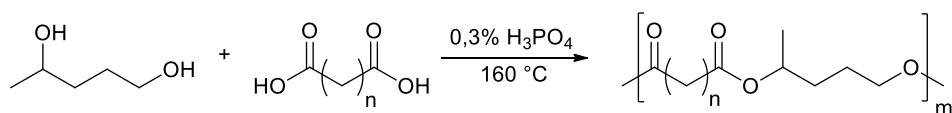
1. táblázat 1,4–pentándiol fizikai és kémiai tulajdonságai

Számos rövidláncú kétértékű alkohol értékes vegyület különböző ipari területen, mint például a polimerek, gyanták, lágyítók és oldószerek gyártása során, illetve számos vegyület intermedierei. Ezen kétértékű alkoholok biomassa-alapú előállítási módja intenzíven kutatott terület, így például az 1,2–propándiolt (1,2–PDO) lehetséges bio–glicerinnél heterogén réz–króm katalizátor alkalmazásával előállítani magas hőmérsékleten és közepes nyomáson. Továbbá az 1,3–propándiol (1,3–PDO) előállítása is megoldódott kukorica szirupból vagy glicerinnél fermentációval, amihez genetikailag módosított baktérium törzseket alkalmaznak.²¹

Az 1,4–pentándiol (1,4–PDO) szintén értékes vegyület a fentebb említett alkoholokhoz hasonlóan, ami használható oldószerek vagy polimerek gyártására, illetve tovább alakítható gyógyszerhatóanyaggá, kozmetikumok komponensévé vagy egyéb finom kémiai termékévé.

Előállítás a biomasszából kinyerhető levulinsavból történik γ -valerolakton köztiterméken keresztül. Viszont alkalmazása jelentősen elmarad az 1,2-PDO és 1,3-PDO használatához képest a szintézis szelektivitási nehézségei miatt, de ennek ellenére is csak az Amerikai Egyesült Államokban és Európában 18 000 tonnát állítottak elő belőle 2010-ben, aminek egyik oka az a gazdasági szempont, hogy az 1,4-PDO 500-szor értékesebb vegyület a levulinsavnál.^{22,23}

de Vries és társai²⁴ az 1,4-PDO különböző kétértékű savakkal végzett észterezésével előállított (4. ábra) poliészterek tulajdonságait vizsgálták. Az előállítás során szelektivitási problémába ütköztek, de a hőmérséklet és a sav mennyiségének optimalizálásával 98% fölötti hozamot értek el. Az előállított poliészterek tulajdonságait összehasonlították 1,4-butándiolból (1,4-BDO) előállított poliészterek tulajdonságaival, amely során azt tapasztálták, hogy a két polimer merőben eltér egymástól. Az 1,4-BDO esetében kristályos, amíg az 1,4-PDO esetében amorf polimer keletkezett, tehát a két monomer nem helyettesíthető egymással. További felfedezés volt, hogy az 1,4-PDO dodekadisavval észterezésével nyert polimer alakmemóriával rendelkezett, amelynek kritikus hőmérséklete $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ volt. Ezáltal lehetséges lehet alkalmazása különböző alacsony hőmérsékleten tárolandó anyagok (pl.: gyógyszerek) okos csomagolásához.



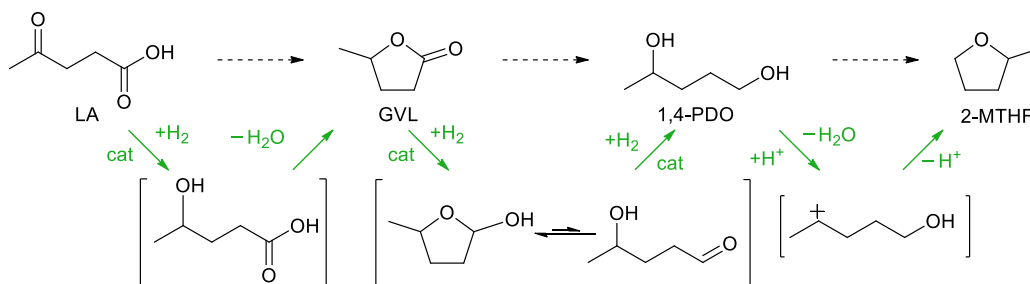
4. ábra 1,4-PDO észterezése kétértékű savakkal; $n = 2, 4, 7, 8, 10, 12$

Weert és munkatársai²⁵ a szarvas-albumin felszívódás szabályozását kísérelték meg poliortoészterek alkalmazásával, amihez 1,4-pentándiolt is felhasználtak. Végeredményben egy elnyújtott és idő szerint egy lineáris felszabadulás profilt tapasztaltak, de a felszabadulást megelőzte egy jelentős holtidő, ami viszont nem optimális.

2.1.4 1,4-Pentándiol előállítása

Az 1,4-PDO szintézise levulinsavból több konszekutív reakció lépésből áll, ahogy a 5. ábrán látható, zárójelbe téve a szintézis rövidéletű intermediereit. Az első lépés a levulinsav katalitikus hidrogénezése, majd egy gyűrűzárólépés, amely végén GVL keletkezik. Ezután következik az előállítás kihívását okozó lépés, amely során a GVL katalitikus hidrogénezése történik és az azt követő gyűrű felnyílása, ami lassan játszódik le annak nagy stabilitása miatt. Végül a gyűrű felnyílását követő lépés egy újabb katalitikus hidrogénezés, így eljutva a kívánt termékhez. Végül a szintézis során lejátszódhat az 1,4-PDO dehidratálódása

és gyűrűzáródása, amivel 2-metiltetrahydrofuran keletkezik és a szintézis szelektív kivitelezésének nehézségét okozza.²⁶



5. ábra 1,4-PDO szintézisének és a mellékreakció lépései²⁶

Az 1,4-PDO első előállítása Christian és társai²⁷ nevéhez fűződik, akik réz–krómoxid katalizátor használatával és levulinsavból kiindulva szintetizálták. Optimális körülmények között 83% hozamot tudtak elérni és ők is megfigyelték a 2-MTHF keletkezését, mint melléktermék.

A fentebb említett szelektivitási problémák miatt nem meglepő, hogy számos homogén katalitikus rendszer alkalmazását publikálták, mivel szelektivitásuk általánosan nagyobb, mint a heterogén katalizátoroké. Horváth és társai²⁸ $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{PBU}_3$ katalizátort, 83 bar nyomást, 200 °C–ot és 40 óra reakcióidőt alkalmaztak, amivel levulinsavból kiindulva 37% GVL és 63% 1,4-PDO hozamot értek el. Az eredményük fontossága még, hogy oldószermentes közegben végezték, viszont a rendszer TOF értéke csupán 10 h⁻¹ volt, ami nem túl magas. Leitner és társai²⁶ $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}$ katalizátorral már valamivel aktívabb rendszert publikáltak, szintén oldószermentes közegben (TOF = 53 h⁻¹). Az alkalmazott reakciókörülmények 160 °C, 100 bar és 18 h volt. A reakció leállítása után mindenféle segédanyagok nélkül 95% 1,4-PDO és 3% GVL hozamot figyeltek meg. További megfigyelésük volt, hogy savas segédanyagok (NH_4PF_6 , $p\text{-TsOH}$) alkalmazása az 1,4-PDO 2-MTHF-é dehidratálódásához vezetett, annál nagyobb arányban, minél savasabb volt a segédanyag, ezzel tehát a reakció szelektivitását tudták befolyásolni. A legnagyobb reaktivitású homogén rendszert Zhou és társai²⁹ publikálták, ami szintén egy ruténium katalizátor volt, a $\text{RuCl}_2(\text{PNNN})$, aminek TOF értéke már elérte az 1896 h⁻¹ értéket. Viszont itt a kiindulási anyag a GVL volt és izopropilalkoholt is alkalmaztak oldószerként az optimális körülmények között. További segédanyag volt a nátrium–formiát és a reakciókörülmények 25 °C, 100 bar és 48 h volt. A kutatócsoportban is behatóan vizsgáltak ruténium alapú homogén katalitikus rendszert. Ruténium–triszacetilacetonát katalizátort és trioktilfoszfín ligandumot alkalmazva 200 °C-on 24 óra reakcióidőt alkalmazva 52% hozamot értek el 1,4-pentándiolra nézve.³⁰ Ezzel bizonyítva, hogy a Leitnerék²⁶ által publikált $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{PnOkt}_3$ rendszerből elhagyható az

alkalmazott NH_4PF_6 segédanyag az 1,4-PDO hozamának romlása nélkül. A ruténium mellett más fémeket is vizsgáltak, mint például a kobaltot vagy a vasat, de ezen katalizátorok mind szelektivitásban, mind TOF értékben jelentősen elmaradtak a ruténiumot alkalmazó rendszerektől.²²

Heterogén katalizátor rendszereket is vizsgáltak, viszont a szelektivitás elérése itt nagyobb kihívás, mivel nehéz a heterogén katalizátorok megfelelő aktivitásának beállítása. Ha túl kicsi az aktivitása a katalizátornak, akkor a GVL nem fog redukálódni, ha pedig túl nagy, akkor pedig az 1,4-PDO túl gyorsan fog tovább redukálódni, így nagy lesz a melléktermékek hozama. Fontos szempont viszont, hogy a heterogén katalizátorok könnyebben eltávolíthatók a reakcióelegytől és ezáltal könnyebb a visszaforgatásuk, ami iparilag jelentős és ezáltal ellensúlyozva az említett hátrányos tulajdonságaikat. Cheng és társai³¹ aktív szén hordozós ruténium és molibdén–oxid ($\text{Ru-MoO}_x/\text{AC}$) katalizátorral töltött csőreaktorban képesek voltak 96,7% szelektivitással és közel 100% konverzióval 1,4-PDO előállítására levulinsavból kiindulva. A körülmények relatíve enyhék voltak, 70 °C és 40 bar és oldószerként vizet alkalmaztak, viszont a kiindulási elegy viszonylag híg volt levulinsavra nézve (5 tömeg%). Továbbá számos példa található az olcsóbb, rezet tartalmazó heterogén katalizátorokra a szakirodalomban, amire példa Cao és társai $\text{Cu/ZrO}_2\text{-OG}$ katalizátor rendszere, amellyel 60 bar nyomáson, 200 °C és 6 h alatt értek el 97% konverziót és 99% szelektivitást 1,4-PDO-ra nézve GVL-ből kiindulva. Oldószerként etanolt használtak és a szelektivitást nagyban befolyásolta, hogy a katalizátor előállításakor mekkora volt a kalcinálás hőmérséklete, ugyanis 300 °C-os kalcinálást követően 2-MTHF-re volt szelektív, míg 600 °C-ot alkalmazva már az 1,4-PDO-ra.^{22,32}

Összefoglalva látható, hogy számos fejlesztés folyik az 1,4-PDO előállításának területén, de csak kevés katalizátor rendszer rendelkezik akkora aktivitással és szelektivitással, hogy iparilag jelentős legyen.

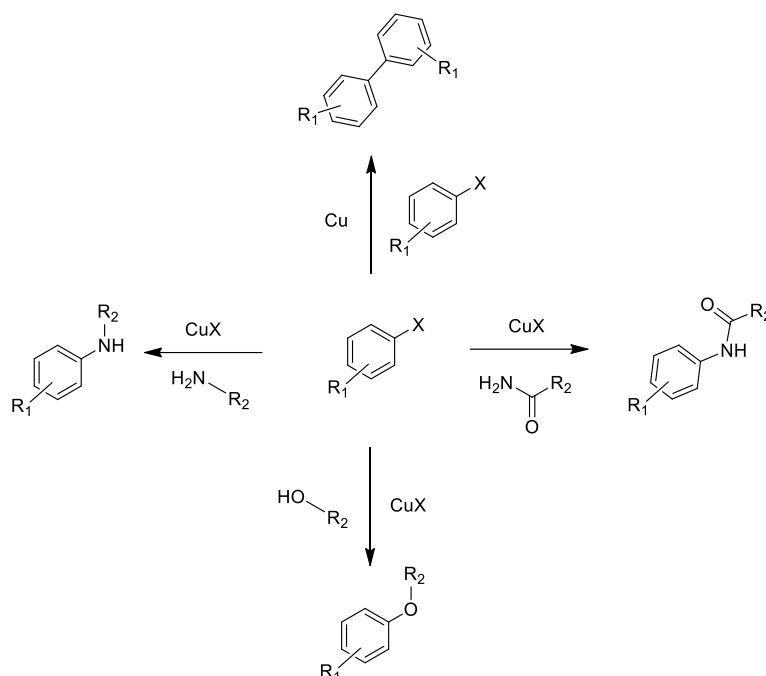
2.2 Ullmann-típusú C–N kapcsolások

2.2.1 Általános jellemzők

A szerves kémiai szintézisekben kiemelt fontosságúak azon reakciók, amelyek szelektív úton új szén–szén (C–C) vagy szén–heteroatom (C–X, ahol X = N, O, S, P, stb.) kötést képesek kialakítani. Ezen reakciók nem csak szelektív, de nagy hozamú típusaikra különösen nagy figyelmet fordítanak a gyógyszeriparban, ahol egy gyógyszerhatóanyag előállítása gyakran több tucat szintézislépésen keresztül történik.

Fritz Ullmann (1875–1939) német kémikus 1901-ben publikálta első eredményeit, ami megalapozta a modern réz–organikus kémiát. Munkájában *o*-brómnitrobenzolt hevített sztöchiometrikus mennyiségű rézporral 210–220 °C-on és termékként réz(I)–bromid és 2,2-dinitrobifenil keletkezését tapasztalta.³³ Néhány év elteltével először diaromás-aminok előállítását érte el anilin és *o*-klórbenzoesav reakciójával, később pedig diaromás-étereket állított elő, például fenol és brómbenzol reakciójával, ahol már KOH bázist is alkalmazott.^{34,35} Az Ullmann-típusú reakciók kezdeti szakaszán fontos még kiemelni Goldberg munkásságát is, aki bizonyította aromás-aminok és aromás-amidok arilezését aromás-halogenidek és réz alkalmazásával.³⁶

Maga a szakirodalom Ullmann-kapcsoláson a biaromás vegyületek előállítását nevezi, a többi, szén–heteroatom kapcsolásokra, Ullmann-típusú kapcsolásként hivatkozik. (6. ábra).

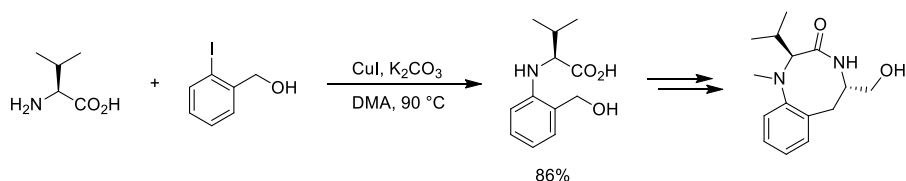


6. ábra Ullmann- és Ullmann-típusú kapcsolat általánosan

Összefoglalva elmondható a kezdeti rezet alkalmazó kapcsolásokról, hogy akármennyire is ígéretesek voltak, a szintézis körülményei számos szempontból fejlesztésre szorultak, hiszen általánosan magas (> 200 °C) hőmérsékletet, nagy (sztöchiometrikus) mennyiségű rezet, erős bázisokat (pl. KOH) és hosszú reakcióidőt igényeltek, csak így tudván magas hozamot elérni. További problémája volt a korai szintéziseknek, hogy magas forráspontú poláris oldószer volt szükséges.

