

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

BODNÁR EMMA

**Aromás és heteroaromás trifluorpropinil-
származékok palládiumkatalizált
szintézise**

Témavezetők:

Dr. Novák Zoltán

egyetemi tanár

Béke Ferenc

tudományos segédmunkatárs

Kémiai Intézet



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ——

— Budapest, 2022 —

Dolgozat lezárása: 2023.01.11.

Tartalom

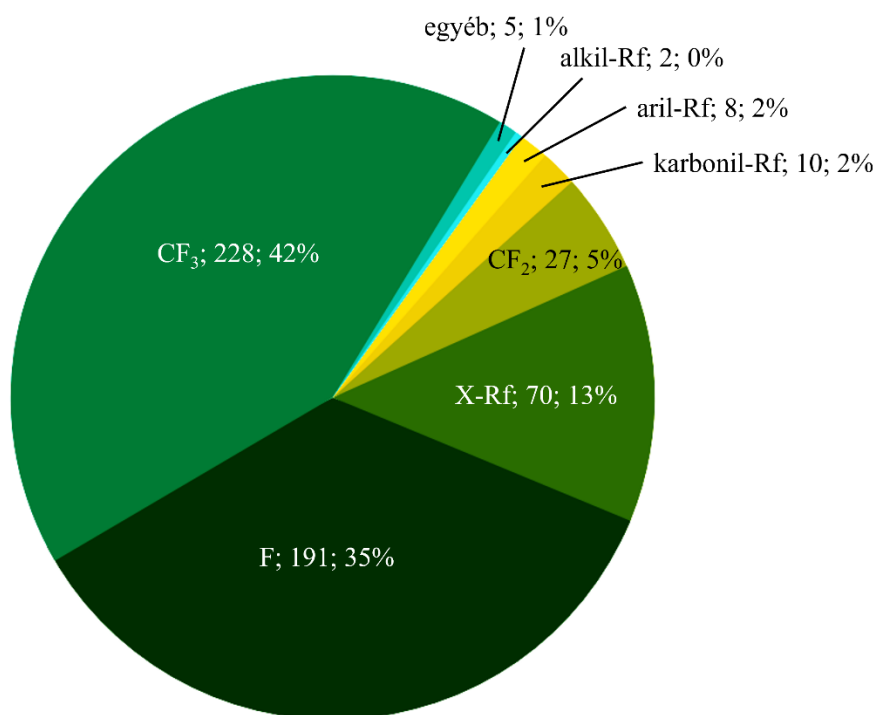
I.	Bevezetés	3
II.	Irodalmi áttekintés	6
II.1.	Fenntarthatóság és energiahatékonyság a fluoros kémiában	6
II.2.	Fluoralkilezési eljárások az irodalomban	8
II.2.1.	Trifluormetilezés	8
II.2.2.	Trifluoretilezés	11
II.2.3.	Trifluorpropinilezésre alkalmas reagentsegek	12
II.3.	Sonogashira keresztkapcsolás	15
III.	Korábbi eredmények	19
IV.	Célkitűzés	20
V.	Saját eredmények	21
V.1.	Alkalmazott reagentsegek előállítása hűtőgázból	21
V.2.	Az előállított trifluorpropinil-csoportot tartalmazó reagentsegek összehasonlítása ..	23
V.3.	A reakciókörülmények optimalizálása	24
V.4.	A reakció kivitelezésének vizsgálata az optimalizált reakciókörülmények felhasználásával	30
V.5.	A Sonogashira-kapcsolás kiterjeszhetőségének vizsgálata	32
V.6.	A kapcsolat mechanizmusának vizsgálata	36
VI.	Összegzés	41
VII.	Kísérleti leírás	43
VIII.	Rövidítésjegyzék	57
IX.	Köszönetnyilvánítás	59
X.	Irodalomjegyzék	60

I. Bevezetés

A szintetikus szerves kémia fejlődése a kémiai sokszínűség növelésével érhető el, mely új anyagok előállítását, illetve lehetséges átalakítások feltérképezését, valamint ezek segítségével már korábban leírt vegyületek gyorsabb, gazdaságosabb és biztonságosabb módszerekkel való előállítását foglalja magában. Új kémiai szerkezet kialakításában jelentős területet ölel fel a nem biogén elemek beépítése, melyek közül a fluoratom kitüntetett szerephez jutott. Speciális reagensek előállítása azonban sokszor soklépéses szintézissel valósul meg, energia- és időigényes folyamatban.

A fluortartalomnak köszönhetően számos molekula metabolikus, szerkezeti, sav-bázis, vagy egyéb kémiai, illetve biológiai tulajdonságai módosultak kedvező irányba.¹ Ez a változás visszavezethető a fluoratom tulajdonságaira, például kis mérete (van der Waals sugara alig 0,3 Å-mel nagyobb a hidrogénatoménál) mellé nagy elektronegativitás társul (Pauling skáláján 3,98).² A szerves vegyületek szempontjából fontos sajátosság, hogy a szén-fluor kötés a legerősebb szén-heteroatom kötés, kötésdisszociációs energiája akár 130 kJ/mol is lehet.³

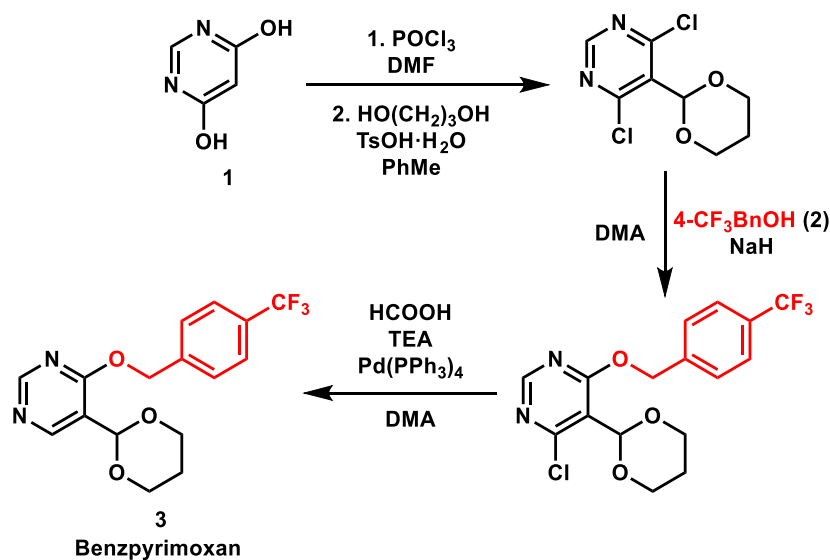
Többek között a gyógyszerkémia, az agrokémia, a hűtéstechnika, az üzemanyagipar és a műanyagipar is egyre nagyobb mértékben használ fluortartalmú szerves vegyületeket. Az 1990-2019-ig forgalomban lévő összes gyógyszer 18%-a, az 1998-2020-ig regisztrált új növényvédőszer 53%-a tartalmaz fluoratomot. A 2016-2020 júniusa között regisztrált 28 új fluortartalmú növényvédőszer közül 18, a 424 vizsgált, már forgalomban lévő fluortartalmú mezőgazdaságban alkalmazott hatóanyag közül pedig 178 trifluorometil-csoport formájában tartalmazza a szóban forgó halogént (1. ábra).⁴



[funkciós csoport; darabszám; százalék]

1. ábra. Fluortartalmú növényvédőszeres csoportosítása aszerint, hogy azok milyen funkciós csoportban tartalmazznak fluort (424 vizsgált vegyület, 541 fluortartalmú csoport, 8 kategória). Rf = perfluorozott alkil

Ezen adatok alapján a hatóanyagok egyre növekvő arányánál határozza meg a biológiai hatékonyságot a fluortartalom. Ugyanakkor a fluortartalmú vegyületek reaktivitása gyakran ortogonális a szénhidrogénekével szemben, ezáltal a fluortartalmú molekularészletek beépítése sokszor kihívás elé állítja a preparatív szerves kémikusokat. A fluoros intermedierek nagy léptékű szintézise speciális felszereléseket igényel, robbanásveszélyes anyagokkal dolgozik, melyek a környezetterhelési és gazdaságossági szempontokat figyelembe véve kedvezőtlenek a hatóanyaggyártók számára. Emiatt igyekeznek ezen vegyületek előállítását kerülve megvásárolni a szükséges fluortartalmú reagenseket az erre a területre specializálódott gyártóktól⁵. Például a rizstermesztésben rovarölőszerként használt Benzpyrimoxan (**3**) szintézisében (2. ábra) a trifluormetil-csoportot 4-trifluormetil-benzilalkohol (**2**) formájában építették be, a benzolgyűrű közvetlen trifluormetilezése helyett.⁶ Az utóbbi módszer kifejlesztése sok esetben ideális lenne, mivel a szintézis bármelyik szakaszában lehetne fluortartalmú csoportot a molekulába vinni, nagyobb modularitást elérve. Így adódik, hogy az elmúlt években egyre intenzívebben kutatott terület a minél hatékonyabb fluorozó-,^{7,8} illetve fluoralkilezőszerek^{9,10,11} fejlesztése, új, könnyen kezelhető fluortartalmú reagensek^{12,13} előállítása.



2. ábra. A Benzpyrimoxan szintézise

A modern, fenntarthatóságot és energiahatékonyságot is figyelembe vevő szemléleteknek megfelelően azonban igény lenne az új vegyületek szintézise folyamán a környezeti szempontok szem előtt tartására is. Az ígéretesnek tűnő vegyületek előállítását tehát érdemes lenne alternatív módszerekkel, a környezetkárosító tényezőket a lehető leginkább kiiktatva megvalósítani.

II. Irodalmi áttekintés

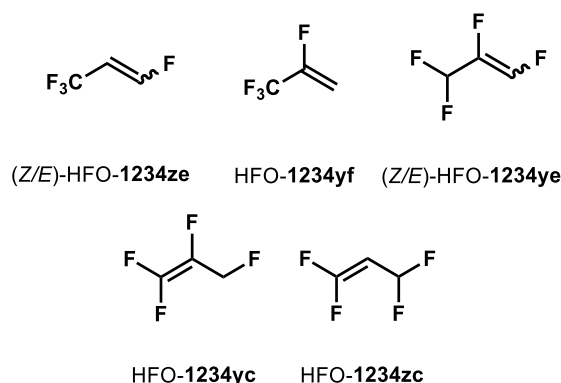
II.1. Fenntarthatóság és energiahatékonyság a fluoros kémiában

A klímaváltozásra való tekintettel fontos, hogy a szükséges vegyszerek előállítása során a lehető legkisebb környezeti kárt okozzuk. Az ehhez vezető út egyik lépése a megfelelő kiindulási anyagok megválasztása. Ilyen fluoros építőelemek lehetnek kémiai szerkezetüknek köszönhetően a HFO (hidrofluorolefin) gázok, melyek a ma elérhető legmodernebb hűtőközegek széleskörű ipari és háztartási alkalmazással.¹⁴

A HFO gázok kifejlesztéséhez hosszú út vezetett. Történetileg a hűtőközegek öt generációját különböztethetjük meg, melyek a környezetre gyakorolt hatásuk csökkentése érdekében lettek továbbfejlesztve. A környezeti hatás mérésének két fő paramétere az ózonbontó potenciál (ozone depleting potential, ODP) és az üvegházhatást fokozó potenciál (global warming potential, GWP).¹⁵ A nulladik generációs, „természetes” hűtőközegek (szén-dioxid, ammónia) káros hatásai és fizikai, kémiai veszélyei miatt fejlesztették ki a halogénezett hűtőközegek első generációját, a klórfluorkarbonokat (CFC-k). A légkörbe jutó gázokból felszabaduló klórgyökök ózonbontó hatásának visszaszorítására második generációs gázokat, hidroklórfluorkarbonokat (HCFC-k) fejlesztettek ki. Habár ezek már kisebb ODP értékkel rendelkeztek, klórtartalmuknak köszönhetően még juttattak klórgyököket a légkörbe. A molekulákban az összes klórt hidrogénatomra cserélve a harmadik generációs hűtőközegek, a hidrofluorkarbonok (HFC-k) már nem károsították az ózonréteget, azonban jelentős elnyelést mutattak infravörös tartományban, fokozva ezzel az üvegházhatást. A legújabb, negyedik generációs hűtőközegek, a hidrofluorolefinek (HFO-k) ODP és GWP értéke is minimális, emellett, mivel tartalmazznak legalább egy szén-szén kettős kötést, reaktívabbak, így a légkörben eltöltött élettartamuk 10 napra csökkent.¹⁶

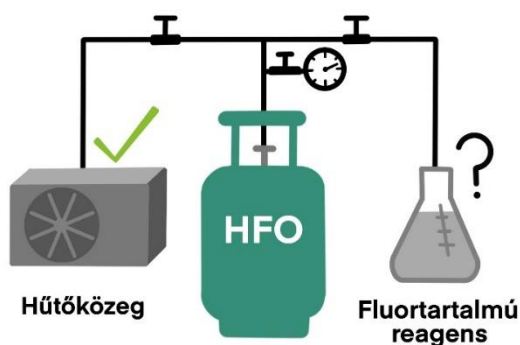
A hűtőközegek elnevezésére a legelterjedtebb nomenklátúra az ASHRAE (American Society of Heating, Refrigerating, and Air-Conditioning Engineers) által meghatározott rendszer, mely szerint a nevet jelölő kód tartalmazza a gáz generációjának betűkódját (például HFC), majd az ezt követő négy szám a következő tulajdonságokat jelenti: az első szám megegyezik a szén-szén kettős kötések számával, a második számot megkapjuk, ha a molekula szénatomszámából egyet kivonunk, a harmadik szám a hidrogénatomok száma plusz egy, a negyedik pedig a fluoratomok száma. A konstitúciós izomerek megkülönböztetésére az egyes

molekulafragmensekhez egybetűs kódokat rendeltek (c→CF₂; e→CHF; f→CH₂; y→CF; z→CH), mint ahogy azt a tetrafluorpropén esetében a 3. ábra mutatja.



3. ábra. A tetrafluorpropén izomerei és ASHRAE által meghatározott neveik

A ma alkalmazott HFO gázok környezeti mutatói kedvezőbbek, mint a korábban használatos hajtógázként és hűtőközegként használt anyagoké, azonban a technológiai fejlődés és az egyre szigorodó környezetvédelmi előírások miatt a jövőben újabb alternatívák jelennek majd meg. A HFO gázok ipari léptékű előállításuk és széleskörű felhasználásuk következtében nagymennyiségű hulladékként is meg fognak jelenni. Ezen anyagoknak, mint hulladékként történő kezelésére már léteznek eljárások, bár ez elsősorban teljesmértékű, kémiai lebontásukban merül ki. A zöldkémiai szemléletnek jobban megfelelő újrahasznosítás is lehetséges, sőt, egyre elterjedtebb módszerré válik, nem csak a fluoros gázokat tekintve. A HFO gázok kémiaiag továbbalakítható szerkezetüknek köszönhetően tehát nem csak nagy mennyiségben előállított ipari hűtőközegnek, hanem potenciális fluoros építőelemeknek is tekinthetők (4. ábra).



4. ábra. A HFO gázok alkalmazási lehetőségei

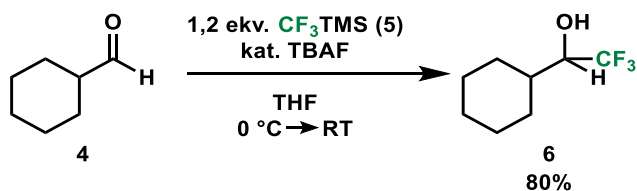
II.2. Fluoralkilezési eljárások az irodalomban

A szerves kémiai reakciókban mind laboratóriumi, mind ipari méretben a hatékonyság szempontjából az egyik legfontosabb tényező a szelektivitás. A telített szénhidrogének gyökös mechanizmusú halogénezési reakciói például kedvezőtlen túlhalogéneződéssel járhatnak, illetve az elemi fluor gáz biztonságos alkalmazása nagy körültekintést igényel. Ezért érdemes alternatív szintetikus útvonalakat keresni fluoralkil-csoportot tartalmazó anyagok előállításához.¹⁷

II.2.1. Trifluormetilezés

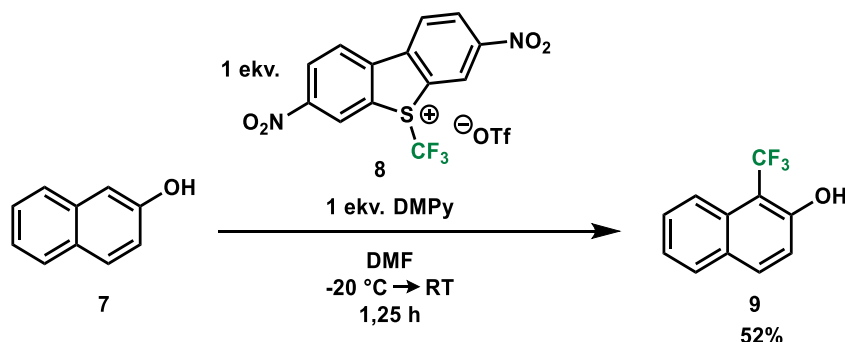
Az irodalomban már számos módszert leírtak különböző fluoralkil-csoportok szerves molekulákba történő beépítésére, melyek közül a trifluormetil-csoport bevitelére kínálkozik a legtöbb szintetikus útvonal. Ezek közül az átalakítások közül, típusuk szerint és jelentőségüket figyelembe véve ismertetek néhány eljárást.

A leggyakrabban alkalmazott nukleofil trifluormetilezőszerek a trifluormetil-trialkilszilícium-vegyületek, melyek CF_3SiR_3 (R = alkilcsoport) képlettel írhatók le. A Ruppert-Prakash-reagens néven ismert CF_3SiMe_3 (TMSCF_3 , **5**) számtalan reakcióban kipróbálva, kiválóan használható elektrofil centrumok trifluormetilezésére (5. ábra).^{18,19} Újabb kutatások beszámolnak a reagens gyökös mechanizmusú reakcióiról is.²⁰



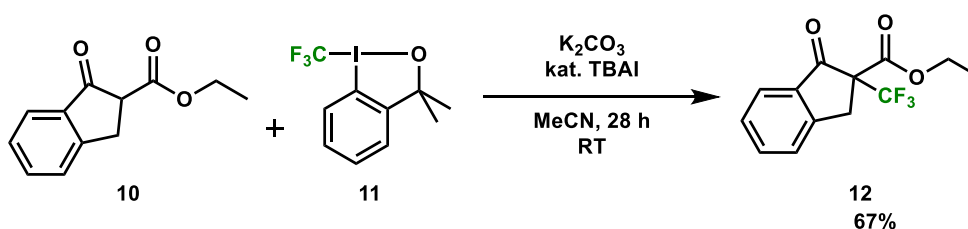
5. ábra. Aldehydek trifluormetilezése a karbonil szénatomon Ruppert-Prakash-reagenssel

Nukleofil tulajdonságú szubsztrátok trifluormetilezésére fejlesztettek ki Umemoto és munkatársai elektrofil trifluormetilezőszereket, melyekben a trifluormetil-csoport a kén-, szelén-, vagy tellúrtartalmú heterociklus heteroatomjához kapcsolódik. Az új szerkezetnek köszönhetően többek között karbanionok, aktivált aromás és heteroaromás vegyületek, terminális acetilének, enaminek és foszfinok is trifluormetilezhetők lettek. A 6. ábra látható reakcióban például 2-naftol (**7**) trifluormetilezésének Umemoto-reagenssel (**8**) történő megvalósítása látható.²¹



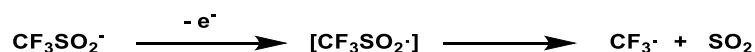
6. ábra. 2-Naftol trifluormetilezése Umemoto-reagenssel

A jodóniumvegyületek egyedi reaktivitását kihasználva Togni és munkatársai olyan elektrofil trifluormetilezésre alkalmas reagenseket fejlesztettek, melyekben jód(III) atomhoz kapcsolódik a pozitívan polározott CF₃ egység. A reagens előállítását nukleofil szubsztitúcióval valósították meg a jódatomon, a Ruppert-Prakash reagensből (5) származó CF₃ egység umpolung-jával. Az Umemoto-reagensekhez képest így enyhébb körülmények között tudták a szén-szén kötést kialakítani. Például a 7. ábra látható eljárásban szobahőmérsékleten, bázis és katalitikus mennyiségű tetrabutylammónium-jodid (TBAI) jelenlétében 28 óra alatt játszódott le a **10** β -keto-észter trifluormetilezési reakciója.