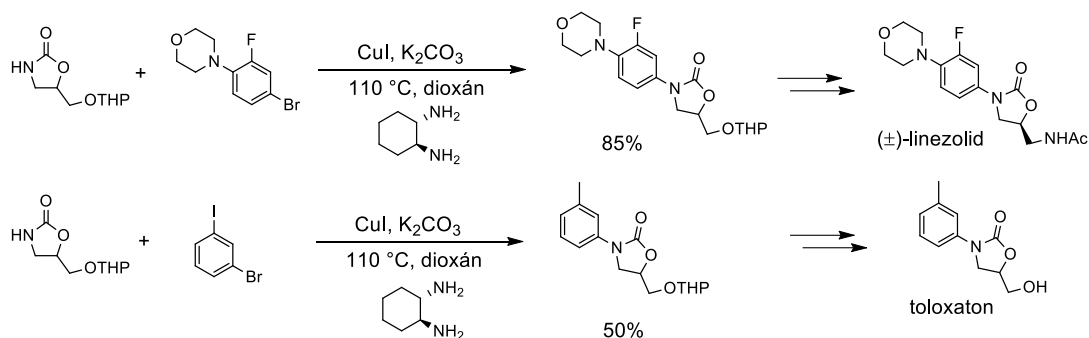
A C–N kötések Ullmann-típusú kialakítása biológiailag aktív vegyületek totálszintézisében számos példa található szakirodalomban. Ilyenre példa az enantioszelektív előállítása a benzolaktám V8, egy protein kináz C inhibitor, prekursorának (7. ábra), amit Ma és

munkatársai dolgoztak ki.³⁷



7. ábra Benzolaktám V8 prekursor szintézise³⁸

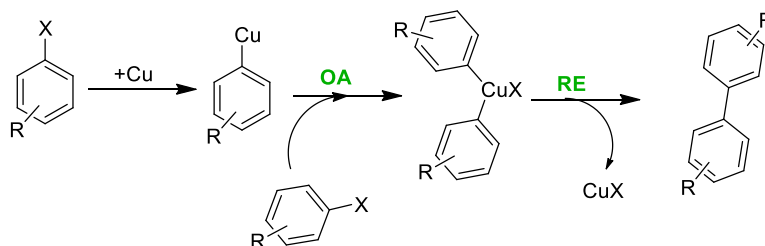
További alkalmazást közöltek például potenciális glikoprotein IIb/IIIa receptor antagonistá,³⁹ antidepresszív hatású toloxaton vagy antibiotikus hatású linezolid totálszintézisének közti lépéseként (8. ábra).³⁸



8. ábra Toloxtaton és linezolid Ullmann-típusú kapcsolat köztilépése

2.2.2 Reakciómechanizmus

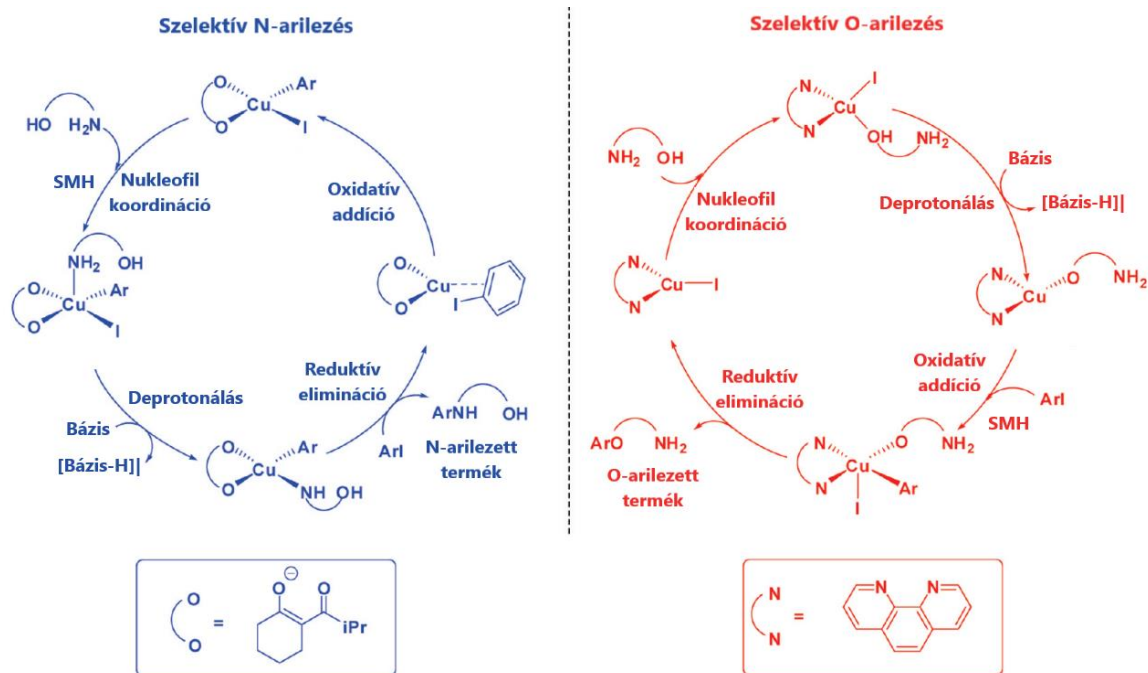
A „klasszikus” Ullmann-kapcsolás általánosan elfogadott mechanizmusának első lépése a réz–organikus vegyület keletkezése az aromás–halogenidból. A réz–organikus vegyület ezután reagál egy újabb aromás–halogeniddel egy oxidatív addíción (OA) keresztül. Végül egy redukatív eliminációs (RE) lépésen keresztül keletkezik a termék (9. ábra).^{40,41}



9. ábra "klasszikus" Ullmann-kapcsolás mechanizmusa

Az 1960 és 1990 között kezdtek megjelenni az első hipotézisek a mechanizmust illetően.^{42–46} Általánosan elfogadott volt a publikált mechanizmus javaslatokban, hogy a ciklus része a nukleofil koordinálódása a réz atomhoz, illetve az aromás halogenid aktiválása, amit a folyamat legkritikusabb részének tartottak. Továbbá azt is megfigyelték, hogy a reaktivitás sorrendje $I > Br > Cl$ volt, ami ellentétes az aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók során

általánosan megfigyeltekkel. Utóbbi megfigyelést oka, hogy a réz szerepet játszik az aromás halogenid aktiválásában és nem csak a nukleofil reagens esetében van szerepe.



Fu és társai⁴⁷ kvantumkémiai számításai alapján javasolt mechanizmus utak láthatók a 10. ábrán, amelyek egy OA–RE ciklusból állnak. A számításaik érdekessége, hogy amino–alkoholok aril–halogenidekkel végzett arilezését vizsgálta, amely során különböző ligandumok esetén eltérő a reakció szelektivitása. Magyarozatként azt találták, hogy az N–szelektív esetben az alkalmazott diketon miatt a réz(I)–komplex semleges, ezért az oxidatív addíció könnyen végbemegy, azelőtt, hogy az amino–alkohol szubsztrát kötődne a rézkomplexhez. Majd ezután a nukleofil koordinációnál a N–koordináció a kedvezményezett a réz(III)–hoz. Végül a koordinációt követő deprotonálódás gyorsan lejátszódik és így a N–arilezett termék keletkezik. Ezzel szemben a semleges fenantrolin alkalmazása esetén a réz(I)–komplex még egyszeresen pozitív töltéssel rendelkezik, ezért az oxidatív addíció nem kedvezményezett, és ezért a nukleofil koordinációval kezdődik a ciklus, ami a deprotonált amino–alkohol miatt, az O–koordinációt részesíti előnyben. Ezután a sebesség meghatározó lépés, az oxidatív addíció következik, amikor belép az aril–halogenid és végül a redukzív eliminációval az O–arilezett termék képződik.

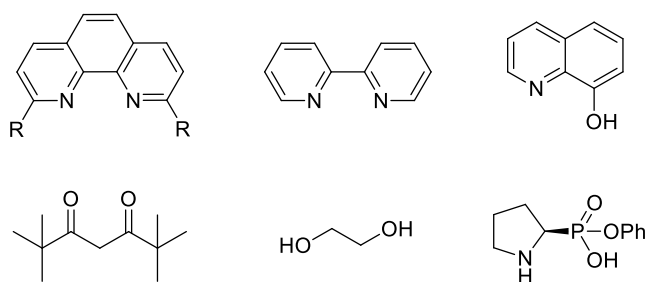
2.2.3 Reakciókörülmények

2.2.3.1 Katalizátor

A szakirodalomban nagyszámú rézvegyületre (oxidációs állapot: 0, +1, +2; anion: szervetlen és szerves sók, komplexek, oxidok) található példa, amit sikeresen alkalmaztak nukleofilek arilezési reakcióiban.⁴⁸ Emiatt a széles paletta miatt feltételezhető, hogy ezen katalizátorok a reakció során ugyanazon intermedierré alakulnak. Továbbá, mivel azt figyelték meg, hogy a réz(I)-sók alkalmazása valamivel fokozottabb reakció sebességgel jár, ezért feltételezhető, hogy a közös aktív speciesz is réz(I) formában van jelen.⁴⁹ Ezt az elméletet alátámasztja továbbá az is, hogy réz(II)-ionok réz(I)-ionokká redukálódását figyelték meg, amikor nukleofilként fenoxidokat és aminokat alkalmaztak,^{49,50} illetve elemi réz esetén is számos esetben megfigyelték, hogy a reakció során lejátszódik a réz(I)-é oxidálódása. Elsők között Paine 1987-ben figyelte meg, hogy az alkalmazott elemi réz felületére a reakció végén Cu_2O vált ki, ami kiinduláskor még nem volt jelen a katalizátor felületén.^{50–52} Végül általánosan elfogadott, hogy Cu(III) is keletkezik a katalitikus ciklusban.⁵³

2.2.3.2 Ligandum

Azt találták, hogy ligandumok alkalmazása jelentősen felgyorsítja a reakciót, amit először ketonok és észterek alkalmazásával tapasztaltak.⁴⁹ Ezáltal lehetővé vált enyhébb reakciókörülmények alkalmazása, így $100\text{ }^\circ\text{C}$ alatti reakcióvezetés is (általánosan $80\text{--}100\text{ }^\circ\text{C}$ között). Ligandumok terén számos példa található, kezdetekben egyfogú típusokat alkalmaztak, majd később megfigyelték, hogy a kétfogú ligandumok hatékonyabbak, azáltal, hogy a ligandum két szomszédos helyre köt be, így az aril donor és a nukleofil kellően közel kerül egymáshoz, elősegítve a gyorsabb kapcsolást.⁵⁴ A 11. ábrán látható példa számos ligandumra és alapvetően az mondható el, hogy az N-donor, illetve az együttesen N- és O-donor ligandumok alkalmazása az elterjedt. P-donor ligandumokat is vizsgáltak, de szerény volt hatásosságuk.⁵⁵ Ligandumként számos kétértékű alkoholt vizsgált Buchwald és csoportja⁵⁶ izopropanol oldószerben, habár a legtöbb esetben nem túl magas konverziót ($20\text{--}50\%$) tudtak elérni és a szelektivitás is csak $50\text{--}60\%$ között mozgott, de etilén-glikollal magas konverziót (98%) és hozamot (93%) kaptak. Továbbá etilén-glikolt alkalmazva oldószerként is izopropanol helyett valamivel rosszabb, de jó termelést ($Y = 87\%$) tapasztaltak.



11. ábra Néhány Ullmann-típusú kapcsolásban használt ligandum⁵⁷

A ligandum szerepére napjainkban sincs egyértelmű válasz. A kezdeti feltevés az volt, hogy a ligandum a réz katalizátor oldhatóságát növeli és ezáltal gyorsítja a reakciót.⁴⁹ Taillefer és társai⁵⁸ vizsgálták, hogy csak imin-csoportot tartalmazó ligandumok nem voltak sikeresek a reakció javításában, viszont egy aromás imin-csoportot és egy piridin-csoportot is tartalmazó ligandummal olyan jelentős javulást értek el, ami a legjobbnak tartott bipiridin és fenantrolin ligandumoknál is jobb eredményt adott. Ezáltal arra jutottak, hogy az elektronküldő piridin rész és az elektronszívó imin rész két különböző módon segíti a katalízist. A piridin rész az oxidatív addíciót segíti az elektronok réz felé küldésével, amíg az elektronszegény imin a réz elektrofilitását növeli és ezáltal segíti a redukzív eliminációt.

2.2.3.3 Bázis

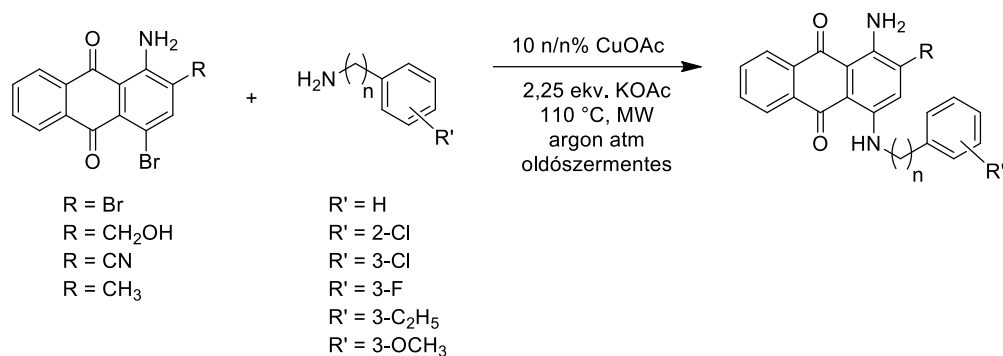
A bázis az egyik kritikus pontja az Ullmann-típusú kapcsolásoknak. Meglehetősen kicsi a változatosságuk és alapvetően szervesetlen sókat alkalmaznak (trikálium-foszfát,⁵⁶ cézium-karbonát,⁵⁹ kálium-karbonát⁵⁹), de szerves bázisok alkalmazása sem lehetetlen, többek között trimetil-aminra található példa.⁶⁰ A szervesetlen sók esetében a reakció sebességét meghatározza a részecskeméret, de alapvetően az oldószer minősége határozza meg a bázis kiválasztását, ugyanis annak oldhatósága jelentősen befolyásolja a reakció kimenetelét.

2.2.3.4 Oldószer

Ullmann-típusú kapcsolások elvégzésére legnagyobb hányadban poláris szerves oldószereket alkalmaznak, de az apoláris szerves oldószerekben is lejátszódnak a reakciók.⁶¹ A leggyakrabban használt poláris szerves oldószerek közé tartozik a dimetil-szulfoxid,⁶² a dimetilformamid⁶³ és az acetonitril.⁶⁴

Az Ullmann-típusú kapcsolási reakciók zöldebbé tételére az egyik legkézenfekvőbb mód a hagyományos, kőolaj alapú, általában illékony és mérgező oldószerek kiváltása más, biztonságosabb és környezetbarátabb, oldószerekkel. Ezért ígéretes eredmények, hogy vizes⁶⁵ közegben és alkoholokban⁵⁶ is végeztek sikeresen ilyen típusú reakciókat. Orha és társai⁶⁶

biomassza (GVL) alapú ionos folyadékban végeztek Ullmann-típusú kapcsolásokat. Az ionos folyadékban végzett reakciók bázis és ligandum hozzáadása nélkül lejátszódtak a hozam jelentősebb csökkenése nélkül. Szakirodalomban található példa oldószermentes Ullmann-típusú kapcsolások elvégzésére mikrohullámú melegítéssel, amivel különböző textilipari színezékeket tudtak előállítani (12. ábra).⁶⁷



12. ábra Előállított színezékek

2.2.4 N/O szelektivitás

Az Ullmann-típusú kapcsolások N/O-arilezési szelektivitása több szempontból is érdekes és vizsgált terület, egyrészt gyógyszerek szintézise szempontjából, amikor a szintézis során amino-alkoholok funkcionálása a cél (pl.: adrenalin és β -blokkolók szintézise), de a reakciókörülmények megválasztása szempontjából is fontos hiszen, ahogy az előző alfejezetekben látható volt, alkoholokat lehetséges alkalmazni ligandumként vagy oldószerként, amik viszont szelektivitási problémákat okozhatnak. Ahogy például Buchwaldék tapasztalták, hogy etilén-glikol alkalmazása mellett a K_3PO_4 alkalmazása a preferált a Cs_2CO_3 -mal szemben, mivel utóbbi fokozottabb (9% körüli) O-arilezést okoz.⁵⁶ Ez utóbbi megfigyelés összhangban van más kísérleti eredményekkel is, hogy az O-arilezés általában erélyesebb körülményeket (magasabb hőmérséklet, erősebb bázis) igényel a N-arilezéshez képest.⁵⁹

Buchwaldék behatóan vizsgálták amino-alkoholok Ullmann-típusú kapcsolását is. 2007-ben publikáltak⁶⁸ 1–1 szelektív reakció utat N- és O-arilezésre is. A fő különbség az alkalmazott ligandum volt. Tetrametil fenantrolin ligandum alkalmazása az O-arilezésre volt szelektív 4 és annál hosszabb szénláncú amino-alkoholok esetében, a hozam 90% körüli volt ($S = 95\%$). Amíg diketon alkalmazása a N-arilezésre volt szelektív. A hozamok 3 és hosszabb szénláncok esetében közel 100% voltak ($S \geq 98\%$). A ligandumok szerepének vizsgálatára Buchwaldék számítógépes modellezést is végeztek, amiben az O- és N-arilezési

reakciókra két különböző mechanizmust javasoltak és a ligandumok szerepét abban találták, hogy a ligandumtól függ, hogy melyik mechanizmus aktív speciesze alakul ki. Megjegyzendő, hogy Buchwaldék a modellt metanol és metil–amin alkalmazásával építették fel.⁶⁹ Fu és társai⁴⁷ is vizsgálták Buchwaldék kísérleti eredményeit számításos módszerekkel, viszont ők a modellben amino–alkoholt tettek, ezáltal valósághoz közelebb álló rendszert építettek fel. Eredményeiket a 2.2.2 fejezetben már ismertettem. 2009–ben újabb kísérleti eredményeket publikáltak a témában Buchwaldék, amelyben vizsgálták, hogy a ligandum aromás gyűrűjéhez kötődő elektronszívó és elektronküldő csoportok, hogy befolyásolják a szelektivitást. Eredményeik alapján azt találták, hogy az elektronszívó csoportok esetében az O–arilezés, elektronküldő csoportok esetén pedig az N–arilezés volt a főreakció. Ezen új eredmények alapján Fuék számításaival összhangban álló mechanizmust javasoltak.⁷⁰

3. Célkitűzések

Kutatómunkám során a biotomassza-alapú 1,4-pentándiol oldószerben végzett Ullmann-típusú C–N kapcsolás vizsgálatát tűztem ki célul, amely reakcióban az 1,4-PDO az oldószer mellett a ligandum szerepét is betölti. Először a reakciókörülmények optimalizálását terveztem elvégezni, mint például a különböző réz-sók, bázis, hőmérséklet és az amin/limitáló szubsztitutum arányának vizsgálata. Az optimalizált körülmények között pedig az aromásgyűrű para-szubsztituenseinek hatását terveztem vizsgálni az izolált hozamra.