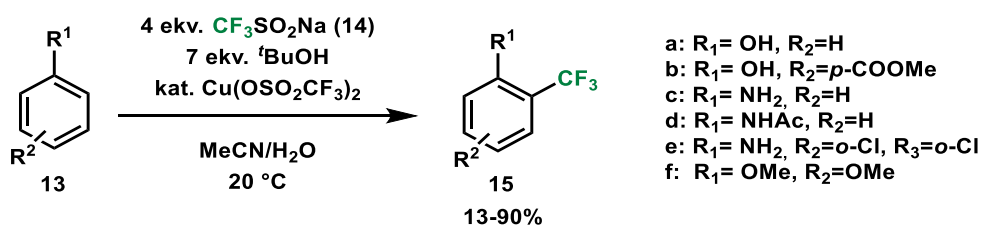
7. ábra. β -Keto-észter trifluormetilezése az α szénatomon Togni-reagenssel

Gyökös mechanizmusú trifluormetilezésre Langlois kutatásai alapján nátrium-trifluormetánszulfínát is alkalmazható. Oxidatív körülmények között a trifluormetánszulfínát anionból kén-dioxid távozása mellett trifluormetil-gyök keletkezik (8. ábra), ami reakcióba léphet aromás vegyületekkel, C(sp²) szénhez kapcsolva a trifluormetil-csoportot.²²



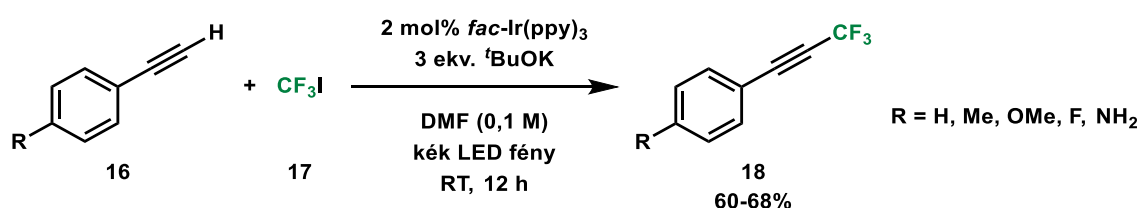
8. ábra. Trifluormetil-gyök keletkezése trifluormetánszulfínát sókból

A trifluormetil-gyök keletkezésével aromás vegyületek trifluormetilezését valósították meg 4 ekvivalens Langlois-reagens (14) felhasználásával, *tert*-butanol és katalitikus mennyiségű réz(II)-triflát jelenlétében (9. ábra).



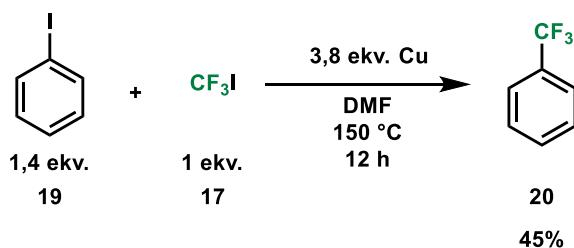
9. ábra. Aromás vegyületek trifluormetilezése Langlois reagensével

Fotokatalizált, gyökös mechanizmusú reakcióban trifluormetil-jodid (17) használható fel a trifluormetil-csoport beépítésére (10. ábra).²³ Az átalakításban fotokatalizátorként irídium-komplexet alkalmaztak kék fény besugárzása mellett, nagy térkitöltésű bázis jelenlétében.



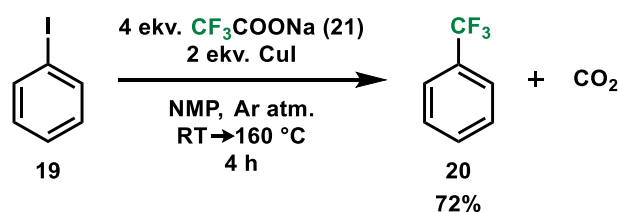
10. ábra. Terminális acetilének trifluormetilezése fotokatalitikus reakcióban

Az első, fémorganikus perfluoralkilezési reakciót²⁴ aril-halogenideken CuCF_3 reagens felhasználásának segítségével valósították meg (11. ábra). A trifluormetilezési reakcióhoz szükséges CuCF_3 -t trifluormetil-jodidból (17) kiindulva nagy feleslegben alkalmazott elemi rézzel állították elő, és *in situ* alkalmazták jódbenzol (19) funkcionizálására, melynek eredményeként 45%-os termeléssel izolálták a várt trifluormetilbenzolt (20).²⁵



11. ábra. Jódbenzol trifluormetilezése *in situ* generált CuCF_3 -val

Nukleofil trifluormetilezésre kiválóan alkalmas CuCF_3 *in situ* előállítható trifluoecetsav-származékokból is dekarboxileződésen keresztül (12. ábra). A nátrium-trifluoracetát (21) előnye a kedvező ára, azonban nagy feleslegben való alkalmazása szükséges a trifluormetilezési reakció megfelelő hatékonyságának eléréséhez. Az eljárás kevésbé terjedt el, melynek okai lehetnek az eljárás erélyes körülményei, illetve a reakció során történő gázfejlődés.²⁶

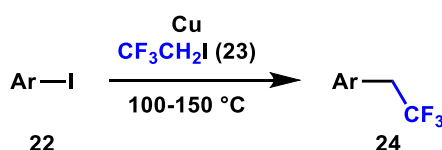


12. ábra. Jódbenzol trifluormetilezése a trifluorecetsav nátriumsójával

Átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciókban a trifluormetil-jodidból és -bromidból előállítható cink- és rézorganikus reagensek nyertek széleskörű alkalmazást aromás halogenidekkel történő keresztkapcsolásban.²⁷

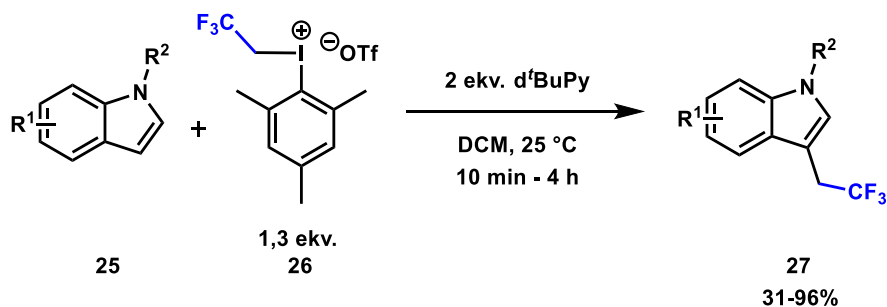
II.2.2. Trifluoretilezés

A trifluormetil-csoport molekulákba való beépítése mellett igény lehet hosszabb alkilláncú fluoros molekularészletek hozzáadására is. A 2,2,2-trifluoretilezést a trifluormetilezéshez hasonlóan, az 1,1,1-trifluor-2-jódetánból előállított rézorganikus vegyülettel, gyökös mechanizmusú reakcióban kapcsolták aril-jodidokhoz (13. ábra).²⁸



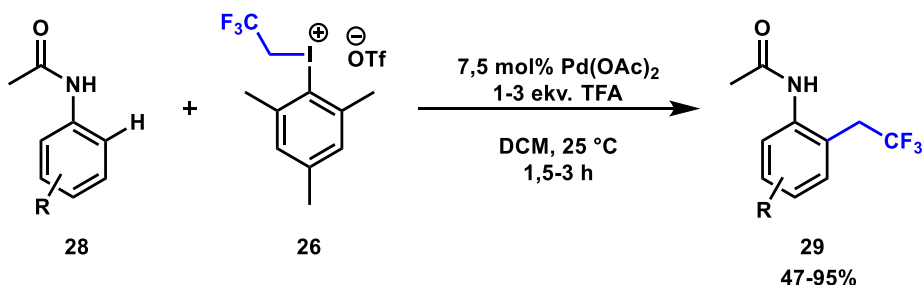
13. ábra. Gyökös mechanizmusú trifluoretilezési reakció

A trifluoretilezési reakciók szelektivitási és a nagy reagensfeleslegből adódó problémáira megoldást jelentett (a trifluormetilezési reakciókhoz hasonlóan) a jodóniumsók alkilezésre való felhasználása, mely kutatócsoportunk fejlesztése. A 26 reagens különlegessége az eddigiekhez hasonlóan, hogy a fluoralkil-részlet pozitívan polározott, így nukleofil szubsztrátokkal reagálhat. Kutatócsoportunkban például indolokon (25) valósítottak meg szelektív C3-trifluoretilezést enyhe körülmények között, 2 ekvivalens nagy térigényű bázis jelenlétében (14. ábra).²⁹



14. ábra. Indolok szelektív trifluoretilezése jodóniumvegyülettel

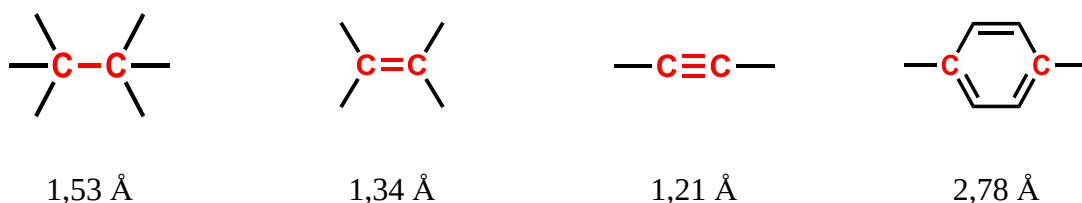
A fenti eljáráshoz hasonlóan szintén kutatócsoportunkban dolgoztak ki aromás vegyületek palládiumkatalizált C-H aktiválására eljárást trifluoretil(mezitil)-jodóniumsó (**26**) segítségével. A hatékony és szelektív módszerrel számos eltérő funkciós csoporttal rendelkező aromás vegyületen valósítottak meg trifluoretilezési reakciót (15. ábra).³⁰



15. ábra. Trifluoretilezés palládiumkatalizált C-H aktiválási reakcióban

II.2.3. Trifluorpropinilezésre alkalmas reagensek

Három szénatomos trifluormetil-alkilláncot tartalmazó vegyületekre jelentősen kevesebb irodalmi példa áll rendelkezésre. Az ilyen típusú vegyületek egyik legérdekesebb csoportja a szén-szén hármás kötést tartalmazó propinilszármazékok. A szén-szén hármás kötés a fenilcsoport bioizosztereként is alkalmazható lehet. Továbbá lehetőséget nyit a trifluormetil-csoport térbeli távolságának finomhangolására, mivel az acetilén linker jelentősen kisebb térbeli kiterjedésű, mint az 1,4-fenilén csoport (16. ábra).³¹ Így annak érdekében, hogy egy para pozícióban trifluormetil-csoportot tartalmazó vegyületben egy adott szénatomtól rövidebb távolságra helyezkedjen el a trifluormetil-csoport a térben, a trifluorpropinil-funkcióval történő helyettesítés jó alternatívát kínál.

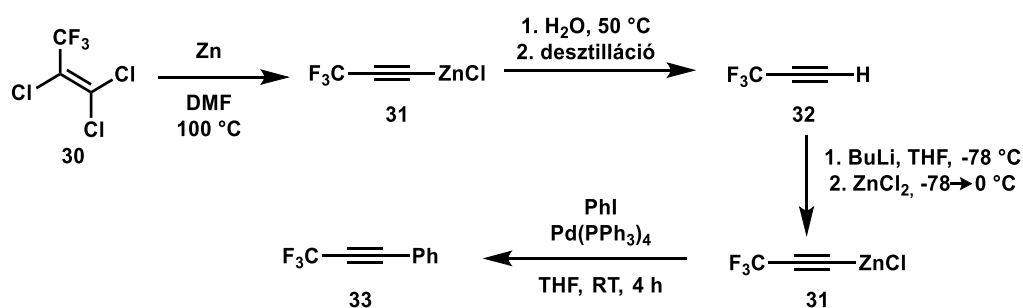


16. ábra. Szén-szén atomtávolságok különböző szerves molekularészletekben

A trifluorpropinil-csoport különböző molekulavázakba történő beépítésére egyszerű szintetikus megoldást kínál a palládiumkatalizált Sonogashira-kapcsolás, amennyiben a csoport közvetlenül a trifluorpropinből kerülne beépítésre. Ennek megvalósítására elméletben a trifluorpropin, mint terminális acetilén alkalmas lenne, és keresztkapcsolási reakcióban aromás halidokkal a megfelelő trifluorpropinil-aréneket eredményezné. A gyakorlatban a 3,3,3-

trifluorpropin azonban egy nehezen kezelhető, alacsony forráspontú ($-48\text{ }^{\circ}\text{C}$) gáz³², amely az etin gázhoz képest kevésbé hozzáférhető és ezen átalakítása ezáltal nem ismert az irodalomban.

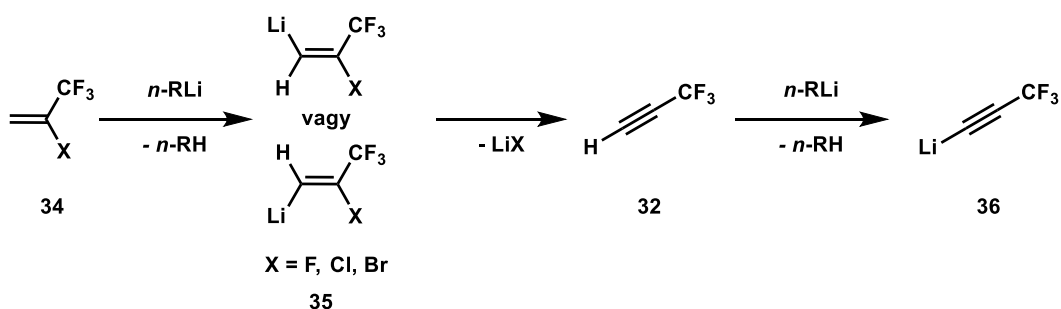
1987-ben egy Bunch és társai által közölt eljárásban 1,1,2-triklór-3,3,3-trifluorpropénből (**30**) hozták létre a trifluorpropin cinkorganikus vegyületét (**31**), amit aztán a palládiumkatalizált Negishi-reakcióban jódbenzollal kapcsoltak, de csak alacsony, 40%-os termeléssel kapták a trifluorpropinilbenzolt.³³ Azonban 85-92%-os termelést értek el abban az esetben, ha az előállított cinkorganikus reagenst vízzel trifluorpropinná (**32**) bontották, majd az így kapott gázból lítiáláson keresztül állították elő újra a következő lépésben alkalmazandó cinkvegyületet (17. ábra).



17. ábra. Negishi-kapcsolás trifluorpropinnal

Az eljárás nehézségei miatt érdemes lehet a trifluorpropinil-csoport kapcsolását reagensek segítségével, közvetett úton, a terminális acetilén izolálása nélkül megvalósítani.

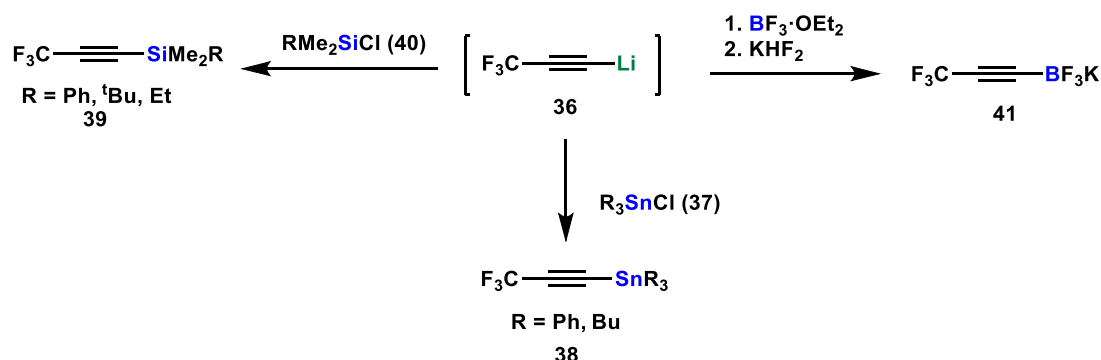
A fentebb tárgyalt réz(I)-vegyületekhez hasonlóan (10. ábra, 11. ábra, 12. ábra), a trifluorpropinil-csoport is képezhet fémorganikus vegyületeket, melyek különböző kapcsolási reakciókba vihetők. A fémorganikus vegyületeket rendre a megfelelő lítium-acetilidből (**36**) állították elő közvetlenül, melyek halogénezett alkénekből (**34**) eliminációs reakcióban képződnek (18. ábra).



18. ábra. A lítium-acetilid keletkezésének sémája tetrafluorpropénből

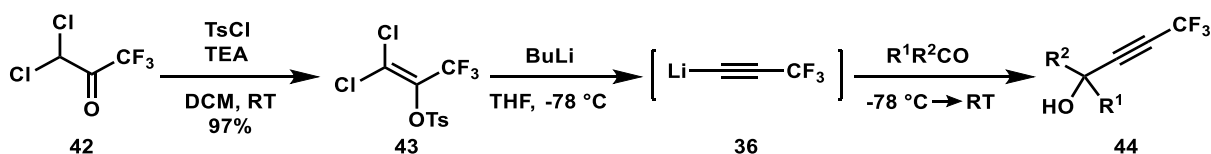
A lítiumvegyületek azonban nagyon reaktívak, nem izolálhatók, csak oldatban és alacsony hőmérsékleten stabilisak, ezért *in situ* képzésük után továbbalakításuk szükséges. A trifluorpropin (**32**) néhány megfelelő, már leírt fémorganikus vegyületét a 19. ábra mutatja be.