4. Kísérleti munka

4.1 Alkalmazott vegyszerek

A kutatócsoport a Molar Chemicals Kft.-től vásárolta az etil-acetátot és a hexánt. Míg a Sigma–Aldrichtől szerezte be a kutatócsoport a többi szerves vegyületet, mint a benzil-amint, a jódbenzolt, a Ru(III)–trisz(acetilacetonát)ot, a trioktilfoszfint, a *p*-xilolt, a diklórmétánt, továbbá az optimalizálás során alkalmazott különböző réz-sókat és bázisokat. A hidrogéngázt a Linde Gáz Magyarország Zrt.-től vásárolta.

4.2 1,4-PDO szintézise

4.2.1 Alkalmazott autokláv

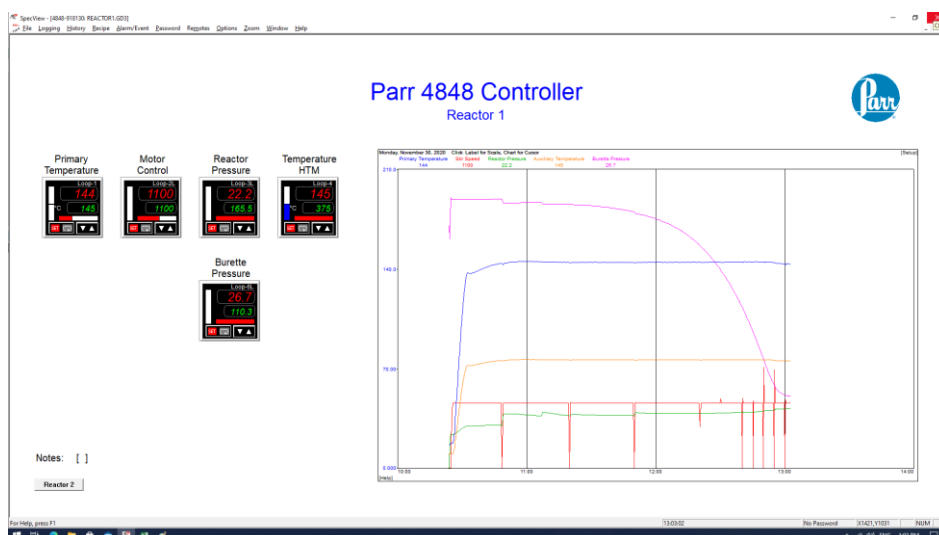
Az 1,4-PDO szintézisét egy elszívófülkében elhelyezett PARR instrument Co. (IL, USA) által gyártott 4566B típusú nagynyomású reaktorban végeztem (13. ábra). Az autokláv maximálisan 200 bar (3000 psi) nyomásig alkalmazható, térfogata 160 mL. Az autoklávhoz tartozott egy 50 °C-on 100 barig biztonságos, 286 mL-es gázbüretta (13. ábra), amivel a hidrogén fogyását lehetett nyomon követni. A melegítést a reaktort körülölelő fűtőgyűrűvel végeztem, a keverést pedig egy 4 lapátú propeller keverő végezte. A keverő sebességét és a hőmérsékletet egy Parr 4848B reaktor szabályozó egység (14. ábra) végezte, a reaktor üzemi nyomását manuálisan állítottam a gázbürettán található szelep segítségével. A szabályozó a kísérlet során végig egy számítógépre továbbította az aktuális gázbüretta nyomás, reaktor nyomás, reaktor hőmérséklet és keverő fordulatszám adatokat és a számítógépen található SpecView program (15. ábra) fél percenként rögzítette és ábrázolta azokat.



13. ábra Gázbüretta (balra), összeszerelt autokláv az 1,4-PDO szintéziséhez (jobbra)



14. ábra 4848B szabályozó egy reakció szabályozása közben; Részei: a, reaktor hőmérséklet; b, fordulatszám; c, reaktor nyomás; d, gázbüretta nyomás; e, fűtés kapcsolója; f, keverő beállítása (kézi/automata); g, motor főkapcsolója; h, keverő kézi szabályozója



15. ábra SpecView program felhasználói felülete

4.2.2 Szintézis leírása

Az 1,4-PDO szintézisét a kutatócsoportban a közelmúltban kidolgozott eljárás szerint végeztem.³⁰ Egy kísérlethez 80 mL levulinsavat mértem be mérőhenger segítségével, amit a reaktortestbe öntöttem. Ezután bemértem a 320 mg $\text{Ru}(\text{acac})_3$ katalizátort és a 2,9005 g trioktilfoszfin ligandumot Sartorius gyártmányú analitikai mérlegen. A bemérést követően ezeket is a reaktortestbe adagoltam és spatula segítségével homogenizáltam az elegyet, ami így egy sötétvörös oldat lett. A reaktortest tetejét teflonszalaggal 2–3 rétegben körbetekertem, majd a reaktorfejhez erősítettem bilincsek segítségével és felhelyeztem a fűtőkosarat a reaktortest köré. Ezután elindítottam a keverő csapágyhűtését, majd a keverő motorját bekapcsoltam és a fordulatszámot a szabályozó egységgel 1200 rpm-re állítottam. Ezután a bürettán keresztül

a reaktort nyomás alá helyeztem oly módon, hogy a reakció kívánt nyomásánál egy alacsonyabb érték legyen. Következő lépés a szabályozón a célhőmérséklet beállítása 200 °C-ra, majd a fűtés gyors fokozatra kapcsolása volt. 180 °C-on átkapcsoltam a lassabb fűtési fokozatra a pontosabb szabályozás érdekében. Miután a reaktor elérte a 200 °C-ot, a reaktor nyomását beállítottam 100 bar-ra. A kutatócsoportban végzett előzetes mérések alapján 48 h reakcióidőt alkalmaztam az optimális 1,4-PDO hozam eléréséhez. A 48 h után lehűtöttem a reaktort szobahőmérsékletre, leengedtem a nyomást és szétszereltem a készüléket. A kapott reakcióelegyet egy lombikba öntöttem és vákuum ($p = 10$ torr) desztillációval elválasztottam a GVL-t, az 1,4-PDO-t és a 2-MTHF-t tartalmazó elegyet a katalizátortól és a ligandumtól. A katalizátor rendszert még egy reakcióhoz visszaforgattam, így minden 2. sarzshoz csak levulinsavat kellett bemérnem. A termékelegyet pedig egy újabb vákuum desztillációval választottam komponenseire, amihez egy Sulzer-töltettel pakolt oszlopot használtam. Az így nyert 1,4-pentándiolról $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumok készültek a tisztaság ellenőrzésére.

4.3 Ullmann-kapcsolások elvégzése

4.3.1 Reakciók kivitelezésének általános leírása

Egy reakciót 4 mL-es csavaros kupakos üvegedényben végeztem el. A bemérést az 1 mL oldószer (1,4-PDO) kimérésével kezdtem, amit 1 mL-es egyszerhasználatos fecskendővel végeztem, majd beadagoltam a reakcióedénybe és a bemérés pontosságát analitikai mérlegen történő tömegméréssel ellenőriztem. Ezután 1 mmol (204 mg, 111 μL) jódbenzolt (Ph-I) és 1,2 mmol (129 mg, 131 μL) benzil-amint (Bz-NH_2) mértem be Sartorius automata pipetta segítségével, analitikai mérlegen ellenőrizve a bemért reagens tömegét. Következő lépés volt a 2 mmol bázis bemérése analitikai mérlegen és végül a 0,1 mmol réz-katalizátor bemérése, amihez a Sartorius Micro mérleget használtam. A reakcióelegyet a reakció hőmérsékletére előmelegített olajfürdőbe helyeztem, a keverést 500 rpm-re állítottam. A fűtéshez és keveréshez IKA RCT classic típusú mágneses keverőt használtam. A reakcióidő 24 h volt és leteltével az optimalizálási reakciókat a 4.3.2 fejezet alapján vizsgáltam, míg az aromás gyűrűn szubsztituált reagensekkel végzett reakciók esetén a 4.3.4 fejezet szerint jártam el.

4.3.2 Optimalizálási reakciók analitikai vizsgálata

24 óra elteltével a reakcióelegyből mintát vettem, aminek az összetételét a következő módon analizáltam. A minták összetételét FID detektorral szerelt HP 5890 gázkromatográf

(RESTEK Rtx®–5 kolonna, 30m×0,32mm×0,25µm) határoztam meg és hidrogén vivőgázt alkalmaztam. A GC-hez a mintaelőkészítéséhez a reakcióelegyből egy mintatartóba bemértem 20 µL-t, belső standardként 10 µL *p*-xilolt, oldószerként pedig 1 mL diklórmétánt. A minta bemérését Sartorius 10–100 µL automata pipettával, a *p*-xilol bemérését Hamilton MICROLITER™ #701 típusú fecskendővel, a diklórmétán bemérését 1 mL-es egyszerhasználatos fecskendővel végeztem. A bemérés pontosságát ellenőriztem a Sartorius típusú analitikai mérlegen. A hozamot a görbék alatti területekből és a kimért FID faktor felhasználásával végeztem.

4.3.3 FID faktor meghatározása

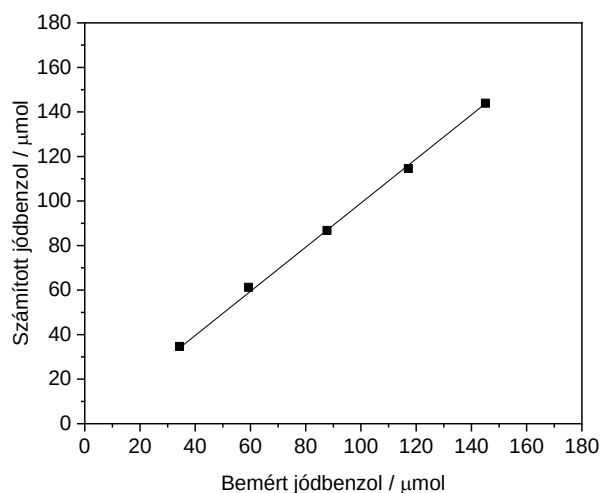
Hogy a kromatogramról leolvasott görbe alatti területekből pontosan meg tudjam határozni a Ph–I, a Bz–NH₂ és a N–fenilbenzilamin anyagmennyiségét, ahhoz a belső standard módszert alkalmaztam és belső standardnak *p*-xilolt használtam.

A FID faktor meghatározásának lépéseit a jódbenzolon mutatom be, de a többi esetben is pontosan így jártam el. Először a jódbenzolra nézve 5 különböző, de ismert töménységű mintát készítettem. Ehhez 4 µL, 7 µL, 10 µL, 13 µL, illetve 16 µL tiszta jódbenzolt mértem be, majd hozzáadtam 10–10 µL *p*-xilolt és végül 1 mL diklórmétánt. Minden anyag bemérése után lemértem a bemért folyadék tömegét, hogy minél pontosabban ismerjem a bemért anyagmennyiségeket. A minták összetételét megmértem gázkromatográfiásan és a készülékhez tartozó számítógépen kiértékeltem a kromatogramokat, így megkaptam a jódbenzolhoz és a *p*-xilolhoz tartozó csúcsok alatti területet. Végül az 1. egyenlettel a bemért anyagmennyiségek és a görbe alatti területek ismeretében meg tudtam határozni a FID faktor értékét. A képlet átrendezésével pedig a kísérleteim során vett mintákban tudtam a jódbenzol anyagmennyiségét meghatározni, mivel ebben az esetben már csak az volt ismeretlen.

$$FID = \frac{n_{Ph-I}}{n_{p-xilol}} \cdot \frac{A_{p-xilol}}{A_{Ph-I}} \quad (1)$$

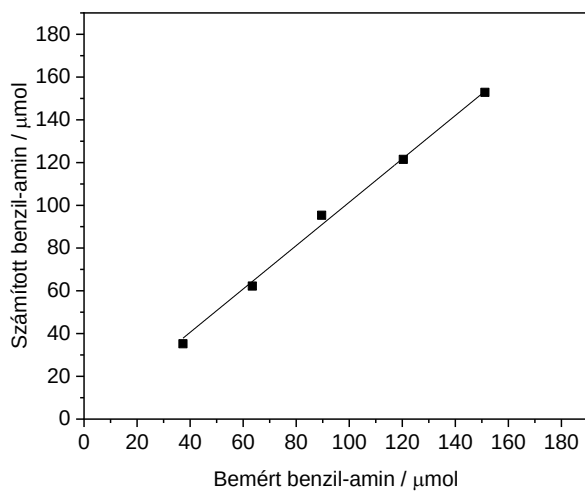
Az 1. egyenlet alapján minden mintára kiszámoltam a FID faktor értékét, majd átlagoltam az értéküket és azt vettem a vizsgált anyag és *p*-xilol kapcsolatára vonatkozó FID faktornak. A faktor pontosságát ellenőriztem, hogy jódbenzol görbe alatti területéből, a *p*-xilol ismert anyagmennyiségéből és görbe alatti területéből és az átlagolással kapott FID faktorból visszaszámoltam a jódbenzol anyagmennyiségét. A 16. ábrán látható a visszaszámolt anyagmennyiség a valódi bemért anyagmennyiség függvényében, amire egy origóból induló egyenest illesztettem. Grafikusan is látható, hogy a modell értékek megfelelően visszaadják a

valódi értékeket.