A lítium-acetilid (36) trialkil-ón(IV)-kloriddal (37) történő reakciójában lítium-klorid keletkezése mellett előállítható a trifluorpropin megfelelő ónorganikus vegyülete (38).³⁴ A trialkil-szilil-származékokat (39) azonos körülmények között klór-trialkilszilánból (40) és a lítium-acetilidből (36) állították elő.³⁵ Bórorganikus származékként a kálium-(trifluorpropenil)trifluorborátot (41) a lítium-acetilidből (36) sikeresen állították elő mind $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, mind B(OMe)_3 felhasználásával.^{36,37}



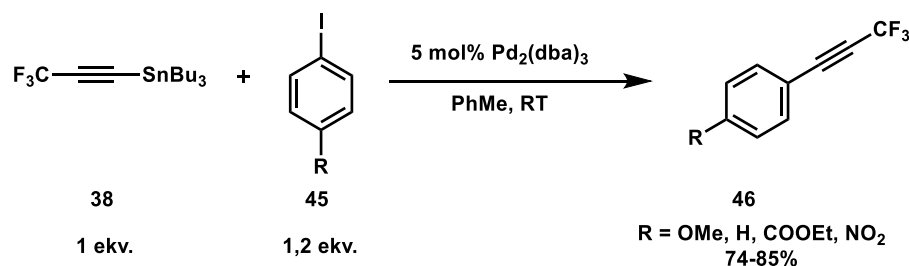
19. ábra. Fémorganikus vegyületek előállítása lítium-acetilidből

További fontos és érdekes acetilénszármazékok az acetilén-karbinolok, melyek acetilidforrásként funkcionálhatnak.³⁸ A karbinolok olyan terciér alkoholok, amelyekben a terciér szénhez kapcsolódó egyik szénatom sp hibridállapotú. Ezen vegyületek előállítását Favorskii írta le, terminális acetilénből kiindulva, azokat bázis jelenlétében karbonilvegyületekkel reagáltatva alakította ki a szén-szén kötést.³⁹ Trifluorpropinil-csoportot tartalmazó karbinolok előállítására Shimizu és társai dolgoztak ki eljárást. Enol-tozilátból (43) hozták létre a trifluorpropinil-lítiumot (36), amit aldehidekkel vagy ketonokkal reagáltattak el, a megfelelő propargil-alkoholokat (44) kapva (20. ábra).⁴⁰



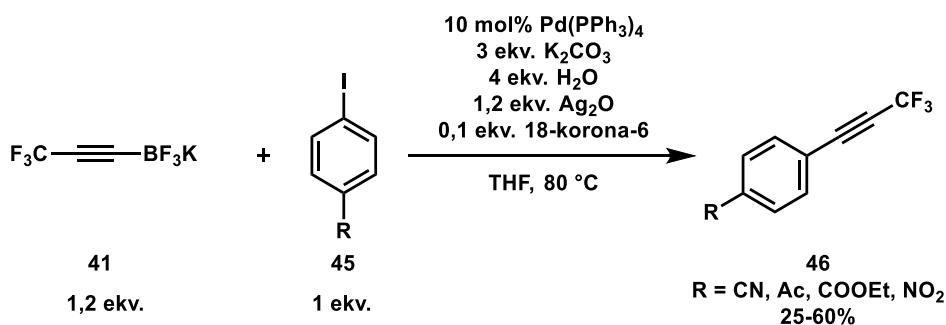
20. ábra. Karbinolok előállítása lítium-acetiliden keresztül

A trifluorpropin fémorganikus vegyületei felhasználhatók keresztkapcsolási reakciókban, szén-szén kötés kialakítására is, azonban ezekre az átalakításokra még kevés példa található az irodalomban, illetve a leírt eljárások kiterjeszthetőségét is korlátozott számú vegyületre vizsgálták. Az ónorganikus reagenst (38) Shimizu és társai használták fel aril-jodidokhoz (45) kapcsolva a trifluorpropinil-csoportot (21. ábra). A reagens egyik nagy hátránya, hogy a szerves ónvegyületek általánosan jelentős toxicitással rendelkeznek.⁴¹



21. *ábra.* Keresztkapcsolási reakció a tributil(trifluorpropenil)-ón(IV) felhasználásával

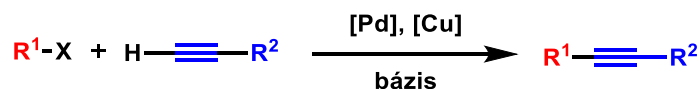
Bórorganikus vegyületek palládiumkatalizált keresztkapcsolása már széles körben alkalmazott módszer, ennek megfelelően a kálium-(trifluorpropenil)trifluorborát (**41**) felhasználásával a trifluorpropenil-csoport aril-jodidokhoz (**45**) való kapcsolását is kivitelezték. Bár a reagens előnye, hogy levegőre és nedvességre sem érzékeny, előállítás és a kapcsolása is komplikált. A 22. *ábra* látható reakcióhoz felhasznált 1,2 ekvivalens Ag_2O , a koronaéter és a 10% palládium költségessé teszi a kapcsolást.⁴¹



22. *ábra.* Keresztkapcsolási reakció a kálium-(trifluorpropenil)trifluorborát felhasználásával

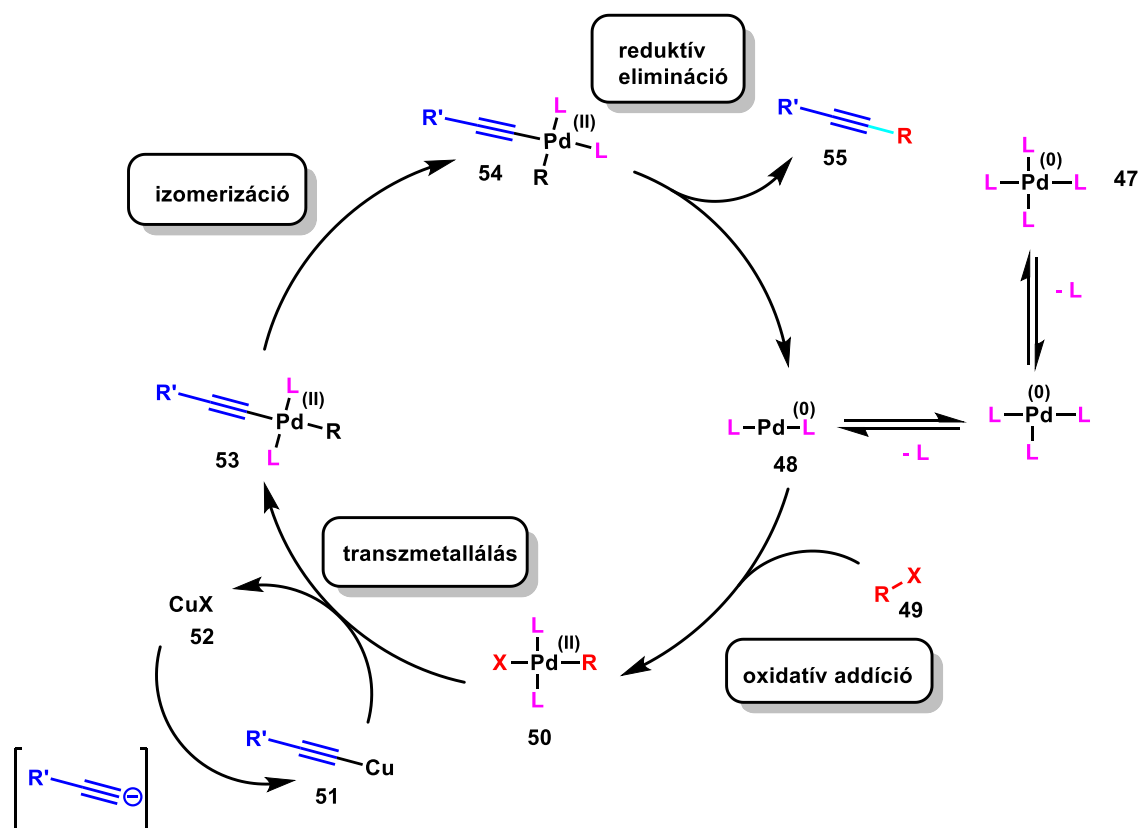
II.3. Sonogashira keresztkapcsolás

Összetettebb kémiai szerkezetek előállításához a kisebb építőelemek hatékony összekapcsolására van szükség. A szén-szén kötést kialakító reakciók így a legjelentősebb szerves kémiai átalakítások közé tartoznak. Az alacsony energiájú szén-szén σ -kötés kialakítására már számtalan eljárás létezik, azonban az ilyen típusú reakciók száma messze elmarad a funkciócsoportokon, heteroatomokon végzett átalakításokétól. A fémorganikus kémia fejlődése nagy előrelépést jelentett a szénatomok közötti kötés kialakításában, hiszen fémkatalizátorok segítségével összekapcsolva a fragmenseket, keresztkapcsolási reakciókban alakíthatjuk ki a szénláncot. A leggyakrabban alkalmazott katalizátor a palládium, melyet szerves komplexként alkalmaznak. A keresztkapcsolási reakciók egy jelentős része $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp})$ kötés kialakítását valósítja meg (23. *ábra*). A legelterjedtebb ilyen típusú reakció a Sonogashira-kapcsolás.



23. ábra. A Sonogashira-kapcsolás sémája

A reakció mechanizmusát az alábbi katalitikus ciklussal írhatjuk le (24. ábra). A stabil palládium(II) komplexből (47) ligandumdisszociációval kialakuló 14 elektronos Pd(0) komplex (48) reaktivitásának köszönhetően az oxidatív addíciós reakcióba léphet például aril- vagy vinil-halogenidekkel (49). Az oxidatív addíciós köztiterméket (50) réz(I)-acetiliddel (51) elreagáltatva a transzmetallálási lépésben az alkinil-csoport a palládiumhoz kapcsolódik (53), majd az aril-halid és az alkin között szén-szén kötés alakul ki (55), miközben a palládiumkatalizátor újra Pd(0) oxidációs állapotúvá (48) alakul. Ezt a lépést nevezzük redukzív eliminációnak, miután a katalitikus ciklus újraindulhat.⁴²

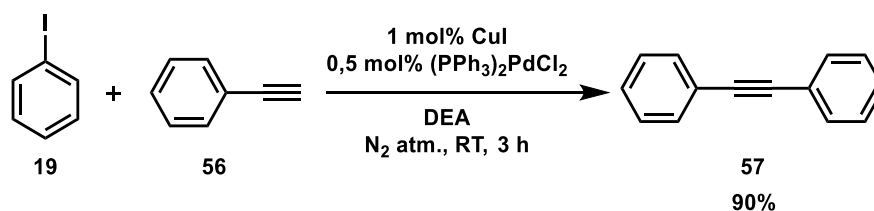


24. ábra. A Sonogashira reakció katalitikus ciklusa

Az aril-acetilének előállításában is áttörést jelentett az átmenetifém-katalízis fejlődésének megindulása az 1960-as évek végétől, mely eredményeképp az eddig alkalmazottnál enyhébb körülmények mellett állították elő az ilyen típusú vegyületeket. A kidolgozott eljárásban a C(sp²)-C(sp) kötés kialakítására aril-jodidokat forraltak sztöchiometrikus mennyiségű réz(I)-acetiliddel piridinben,⁴³ ami ugyan hatékony eljárásnak bizonyult, de az erélyes körülmények, illetve a

réz(I)-acetilidek előállításának nehézségei limitálták a módszer alkalmazhatóságát. 1975-ben több kutatócsoport is közölt enyhébb körülmények között lejátszódó, az aromás gyűrűt az acetilidhez átmenetifém-katalizátor segítségével kapcsoló eljárást. Ezek többségében a Fitton és társai által publikált eredményeken alapulnak: palládium(0)-organofoszfán komplexekkel reagáltatva vinil-kloridokat és aromás halogenideket a megfelelő palládium(II)-komplexeket kapták (24. ábra, oxidatív addíciós lépés, 50)⁴⁴.

Ezen palládium(II)-komplexeket Heck és munkatársai terminális acetilénekkel reagáltatták el, kialakítva az alkin C(sp) atomja és a palládiumkomplex *ipso* szénatomja közötti kötést. A módszer nagy előnye, hogy a palládium(0) komplexet katalitikus mennyiségben alkalmazza, így az eljárás atomhatékonysága jelentősen növekedett.⁴⁵ Szintén 1975-ben közölte Cassar az eredményt, melyben Pd(0) katalizátorral, bázis jelenlétében kapcsolt aril-halogenideket terminális acetilénekhez nátrium-metoxid jelenlétében, 40-100 °C-os hőmérsékleten.⁴⁶ A Heck és Cassar által leírt palládiumkatalizált kapcsolás tulajdonképpen a Heck reakció kiterjesztése alkinekre. A Heck, illetve Cassar által publikált eljárásoknál is kedvezőbb körülményeken valósította meg a kapcsolást Sonogashira, melyben az acetilid reaktivitásának növelésére réz(I)-acetilidet állított elő *in situ*, katalitikus mennyiségű réz(I)-jodid segédkatalizátor hozzáadásával. Így enyhébb körülmények között állított elő például difenil-etint (57) etinilbenzoltól (56) jódbenzol (19) felhasználásával, palládiumkatalízis mellett (25. ábra).⁴⁷

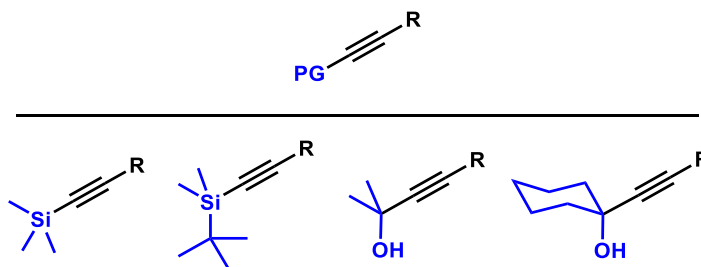


25. ábra. Difenil-etin előállítása Sonogashira reakcióban

A Sonogashira reakció felfedezése óta annak részletes vizsgálatáról számos publikációt közöltek.^{48,49} Vizsgálták a reakció mechanizmusát,^{50,51,52} és vegyületek széles tartományára terjesztették ki az átalakítást. Megállapították, hogy a reakció konverziójának szempontjából meghatározó az aril-halogenid reaktivitása. A jódbenzol reaktívabb, mint a brómbenzol, illetve elektronszívó szubsztituensek is növelik a reaktivitást.⁴⁵

A nehezen izolálható, vagy instabil terminális acetilének esetében lehetőség van védőcsoporttal ellátott acetilénforrások Sonogashira-kapcsolásban történő alkalmazására.^{38,53} A leggyakrabban használt védőcsoportok a trimetilszilil- és a karbinolszármazékok (26. ábra),

de ezek mellett van igény egyéb reagensekre is. Tehát a korábban említett trifluorpropinil-karbinolok ($R = CF_3$) is ilyen védett acetilénszármazékoknak tekinthetők.

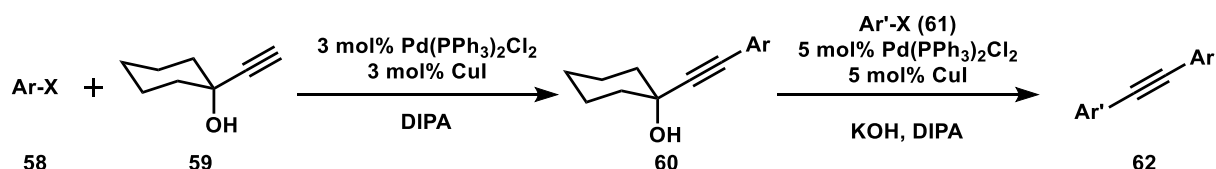


26. ábra. Védett acetilénszármazékok

Karbinolok kapcsolásánál a védőcsoport eltávolításához szén-szén kötés hasítása szükséges. A szerves kémiai átalakításokban a szén-szén kötés annak nagy kötéseenergiája miatt általában érintetlenül marad, így az ilyen kötés kialakításához hasonlóan annak hasítása is kihívást jelenthet. Az erélyes oxidáló környezet, magas hőmérséklet és nyomás alkalmazása helyett ennél a reakciótípusnál is törekszenek az enyhébb körülményekre. Karbinolok $C(sp^3)-C(sp)$ kötésének hasítása lúgos közegben történő forralással hajtható végre a megfelelő acetilidre és oxovegyületre, mely átalakítás retro-Favorskii-reakcióként ismert.⁵⁴ Újabb kutatások átmenetifém-katalizált kötéshasításról is beszámolnak, mely során a fémkatalizátor az oxigénatomhoz való koordinációjával indítja meg a reakciót.⁵⁵ A folyamat β -hidrid- vagy β -széneliminációval folytatódhat. Karbinoloknál β helyzetű hidrogén hiányában (a karbinolok tercier alkoholok) szelektíven a szén-szén kötés hasad fel, a molekulából kilép egy keton, és az ezzel egyidőben keletkező fém-acetilid pedig további reakciókba vihető.

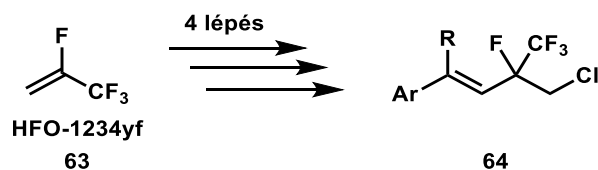
III. Korábbi eredmények

Kutatócsoportunk régóta foglalkozik a Sonogashira-kapcsolás tanulmányozásával. Korábban védett acetilénszármazékok Sonogashira-kapcsolását valósították meg 1-ariletinil-ciklohexanol (60) aril-halogenidekkel (61) történő reakciójában (27. ábra). A reakció terméke, a diaril-acetilén (62) ezzel a módszerrel az érzékeny monoaril-acetilén izolálása nélkül állítható elő.³⁸



27. ábra. Diaril-acetilének előállítása védett acetilénekből

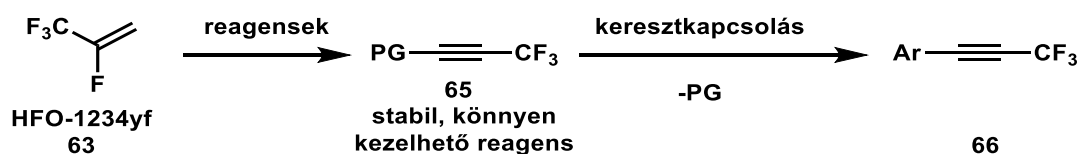
A kutatócsoport jelenlegi fő kutatási területei közé tartozik a fluortartalmú szerves vegyületek kémiai átalakítások HFO gázokból kiindulva, például HFO-1234yf gázból aromás fluoralkil-vegyületeket állítottak elő (28. ábra).⁵⁶



28. ábra. Fluoralkil-részletet tartalmazó aromás vegyületek előállítása HFO gázból

IV. Célkitűzés

Tudományos diákköri munkám célja trifluorpropinil-csoportot tartalmazó reagensek hatékony előállítása, az eddigieknél fenntarthatóbb módszerrel. Ezzel összhangban az ipari mennyiségben, gazdaságosan elérhető HFO-1234yf hűtőközeget (**63**) terveztem alkalmazni kiindulási anyagnak, amely a ma rendelkezésre álló legkörnyezetkímélőbb hűtőgáz, továbbá kémiai szerkezetének köszönhetően kiváló fluoros építőelem. A gáz halmazállapotú vegyületet stabil, könnyen kezelhető reagenssé terveztem alakítani, amellyel megvalósítható a fluoralkinil-részlet beépítése összetettebb molekulákba (29. ábra).



29. ábra. Trifluorpropinil-származékok előállítása tetrafluorpropénből

Érdekes módon a trifluorpropint (**32**) csak közvetetten alkalmazták keresztkapcsolási reakciókban a cink- és ónorganikus vegyületei formájában, mind rézmentes, mind réz kokatalizált folyamatban. Ezen eljárások dokumentációja meglehetősen felületes a reakciók kivitelezését illetően. Ugyanakkor a trifluorpropin közvetlen alkalmazhatóságának hiánya visszavezethető rendkívüli C-H savassága⁵⁷ következtében a palládiummal szembeni fokozott affinitására.⁵⁸

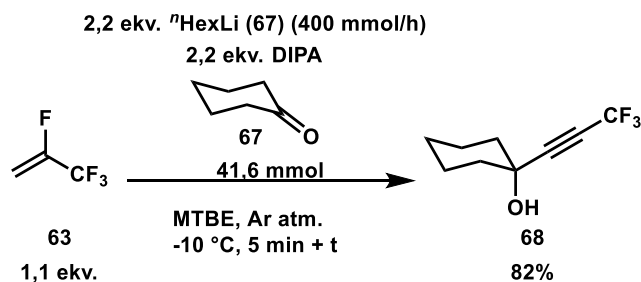
A HFO-1234yf gázból előállított trifluorpropinil-csoportot tartalmazó reagenst Sonogashira keresztkapcsolási reakcióban terveztem alkalmazni acetilénforrásként, valamint a reakció körülményeit optimalizálni a nagy hatékonyságú és környezetkímélőbb átalakítás eléréséhez. A kísérleti tapasztalatok mélyebb megértése érdekében a reakció mechanizmusára vonatkozó vizsgálatok elvégzését is célul tűztem ki.

Kutatásommal szerettem volna egy olyan modern módszert kidolgozni, melyben a zöldkémia elveihez⁵⁹ jobban közelítve, atomhatékonyabb folyamatban, univerzálisabb reagensekkel és eljárással állíthatunk elő biológiailag is fontos fluortartalmú vegyületeket.

V. Saját eredmények

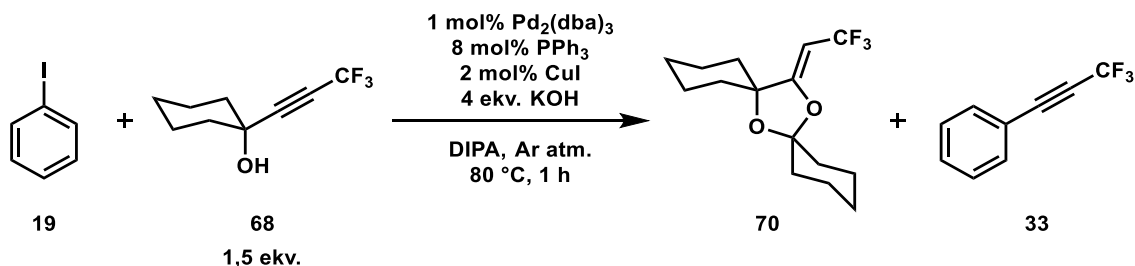
V.1. Alkalmazott reagensek előállítása hűtőgázból

Alapszakos szaklaboratóriumi munkám során sikeresen állítottam elő trifluorpropinil-karbinolt (**68**) a HFO-1234yf (**63**) gázból kialakított lítium-acetilid (**36**) ciklohexanonnal (**67**) történő reakciójában (30. ábra).



30. ábra. Trifluorpropinil-karbinol előállítása HFO gázból

A korábbi kutatási eredményeink során előállított karbinol reagens (**68**) Sonogashira kapcsolásban történő felhasználása során számos szintetikus problémába ütköztünk. A 31. ábra látható körülmények között a kívánt kapcsolt termék (**33**) keletkezése mellett egy spirociklusos melléktermék (**70**) keletkezését is tapasztaltuk,^{60,61,62} ami normálfázisú oszlopkromatográfiával nem volt teljes mértékben elválasztható a trifluorpropinil terméktől (**33**), így a mellékterméknek kis százalékban való keletkezése is problémát okozott.

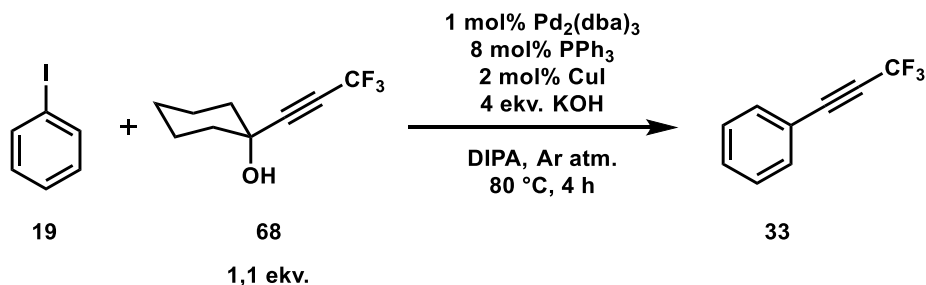


31. ábra. A melléktermék keletkezésének reakciósémája

A **70** melléktermék keletkezésére vonatkozóan, illetve szerkezetének bizonyításának céljából több kísérletet is végeztem. Megállapítottam, hogy aril-jodid hozzáadása nélkül, illetve ketonfeleslegben a melléktermék képződése kedvezőbb.

A **70** melléktermék keletkezésén kívül egy másik szintetikus probléma is felmerült, mivel a reakció preparatív méretben való kivitelezésénél gyakran tapasztaltam, hogy a kívánt átalakítás

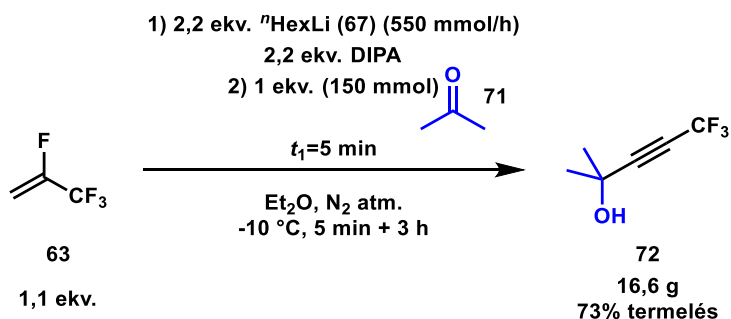
egyáltalán nem játszódik le, csak a karbinol (**68**) bomlása megy végbe (32. ábra). Az ilyen „hibás” reakcióelegyek a reagens hozzáadása után néhány perccel kátrányos, heterogén eleggyé váltak.



Párhuzamos reakció sorszáma	termék / %(¹⁹ F NMR)*
1	8
2	19
3	98
4	94

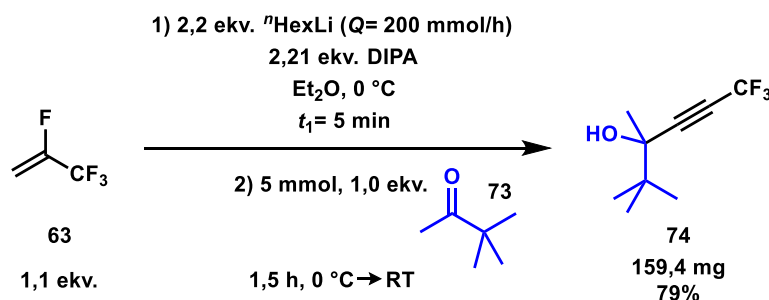
32. ábra. A reakció reprodukálhatóságának tesztelése párhuzamos reakciókkal (*1 ekvivalens belső standardre vonatkoztatva)

A véletlenszerűen megjelenő mellékreakció visszaszorítása és a szintézis reprodukálhatóságának növelése érdekében másik trifluorpropinil-forrás szintézisének és alkalmazásának vizsgálatát tűztük ki célul. A korábban leírt eljárás (30. ábra) analógiájára további trifluorpropinil-karbinolokat is előállítottam. A HFO1234yf gázból (**63**) ⁶HexLi (**67**) segítségével képzett lítium-acetilidet (**36**) acetonnal (**71**) elreagáltatva a **72** vegyületet (33. ábra) kaptam, feldolgozás után egy jellegzetes szagú, szintelen folyadék formájában. A dimetil-származék (**72**) alacsony forráspontja miatt a reakcióelegy feldolgozása során dietil-étert alkalmaztam, a korábban használt metil-*terc*-butil-éter helyett, ezzel egyszerűsítve az izolálást. Az eljárás méretnövelését is elvégeztem, és sikeresen izoláltam 109 mmol terméket (**72**) 150 mmol acetontól kiindulva, ami 73%-os termelésnek felel meg (33. ábra).



33. ábra. A reakció méretnövelése

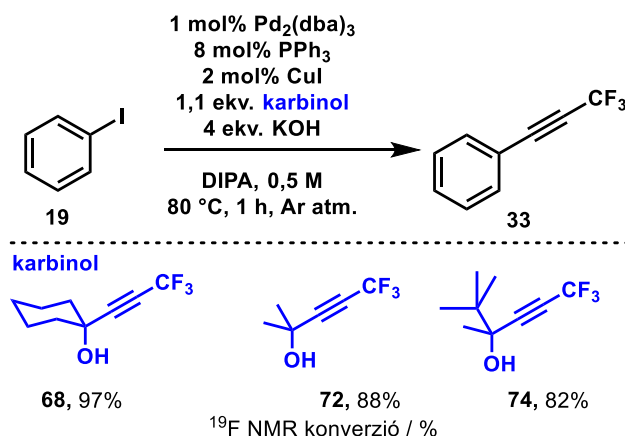
Lítium-acetilidből és metil-*terc*-butil-ketonból (73) a 34. ábra látható trifluorpropinil-karbinolt (74) állítottam elő 79%-os termeléssel, az előbbiekhöz (30. ábra és 33. ábra) hasonló reakciókörülmények között. A szintézis során dietiléter oldószert alkalmaztam a lítiumvegyület stabilizálására, illetve a tetrafluorpropén oldására, és azt tapasztaltam, hogy a reakcióelegyet -10 °C helyett elegendő 0 °C-ra hűteni.



34. ábra. Trifluorpropinil-karbinol előállítása metil-*terc*-butil-ketonból

V.2. Az előállított trifluorpropinil-csoportot tartalmazó reagensek összehasonlítása

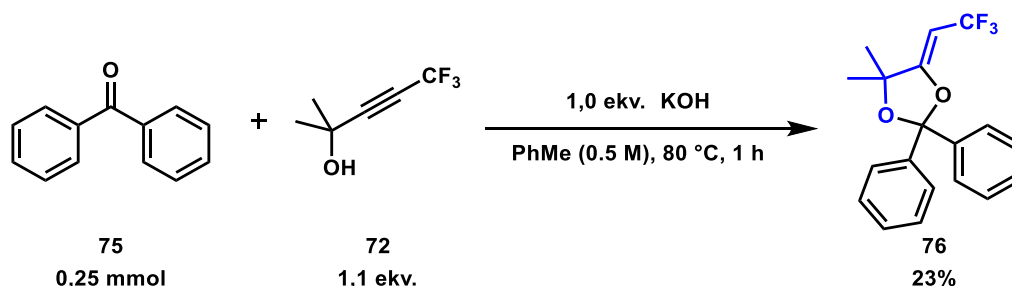
A korábban a kutatócsoportban, a 68 vegyület segítségével optimált reakciókörülmények között teszteltem az előállított trifluorpropinil-származékok (68, 72 és 74) reaktivitását Sonogashira-kapcsolásban. Megállapítottam, hogy mindhárom reaktáns alkalmas a kapcsolás kivitelezésére, továbbá a tesztreakciókban nem találtam közöttük számottevő reaktivitásbeli különbséget (35. ábra). Az acetontól képzett karbinol reagens (72) alkalmazásának előnye, hogy gazdaságosabban előállítható mint a másik két származék, hiszen a lítium-acetilid acetonnal történő reakciójában készül, illetve a kisebb védőcsoportnak köszönhetően reagensként alkalmazva atomhatékonyabb is. Így a további kísérletekhez a dimetil-származékot alkalmaztam.



35. ábra. Karbinolok reaktivitásának összehasonlítása

A dimetil (72) és metil-*terc*-butil (74) származékok kapcsolási reakciójában nem tapasztaltam a korábban említett spirociklusos vegyületnek (70) megfelelő melléktermékek keletkezését. Annak

bizonyítására, hogy a dimetilszármazékból (**72**) is lehetséges a spirociklusos melléktermék képződése, benzofenon jelenlétében végeztem kísérletet toluolban, KOH jelenlétében 80 °C-on (36. *ábra*). A benzofenonra azért esett a választás, mert a várt melléktermék nagyobb móltömegű, így GC-MS mérésekkel jobban detektálható. A kísérletben GC-MS mérések alapján egy ekvivalens belső standardre vonatkoztatva 23%-ban keletkezett a várt spirociklusos vegyület (**76**), ez alapján megállapítottuk, hogy a **72** reagensből is lehetséges a **76** gyűrűs melléktermék keletkezése.



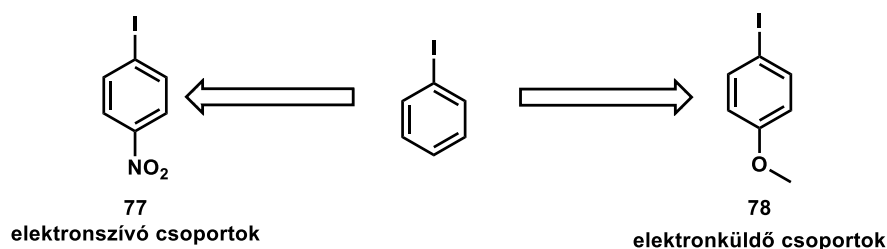
36. *ábra.* A karbinol reakciója ketonnal lúgos közegben

A Sonogashira kapcsolás előkísérletei során tapasztalt reprodukálhatósági problémákra, az alacsony konverziót adó reakciókra azonban nem jelentett megoldást a **72** karbinol használata a ciklohexiles származék (**68**) helyett. A keresztkapcsolási próbareakciók 0,25 mmol-ról 1 mmol-ra történő léptéknövelésénél az előbbiekhöz (32. *ábra*) hasonlóan gyakran tapasztaltam a kívánt kapcsolási reakció teljes hiányát.

A katalitikus rendszer stabilitásának növelése céljából további kísérleteket végeztem.

V.3. A reakciókörülmények további optimalizálása

A reakció kiterjeszthetőségének és a módszer későbbi széleskörű alkalmazásának céljából az optimálást nem csak egy szubsztráton, hanem különböző elektronikus tulajdonságokkal rendelkező funkciós csoporttal ellátott aril-jodidokon is elvégeztem. Az eddig szubsztrátként alkalmazott jódbenzollal (**19**) párhuzamosan végeztem kísérleteket *p*-nitrojódbenzollal (**77**) és *p*-jódanizollal (**78**) is (37. *ábra*), mint elektrondús és elektronban szegény szubsztrátokkal.



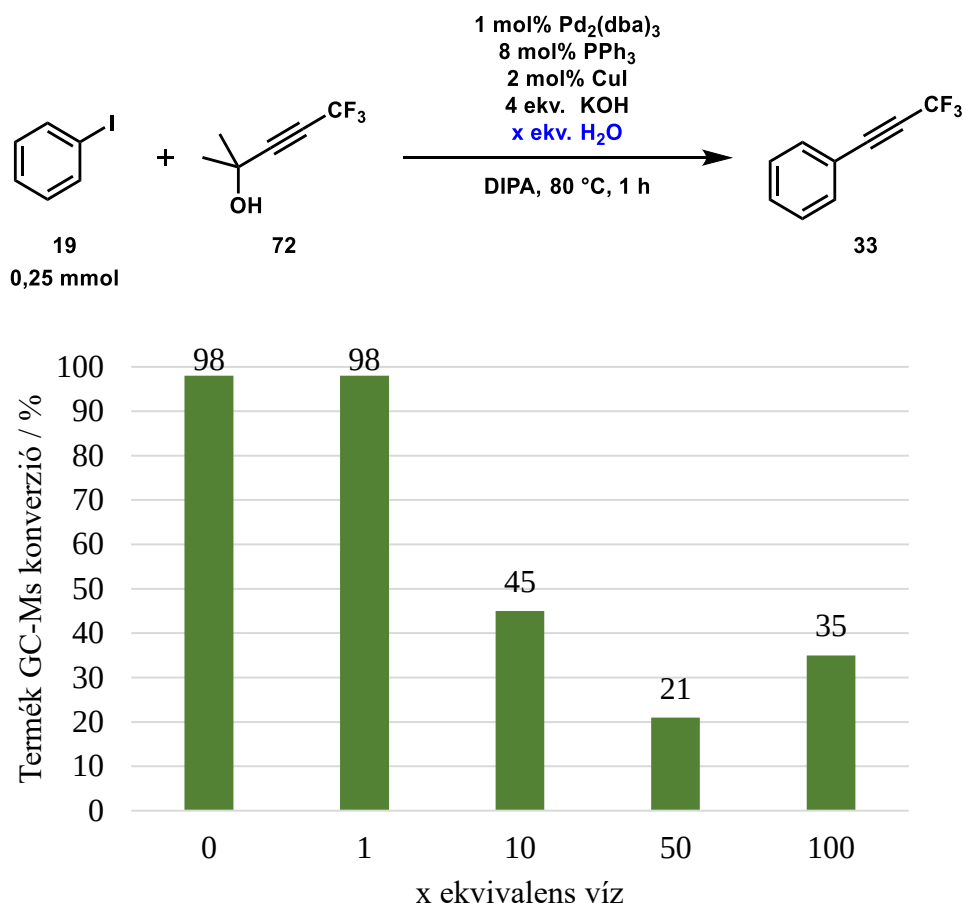
37. *ábra.* A tesztreakciókhoz alkalmazott szubsztrátok elektronikus tulajdonságai

A próbareakciók kivitelezésénél a következő bemérési sorrendet követtem: kihevített 4 ml-es üvegcsébe bemértem az adott reakcióhoz megfelelő mennyiségű réz(I)-jodidot, ligandumot és palládiumkomplexet, az üvegcsét keverőbabával láttam el, majd a levegőt inert atmoszférára cseréltem három vákuum-inert gáz-ciklussal. A katalizátorokhoz hozzámértem a bázist, majd újabb inertizálást követően fecskendővel a vízmentes oldószert. A folyadék halmazállapotú aril-jodidokat csiszolatos üvegfecskendővel adagoltam az üvegcsébe. A szilárd jodidokat a bázis hozzáadása előtt mértem be. A karbinolt (72) ezután csiszolatos üvegfecskendővel adtam a reakcióelegyhez. Az üvegcséket a megfelelő hőmérsékletre fűtött keverőblokkban megadott ideig kevertettem.