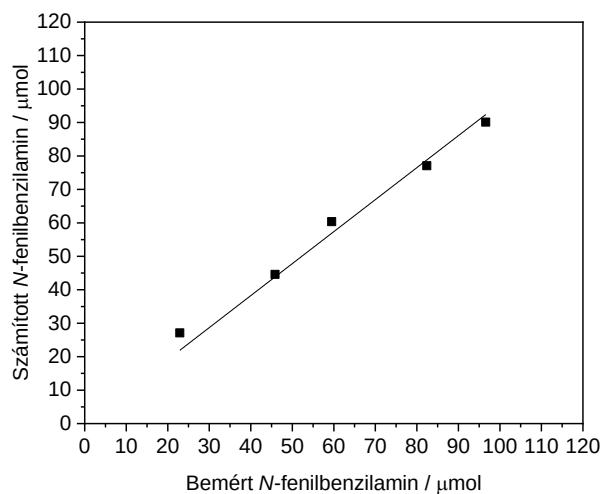


16. ábra FID faktor ellenőrzése jódbenzolra

A 17. és 18. ábra a benzil-amin és a N-fenilbenzilamin esetén hasonlóan felvett diagramok láthatóak, ahol a pontok illeszkedésre az egyenesre szintén megfelelő.



17. ábra FID faktor ellenőrzése benzil-aminra



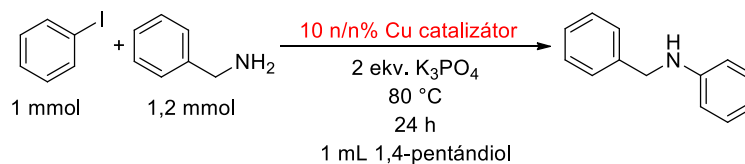
18. ábra FID faktor ellenőrzése N-fenilbenzilamin

4.3.4 Származékok hozamának meghatározása

Az aromásgyűrűn szubsztituált reagensekkel végzett reakciók hozamának a meghatározásához, illetve a N-fenilbenzilamin FID faktor meghatározásához szükséges tiszta termék kinyeréséhez, szükség volt a reakció termékének az izolálására a reakcióelegyből. Az első lépés egy extrakció volt, amivel az oldószert (1,4-PDO), a bázist és a katalizátort választottam el a többi anyagtól (kiindulási anyagok, termék(ek)). Az extrakció során 5 mL desztillált vizet adtam az 1 mL reakcióelegyhez, majd 3x5 mL hexánnal extraháltam az elegyet. A szerves fázist, ami tartalmazta az elreagálatlan kiindulási anyagokat és a termék(ek)et, magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem szűrőpapíron és rotadeszten szárazra pároltam. Az így kapott nyers terméket végül oszlopon tisztítottam. Először 40:3 hexán : etil-acetát eluenst alkalmaztam, amivel először az elreagálatlan jódbenzol jött le az oszlopról, majd a kívánt termék, a szekunder amin. Az egyes frakciók tartalmát VRK segítségével vizsgáltam oszlopozás közben és miután azt tapasztaltam, hogy a jódbenzol és a termék is távozott, eluenst váltottam, ami tiszta etil-acetát volt. Az eluens váltással a melléktermékeket tudtam lemosni az oszlopról, amíg a benzil-amin az oszlopon maradt. VRK alapján egyesítettem a frakciókat 1–1 lombikban és az eluenst lehajtottam rotadeszten. Az így izolált főtermék és melléktermékek azonosítását, illetve tisztaságát ^1H -NMR és ^{13}C -NMR méréssel ellenőriztem.

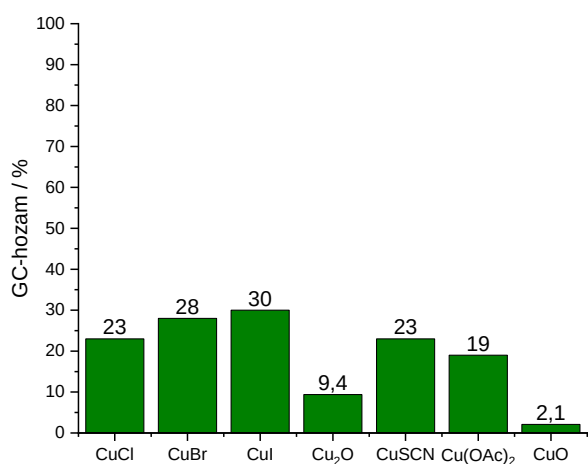
5. Eredmények kiértékelése

5.1 Katalizátor prekursorok hatásának vizsgálata



19. ábra Katalizátor vizsgálat reakciókörülmények

Az első vizsgált paraméter a különböző katalizátor prekursorok alkalmazása volt, amihez különböző réz(I)– és réz(II)–sókat alkalmaztam. Az alkalmazott körülményeket a 19. ábrán foglaltam össze, míg a vizsgált réz– sókat felsorolva az eredményekkel a 20. ábrán és a 2. táblázatban foglaltam össze.



20. ábra Katalizátor hatás: GC–hozamok

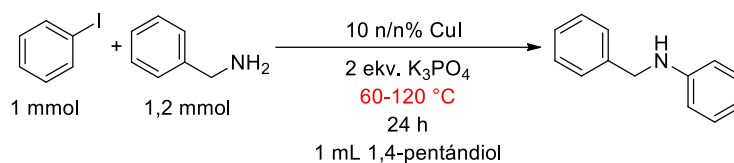
Katalizátor	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]
CuCl	64	36
CuBr	79	35
CuI	82	36
Cu ₂ O	23	41
CuSCN	84	27
Cu(OAc) ₂	84	23
CuO	7,5	29

2. táblázat Katalizátor hatás: konverzió és szelektivitás

Az 20. ábrán látható, hogy a legtöbb esetben a hozamban nincs nagy eltérés ($Y = 23\text{--}30\%$), aminek oka, hogy minden esetben keletkezik a réz(I)–kation, ami a katalitikus hatásért felel.⁴² Egyedül a két réz–oxid mutat kiugróan alacsony értéket, feltehetőleg oldhatósági problémából adódóan. Továbbá a réz(II)–sók kisebb aktivitást mutattak, összevetve a Cu₂O és CuO katalizátorral elvégzett reakciók hozamát, vagy a réz(II)–acetát hozamát a többi, jól teljesítő réz(I)–só katalizátoréval. A legjobb katalizátornak a CuBr és a CuI bizonyult, ezért a további optimalizálási reakciókhoz réz(I)–jodidot alkalmaztam.

Továbbá látható, hogy a szelektivitás szerény volt, 30% körüli. A C–N kapcsolás mellett lejátszódó mellékreakciókat és vizsgálatukat az 5.8 alfejezetben mutatom be részletesen.

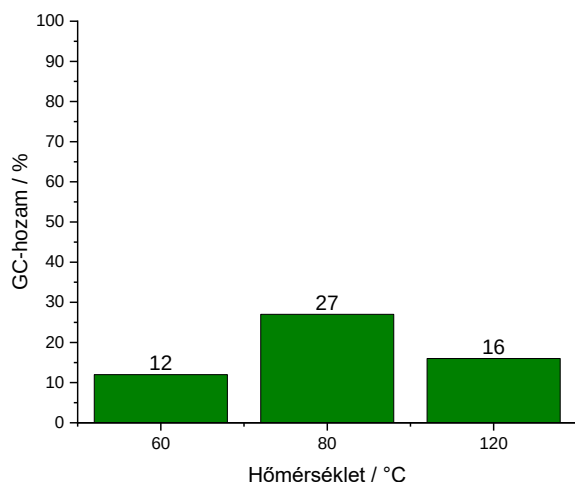
5.2 Hőmérséklet hatás vizsgálata



21. ábra Hőmérséklet vizsgálat reakciókörülmények

Az legjobb katalizátor prekursor kiválasztása után, a hőmérséklet hatását vizsgáltam az 4.3.1 fejezet szerint, illetve a hőmérsékletet 60 és 120 °C között változtattam (21. ábra). Az eredményeken látható (22. ábra), hogy a 80 °C az optimális, mivel addig nem tapasztalható a szelektivitásban változás, csak a főreakció és a mellékreakciók sebessége nőtt és ezáltal a konverzió.

A magasabb hőmérséklet a mellékreakcióknak kedvezett, feltehetőleg amiatt, hogy az oldószer koncentrációja jelentősen nagyobb, mint a benzil-aminé és ezáltal a mellékreakciók gyorsabbak, mint a főreakció. Így a szelektivitás jelentősen lecsökkent (3. táblázat). Összességében a hőmérséklet szerint maximuma van a hozamnak, így a 80 °C bizonyult optimálisnak és így ezt alkalmaztam a későbbi reakcióknál.

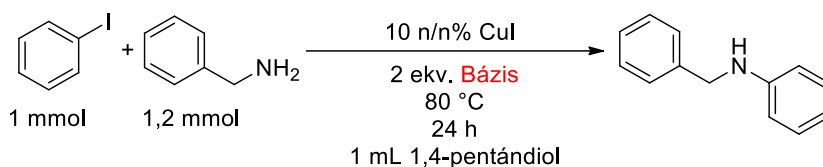


22. ábra Hőmérséklet vizsgálat: GC-hozam

Hőmérséklet [°C]	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]
60	34	36
80	82	33
120	100	16

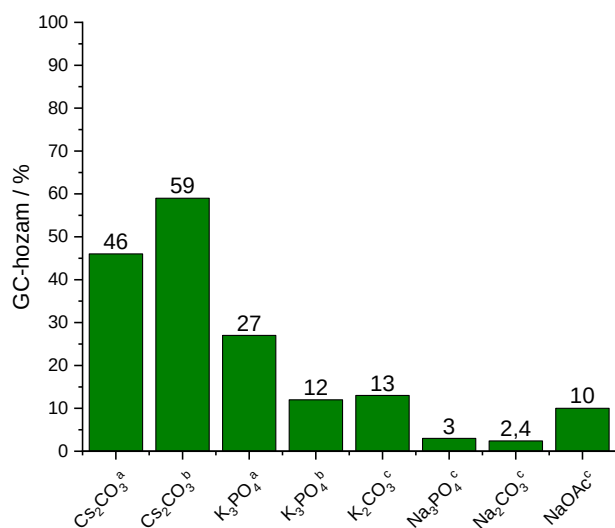
3. táblázat Hőmérséklet vizsgálat: konverzió és szelektivitás

5.3 Bázis–hatás vizsgálat



23. ábra Bázis vizsgálat reakciókörülmények

A bázis vizsgálat reakciókörülményeit a 23. ábrán foglaltam össze. A bázis kritikus faktor a reakció hozamára, ahogy Buchwaldék⁵⁶ is tapasztalták, hogy a N– és O–arilezés szelektivitást jelentősen befolyásolja.



24. ábra Bázis vizsgálat: GC–hozam sikeres reakcióknál; a: T = 80 °C, b: T = 60 °C, c: T = 160 °C

Bázis	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]
Cs ₂ CO ₃ ^a	>99	46
Cs ₂ CO ₃ ^b	96	61
K ₃ PO ₄ ^a	82	33
K ₃ PO ₄ ^b	34	36
K ₂ HPO ₄ ^a	<1	-
K ₂ CO ₃ ^a	<1	-
K ₂ CO ₃ ^c	84	16
Na ₃ PO ₄ ^a	<1	-
Na ₃ PO ₄ ^c	95	3,2
Na ₂ CO ₃ ^a	<1	-
Na ₂ CO ₃ ^c	26	9,1
NaOCH ₃ ^a	<1	-
NaOAc ^a	<1	-
NaOAc ^c	55	19
Et ₃ N ^a	<1	-
DBU ^a	<1	-
Ø ^{a,d}	<1	-

4. táblázat Bázis vizsgálat: konverzió és szelektivitás; a: T = 80 °C, b: T = 60 °C, c: T = 160 °C, d: bázismentes reakció

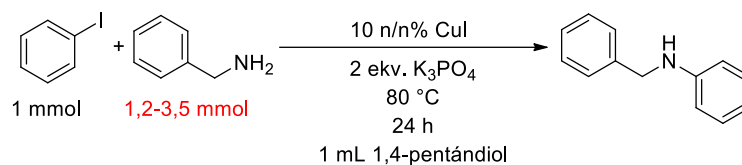
A 4. táblázatban foglaltam össze a vizsgált bázisokat és hogy milyen hőmérsékleten történtek esetleg további vizsgálatok. 80 °C hőmérsékleten csak a cézium–karbonát és a trikálium–foszfát volt alkalmazható, amíg a többi kálium–só, az összes nátrium–só és a vizsgált szerves bázisok esetén nem volt kimutatható konverzió, illetve bázismentes reakcióvezetés esetén sem. A Cs₂CO₃ valamivel jobb szelektivitást mutatott a K₃PO₄-hez képest, illetve teljes konverziót tapasztaltam ebben az esetben. Utóbbi miatt, a jobb összehasonlítás érdekében, elvégeztem mindkét bázissal 60 °C-on is a reakciót (4. táblázat

b index). Látható, hogy 60 °C-on is a cézium–karbonát közel 100%-os konverziót mutatott és a szelektivitás is átlépte a 60%-ot, ami a többi bázis vizsgálat reakcióhoz képest kiemelkedő, de általánosságban még mindig csak közepesnek mondható. Ezzel szemben a trikálium–foszfát esetén a konverzió lezuhant. A Cs_2CO_3 erősebb bázis a K_3PO_4 -hez képest, ezzel magyarázható a nagyobb aktivitása és ezáltal a nagyobb konverzió. A szelektivitás javulása is a Cs_2CO_3 nagyobb bázicitása okozhatja, azáltal, hogy az elegyben nagyobb lehet a deprotonált 1,4-PDO koncentrációja, ami a semleges formával szemben egy negatív töltésű ligandumként képes működni. Buchwaldék⁷⁰ és Fuék⁴⁷ munkái alapján pedig egy elektronban gazdagabb ligandum kedvez a N–arilezésnek.

Néhány bázissal, amelyek alkalmazásával 80 °C-on nem mutatott aktivitást a katalizátorrendszer, elvégeztem a kapcsolást 160 °C-on (4. táblázat c index) is. A magasabb hőmérséklet már elégséges volt, és tapasztaltam reakciót, viszont a hozam szerény volt (24. ábra) a többi, előzőekben bemutatott 2 bázishoz képest és a szelektivitás is jelentősen elmaradt tőlük.

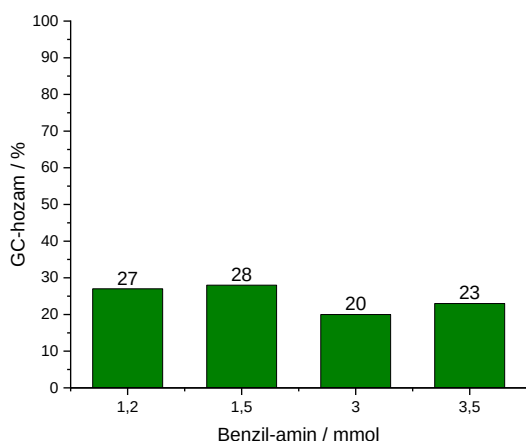
A későbbiekben továbbra a trikálium–foszfátot alkalmaztam és 80 °C-ot, annak ellenére, hogy a cézium–só esetében jobb eredményt értem el, mivel a szelektivitás minkét esetben szerény volt. Így inkább az E–faktor szempontjából jobb (kisebb móltömegű) és az egészségre jelentősen kevésbé káros trikálium–foszfáttal végeztem további vizsgálatokat, bízva abban, hogy a többi reakcióparaméter optimalizálása jelentős javulást hoz majd a szelektivitásban.

5.4 Aminfelesleg hatás vizsgálata



25. ábra Aminfelesleg vizsgálat reakciókörülmények

Vizsgáltam az alkalmazott aminfelesleg hatását is, mivel a katalizátor, a bázis és a hőmérséklet optimális megválasztása mellett is csak valamivel 30% fölötti szelektivitást tudtam elérni. Az alkalmazott körülményeket a 25. ábrán foglaltam össze.