A párhuzamos reakciók konverziójában tapasztalt nagy szórás magyarázatára (32. *ábra*), azaz a nehéz reprodukálhatóságra keresve megoldást feltételeztük, hogy a nem megfelelően inertizált reakcióelegyekben jelenlévő víz szakítja meg a katalitikus ciklust, megakadályozva a további termékképződést. Ennek felderítésére végeztem kísérleteket az eddig alkalmazott bemérési technika mellett a KOH inert atmoszférában való bemérésével, illetve vizsgáltam a víz mennyiségének hatását az átalakulás mértékére.

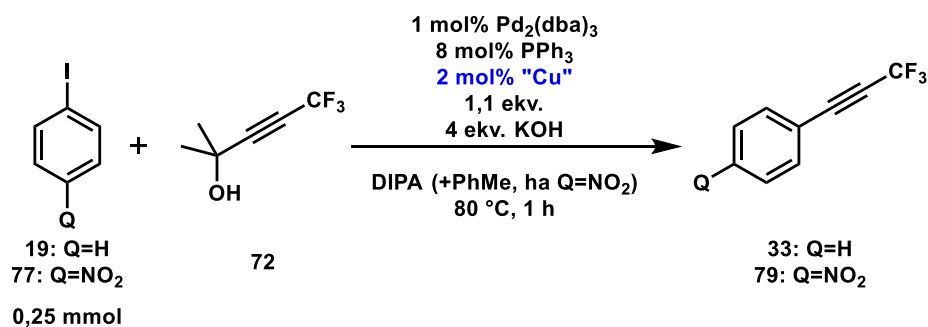
A vízmentesség szempontjából kritikus lépés a higroszkópos KOH bemérése. Emiatt a nagy tisztaságú bázis tárolását és bemérését is a lehető legkörültekintőbben végeztük. Az eddig alkalmazott bemérési módszerrel összevetve az inert atmoszférában bemért reakciók eredményeit megállapítottam, hogy nincs jelentős különbség a két módszer között, nem indokolt az inert atmoszféra használata a bemérésnél.

A víz mennyiségének hatását a reakcióra csiszolatos üvegfecskendővel a reakcióelegyhez adott x ekvivalens víz függvényében vizsgáltam (38. *ábra*). A vizsgálat során azt tapasztaltam, hogy 1 ekvivalens víz hozzáadása a reakcióelegyhez nem befolyásolja negatívan az eredményeket (98% hasznos konverzió az aril-jodidra (19) nézve), a víz mennyiségének 10, 50, illetve 100 ekvivalensre történő emelésével a reakció hatékonysága viszont látványosan csökkent, és rendre mindössze 45%, 21% és 35% konverziót tapasztaltam az egyes reakciókban.



38. ábra. A reakció vízfűggésének vizsgálata

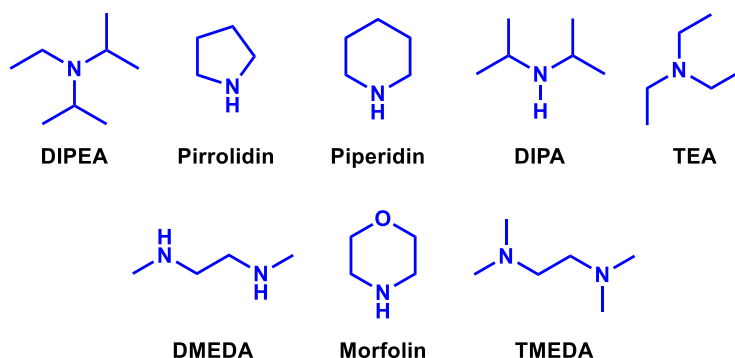
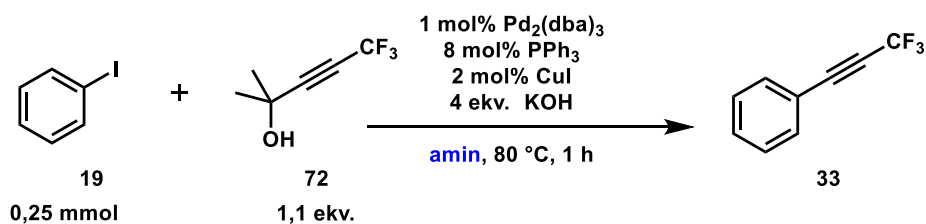
A reakció megbízhatatlan eredményeinek megértésére vizsgáltam a rézforrás hatását is (39. ábra). A Sonogashira kapcsolást több réz(I)-só felhasználásával tesztelve megállapítottam, hogy változatos elektronikus tulajdonsággal rendelkező szubsztrátokon elvégezve az átalakítást, az eddig alkalmazott réz(I)-jodidnál megbízhatóbb eredményeket kaptam a tetrakis(acetonitril)réz(I)-tetrafluorborát alkalmazása mellett. Jódbenzolnál (**19**) ugyan számos rézforrás is alkalmasnak bizonyult, de például egy szélsőséges elektronikus tulajdonságú szubsztrátnál, a *p*-nitrojódbenzolnál (**77**) ezen rézkomplex felhasználásával kaptam a legmagasabb százalékban a terméket (**79**), így a $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ egy univerzálisan alkalmazható rézforrásnak mondható. A *p*-nitrojódbenzolon végzett kapcsolásokhoz toluol segédoldószert használtam, a szubsztrát DIPA-ban való rossz oldhatósága miatt. A rossz oldhatóság a kapcsolat lejátszódásának mértékét negatívan befolyásolta, amit segédoldószer alkalmazásával ki tudtam küszöbölni.



Cu(I)-forrás	termék ¹⁹ F-NMR konverzió /%	
	33, Q = H	79, Q = NO ₂
CuI	95	2
CuCl	97	8
CuBr	92	2
CuCN	83	0
Cu(PPh ₃) ₃ F	95	1
CuBr·SMe ₂	93	2
Cu(PPh ₃) ₃ I	68	34
Cu(PPh ₃) ₂ OTf	9	2
Cu(PPh ₃) ₂ OAc	88	24
Cu(MeCN)₄BF₄	88	40
Cu(phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	57	4
Cu(dmeda)(PPh ₃) ₂ NO ₃	89	2

39. ábra. Részforrások tesztelése a Sonogashira-kapcsolásban

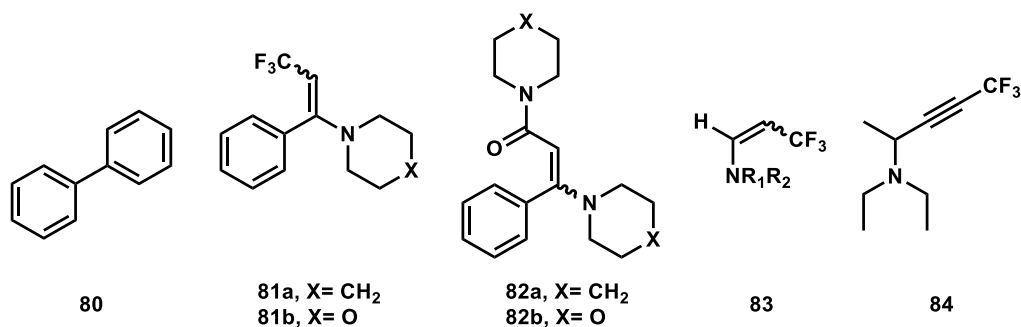
A diizopropil-amin (DIPA), mint oldószer (és bázis) alkalmazásánál melléktermékek keletkezését figyeltem meg, melyben az amin a szén-szén hármas kötésre addicionálódott. A mellékreakció visszaszorítása érdekében különböző aminok hatását is megvizsgáltam (40. ábra). Minden vizsgált amint kalcium-hidriden szárítottam, és oldószerként alkalmaztam az aril-jodidra nézve 0,5 M-os koncentrációjú reakcióelegyekben. A reakcióelegyek összetételét GC-MS és ¹⁹F NMR mérésekkel határoztuk meg. A vizsgálatok eredménye alapján megállapítottuk, hogy a várt kapcsolt termék diizopropilaminban (DIPA) és trietilaminban (TEA) keletkezik magas konverzióval (85% illetve 95%), míg a többi oldószerként használt szerves bázisban végzett reakciók leginkább melléktermékek keletkezéséhez vezettek.



Amin	pK_b	33 ^{19}F NMR /%	melléktermékek /% (^{19}F NMR)
DIPEA	2,60	5	18
Pirrolidin	2,70	0	74
Piperidin	2,80	0	64
DIPA	2,90	85	3
TEA	3,20	95	3
DMEDA	3,46	0	2
Morfolin	5,29	0	62
TMEDA	5,85	13	26

40. ábra. Aminok hatásának vizsgálata a kapcsolásra

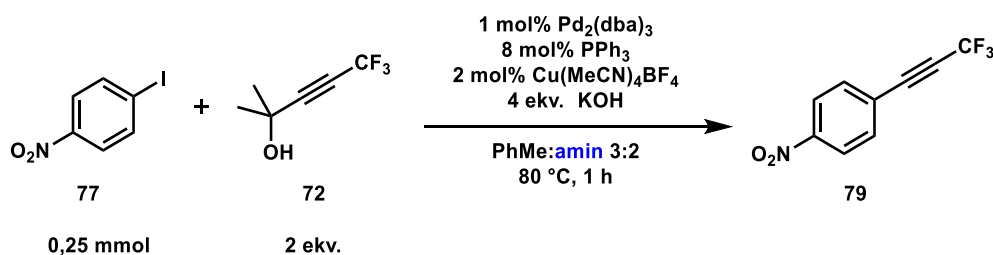
A melléktermékek lehetséges szerkezetére a GC-MS mérések során kapott tömegspektrumok alapján következtettem (41. ábra). Pirrolidin bázisban a melléktermék 85%-át bifenil (**80**) tette ki. Piperidin és morfolin alkalmazása mellett GC-MS mérés eredményei alapján a várt termék mellett két addíciós mellékterméket is megfigyeltem (**81**, **82**). A **81a** piperidinben 13%-ban, a **82a** 53%-ban volt jelen, míg morfolinban a **81b**-t 28, a **82b**-t 21%-ban figyeltem meg. DIPA alkalmazása esetében nem tapasztaltam **81** vegyület képződéséhez hasonló mellékreakciót: a diizopropil-amin ez esetben nem a kapcsolás főtermékével lép reakcióba, hanem a trifluorpropin gázra történő addíciója valósult meg, a **83** ($R^1, R^2 = i\text{Pr}$) vegyületet eredményezve. Egy lehetséges magyarázat lehet a nitrogénatom DIPA esetében fennálló szterikus gátoltsága. TEA jelenlétében a **84** melléktermék keletkezését tapasztaltam, kevesebb, mint 4 százalékban.



41. ábra. Melléktermékek feltételezett szerkezete a különböző amin típusú oldószerekben végzett reakciókban

A várt termék legmagasabb százalékban való képződését TEA alkalmazása mellett tapasztaltam, valamint megfigyeltem, hogy az ciklikus aminok mellett egyáltalán nem keletkezett. A felhasznált aminok pK_b értékeit a termék konverziójával összevetve látszólag optimumot találhatunk $pK_b=3$ értéknél (40. ábra), de az amin szterikus zsúfoltsága meghatározóbb lehet annak bázicitásánál, a keletkező melléktermékek minőségét és mennyiségét illetően. Összegezve tehát az addíciós melléktermékek keletkezésének valószínűségét több amin felhasználásával is minimalizálni tudtam, de a kívánt termék legmagasabb hasznos konverzióját a szabad NH funkció mellőzésével, azaz tercier amin bázis alkalmazásával értem el.

Elektronszívó szubsztituenssel rendelkező modellvegyületen (77) is teszteltem az amin minőségének hatását a reakcióra (42. ábra). Megállapítottam, hogy a TEA alkalmazása esetén ez esetben is nagyobb százalékban keletkezett a várt termék (79), illetve a mellékreakció kisebb mértékben játszódtott le. Az analitikai méréseket egy ekvivalens belső standard hozzáadásával végeztem, a táblázatban megadott százalékok arra vonatkoztatott értékek. A reakcióelegyben lévő 2 ekvivalens karbinol miatt a keletkezett anyagok mennyisége több lehet, mint 100%.

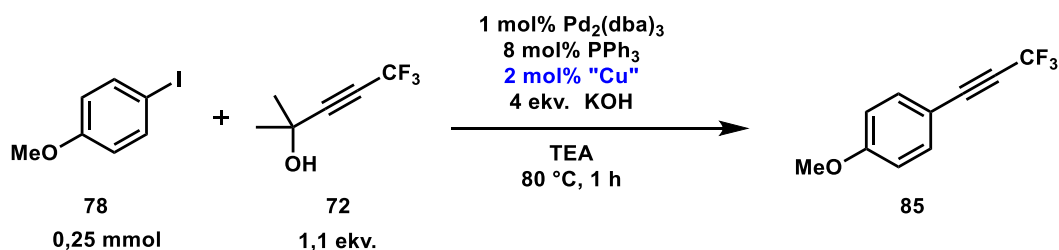


amin	79 ¹⁹ F NMR hasznos konverzió* /%	melléktermékek aránya ¹⁹ F NMR alapján* /%
DIPA	0	>100
TEA	79	60

42. ábra. *p*-Nitrojódbenzol kapcsolása szekunder és tercier amin jelenlétében (*1 ekv. belső standardre vonatkoztatva)

Az előbbieket alapján optimálisnak talált TEA oldószerben elvégeztem a kísérletet a *p*-jódanizol (78) felhasználásával is, az eddig sikeresen alkalmazott két rézforrást tesztelve (43. ábra). Az összehasonlító

kísérlet alapján megállapítható, hogy a korábbiakkal összhangban a $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ a réz(I)-jodidnál megbízhatóbb eredményt szolgáltat elektronban dús aril-jodid esetében is (lásd: 39. ábra).



Cu(I)-forrás	85 ^{19}F NMR konverzió /%	melléktermékek ^{19}F NMR konverzió /%
CuI	60	11
$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$	99	3

43. ábra. Rézforrások összehasonlítása p-jódanizol kapcsolásánál, TEA-ban

V.4. A reakció kivitelezésének vizsgálata az optimalizált reakciókörülmények felhasználásával

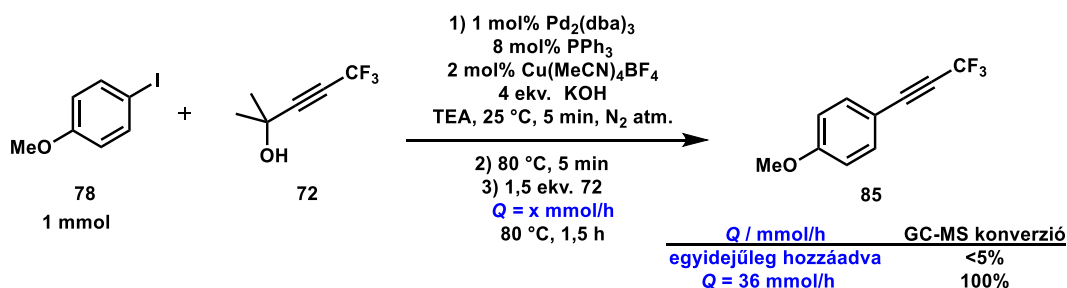
Az eddig megoldott nehézségek ellenére a 0,25 mmol-os próbareakciók 1 mmol-os léptékre való növelésekor újfent tapasztaltam a reakciók sikertelenségét. A várt átalakulás csekély mértékét vagy teljesmértékű hiányát az alkalmazott analitikai módszereken túl az is szemmel láthatóan jelezte, hogy a reakcióelegyek a karbinol (72) hozzáadását követően 5-15 perces időtartamon belül fekete, kátrányos, heterogén eleggyé váltak. A paraméter, amit eddig nem vizsgáltam, a bemérés lépéseinek, azaz a reaktánsok hozzáadásának időbelisége. Eddig nem fordítottam különösebb figyelmet arra, hogy összemérés közben pontosan mennyi idő elteltével adom a reakcióelegyhez a szubsztrátot, illetve a reaktánst. A jódbenzolon (19) végzett kapcsolási reakció esetében például szemmel is követhető a gyors változás: a katalizátorrendszerhez adott oldószer hatására az *in situ* keletkező palládium(0)-trifenilfoszfin-komplexek jellegzetes sárga színe figyelhető meg, majd a jódbenzol hozzáadására a reakcióelegy halványszürke-fehér heterogén eleggyé válik – megtörténik a palládium oxidatív addíciója az aril-jodidra.

Az egyes reakciók esetében a reakciókomponensek bemérésénél történő időbeli eltérésekből adódó hibák kiküszöbölésére tehát a következő standard eljárást találtam megfelelőnek. A katalizátorrendszer és a KOH bemérését követő inertizálás után azonnal hozzáadom az oldószert, 5 perc elteltével az aril-jodidot (ha az folyékony halmazállapotú, ha szilárd, akkor az a KOH előtt mérendő be), majd újabb 5 perc elteltével 2-3 percre ultrahangos rázófürdőbe teszem, ezt követően pedig 80 °C-ra melegített keverőblokkba helyezem, és további 5 percet kevertetem. A bemérés lépéseit így kívántam összeegyeztetni a reakció

lépéseinek sebességével, elegendő időt hagyva a komplexképződésre, illetve az oxidatív addíció megtörténésére. A folyamat végére az oldatban pehelyszerű csapadék megjelenését figyeltem meg. A csapadék pontos összetételére vonatkozóan a rendszer külső hatásokra való különös érzékenysége miatt nem tudtunk méréseket végezni.

Az oxidatív addíció sebességét azonban nem elegendő kizárólag a karbinol (72) hozzáadása előtt figyelembe venni. A karbinolból (72) a reakció körülményei között képződő trifluormetil-acetilid valószínűleg egy instabil speciesz, ami, ha nem tud a keletkezése utáni rövid időn belül kapcsolási reakcióba lépni, melléktermékeket eredményező reakciókban alakul át, illetve több, ismeretlen komponensre bomlik. Mivel a rendszerben katalitikus mennyiségű palládium van jelen, a reakció teljes lejátszódásáig összhangban kell lennie az oxidatív addukt keletkezésének a trifluormetil-acetilid keletkezésével, ugyanis annak nagy feleslegben való jelenléte megállíthatja a katalitikus ciklust. Ezt alátámaszthatja, hogy korábban már leírták a trifluormetil-acetilid nagy affinitását a palládiumhoz.⁵⁸ Feltételezzük, hogy szintén mellékreakciókhoz vezet az, ha a keletkező acetilén és/vagy a megfelelő réz(I)-acetilid nem tud belépni a katalitikus ciklusba a koordinatívan telített palládium-biszacetilid-komplex jelenléte miatt.

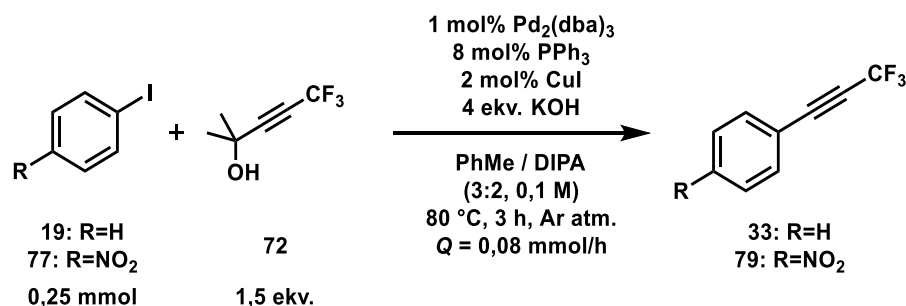
Ebből következően a hatékonyság növelésének érdekében a reagens egy részletben való hozzáadása helyett annak megfelelő sebességű adagolása mellett döntöttem. Végeztem egy összehasonlító kísérletet a *p*-jódanizol (78) felhasználásával, melyben a karbinol reagens (72) egy részletben történő, pillanatszerű hozzáadását hasonlítottam össze annak lassú, kontrollált adagolásával (44. ábra). Az adagolást kézzel, csiszolatos üvegfecskendő segítségével végeztem. Megállapítottam, hogy ezen az elektrondús aromás gyűrűn a reakció teljes lejátszódásához vezetett a karbinol reagens (72) 36 mmol/h sebességgel, cseppenként történő adagolása, és kizárólag a 85 várt termék keletkezését tapasztaltam.



44. ábra. A karbinol adagolásának vizsgálata

Ahogy a Dieck és Heck által palládiumkatalizált kapcsolásokról közölt publikációban⁴⁵ is olvasható, az oxidatív addíció sebessége függ a szubsztrát reaktivitásától. Ezért nem vezetett a szubsztrát teljes hasznos konverziójához egy olyan korábbi, a karbinol (72) adagolási

sebességének vizsgálata (44. ábra) előtt végzett kísérlet, melyben egyszerre, oldatban adagoltam a jódbenzol (19) vagy 4-nitrojódbenzolt (77) és a karbinolt (72) a katalizátorrendszerhez (45. ábra). A karbinolból (72) képződő acetilid nagy része így azelőtt elbomlott, mielőtt ki tudott volna alakulni a reakciópartnere, az oxidatív addukt.



R	termék (33, 79) ¹⁹ F NMR arány / %*	melléktermékek ¹⁹ F NMR arány / %*
H	39	17
NO ₂	22	42

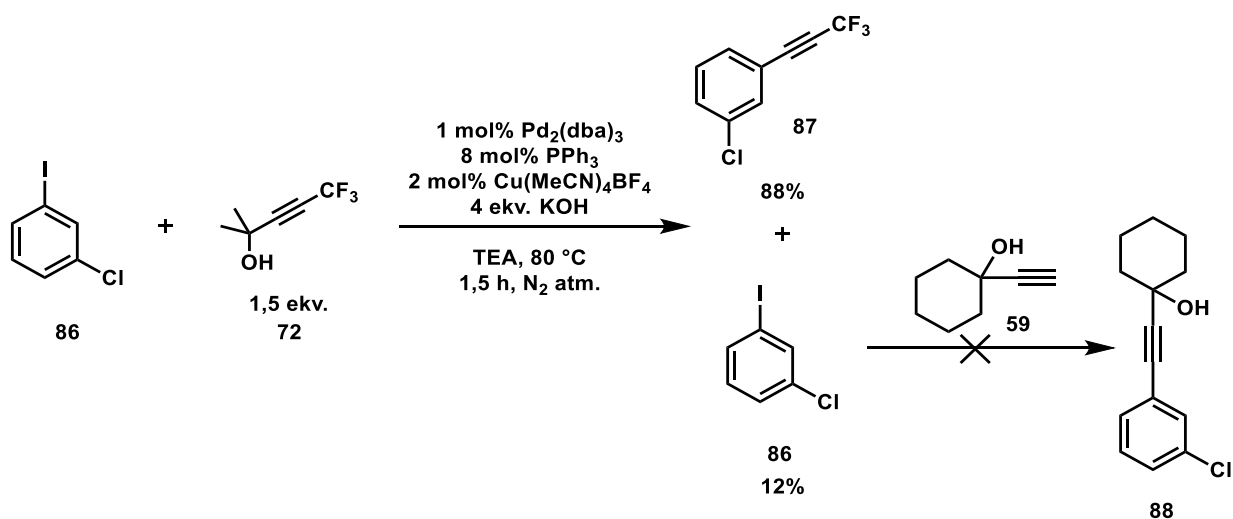
45. ábra. Korábbi kísérletek a reagens adagolásával (1 ekv. belső standardre vonatkoztatva)

Ezen tapasztalatok alapján tehát a karbinol (72) adagolási sebességét mindenképp szükséges az adott szubsztrát reaktivitásától függően változtatni.

V.5. A Sonogashira-kapcsolás kiterjeszthetőségének vizsgálata

Az optimalizált reakciókörülmények mellett, a karbinol (72) megfelelő sebességű adagolásával több szubsztráton is bemutattam a módszer alkalmazhatóságát.

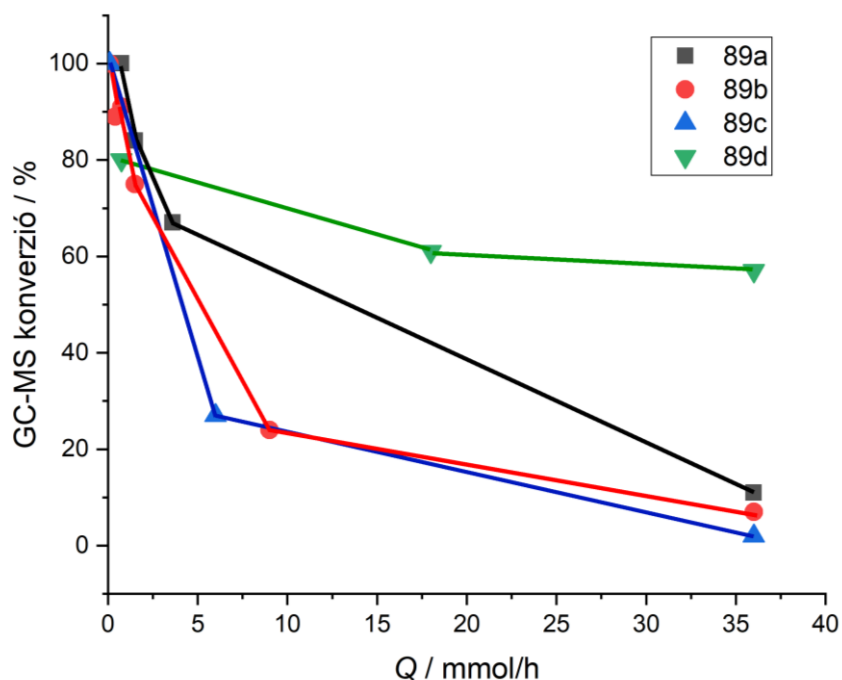
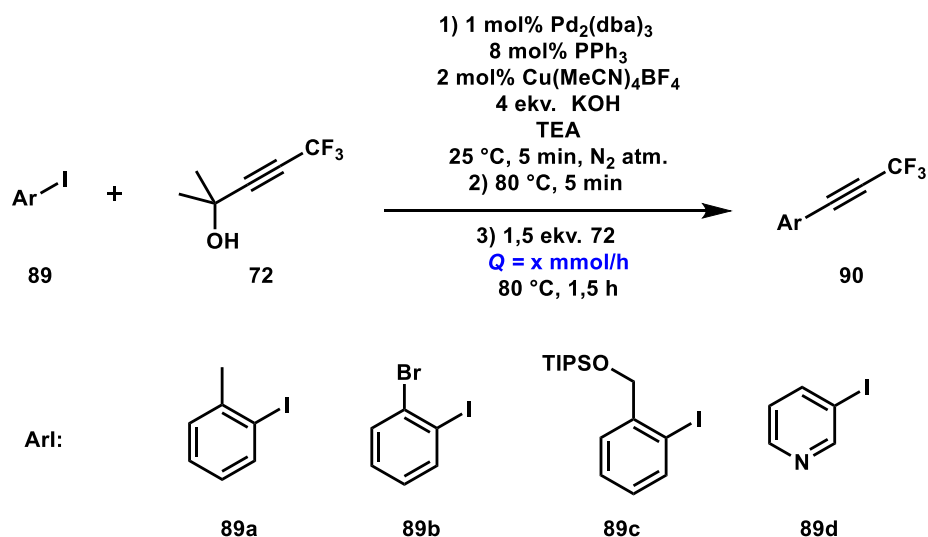
A szintézisek kivitelezésekor kezdetben a reakcióelegyek feldolgozása és a termék tisztítása során is nehézségekbe ütköztem. A spirociklusos melléktermék, mint szennyező jelenlétét kiküszöbölve sem volt problémamentes az elválasztás abban az esetben, ha nem volt 100%-os az aril-jodid átalakulása. Mivel a kiindulási aril-halogenidek polaritása rendkívül hasonló a termék polaritásához, azok normálfázison nem választhatók el, az át nem alakult aril-jodid szennyezőként a termékben is jelen marad. Ennek megoldására megkísértem az el nem reagált aril-jodid elreagáltatását feleslegben hozzáadott karbinollal (72). A sikertelen kísérlet után megpróbáltam az aril-jodidot (86) terminális acetilénnel (59) egy polárosabb termék (88) alakítani (46. ábra). A módszer végül nem volt sikeres: a karbinol (72) bomlása során olyan anyagok keletkezhetnek, amelyek katalizátorméregként viselkedve meggátolják a ciklus újraindítását. Aktív katalizátor hiányában pedig a terminális acetilénnel sem működik a kapcsolás.



46. *ábra.* Az át nem alakult aril-jodid polárosabb terméké való alakítására tett kísérlet

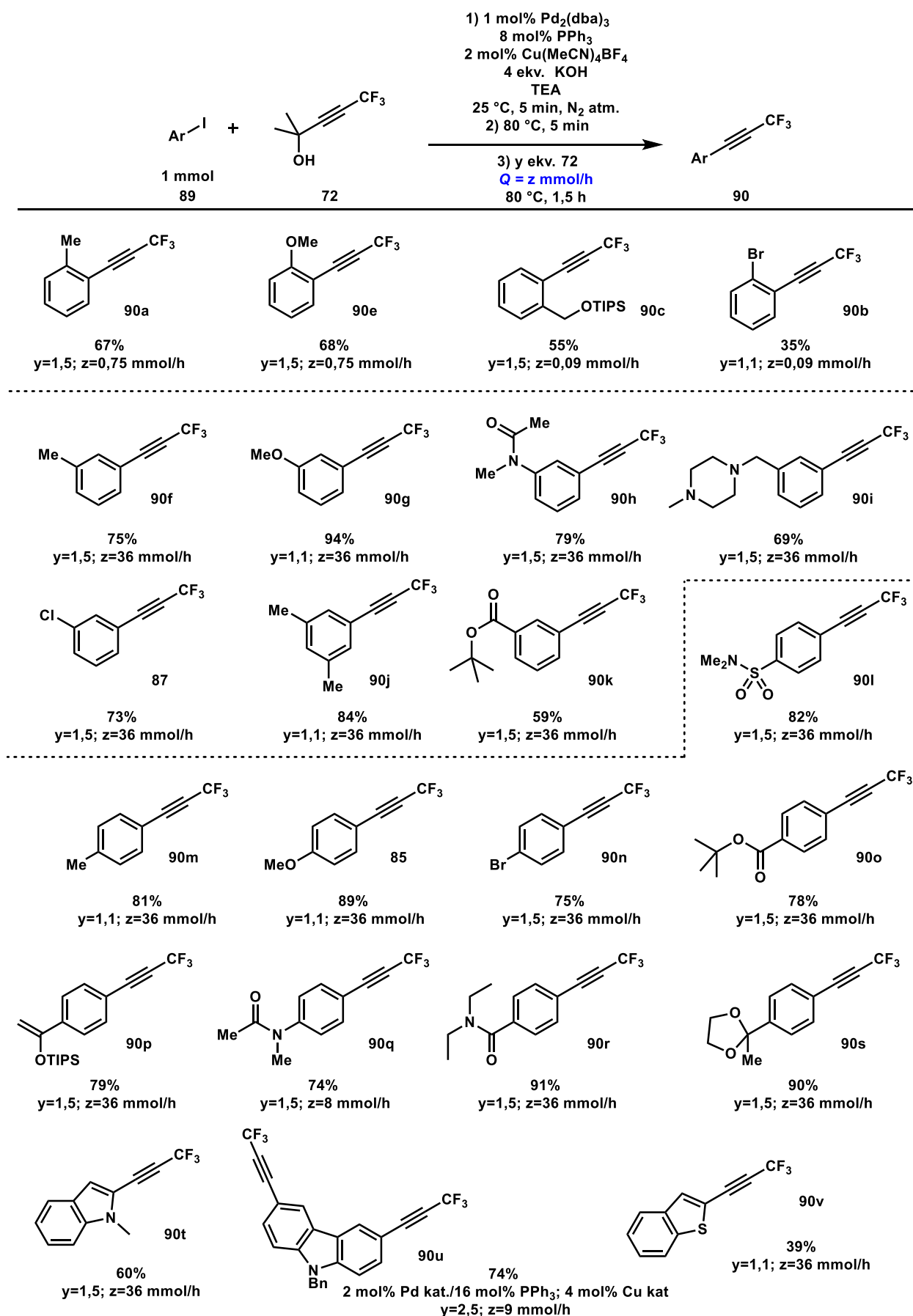
Ezek alapján az aril-halogenidre nézve teljes konverziójú reakciókat dolgoztam fel, a következőképpen: a reakcióelegyet 5%-os sósavoldattal és dietil-éterrel extraháltam, majd desztillált vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mostam. Ezután telített nátrium-klorid-oldattal és vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, majd bepárlás után normálfázisú oszlopkromatográfiával, gradiens elúcióval tisztítottam pentán–dietil-éter vagy hexán–etil-acetát oldószerkeleggyel.

Az aril-jodidra nézve teljes konverziót a karbinol adagolási sebességének változtatásával sikerült elérnünk. Ha a szubsztrát az oxidatív addíciós lépésben alacsony reaktivitást mutat, a karbinol (**72**) adagolási sebességének csökkentésével összhangba hozhatjuk az acetilid képződését a palládiumkomplex keletkezésének sebességével, a reakciót a kívánt termék (**90**) keletkezésének irányába eltolva. A megfelelő adagolási sebesség megválasztásához egyaránt figyelembe kellett venni az aril-jodid (**89**) szterikus és elektronikus tulajdonságait. A 47. *ábra* látható kísérletsorozatban a **89a**, **b** és **c** származékok esetében a szterikus gátlásból adódó reaktivitáscsökkenést kompenzálta az acetilidforrás lassú adagolása, az aril-jodidokat 100%-ban a **90a-c** terméké tudtuk alakítani. A módszer limitáló tényezői közé tartozik, hogy nem minden esetben vezetett az általunk várt eredményre az adagolási sebesség (Q) csökkentése. Az aril-jodid elektronikus tulajdonságából adódó reaktiváskülönbséget nem tudtam minden esetben kompenzálni: a **89d** származéknál például (47. *ábra*) nem sikerült teljes konverziót elérni.



47. ábra. Az adagolási sebesség csökkentésének hatása a reakcióra

Az általam ezzel a módszerrel izolált aromás és heteroaromás vegyületek a 48. ábra láthatók, az egyes anyagokhoz alkalmazott adagolási sebességekkel. Megállapítottam, hogy a reakció számos különböző funkciós csoportot tartalmazó vegyület esetében alkalmazható. Sikeresen végeztem el az átalakítást például alkilcsoporttal (90a, 90f, 90j, 90m) és halogénnel (90b, 87, 90n) szubsztituált, amin (90i), amid (90h, 90q, 90r), szulfonamid (90l), illetve észter (90k, 90o) funkciós csoportot tartalmazó aromás vegyületeken. Azonban szabad NH és OH funkciók mellett nem tapasztaltam sikeres átalakítást, így az ezeket a csoportokat tartalmazó vegyületek helyett azok védőcsoporttal ellátott származékait (90c, 90e, 90g, 85, 90p) alkalmaztam.



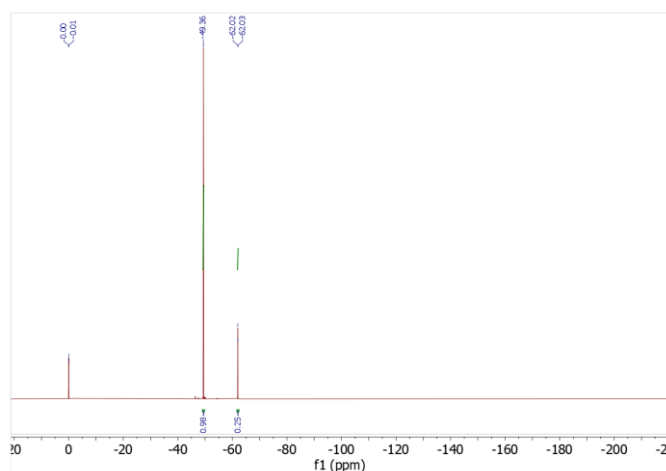
48. ábra. Az izolált aromás triflorpropinil-származékok

Heteroaromás jódegyületeket is sikeresen alkalmaztam Sonogashira-kapcsolásban és alakítottam trifluorpropinil-származékokká. 36 mmol/órás sebességgel adagolva a karbinolt (**72**) a **90t** és **90v** vegyületeket közepes termeléssel izoláltam. A diód-karbazolon elvégzett kapcsolásánál nem keletkezett egyszeresen kapcsolt termék, csak a diszubsztituált karbazol (**90u**) jelenlétét tudtuk kimutatni a reakcióelegyből GC- MS mérés segítségével, és a terméket 74%-os termeléssel izoláltam.