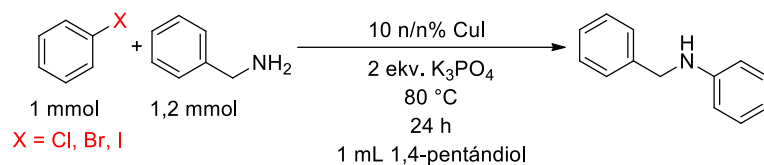
Benzil–amin felesleg [ekv.]	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]
1,2	82	33
1,5	94	30
3	91	22
3,5	88	26

26. ábra Aminfelesleg vizsgálat: GC–hozam

5. táblázat Aminfelesleg vizsgálat: konverzió és szelektivitás

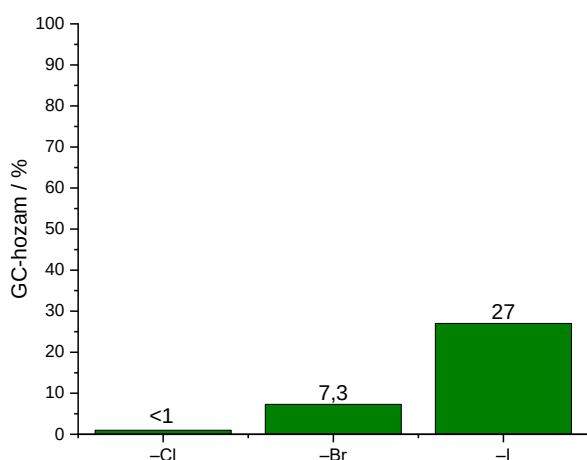
A 26. ábrán látható, hogy nagyobb aminfelesleg esetén sem lehetett elérni nagyobb hozamot. Továbbá sem a konverzió, sem a szelektivitás nem változott számottevő mértékben (5. táblázat). Így továbbra is 1,2 ekvivalens mennyiségben végeztem a reakciókat.

5.5 Fenil–halogenid hatás vizsgálata



27. ábra Fenil-halogenid vizsgálat reakciókörülmények

Ahogy az irodalmi bevezetőben bemutattam, az Ullmann–típusú kapcsolásokhoz nem csak jódaromás vegyületek alkalmazhatók, így a jobb szelektivitás reményében megvizsgáltam a reakciót klór– és bróm–benzollal is, amíg a többi reakciókörülményt változtatlanul hagytam (27.ábra).



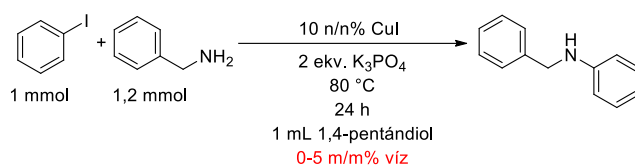
28. ábra Fenil-halogenid vizsgálat: GC-hozam

-X	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]
-Cl	<1	–
-Br	22	33
-I	82	33

6. táblázat Fenil-halogenid vizsgálat: konverzió és szelektivitás

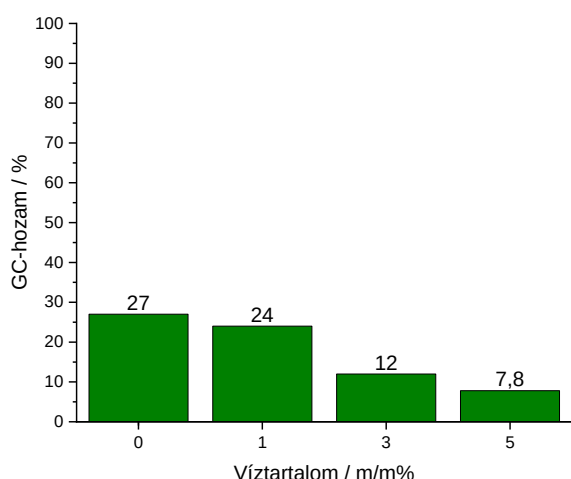
Az eredmények jól mutatják, hogy az aril–halogenidek reakciókészsége az Ullmann–típusú kapcsolások esetén $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$, ami megfelel az irodalomban megfigyelteknek.⁵⁷ A bróm–benzol esetén a konverzió jelentősen elmarad a jódbenzolhoz képest, továbbá a klórbenzol esetén 24 óra alatt nem is tapasztalható reakció (6. táblázat). Viszont a bróm és a jód esetén a szelektivitásra nem volt hatása, hogy milyen halogénnel szubsztituált reaktánst alkalmaztam. Így továbbra is a jódbenzol volt az optimális a hozamra tekintettel (28. ábra).

5.6 Víz, mint oldószerszennyező vizsgálata



29. ábra Víz oldószerszennyező vizsgálat reakciókörülmények

A víz, mint oldószerszennyező, gyakran előfordulhat oldószerekben, különösen higroszkópos közegek esetén, vagy a reakcióelegy feldolgozása közben érintkezhet vízzel, ami az oldószer visszaforgatása esetén lehet probléma. Esetemben a 4.3.4 fejezetben bemutatott izolálás során érintkezik vízzel, amikor első lépésként egy vizes fázisban választom el az oldószert a többi komponenstől. Továbbá az 1,4-PDO előállítása során is megjelenhet a kész termékben, ha a desztilláció során nem megfelelő helyen történik a vágás. Ezért fontos megvizsgálni, hogy különböző víztartalom, hogyan befolyásolja a reakció lefutását. Ehhez a 4.3.1 fejezetben leírtakon túl a bemérésnél különböző tömegszázalékban (1,4-PDO-hoz képest) adagoltam vizet az elegyhez (29. ábra).



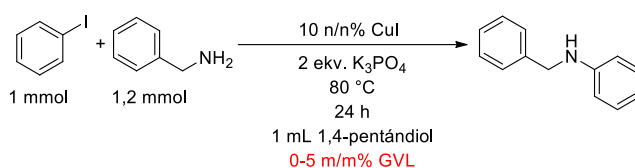
30. ábra Víz oldószerszennyező: GC-hozam

Víz [m/m%]	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]
0	82	33
1	61	40
3	34	36
5	29	27

7. táblázat Víz oldószerszennyező: konverzió és szelektivitás

A 7. táblázatban és a 30. ábrán látható a vizsgálat eredménye, hogy már egészen kis mennyiség, azaz 1 tömeg%, esetén is jelentős visszaesés tapasztalható a konverzióban, ami 5 tömeg% esetén már drasztikus. Tehát ez kiemelt tényező az 1,4-PDO alkalmazhatósága szempontjából, de szerencsére az oldószer vízmentesítése jelen esetben nem okoz nagy problémát, mivel egyszerű desztillációval a víz könnyen elválasztható az oldószertől, mivel nagy az illékonyágbeli különbségük.

5.7 GVL, mint oldószerszennyező vizsgálata

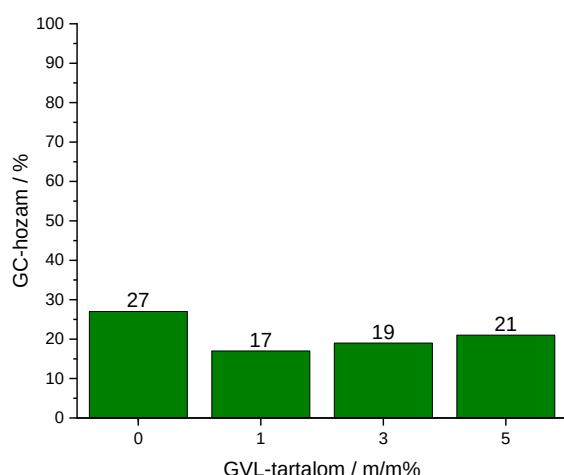


31. ábra GVL oldószerszennyező vizsgálat reakciókörülmények

A GVL egy másik potenciális szennyezője az 1,4-PDO-nak, ami az előállítás során maradhat a tisztított termékben. Így a GVL tartalom hatását is fontos megvizsgálni a hozamra.

A reakció körülményei a 4.3.1 fejezetben leírtaknak megfelelő és a GVL tartalmat 0 és 5 tömeg% (1,4-PDO-hoz viszonyítva) között vizsgáltam (31. ábra). Az elvégzett reakciók eredménye alább található (32. ábra, 8. táblázat) és összességében már 1 tömeg% esetén is jelentős visszaesés figyelhető meg, de a GVL tartalom további növekedésének már nincs jelentős hatása. Továbbá a hatása is kevésbé drasztikus, mint a víz esetében. Ami pozitív, mivel a GVL és az 1,4-PDO illékonyága már sokkal közelebb van egymáshoz, ezáltal az elválasztás is nehezebb.

Összefoglalva elmondható, hogy az 1,4-PDO oldószerként alkalmazásához elengedhetetlen, hogy az előállítása során a tisztításra nagy figyelmet fordítsanak, hogy tiszta oldószert nyerjenek ki, mivel a szennyezőknek jelentős negatív hatása van a termelésre. De szerencsére a legfontosabb potenciális szennyezők eltávolítása desztillációval könnyen elvégezhető.

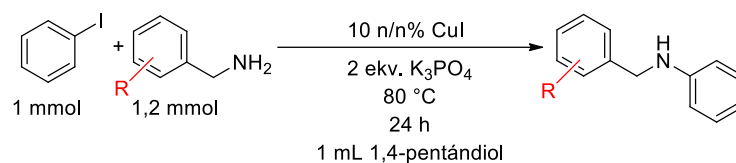


32. ábra GVL oldószerszennyező: GC-hozam

GVL [m/m%]	Konverzió [%]	Szelektivitás [%]
0	82	33
1	75	22
3	79	24
5	70	30

8. táblázat GVL oldószerszennyező: konverzió és szelektivitás

5.8 Aminszármazékok vizsgálata



33. ábra Aminszármazékok vizsgálat reakciókörülmények

A különböző aminok Ullmann–kapcsolását az optimalizálási reakciók eredményeképpen a 33. ábrán látható körülmények között végeztem el. Minden esetben elvégeztem a termékek izolálását a 4.3.4 fejezet szerinti módon, illetve vegyületenként nem végeztem optimalizálást az izolálásra. Az eredményeket a 9. táblázatban foglaltam össze. Minden esetben 20–25% körüli hozamot tudtam elérni, kivéve a ciklohexil–amin alkalmazása esetén, ami közel van az optimális körülmények alatt mért 33% GC–hozamhoz. A N–fenilbenzilamin és a N–[(furan–2–il)metil]anilin esetén az izolált termék 99,99% tisztaságú volt, míg a N–ciklohexilanolinnél 50,04% tisztaságú és a N–decilanolinnél 82,33% tisztaságú terméket izoláltam a ^1H –NMR spektrumok alapján. A szennyező mindkét esetben az elreagálatlan jódbenzol volt. A nagyobb tisztaságú termék izolálásához az oszlopkromatográfiás elválasztáshoz alkalmazott eluens hexán : EtOAc arányának változtatása segíthet. Az izolált termékekről készült NMR spektrumokat a mellékletben (11. fejezet) csatoltam. Minden esetben az izolált termék ^1H – és ^{13}C –NMR spektruma megfelelt az irodalmi értékeknek, illetve a szennyezett termékeknél egyértelműen a jódbenzol jelei jelentek meg a termék jelei mellett.^{71,72}

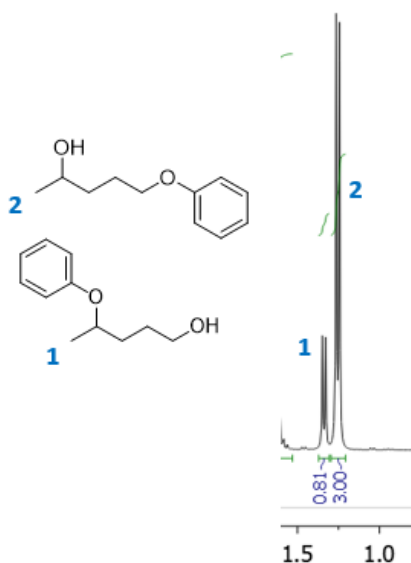
Jódaromás vegyület	Amin származék	Termék	Izolált hozam
			21%
			9,1%
			25%
			21%

9. táblázat Vizsgált aminsármazékok izolált hozama

Továbbá behatóan vizsgáltam a mellékterméket, amit a benzil–amin izolálása során a tiszta EtOAc eluenssel lemostam az oszlopról. Feltételezésem az volt, hogy az optimalizálás során mindig tapasztalt extra két csúcs a GC kromatogrammon két melléktermék jele, ami az 1,4–PDO primer–, illetve szekunderalkohol–csoportjának arizálásával keletkezett. Az

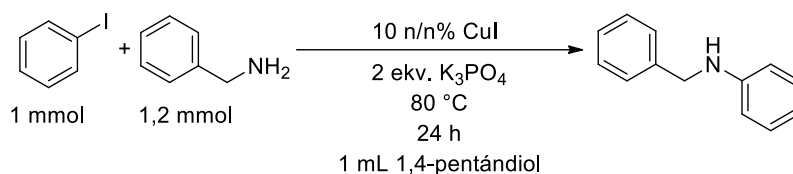
oszlopról lemosott anyag GC-n ugyanott adott jelet és a két jel görbe alatti területeinek aránya hasonló volt, mint az optimalizálási reakciók esetén tapasztaltakkal. A két anyagot nem tudtam elválasztani oszlopon, mivel hexán és etil–acetát tetszőleges keverékének alkalmazása mellett is mindig együtt mozogtak a VRK lapon végzett próbák során a hasonló polaritásuk miatt. Ezért végül a keverékről készült ^1H –NMR és ^{13}C –NMR spektrum.

A melléktermékek arányát az izolált elegyben ^1H –NMR spektrum alapján tudtam meghatározni. A 34. ábrán látható, hogy a jelölt metil–csoportok élesen elválnak, ezért egyértelműen hozzárendelhető a két melléktermékhez. A melléktermékek, azaz a 4–fenoxibután–1–ol és az 5–fenoxibután–2–ol aránya 1 : 3,7. A teljes spektrum kiértékelése (11.5 melléklet) során az összezsúszott jelek (aromás tartomány) és a többi jól elváló csúcs alatti területek esetén az 1 : 3,7 aránnyal számolva visszakaptam a valódi hidrogének számát mindkét vegyületre. Így bizonyítottam, hogy helyes volt a feltételezésem a két mellékterméket illetően.



34. ábra Melléktermék elegy ^1H –NMR spektrum részlete

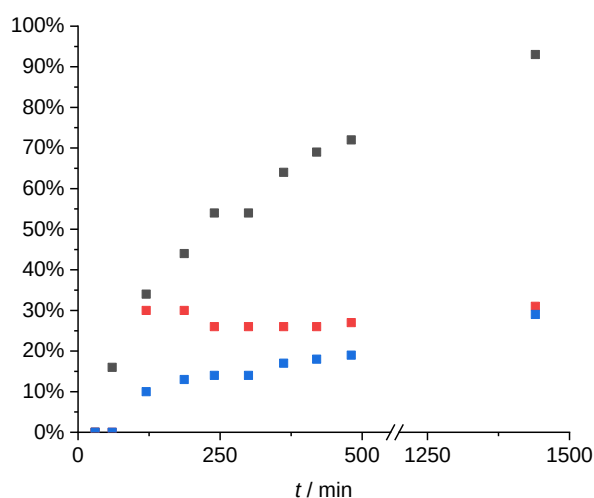
5.9 Kinetikai mérés



35. ábra Kinetikai mérés reakciókörülményei

Az optimalizálás végén meghatározott körülményeken elvégeztem (35. ábra) egy kinetikai mérést, amely során bizonyos időközönként mintát vettem a reakcióból és a 4.3.2 fejezet szerint megvizsgáltam a minták összetételét és az adatokból meghatároztam a konverzió, a szelektivitás és a hozam időszerinti lefutását (36. ábra). A reakció 1. órájában nem tapasztaltam a N-fenilbenzilamin keletkezését, csak az 1,4-pentándiol primer alkohol csoportjának arilezését. Az 1. és 4. óra között már megjelent a szekunderamin a reakcióelegyben. A 4. óra után pedig megjelent az 1,4-PDO szekunder alkohol csoportján arilezett melléktermék is.

Összességében arra jutottam a kinetikai mérés eredménye alapján, hogy a reakcióidő módosítása sem vezetne a szelektivitás javulásához, mivel a 5-fenoxibután-2-ol keletkezése gyorsabb a szekunder amin keletkezéséhez képest.



36. ábra Optimalizált reakció kinetikai mérése;
konverzió (■), szelektivitás (■), hozam (■)

6. Eredmények összefoglalása

Munkám középpontjában a biomasza-alapú 1,4-pentándiol volt, aminek előállíthatóságát és különböző fizikai tulajdonságát a kutatócsoportban már behatóan vizsgálták.³⁰ Az én célom az oldószerként történő alkalmazhatóságának vizsgálata volt, amit Ullmann-típusú C–N kapcsolásokon végeztem el. Továbbá az 1,4-PDO az oldószer szerepén túl a ligandum szerepét is betöltötte a reakcióban.

Vizsgáltam a réz-só forrását, amely során az irodalommal megegyező konklúzióra jutottam, hogy a reakcióra nincs hatással jelentős mértékben. A réz(I)-sók valamivel jobb eredményt mutattak, azon belül is a réz(I)-jodidot találtam a legjobbnak.

A hőmérséklet növelése nem meglepő módon növelte a konverzió, viszont amikor már teljes konverziót értem el, akkor a szelektivitás leromlott, feltehetőleg azért, mert a mellékreakció gyorsabb a főreakcióhoz képest. Így az optimális hőmérséklet 80 °C volt.

Az optimalizálás során számos bázist vizsgáltam, mivel ennek hatását találtam a legnagyobbak a szelektivitásra. Viszont egyik bázis használata sem hozott átütő sikert a szelektivitás javításában. Habár a Cs_2CO_3 alkalmazása volt a legjobb, végül inkább a K_3PO_4 használata mellett döntöttem a kisebb egészségkárosító hatása miatt.

A szelektivitás javítására megvizsgáltam az aminfelesleg növelésének hatását, de jelentős változás nem következett be 1,2–3,5 ekvivalens közötti mennyiség alkalmazása esetén sem, ezért a vizsgált intervallum alsó határát, az 1,2 ekvivalens benzil-amint találtam optimálisnak.

Vizsgáltam az alkalmazott fenil-halogenid halogén fajtáját. Eredményeim összhangban voltak a szakirodalom megfigyelésével, miszerint az aktivitási sorrend $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$. Az én esetemben a klórbenzol nem mutatott reaktivitást, a brómbenzol esetében jelentősen elmaradt a konverzió a jódbenzoltól, amíg a szelektivitásban nem volt különbség. Így a jódbenzol alkalmazása volt az optimális.

Oldószerszennyezők szempontjából kis mennyiségű víz hatására is jelentősen romlott a hozam, ami nagyobb mennyiségben drasztikus csökkenést okozott. GVL esetében kis mennyiség hatására romlott a termelés, de nagyobb mennyiségben nem következett be további visszaesés. Összességében az 1,4-PDO érzékeny volt a különböző potenciális szennyezőkre, így tisztasága elengedhetetlen volt.

A különböző aminok alkalmazása nem befolyásolta az izolált hozamot a legtöbb esetben. Míg az izolálás során a 2 melléktermék elválasztása egymástól nem sikerült, de azonosításuk igen. Miszerint 4-fenoxibután-1-ol és 5-fenoxibután-2-ol keletkezik, azaz az 1,4-PDO primer- és szekunderalkohol csoportjának arileződése játszódik le. A két mellékreakció közül

a primer alkohol csoport arileződését találtam gyorsabbnak és ezáltal az 5-fenoxibután-2-ol kb. 3,5-szer nagyobb mennyiségben keletkezik, mint a másik melléktermékből.

Az elvégzett kinetikai mérés alapján pedig megfigyeltem, hogy az oldószer primer alkohol csoportjának arilezése gyorsabb, mint az aminé, ezáltal a reakcióidő csökkentése sem javítana a szelektivitáson jelentősen.

Összességében sikeresen elvégeztem az Ullmann-típusú kapcsolás optimalizálást 1,4-PDO oldószerben és megmutattam, hogy több amin arilezésére is alkalmazható. Habár az oldószer aktivitása miatt a hozam elég szerény volt.

További célom a jövőben a reakció vizsgálata szubsztituált jódbenzol származékokkal, illetve bővíteni a vizsgált szubsztituált aminok sorát és további bázisok és elektronküldő tulajdonsággal rendelkező ligandumok vizsgálata a szelektivitás javítására.

7. Összefoglalás

A XXI. században az egyre bővülő fogyasztás miatt a vegyiparnak is évről évre fokoznia kell az előállított termékek mennyiségét, amihez nagy mennyiségű segédanyagot, elsősorban oldószert alkalmaznak. A legelterjedtebben alkalmazott oldószerek egyrészt fosszilis eredetűek, ami hosszútávon nem fenntartható. Továbbá a velük való munka nagy illékonyságuk és toxicitásuk miatt a környezetre és az emberi egészségre is jelentős kockázatot jelent. Ezért alkalmazásuk kiváltása olyan alternatív oldószerekkel elengedhetetlen, amelyek fenntartható forrásból származnak, mint például a biomassa, és alacsony gőztenziójuk révén nehezebben kerülhetnek ki a természetbe.

Kutatómunkámban tehát az 1,4-PDO oldószerként való alkalmazását vizsgáltam, ami egy biomasszából előállítható, kis gőztenzióval rendelkező kétértékű alkohol. A vizsgálatot az iparilag is jelentős Ullmann-típusú kapcsoláson végeztem, mivel a szakirodalomban sikeresen alkalmaztak kétértékű alkoholokat ligandumként ilyen fajta reakciókban.⁵⁶

Összegzésképpen elmondhatom, hogy benzil-amin arilezését jódbenzol alkalmazásával sikeresen elvégeztem 1,4-pentándiol oldószerekben, amely reakcióban az oldószerek szerepét is be tudta tölteni. Viszont a különböző reakcióparaméterek, kiemelten az alkalmazott bázis, optimalizálásával sem sikerült jelentős javulást elérni a szelektivitás terén. Amely szelektivitási problémát az oldószerek két alkohol csoportjának arilezése okozott. Eredményeim jó példája annak, hogy a biomasszából kinyerhető, általában funkcionális vegyületek alkalmazása a fosszilis eredetű segédanyagok kiváltására nem egyszerű feladat és sok sikertelen próbálkozáson vezet keresztül az út a sikerhez, amelynek végén remélhetőleg egy fenntarthatóbb világ áll.

8. Publikáció

Jelen dolgozat alapjául szolgáló munkából nemzetközi konferenciaelőadás született Ullmann-type C–N coupling reaction in 1,4-pentanediol, a biomass based solvent címen, amelyet a Szlovák Vegyészmérnöki Társaság által 2022. május 23–26. között a Magas Tátrában 48. alkalommal megrendezett nemzetközi konferencián (48th International Conference of SSCHE & Membrane Conference of PERMEA) adtam elő. Abstratc szám: 34, ISBN: 978-80-8208-070-7.

9. Ábrajegyzék

1. ábra	Európa kőolaj termelése és fogyasztása 2011 – 2021 ²	7
2. ábra	C ₅ és C ₆ platform molekulák lignocellulózból.....	10
3. ábra	Előkezelési módszerek csoportosítása	11
4. ábra	1,4–PDO észteresítése kétértékű savakkal; n = 2, 4, 7, 8, 10, 12	14
5. ábra	1,4–PDO szintézisének és a mellékreakció lépései ²⁶	15
6. ábra	Ullmann– és Ullmann–típusú kapcsolás általánosan	17
7. ábra	Benzolaktám V8 prekursor szintézise ³⁸	18
8. ábra	Toloxaton és linezolid Ullmann–típusú kapcsolás köztilépése	18
9. ábra	"klasszikus" Ullmann–kapcsolás mechanizmusa.....	18
10. ábra	Szelektív N– és O–arilezése mechanizmusa ⁴⁷	19
11. ábra	Néhány Ullmann–típusú kapcsolásban használt ligandum ⁵⁷	21
12. ábra	Előállított színezékek	22
13. ábra	Gázbüretta (balra), összeszerelt autokláv az 1,4-PDO szintéziséhez (jobbra)....	25
14. ábra	4848B szabályozó egy reakció szabályozása közben; Részei: a, reaktor hőmérséklet; b, fordulatszám; c, reaktor nyomás; d, gázbüretta nyomás; e, fűtés kapcsolója; f, keverő beállítása (kézi/automata); g, motor főkapcsolója; h, keverő kézi szabályozója	26
15. ábra	SpecView program felhasználói felülete.....	26
16. ábra	FID faktor ellenőrzése jódbenzolra	29
17. ábra	FID faktor ellenőrzése benzil–aminra	29
18. ábra	FID faktor ellenőrzése N–fenilbenzilamin.....	29
19. ábra	Katalizátor vizsgálat reakciókörülmények.....	31
20. ábra	Katalizátor hatás: GC–hozamok	31
21. ábra	Hőmérséklet vizsgálat reakciókörülmények	32
22. ábra	Hőmérséklet vizsgálat: GC–hozam.....	32
23. ábra	Bázis vizsgálat reakciókörülmények.....	33
24. ábra	Bázis vizsgálat: GC–hozam sikeres reakciónál; a: T = 80 °C, b: T = 60 °C, c: T = 160 °C	33
25. ábra	Aminfelesleg vizsgálat reakciókörülmények	35
26. ábra	Aminfelesleg vizsgálat: GC–hozam.....	35
27. ábra	Fenil-halogenid vizsgálat reakciókörülmények	36
28. ábra	Fenil-halogenid vizsgálat: GC-hozam	36
29. ábra	Víz oldószerszennyező vizsgálat reakciókörülmények.....	37

30. ábra	Víz oldószerszennyező: GC-hozam	37
31. ábra	GVL oldószerszennyező vizsgálat reakciókörülmények	38
32. ábra	GVL oldószerszennyező: GC-hozam	38
33. ábra	Aminszármazékok vizsgálat reakciókörülmények.....	39
34. ábra	Melléktermék elegy ^1H -NMR spektrum részlete	40
35. ábra	Kinetikai mérés reakciókörülményei	41
36. ábra	Optimalizált reakció kinetikai mérése;	41
37. ábra	N-fenilbenzilamin ^1H -NMR spektruma.....	53
38. ábra	N-fenilbenzilamin ^{13}C -NMR spektruma.....	53
39. ábra	N-ciklohexilanilin ^1H -NMR	54
40. ábra	N-ciklohexilanilin ^{13}C -NMR	54
41. ábra	N-[(furan-2-il)metil]anilin ^1H -NMR spektruma	55
42. ábra	N-[(furan-2-il)metil]anilin ^{13}C -NMR spektruma.....	55
43. ábra	N-decilanilin ^1H -NMR	56
44. ábra	N-decilanilin ^{13}C -NMR spektruma.....	56
45. ábra	Melléktermék elegy ^1H -NMR spektruma.....	57
46. ábra	Melléktermék elegy ^{13}C -NMR spektruma	57

10. Irodalomjegyzék

- (1) Schuur, E. A. G.; Bockheim, J.; Canadell, J. G.; Euskirchen, E.; Christopher, B.; Goryachkin, S. V.; Hagemann, S.; Kuhry, P.; Lafleur, P. M.; Lee, H.; Nelson, F. E.; Rinke, A.; Romanovsky, V. E.; Shiklomanov, N.; Tarnocai, C.; Venevsky, S.; Vogel, J. G.; Zimov, S. A. Vulnerability of Permafrost Carbon to Climate Change : Implications for the Global Carbon Cycle. **2008**, 58, 701–714.
- (2) Bp Statistical Review of World Energy. **2022**.
- (3) Cséfalvay, E.; Akien, G. R.; Qi, L.; Horváth, I. T. Definition and Application of Ethanol Equivalent : Sustainability Performance Metrics for Biomass Conversion to Carbon-Based Fuels and Chemicals. *Catal. Today* **2015**, 239, 50–55.
- (4) Mika, L. T.; Cséfalvay, E.; Németh, A. Catalytic Conversion of Carbohydrates to Initial Platform Chemicals: Chemistry and Sustainability. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 505–613.
- (5) Shah, P.; Parikh, S.; Shah, M.; Dharaskar, S. A Holistic Review on Application of Green Solvents and Replacement Study for Conventional Solvents. *Biomass. Conv. Bioref.* **2022**, 12, 1985–1999.
- (6) Agata, T. Green Solvents. *J. Educ. Heal. Sport* **2017**, 7, 224–232.
- (7) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2411–2502.
- (8) Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A. Synthesis of Transportation Fuels from Biomass: Chemistry, Catalysts, and Engineering. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4044–4098.
- (9) Muktham, R.; Bhargava, S. K.; Bankupalli, S.; Ball, A. S. A Review on 1st and 2nd Generation Bioethanol Production-Recent Progress. *J. Sustain. Bioenergy Syst.* **2016**, 6, 72–92.
- (10) Hsu, T. A.; Ladisch, M. R.; Tsao, G. T. Alcohol from Cellulose. *Chem. Technol.* **1980**, 10, 315–319.
- (11) Chemistry, G.; Bozell, J. J.; Petersen, G. R. Cutting-Edge Research for a Greener Sustainable Future Technology Development for the Production of Biobased Products from Biorefinery Carbohydrates — the US Department of Energy’s “Top10” Revisited. *Green. Chem.* **2010**, 12, 539–554.
- (12) Thomas, D.; Octave, S. Biorefinery: Toward an Industrial Metabolism. *Biochimie* **2009**, 91, 659–664.
- (13) Behera, S.; Arora, R.; Nandhagopal, N.; Kumar, S. Importance of Chemical Pretreatment for Bioconversion of Lignocellulosic Biomass. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2014**, 36, 91–106.
- (14) Zhu, J. Y.; Wang, G. S.; Pan, X. J.; Gleisner, R. Specific Surface to Evaluate the Efficiencies of Milling and Pretreatment of Wood for Enzymatic Saccharification. *Chem. Eng. Sci.* **2009**, 64, 474–485.
- (15) Zhu, J. Y. Physical Pretreatment – Woody Biomass Size Reduction – for Forest Biorefinery. *Am. Chem. Soc.* **2011**.
- (16) Karunanithy, C.; Muthukumarappan, K. Influence of Extruder Temperature and Screw Speed on Pretreatment of Corn Stover While Varying Enzymes and Their Ratios. *Appl. Biochem. Bioetanol* **2010**, 162, 264–279.
- (17) Mtui, G. Y. S. Recent Advances in Pretreatment of Lignocellulosic Wastes and Production of Value Added Products. *African J. Biotechnol.* **2009**, 8, 1398–1415.
- (18) Chandra, R. P.; Bura, R.; Mabee, W. E.; Berlin, A.; Pan, X.; Saddler, J. N. Substrate Pretreatment: The Key to Effective Enzymatic Hydrolysis of Lignocellulosics? *Biofuels* **2007**, 108, 67–93.
- (19) Kumar, P.; Barrett, D. M.; Delwiche, M. J.; Stroeve, P. Methods for Pretreatment of Lignocellulosic Biomass for Efficient Hydrolysis and Biofuel Production. *Ind. Eng. Chem.* **2009**, 48, 3713–3729.