V.6. A kapcsolat mechanizmusának vizsgálata

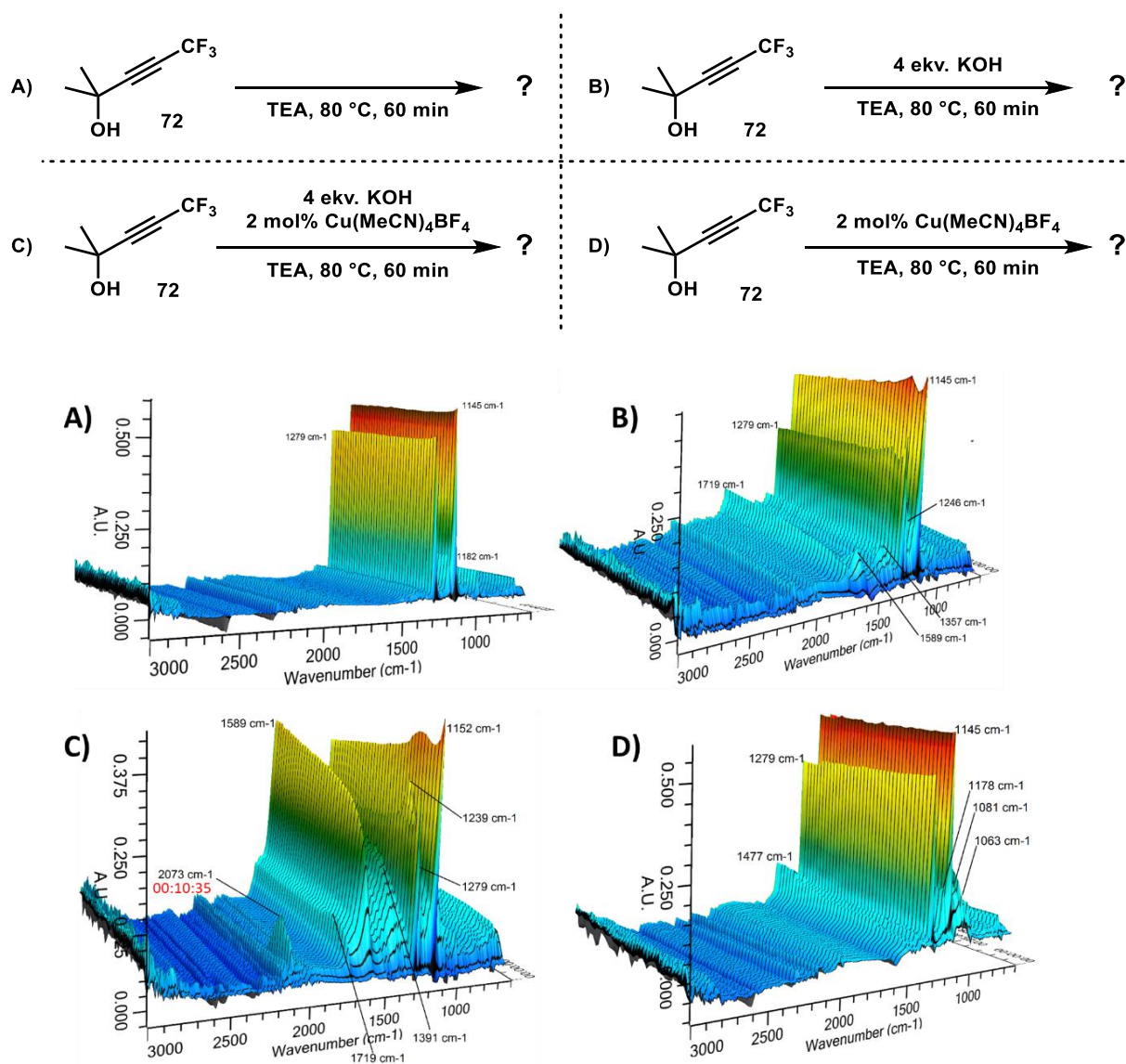
A fentebb leírt kísérleti tapasztalatok magyarázatához a reakció mechanizmusára vonatkozó vizsgálatokat is végeztem. A reakció időbeli lefolyásának követésére IR spektroszkópiai méréseket használtam. Az elnyelési sávok anyagokhoz való hozzárendeléséhez irodalmi adatokat vettem alapul, vagy izolált anyagokról készítettem referenciaspektrumot. A spektrumokon a függőleges tengelyről olvasható le az elnyelési sávok intenzitása, a vízszintes tengelyekről pedig a frekvencia (cm^{-1} egységben), illetve az idő (óra:perc:másodperc egységben). A készülék a spektrumokat 30 másodperces gyakorisággal vette fel. Minden kísérlet előtt egy vakmintáról is vettem fel háttér-spektrumot, amit a reakcióról felvett spektrumból kivontam a zavaró oldószerjelek és egyéb háttérzajok elkerülésére.

A karbinol bomlásának vizsgálatára négy kontrollkísérletet végeztem különböző körülmények között (50. ábra). Az IR spektrumokat oldatfázisban detektáltam. Az IR kísérletek után a reakcióelegyekből NMR mintát készítettem, és ^{19}F NMR mérésekkel is vizsgáltam a keletkezett anyagokat. Az 50. ábra A) jelű kísérletében a karbinolt (**72**) csak TEA oldószerben, 80 °C-os hőmérsékleten kevertettem. A vizsgálat során nem tapasztaltam változást az IR spektrum alapján, illetve ^{19}F NMR mérés alapján sem keletkezett új anyag (49. ábra).



49. ábra. Az A) jelű IR kísérlet után a reakcióelegyről felvett ^{19}F NMR spektrum

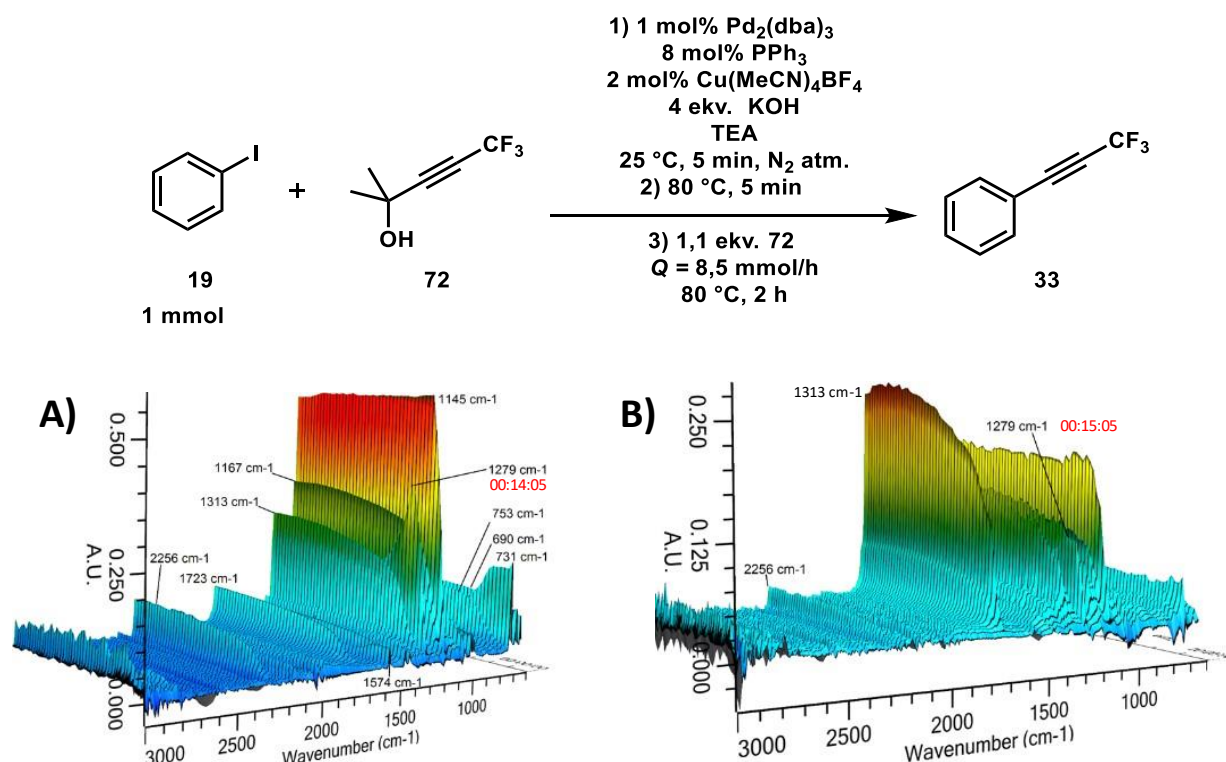
A **B)** jelű kísérletben a reakcióelegy KOH-ot is tartalmazott, mely hatására volt látható változás az IR spektrumban. A karbinol (**72**) hozzáadására két jel maximuma és gyors lecsengése észlelhető, illetve 1719 cm^{-1} -nél a karbinol (**72**) bomlásából származó acetone kis intenzitású, növekvő jele. Ez alapján megállapítható, hogy KOH hatására történt szén-szén kötéshasadás a karbinol α , sp^3 hibridállapotú és β , sp hibridállapotú szénatomja között. Az 50. ábra **C)** jelű kísérletében, réz(I)-ionok és KOH jelenlétében a karbinol (**72**) más típusú bomlása figyelhető meg, mint csak KOH jelenlétében (lásd: **B)** kísérlet). Tapasztaltam egy acetilénre utaló, C-C hármas kötés vegyértékrezgési tartományba eső jel megjelenését 2073 cm^{-1} -nél, melynek maximuma a karbinol (**72**) hozzáadása, tehát a reakció indítása után 10 perccel volt megfigyelhető, és ezután gyorsan lecsengett.



50. ábra. A karbinol (**72**) bomlásának vizsgálata különböző körülmények között IR spektroszkópiával

A szén-szén kötés hasadására utaló acetone jele is látható volt az IR spektrumban, tehát ilyen körülmények között is játszódott le kötés-hasadás. A D) jelű kísérletben, ahol a TEA mellett csak katalitikus mennyiségű $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ volt jelen, az IR spektrum alapján a C-F-kötés vegyértékrezgésének tartományában észleltem változást, azonban ^{19}F NMR méréssel nem volt kimutatható új anyag keletkezése. Összességében tehát elmondható, hogy a reakció során a trifluorpropin (32) védőcsoportjának eltávolításában, azaz a karbinol (72) elbontásában szerepet játszanak a réz(I)-ionok és a KOH is.

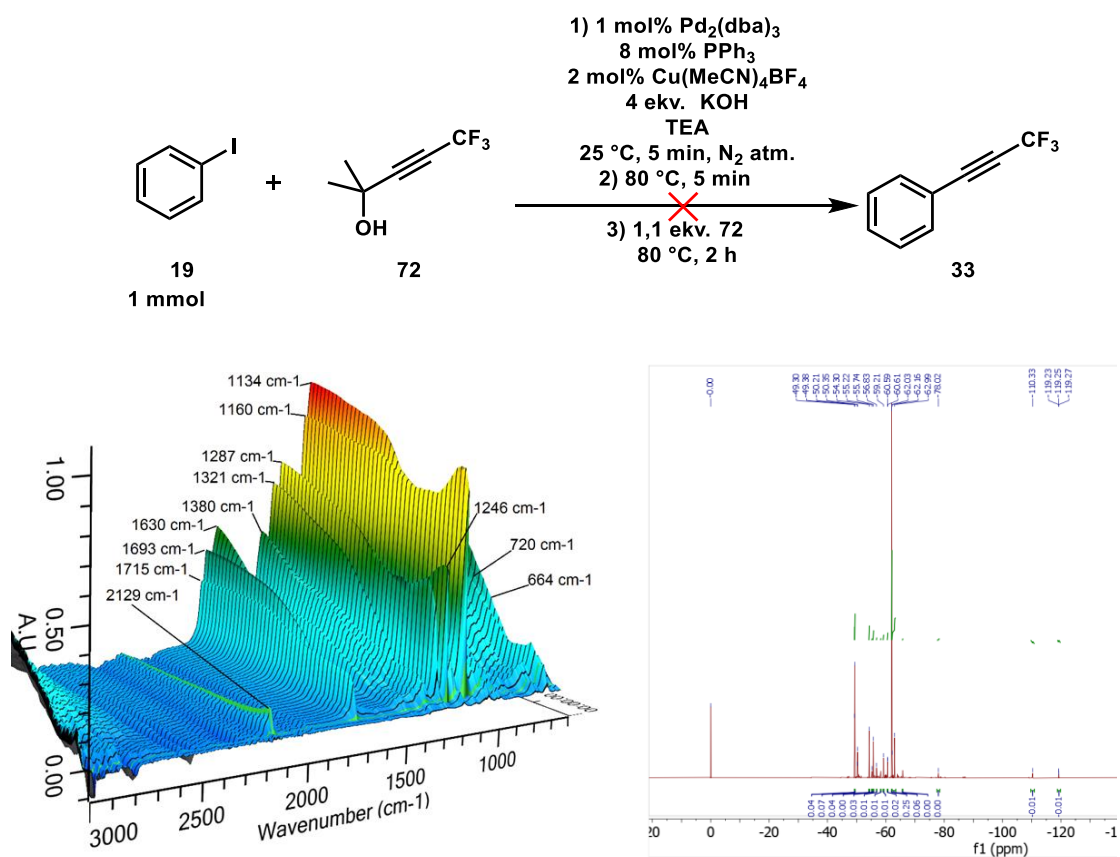
A keresztkapcsolási reakció lefutásának időbeli követésére is végeztem *in situ* infravörös spektroszkópiai (IR) kísérleteket. A termék keletkezésének követéséhez az összemért – az oxidatív adduktot már tartalmazó - reakcióelegyekhez csiszolatos üvegfecskendővel adagoltam a karbinolt (72) (51. ábra). Az A) jelű kísérletben oldatfázisban, a B) jelű kísérletben a gőztérben vettem fel a spektrumot. A termékre jellemző C-C hármaskötés vegyértékrezgésének sávját mindkét kísérletben megfigyeltem 2256 cm^{-1} -nél, a gőztérben felvett spektrum esetében kisebb intenzitással. A karbinolhoz (72) tartozó C-F-kötés vegyértékrezgési sáv (1279 cm^{-1}) is megtalálható mindkét spektrumban, mely az adagolás megkezdése utáni tizedik percnél jelentkezik maximális intenzitásértékkel.



51. ábra. A keresztkapcsolási reakció követése IR spektroszkópiával

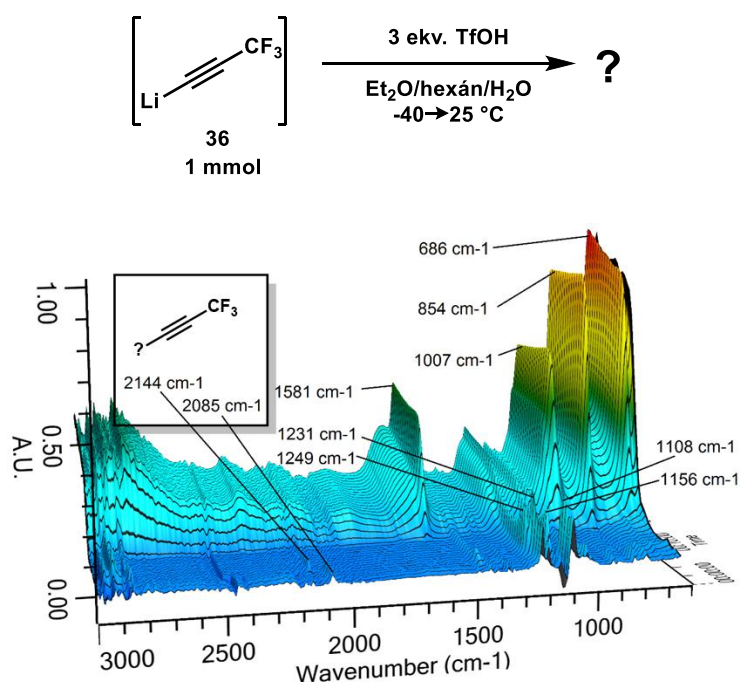
A 51. ábra A) jelű kísérletében az adagolást 4 perc 5 másodpercnél kezdtem, a koncentrációmaximum pedig 14 perc 5 másodpercnél adódott. A B) kísérletben az adagolást 2 perc 35 másodpercnél indítottam, az előbbinél kisebb intenzitású koncentrációmaximum pedig 15 perc 5 másodpercnél volt megfigyelhető. Ezen adatok alapján megállapítható, hogy a karbinol (72) bomlásának, illetve a termék keletkezésének közel azonos sebességre való beállításához ezen körülmények között hozzávetőlegesen 10 percre van szükség. A 80 °C-os hőmérsékletből adódik, hogy az acetone 1715 cm⁻¹-nél megfigyelhető jele a gőztérben felvett B) jelű spektrum esetében jelentősen intenzívebb, mint oldatfázisban. A karbinol (72) bomlásának egy hajtóereje lehet, hogy az oldatból a gőztérbe távozik a karbinolból lehasadó acetone, a bomlás egyensúlyát így a trifluorometil-acetilid keletkezésének irányába eltolva.

A sikertelen reakciók követésére is végeztem kísérleteket (52. ábra). A mérés folyamán az oxidatív adduktot már tartalmazó reakcióelegyhez a karbinol reaktánsát (72) adagolás nélkül, egyidejűleg adtam. A spektrumot a reakció gőztéréből vettem fel. A spektrumban sok új, azonosíthatatlan jel látható. Egy időben lecsengő acetilén jelet is megfigyeltem 2129 cm⁻¹-nél, ami nem a 33 termékhez tartozó rezgési frekvencia.



Karboniljelekből is több, időben változó sáv figyelhető meg, illetve a C-F vegyértékrezgések tartományában is tapasztaltam változást, ami arra enged következtetni, hogy jelentősen bomlott a fluortartalmú karbinol (72) a reakcióelegyben. Az IR kísérlet után a reakcióelegyet ^{19}F NMR méréssel is vizsgáltam (52. ábra). A spektrumban szintén sok új jel volt látható a kevés, mintegy 4%-ban megmaradt karbinol (72) és szintén csekély mennyiségben keletkezett 33 termék (7%) jele mellett. A kísérlettel alátámasztottam, hogy a karbinol egyidejűleg történő beadagolásával az számos komponensre bomlik, mielőtt megtörténhetne a keresztkapcsolási reakció.

Annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy az átalakítás során fejlődik-e trifluorpropin (32) gáz, megkíséreltem azt független útvonalon előállítani és IR spektroszkópiával vizsgálni (53. ábra). Ehhez a karbinol (72) előállításának első lépését végeztem el: a HFO-1234yf (63) gázt hexil-lítiummal reagáltattam el, megkapva a lítium-acetilid (36) oldatát. A $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os oldatot engedtem szobahőmérsékletűre melegedni, közben trifluormetánszulfonsav vizes oldatát adtam hozzá. A spektrumot a reakció gőzteréből vettem fel.



53. ábra. A lítium-acetilid elbontása protikus közegben

A spektrumban két acetilénjel volt megfigyelhető, 2144, illetve 2085 cm^{-1} -es frekvenciánál, amikről feltételezzük, hogy trifluorpropinil-vegyülethez tartoznak. Azonban ezen kísérlet alapján egyik jel sem rendelhető egyértelműen a trifluorpropinhoz (32).

VI. Összefoglalás

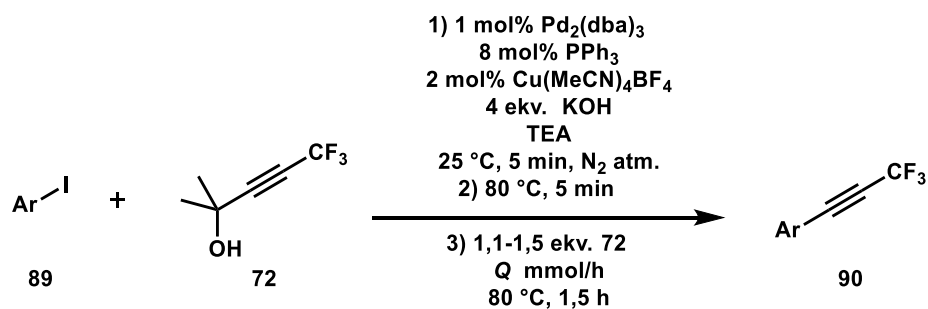
Tudományos diákköri munkám során sikeresen állítottam elő trifluorpropinil-csoportot tartalmazó reagenseket HFO-1234yf ipari hűtőközegből, melyeket sikeresen alkalmaztam Sonogashira keresztkapcsolásban, a trifluorpropinil-csoportot aromás és heteroaromás vegyületekbe beépítve.