- (20) Saritha, M.; Arora, A.; Lata. Biological Pretreatment of Lignocellulosic Substrates for Enhanced Delignification and Enzymatic Digestibility. *Indian J. Microbiol.* **2012**, *52*, 122–130.
- (21) Omoruyi, U.; Page, S.; Hallett, J.; Miller, P. W. Homogeneous Catalyzed Reactions of Levulinic Acid: To γ -Valerolactone and Beyond. *ChemSusChem* **2016**, *9*, 2037–2047.
- (22) Yan, L.; Yao, Q.; Fu, Y. Conversion of Levulinic Acid and Alkyl Levulinates into Biofuels and High-Value Chemicals. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5527–5547.
- (23) Benisvy-aharonovich, E.; Zandany, A.; Saady, A.; Kinel-tahan, Y.; Yehoshua, Y.; Gedanken, A. An Efficient Method to Produce 1,4-Pentanediol from the Biomass of the Algae *Chlorella Ohadi* with Levulinic Acid as Intermediate. *Bioresour. Technol. Reports* **2020**, *11*, 100514.
- (24) Stadler, B. M.; Brandt, A.; Kux, A.; Beck, H.; Vries, J. G. De. Properties of Novel Polyesters Made from Renewable 1,4-Pentanediol. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 556–563.
- (25) Heller, J.; Barr, J.; Ng, S.; Shen, H.; Gurny, R.; Schwach-abdelaoui, K.; Rothen-weinhold, A.; Weert, M. Van De. Development of Poly(Ortho Esters) and Their Application for Bovine Serum Albumin and Bupivacaine Delivery. *J. Control. Release* **2002**, *78*, 133–141.
- (26) Geilen, F. M. A.; Engendahl, B.; Harwardt, A.; Marquardt, W.; Klankermayer, J.; Leitner, W. Selective and Flexible Transformation of Biomass-Derived Platform Chemicals by a Multifunctional Catalytic System. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5510–5514.
- (27) Jr. Christian, R. V. C.; Brown, H. D.; Hixon, R. M. Derivatives of γ -Valerolactone, 1,4-Pentanediol and 1,4-Di- β -Cyanoethoxypentane. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1961–1963.
- (28) Hemdi, H.; Fábos, V.; Tuba, R.; Bodor, A.; Mika, L. T.; Horváth, I. T. Integration of Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Processes for a Multi-Step Conversion of Biomass: From Sucrose to Levulinic Acid, γ -Valerolactone, 1,4-Pentanediol, 2-Methyl-Tetrahydrofuran, and Alkanes. *Top. Catal.* **2008**, *48*, 49–54.
- (29) Li, W.; Xie, J.; Yuan, M.; Zhou, Q. Ruthenium Complexes of Tetradentate Bipyridine Ligands: Highly Efficient Catalysts for the Hydrogenation of Carboxylic Esters and Lactones. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4081–4085.
- (30) Al-lami, M.; Szilágyi, A.; Havasi, D.; Mika, T. L. 1,4-Pentanediol: Vapor Pressure, Density, Viscosity, Refractive Index, and Its Isobaric Vapor–Liquid Equilibrium with 2-Methyltetrahydrofurane. *J. Chem. Eng. Data* **2022**, *67*, 1450–1459.
- (31) Cui, J.; Tan, J.; Zhu, Y.; Cheng, F. Aqueous Hydrogenation of Levulinic Acid to 1,4-Pentanediol over Mo-Modified Ru/Activated Carbon Catalyst. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 1316–1320.
- (32) Du, X.-L.; Bi, Q.-Y.; Liu, Y.-M.; Cao, Y.; He, H.-Y.; Fan, K.-N. Tunable Copper-Catalyzed Chemoselective Hydrogenolysis of Biomass-Derived γ -Valerolactone into 1,4-Pentanediol or 2-Methyltetrahydrofuran. *Green Chem.* **2012**, *14*, 935–939.
- (33) Ullmann, F.; Bielecki, J. Über Synthesen in Der Biphenylreihe. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- (34) Ullmann, F. Über Eine Neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 2382–2384.
- (35) Ullmann, F.; Sponagel, P. Über Die Phenylirung von Phenolen. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 2211–2212.
- (36) Goldberg, I. Über Phenylirungen Bei Gegenwart von Kupfer Als Katalysator. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 1691–1692.

- (37) Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. Accelerating Effect Induced by the Structure of α -Amino Acid in the Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with α -Amino Acids. Synthesis of Benzolactam-V8. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459–12467.
- (38) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131.
- (39) Ma, D.; Xia, C. CuI-Catalyzed Coupling Reaction of β -Amino Acids or Esters with Aryl Halides at Temperature Lower Than That Employed in the Normal Ullmann Reaction. Facile Synthesis of SB-214857. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2583–2586.
- (40) Fanta, P. E. The Ullmann Synthesis of Biaryls. *Synthesis (Stuttg.)*. **1974**, *1*, 9–21.
- (41) Cohen, T.; Cristea, I. Kinetics És Mechanism of the Copper(I)-Induced Homogeneous Ullmann Coupling of o-Bromonitrobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 748–753.
- (42) Aalten, H. L.; van Koten, G.; Grove, D. M.; Kuilman, T.; Piekstra, O. G.; Hulshof, L. A.; Sheldon, R. A. The Copper Catalysed Reaction of Sodium Methoxide with Aryl Bromides. A Mechanistic Study Leading to a Facile Synthesis of Anisole Derivatives. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5565–5578.
- (43) Bunnett, J. F.; Kim, J. K. Evidence for a Radical Mechanism of Aromatic “Nucleophilic” Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463–7464.
- (44) Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. Homolytic and Ionic Mechanisms in the Ligand-Transfer Oxidation of Alkyl Radicals by Copper(II) Halides and Pseudohalides. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 856–865.
- (45) Litvak, V. V.; Shein, S. M. Nucleophilic Substitution in Aromatic Series. 50. Catalysis by CuBr in Reaction of Substituted Bromobenzenes with Sodium Methylate. *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 2360–2366.
- (46) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. Metal Ions and Complexes in Organic Reactions. Part I. Substitution Reactions between Aryl Halides and Cuprous Salts in Organic Solvents. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1097–1119.
- (47) Yu, H.; Jiang, Y.; Fu, Y.; Liu, L. Alternative Mechanistic Explanation for Ligand-Dependent Selectivities in Copper-Catalyzed N- and O-Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18078–18091.
- (48) Lindley, L. Copper Assisted Nucleophilic Substitution of Aryl Halogen. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- (49) Weingarten, H. Mechanism of the Ullmann Condensation. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3624–3626.
- (50) Paine, A. J. Mechanisms and Models for Copper Mediated Nucleophilic Aromatic Substitution. 2. Single Catalytic Species from Three Different Oxidation States of Copper in an Ullmann Synthesis of Triarylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496–1502.
- (51) Mansour, M.; Giovacuzzi, R.; Ouali, A.; Taillefer, M.; Jutés, A. Activation of Aryl Halides by Cu(0)/1,10-Phenanthroline: Cu(0) as Precursor of CuI Catalyst in Cross-Coupling Reactions. *Chem. Commun.* **2008**, *7*, 6051–6053.
- (52) Jiao, J.; Zhang, X. R.; Chang, N. H.; Wang, J.; Wei, J. F.; Shi, X. Y.; Chen, Z. G. A Facile and Practical Copper Powder-Catalyzed, Organic Solvent- És Ligand-Free Ullmann Amination of Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1180–1183.
- (53) Hartwig, J. F. Organotransition Metal Chemistry, from Bonding to Catalysis. *Univ. Sci. Books New York* **2010**.
- (54) Ashutosh, A. K.; Nandkumar, M. P.; Raghunath, V. C. Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides: Single-Step Synthesis of Triarylamines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7143–7146.

- (55) Daly, S.; Haddow, M. F.; Orpen, A. G.; Rolls, G. T. A.; Wass, D. F.; Wingad, R. L. Copper(I) Diphosphine Catalysts for C–N Bond Formation: Synthesis, Structure, and Ligand Effects. *Organometallics* **2008**, *27*, 3196–3202.
- (56) Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides : An Efficient System Even in an Air Atmosphere. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581–584.
- (57) Sambiasi, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: From Mechanistic Aspects to Modern Development. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550.
- (58) Ouali, A.; Spindler, J.-F.; Jutand, A.; Taillefer, M. Nitrogen Ligands in Copper-Catalyzed Arylation of Phenols: Structure/Activity Relationships and Applications. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1906–1916.
- (59) Sperotto, E.; De Vries, J. G.; Van Klink, G. P. M.; van Koten, G. Ligand-Free Copper(I) Catalyzed N- and O-Arylation of Aryl Halides. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7366–7370.
- (60) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; de Vries, J. G.; van Koten, G. Ligand-Free Copper-Catalyzed C–S Coupling of Aryl Iodides and Thiols. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5625–5628.
- (61) Nagamochi, M.; Fang, Y.; Lautens, M. A General and Practical Method of Alkynyl Indole and Benzofuran Synthesis via Tandem Cu- and Pd-Catalyzed Cross-Couplings. *Org. Lett.* **2007**, *72*, 8969–8971.
- (62) Yang, M.; Liu, F. CuBr/Rac-BINOL-Catalyzed N-Arylations of Aliphatic Amines at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8969–8971.
- (63) Jiang, Q.; Jiang, D.; Jiang, Y.; Fu, H.; Zhao, Y. A Mild and Efficient Method for Copper-Catalyzed Ullmann-Type N-Arylation of Aliphatic Amines and Amino Acids. *Synlett* **2007**, *12*, 1836–1842.
- (64) Xu, L.; Zhu, D.; Wu, F.; Wang, R.; Wan, B. Mild and Efficient Copper-Catalyzed N-Arylation of Alkylamines and N–H Heterocycles Using an Oxime-Phosphine Oxide Ligand. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6553–6560.
- (65) Peng, J.; Ye, M.; Zong, C.; Hu, F.; Feng, L.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, C. Copper-Catalyzed Intramolecular C–N Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Benzimidazole Derivatives in Water. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 716–719.
- (66) Orha, L.; Tukacs, J. M.; Gyarmati, B.; Szilágyi, A.; Kollár, L.; Mika, L. T. Modular Synthesis of γ -Valerolactone-Based Ionic Liquids and Their Application as Alternative Media for Copper-Catalyzed Ullmann-Type Coupling Reactions. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 5097–5104.
- (67) Malik, E. M.; Rashed, M.; Wingen, L.; Baqi, Y.; Müller, C. E. Ullmann Reactions of 1-Amino-4-Bromoanthraquinones Bearing Various 2-Substituents Furnishing Novel Dyes. *Dye. Pigment.* **2016**, *131*, 33–40.
- (68) Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. N- versus O-Arylation of Aminoalcohols : Orthogonal Selectivity in Copper-Based Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490–3491.
- (69) Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. Computational Explorations of Mechanisms and Ligand-Directed Selectivities of Copper-Catalyzed Ullmann-Type Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205–6213.
- (70) Maiti, D.; Buchwald, S. L. Orthogonal Cu- and Pd-Based Catalyst Systems for the O- and N-Arylation of Aminophenols. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17423–17429.
- (71) Zhang, Y.; Qi, X.; Cui, X.; Shi, F.; Deng, Y. Palladium Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1334–1338.

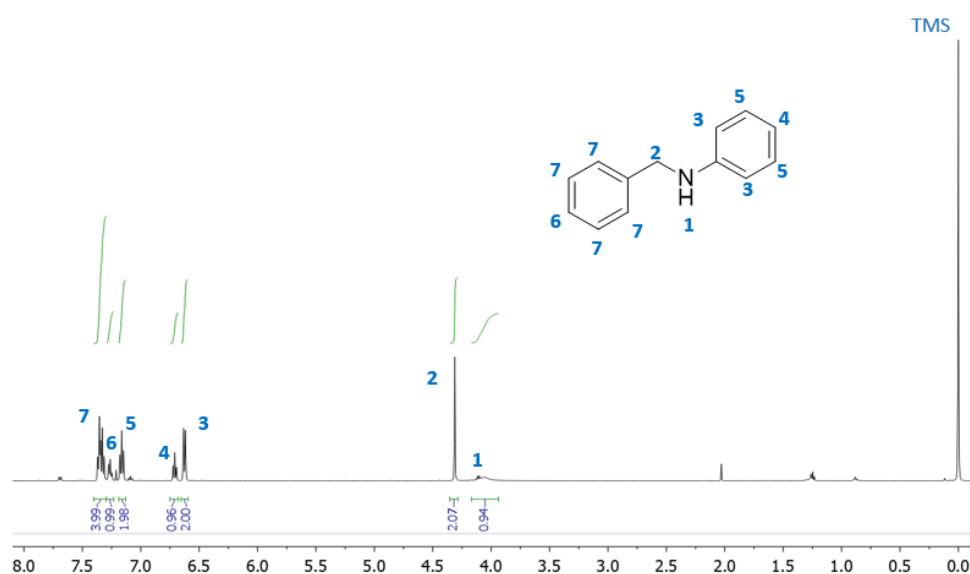
- (72) Al-amin, M.; Honma, T.; Hoshiya, N.; Shuto, S.; Arisawa, M. Ligand-Free Buchwald–Hartwig Aromatic Aminations of Aryl Halides Catalyzed by Low-Leaching and Highly Recyclable Sulfur-Modified Gold-Supported Palladium Material. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1061–1068.

11. Melléklet

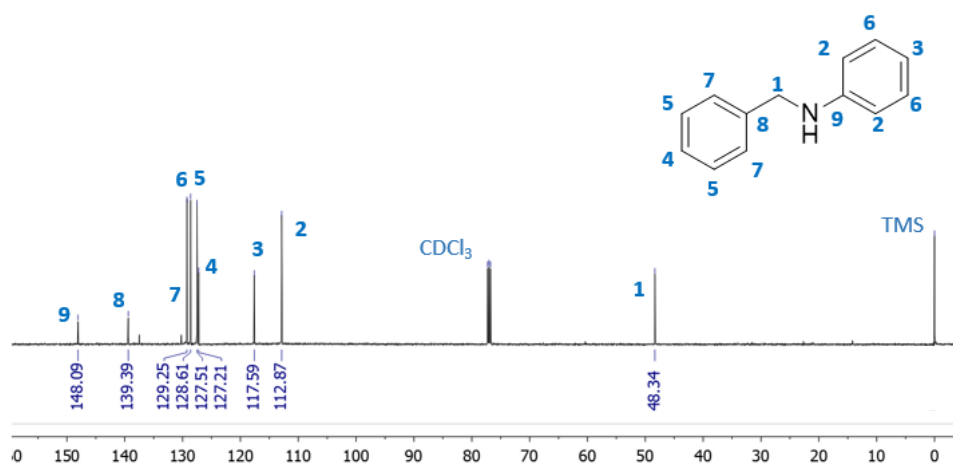
11.1 N-fenilbenzilamin

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{H} (ppm) 4,05 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 6,71 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,31–7,37 (m, 4H) (37. ábra).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{C} (ppm) 48,34, 112,87, 117,59, 127,21, 127,51, 128,61, 129,25, 139,39, 148,09 (38. ábra).



37. ábra N-fenilbenzilamin ^1H -NMR spektruma

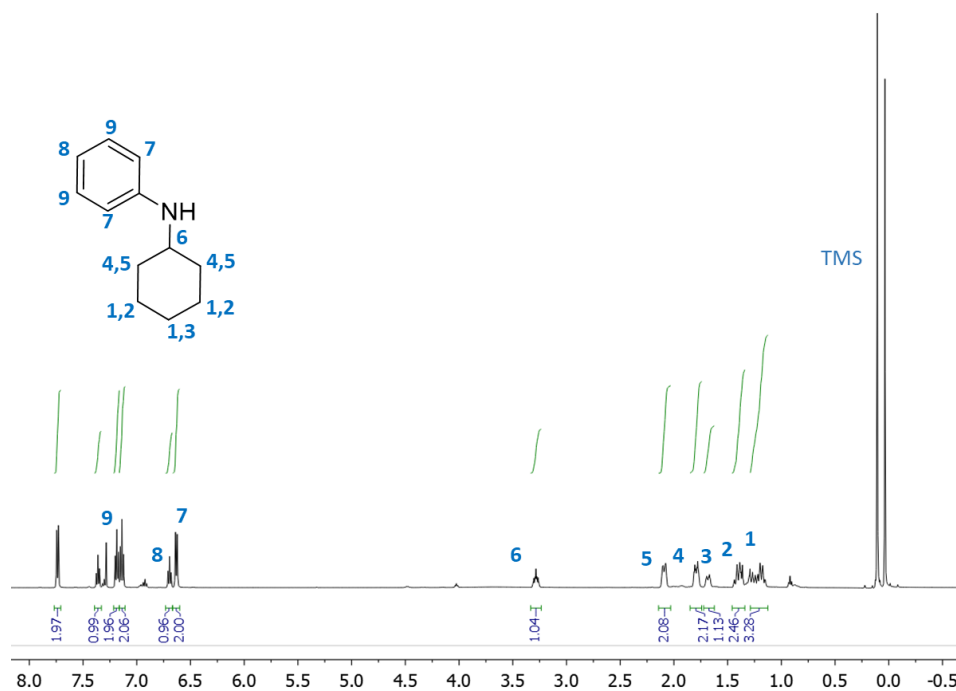


38. ábra N-fenilbenzilamin ^{13}C -NMR spektruma

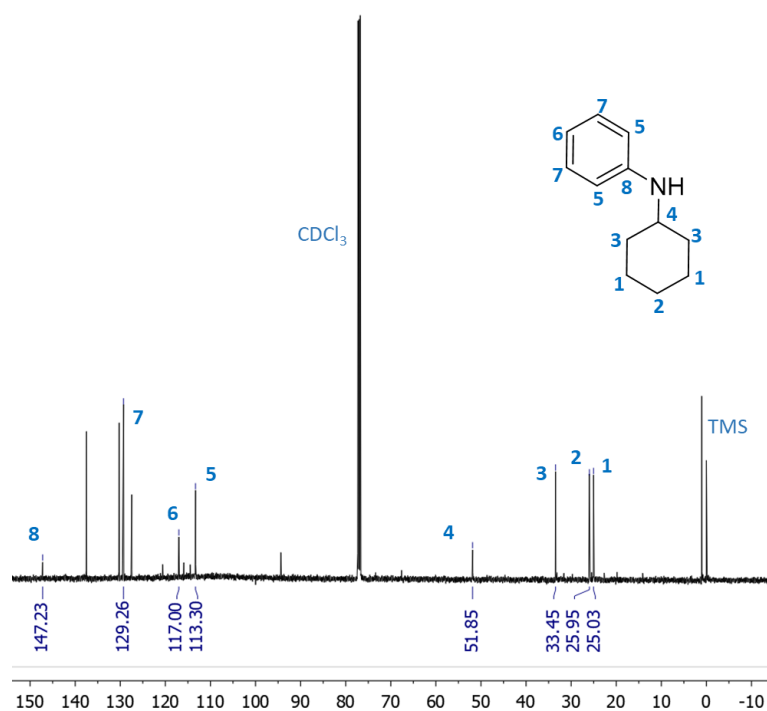
11.2 N–ciklohexilanilin

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{H} (ppm) 1,14–1,31 (m, 3H), 1,35–1,45 (m, 2H), 1,65–1,71 (m, 1H), 1,75–1,82 (m, 2H), 2,06–2,12 (m, 2H), 3,25–3,32 (m, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,69 (t, 1H), 7,19 (t, 2H) (39. ábra).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{C} (ppm) 25,03, 25,95, 33,45, 51,85, 113,30, 117,00, 129,26, 147,23 (40. ábra).



39. ábra N–ciklohexilanilin ^1H –NMR

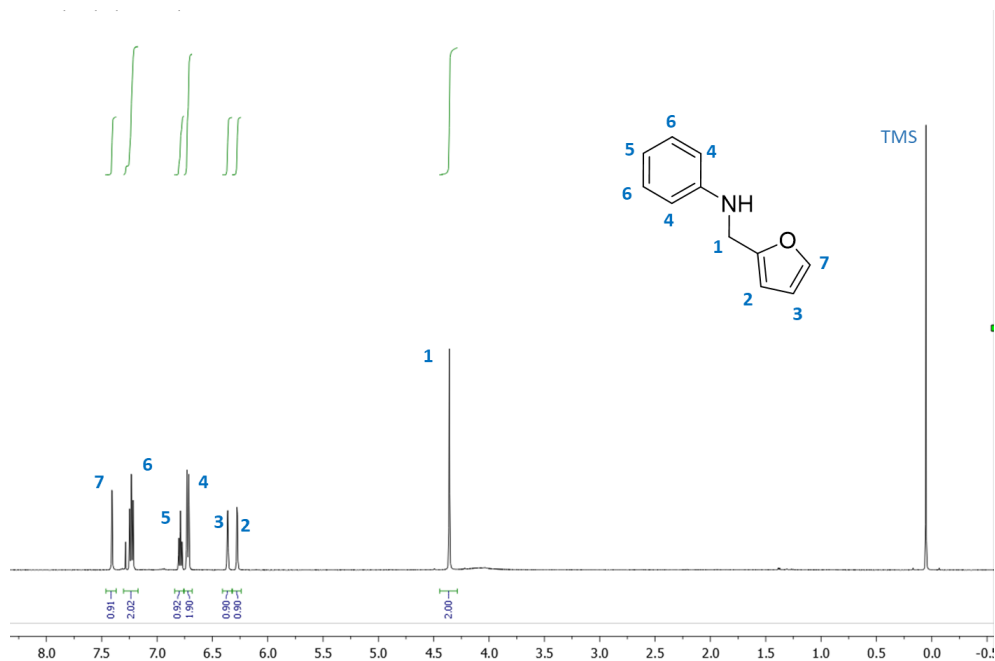


40. ábra N–ciklohexilanilin ^{13}C –NMR

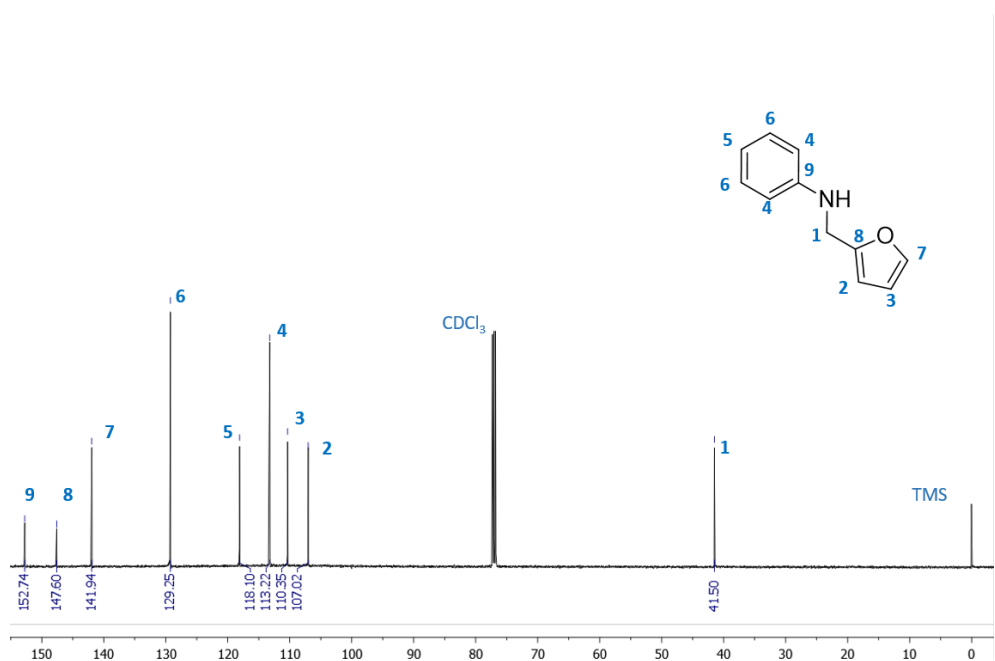
11.3 N-[(furan-2-yl)methyl]anilin

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{H} (ppm) 4,36 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,79 (t, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,41 (s, 1H) (41. ábra).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{C} (ppm) 41,50, 107,02, 110,35, 113,22, 118,10, 129,25, 141,94, 147,60, 152,74 (42. ábra).



41. ábra N-[(furan-2-yl)methyl]anilin ^1H -NMR spektruma

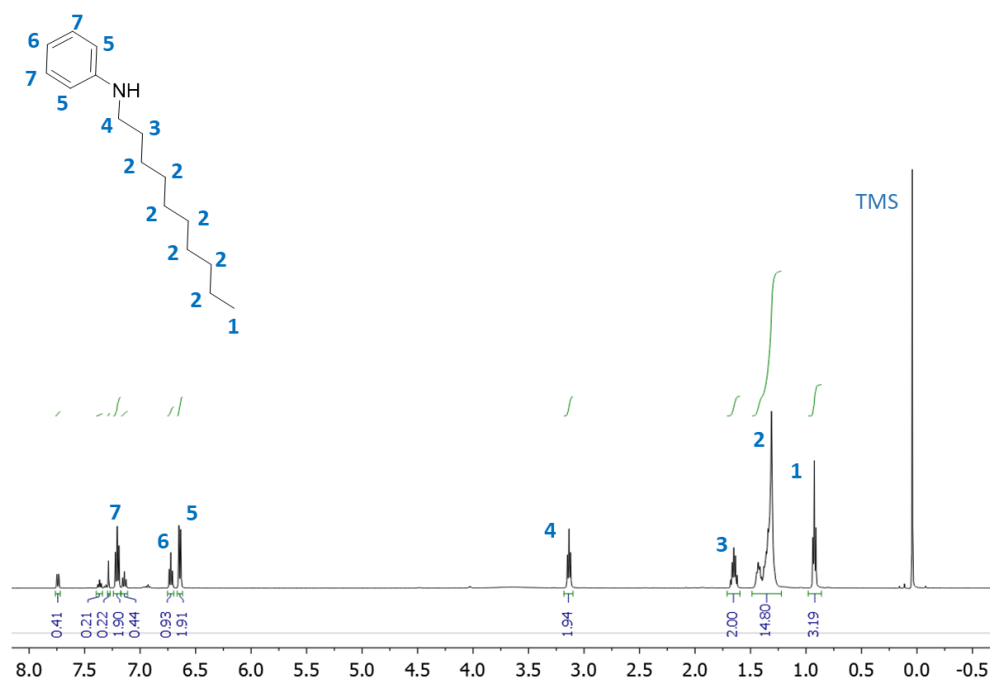


42. ábra N-[(furan-2-yl)methyl]anilin ^{13}C -NMR spektruma

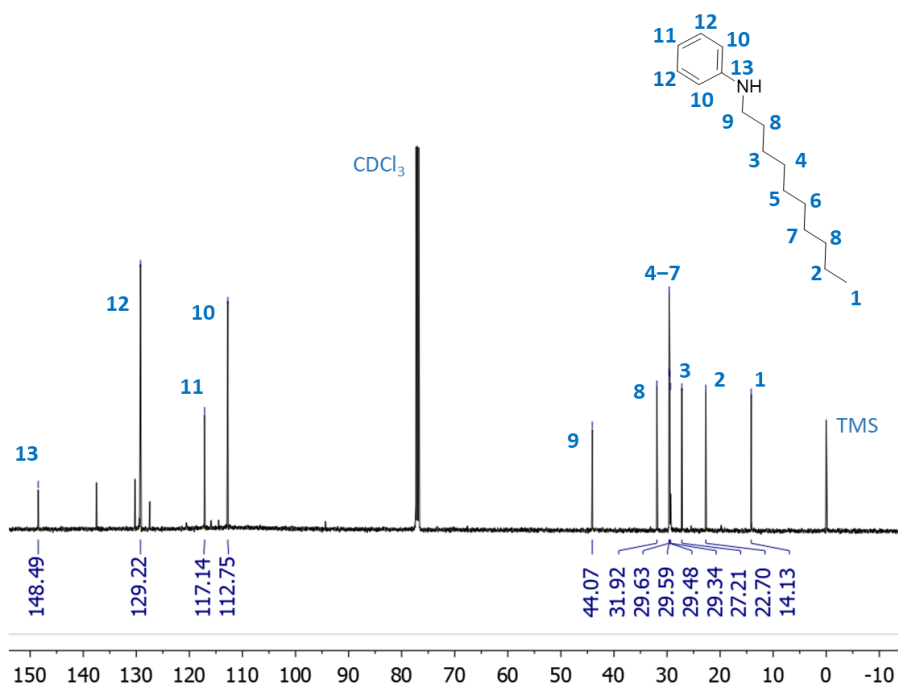
11.4 N-decilanilin

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{H} (ppm) 0,92 (t, 3H), 1,26-1,47 (m, 14H), 1,65 (quintet, 2H), 3,14 (t, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,72 (t, 1H), 7,21 (t, 2H) (43. ábra).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{C} (ppm) 14,13, 22,70, 27,21, 29,34, 29,48, 29,59, 29,63, 31,92, 44,07, 112,75, 117,14, 129,22, 148,49 (44. ábra).



43. ábra *N*-decilanilin ^1H -NMR



44. ábra *N*-decilanilin ^{13}C -NMR spektruma

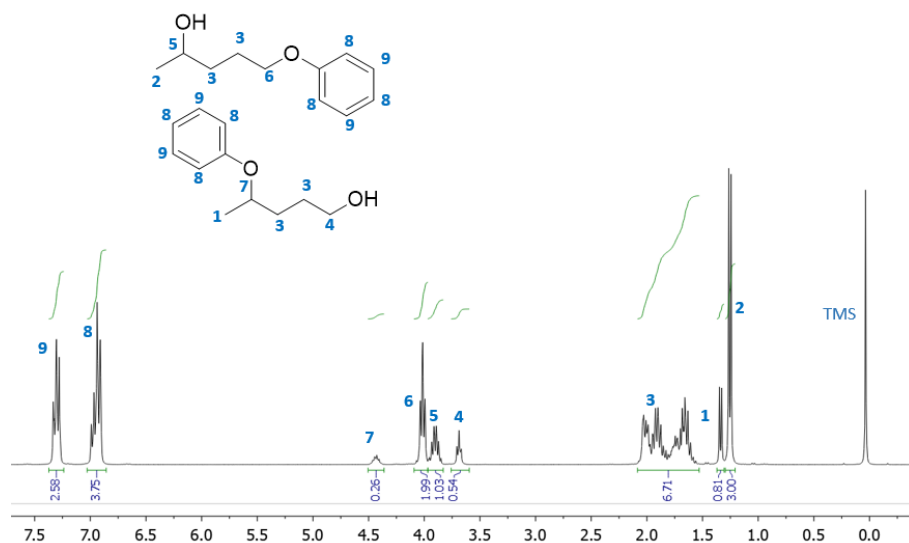
11.5 Melléktermék elegy

5-fenoxipentán-2-ol: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{H} (ppm) 1,25 (d, 3H), 1,53–2,08 (m, 4H), 3,90 (sextet, 1H), 4,01 (t, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,30 (t, 2H) (45. ábra).

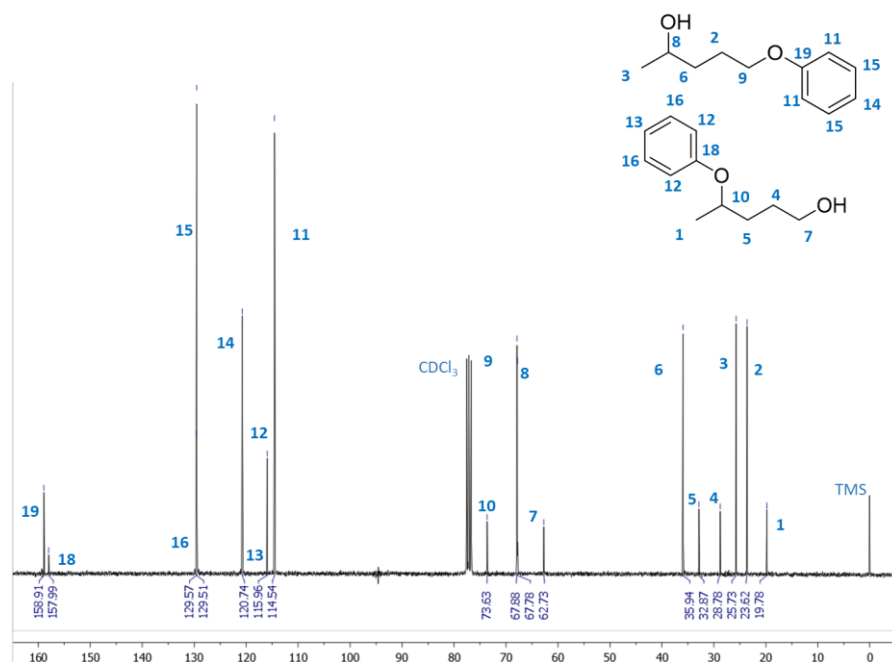
^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{C} (ppm) 23,62, 25,73, 35,94, 67,78, 67,88, 114,54, 120,74, 129,51, 158,91 (46. ábra).

4-fenoxipentán-1-ol: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{H} (ppm) 1,34 (d, 3H), 1,53–2,08 (m, 4H), 3,69 (t, 2H), 4,44 (sextet, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,30 (t, 2H) (45. ábra).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ_{C} (ppm) 19,78, 28,78, 32,87, 62,73, 73,63, 115,96, 120,74, 129,57, 157,99 (46. ábra).



45. ábra Melléktermék elegy ^1H -NMR spektruma



46. ábra Melléktermék elegy ^{13}C -NMR spektruma