Mivel a trifluorpropinil-csoportot tartalmazó reagens szintéziséhez felhasznált kiindulási anyag, a HFO-1234yf az elérhető legkörnyezetkímélőbb, ipari mennyiségben hozzáférhető hűtőgáz, a reagens ilyen útvonalon történő előállítása környezetbarátabbá és költséghatékonyabbá teszi a trifluorpropinil-csoport aromás vegyületekbe való beépítését. Az 54. ábra a kereskedelmi forgalomban kapható, irodalmi eljárásokban alkalmazott trifluormetilezőszerek egységárai⁶³, illetve a trifluorpropin⁶³ és a tetrafluorpropén (HFO-1234yf) egységárai⁶⁴ láthatók. Az árakat összevetve megállapítható, hogy a HFO gázt kiindulási anyagnaként felhasználva költséghatékonyabb módon előállítható trifluorpropinilezésre alkalmas reagenst kapunk.

Reagens	Tisztaság / %	Kiszerezés	Ár / \$	Egységár / \$/mmol
CF ₃ I (17)	99	25 g	305,02	2,39
CF ₃ TMS (5)	99	25 ml	523,33	3,09
Togni(II) (11)	95	5 g	1016,75	67,11
trifluorpropin (32)	97	25 g	962,92	3,62
HFO-1234yf (63)	~98	11,34 kg	1300	0,013

54. ábra. Trifluormetil-csoportot tartalmazó reagensek kereskedelmi árainak összehasonlítása

Az előállított stabil, könnyen kezelhető fluortartalmú reagens (72) felhasználhatóságát Sonogashira-kapcsolásban mutattam be. A keresztkapcsolás reakciókörülményeinek optimalizálása után megállapítottam, hogy TEA oldószerben, katalitikus mennyiségű, 1 mol% Pd₂dba₃-ból *in situ* előállított Pd(PPh₃)₄ és 2 mol% Cu(MeCN)₄BF₄ jelenlétében, az acetilidforrást az aril-halogenid reaktivitásának megfelelő kontrollált sebességgel adagolva változatos sztérikus és elektronikus tulajdonságú szubsztrátokon végezhető el a kapcsolat (55. ábra).



55. ábra. A keresztkapcsolási reakció optimalizált körülményei

Így sikeresen építettem be trifluorpropinil-csoportot, elektronhiányos, illetve elektrondús *orto*-, *meta*-, és *para*szubsztituált aril-jodidokba, illetve heteroaromás vegyületekbe.

A keresztkapcsolási reakció mechanizmusára vonatkozólag is végeztem kísérleteket valósídejű IR spektroszkópia segítségével. Vizsgáltam az új karbinol reagens (72) bomlását különböző körülmények között, illetve sikeres és sikertelen keresztkapcsolási reakciókat is.

Összességében elmondható, hogy sikeresen állítottam elő HFO-1234yf hűtőközegből stabil reageneket, melyek segítségével reprodukálható, széles körben alkalmazható módszerben építettem be trifluorpropinil-csoportot aromás és heteroaromás vegyületekbe.

VII. Kísérleti leírás

A kísérletek részletes leírása előtt ismertetem a kivitelezésre vonatkozó általános információkat, valamint az alkalmazott analitikai módszereket. Kísérleteinkhez a kereskedelmi forgalomban kapható vegyszereket további tisztítás nélkül használtuk fel, amennyiben ezt nem jeleztük külön kiemelve.

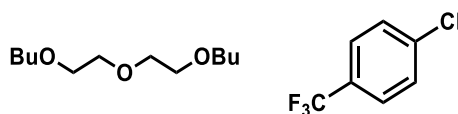
Az analitikai vékonyréteg-kromatográfiához 0,25 mm vastagságú, Merck DC Kieselgel 60, F₂₅₄ fluoreszcens bevonatú VRK-lapokat használtunk. Az alkalmazott eluens mindig megjelölésre kerül a leírásban.

Az ¹H, ¹³C és ¹⁹F NMR spektrumokat Bruker Avance 250 MHz PFT, Bruker Avance 400 MHz és Nanalysis 60 MHz spektrométereken vettük fel, CDCl₃. A kémiai eltolódások milliomodrészben (δ) vannak kifejezve, az ¹H és ¹³C magok esetében a belső standardként használt maradék oldószer-csúcsokra, míg a ¹⁹F kémiai eltolódások a CFCl₃ külső standardra vonatkoznak. A csatolási állandókat (J) Hertzben (Hz) adtam meg, a felhasadási mintázatokat pedig s-szinglet, d-dublett, t-triplett, q-kvartett, m-multiplt.

A GC-MS mérésekhez Agilent 6890N gázkromatográfot használtunk (kolonna: 0,25 mm belső átmérő, 30 m hossz, 0,25 μm HP-5MS bevonat, vivőgáz: He), melyet Agilent 5973 tömegspektrométerrel (Ionforrás: EI+, 70eV, 230°C; interface: 300 °C) kapcsoltunk össze. A gázkromatográfiás méréseknél, ahol nincs egyéb módszer megadva, a konverziót a csúcs alatti területek arányából számoltuk ki. A csúcs alatti területet (A) a kromatogram integrálásával kaptuk meg. A számolás menetére egy példa, egyetlen termék esetében:

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

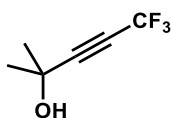
A próbareakciók esetében a reakcióelegyhez adott egy ekvivalens belső standardre vonatkoztatva határoztuk meg a termék konverzióját. Gázkromatográfiás méréseknél standardként dietilén-glikol-dibutil-étert alkalmaztunk, ¹⁹F NMR méréseknél pedig 4-klórbenzotrifluoridot. A standardeket csiszolatos üvegfecskendővel, térfogatra kimérve adtuk a reakcióelegyhez, közvetlenül a mintavétel előtt.



56. ábra: Az analitikai mérésekhez alkalmazott belső standardek

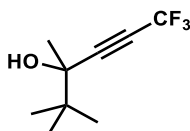
A valós idejű IR spektrumokat az egyes kísérleteknél megadott reakciókörülmények között, Mettler Toledo ReactIR™ 15 készüléken AgX DiComp gyémánt, 6 mm × 1,5 m (ezüst-halogenid) üvegszáloptikás szonda segítségével, MCT detektorral vettük fel.

5,5,5-Trifluor-2-metilpent-3-in-2-ol (72) előállítása



500 ml-es kihevített Schlenk lombikot ritkaföldfém maggal rendelkező, teflon bevonatú keverőbabával láttam el, majd a levegőt inert atmoszférára cseréltem három vákuum-nitrogén ciklussal. Mérőhengerrel hozzámértem 230 ml dietil-étert. A lombikot gumiszeptummal lezártam, és a szeptumon keresztül, fecskendővel az oldószerhez adtam 15 ml (2,2 ekv) desztillált diizopropil-amint, majd az oldatot -10 °C-ra hűtöttem. A lombik oldalszárát a gázbürettához csatlakoztattam, majd a bürettát kétszeri vákuum-gáz ciklussal átöblítettem HFO-1234yf gázzal. Gázbüretta segítségével a lombikba mértem 1320 ml (2,2 ekv.) gázt, majd fecskendőpumpa segítségével a szeptumon keresztül adagoltam 46 ml *n*-hexil-lítiumot, 200 mmol/h (87 ml/h) adagolási sebességgel. Az adagolás befejezése után, 5 perc elteltével fecskendővel, cseppenként hozzáadtam 3,5 ml (47,9 mmol, 2,78 g, 1 ekv.) vízmentes acetont, majd öt perc kevertetés után hagytam szobahőmérsékletre felmelegedni. A feldolgozás során a reakcióelegyhez 50 ml dietil-étert öntöttem és 100 ml telített ammónim-klorid oldattal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 2 M sósavoldattal és telített NaHCO₃ oldattal mostam, majd vízmentes MgSO₄-on szárítottam. Az oldatot bepároltam, majd további tisztítás céljából a nyersterméket légköri nyomáson, rövidutas desztillálófeltétet alkalmazva ledesztilláltam. A kapott termék 5,32 g jellegzetes szagú szintelen folyadék. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,06 (s, 1H); 1,55 (t, *J* = 2,0 Hz, 6H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -50,57 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 114,4 (q, *J* = 257,0 Hz); 91,3 (q, *J* = 6,5 Hz); 69,8 (q, *J* = 52,7 Hz); 65,0 (d, *J* = 1,3 Hz); 30,4 ppm.

6,6,6-Trifluor-2,2,3-trimetilhex-4-in-3-ol (74) előállítása



250 ml-es kihevített Schlenk lombikot ritkaföldfém maggal rendelkező, teflon bevonatú keverőbabával láttam el, majd a levegőt inert atmoszférára cseréltem három vákuum-nitrogén ciklussal. Mérőhengerrel hozzámértem 24 ml metil-*terc*-butil-étert. A lombikot gumiszeptummal

lezártam, és a szeptumon keresztül, fecskendővel az oldószerhez adtam 1,55 ml (2,2 ekv) desztillált diizopropil-amint, majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttem. A lombik oldalszárát a gázbürettához csatlakoztattam, majd a bürettát kétszeri vákuum-gáz ciklussal átöblítettem HFO 1234yf gázzal. Gázbüretta segítségével a lombikba mértem 137 ml (2,2 ekv.) gázt, majd fecskendőpumpa segítségével a szeptumon keresztül adagoltam 4,8 ml n-hexil-lítiumot, 200 mmol/h (87 ml/h) adagolási sebességgel. Az adagolás befejezése után, 5 perc elteltével fecskendővel, cseppenként hozzáadtam 0,625 ml (5 mmol, 501 mg, 1 ekv.) desztillált metil-*terc*-butil-ketont, majd öt perc kevertetés után hagytam szobahőmérsékletre felmelegedni. A feldolgozás során a reakcióelegyhez dietil-étert öntöttem és telített ammónim-klorid oldattal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 2 M sósavoldattal és telített NaHCO₃ oldattal mostam, majd vízmentes MgSO₄-on szárítottam. Az oldatot bepároltam, majd további tisztítás céljából a nyersterméket légköri nyomáson, rövidutas desztillálófeltétet alkalmazva ledesztilláltam. A kapott termék 0,7671 g jellegzetes szagú halványsárga folyadék. ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.05 (s, 9H) ppm. ¹⁹F NMR (56 MHz, CDCl₃) δ -50.26 ppm.

Próbareakciók a trifluormetil-acetilénforrások Sonogashira-kapcsolásához – általános eljárás

Kihevített 4 ml-es üvegcsébe bemértem az adott reakcióhoz megfelelő mennyiségű réz(I)-forrást, ligandumot és palládiumkomplext, az üvegcsét keverőbabával láttam el, majd a levegőt inert atmoszférára cseréltem három vákuum-nitrogén ciklussal. A katalizátorokhoz hozzámértem a bázist, majd újabb inertizálás után fecskendővel a vízmentes oldószert. A folyadék halmazállapotú aril-jodidokat csiszolatos üvegfecskendővel, tömegre kimérve adagoltam az üvegcsébe. A szilárd halmazállapotú aril jodidokat közvetlenül a bázis hozzáadása előtt mértem be. A karbinolt fecskendővel adtam a reakcióelegyhez. Az üvegcséket a megfelelő hőmérsékletre fűtött keverőblokkban az egyes kísérleteknél megadott ideig kevertettem, majd azokról mintát vettem GC-MS vagy NMR analízishez.

Jódvegyületek

A kapcsolásokhoz felhasznált kiindulási jódvegyületek minden esetben gyári vegyszerek, vagy a kutatócsoporton belül korábban előállított anyagok voltak.

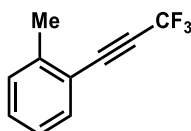
Aromás és heteroaromás trifluorpropinil-származékok előállítása – általános eljárás

Kihevített 4 ml-es üvegcsébe bemértem a Cu(MeCN)₄BF₄-ot (0,02 ekv., 0,02 mmol, 6,29 mg), PPh₃-t (0,08 ekv., 0,08 mmol, 20,98 mg) és a Pd₂dba₃-t (0,01 ekv., 0,01 mmol, 9,16 mg),

az üvegcset mágneses keverőbabával láttam el, majd a levegőt inert atmoszférára cseréltem három vákuum-nitrogén ciklussal. A katalizátorrendszerhez hozzámértem a KOH-t (4 ekv., 4 mmol, 224 mg), illetve az aril-jodidot (1 ekv), ha az szilárd halmazállapotú volt (a folyadék halmazállapotú jodidokat a trietilamin után, fecskendővel adtam a reakcióelegyhez). Újabb inertizálást követően fecskendővel adtam az üvegcskébe a vízmentes trietilamint (2 ml, 0,5 M). 5 perc elteltével az üvegcset 80°C-ra előmelegített keverőblokkba helyeztem, és 5 percet kevertettem. A karbinolt (1,1 ekv., 1,1 mmol, 167,3 mg) csiszolatos üvegfecskendővel, vagy fecskendőpumpa segítségével adagoltam adott sebességgel ($Q = z$ mmol/h). Az adagolás után a reakcióelegyet 1,5 h-t kevertettem 80 °C-on.

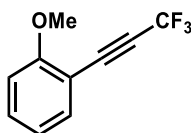
A GC-MS vizsgálatok alapján teljes konverziójú reakciókat a következőképpen dolgoztam fel. **a)** A reakcióelegyet dietil-éterrel és 5%-os sósavoldattal extraháltam, majd desztillált vízzel, telített Na_2CO_3 oldattal, telített Na_2SO_3 oldattal mostam, telített NaCl oldattal és vízmentes Na_2SO_4 -en szárítottam. Az oldatot celitre pároltam, majd pentán-éter eluenssel, normálfázisú oszlopkromatográfiával, gradiens elúcióval tisztítottam. **b)** A reakcióelegyet dietil-éterrel és 5%-os sósavoldattal extraháltam, majd desztillált vízzel, telített Na_2CO_3 oldattal, telített Na_2SO_3 oldattal mostam, telített NaCl oldattal és vízmentes Na_2SO_4 -en szárítottam. Az oldatot celitre pároltam, majd hexán-etil-acetát eluenssel, normálfázisú oszlopkromatográfiával, gradiens elúcióval tisztítottam.

1-Metil-2-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (90a) előállítása



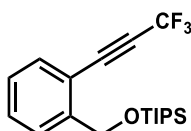
Általános eljárás, 1 mmol 2-jódtoluolból kiindulva, $Q = 0,75$ mmol/h. a) feldolgozás. A kapott anyag 123,38 mg színtelen folyadék (67%-os termelés). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,27 (dt, $J = 7,6, 4,4$ Hz, 1H); 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,51 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141,9 (d, $J = 1,4$ Hz); 133,0 (d, $J = 1,8$ Hz); 131,0; 130,0; 126,0; 118,5 (d, $J = 1,8$ Hz); 115,2 (q, $J = 256,6$ Hz); 85,9 (d, $J = 6,2$ Hz); 79,5 (q, $J = 52,3$ Hz); 20,5 ppm. IR (ATR) 3101, 3067, 3030, 2956, 2927, 2866, 2247, 1487, 1458, 1312, 1283, 1204, 1173, 1123, 875, 756, 713, 598, 569, 505 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 184(64, $[\text{M}^+]$), 164(17), 133(21), 115(100), 63(10).

1-Metoxi-2-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (90e) előállítása



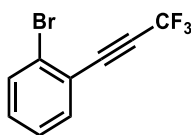
Általános eljárás, 1 mmol 2-jódanizolból kiindulva, $Q = 0,75$ mmol/h. a) feldolgozás. A kapott anyag 136,11 mg színtelen folyadék (68%-os termelés). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H); 7,43 (ddd, $J = 9,1, 7,5, 1,8$ Hz, 1H); 6,98 – 6,93 (m, 1H); 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 3,90 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,43 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161,4 (d, $J = 1,2$ Hz); 134,5 (q, $J = 1,7$ Hz); 132,6; 120,7; 115,2 (q, $J = 256,5$ Hz); 111,0; 107,9 (q, $J = 1,9$ Hz); 83,9 (q, $J = 6,4$ Hz); 79,5 (q, $J = 52,3$ Hz); 55,9 ppm. IR (ATR) 3081, 3054, 3013, 2969, 2944, 2881, 2843, 2250, 1598, 1578, 1494, 1465, 1435, 1316, 1280, 1249, 1225, 1170, 1163, 1112, 1045, 1022, 940, 873, 791, 749, 722, 596, 552 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 200(100, $[\text{M}^+]$), 157(20), 151(18), 137(38), 131(63), 107(19), 103(17), 87(12), 62(8).

Triizopropil-2-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzil-oxi-szilán (90c) előállítása



Általános eljárás, 1 mmol triizopropil(2-jód)benzil-oxi-szilánból kiindulva $Q = 0,09$ mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 196,08 mg színtelen folyadék (55%-os termelés). ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,24 – 7,16 (m, 1H); 4,88 (s, 2H); 1,12 (dt, $J = 9,8, 6,6$ Hz, 3H); 1,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 18H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,73 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145,0; 132,4 (d, $J = 1,8$ Hz); 131,0; 126,6; 126,1; 115,0; 114,8 (q, $J = 257,4, 256,4$ Hz); 84,2 (q, $J = 6,5$ Hz); 79,8 (q, $J = 52,8, 52,3, 51,8$ Hz); 62,9; 17,8; 11,8 ppm. IR (ATR) 3073, 2944, 2893, 2867, 2247, 1463, 1382, 1313, 1268, 1201, 1173, 1133, 1082, 1068, 1014, 995, 881, 797, 759, 732, 709, 682, 659, 604, 586 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 347(100), 319(14), 305(6), 291(7), 277(10), 261(5), 247(5), 217(54), 177(20), 149(52), 146(7), 135(8), 90(34). HRMS: $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+ = 313,12359$.

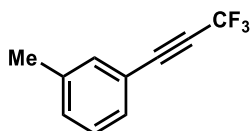
1-bróm-2-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (90b) előállítása



Általános eljárás, 1 mmol 1-bróm-2-jódbenzolból kiindulva, $Q = 0,09$ mmol/h. a) feldolgozás. A kapott anyag 87,16 mg színtelen folyadék (35%-os termelés), ^1H NMR (400 MHz,

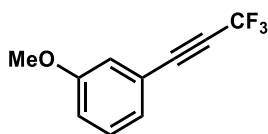
CDCl₃) δ 7,68 – 7,61 (m, 1H); 7,61 – 7,54 (m, 1H); 7,40 – 7,29 (m, 2H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -50,15 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 134,5 (d, J = 1,7 Hz); 133,0; 132,2; 127,4; 126,3 (d, J = 2,0 Hz); 121,3; 114,9 (q, J = 257,4 Hz); 84,8 (q, J = 6,6 Hz); 79,6 (q, J = 52,8 Hz) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 250(54), 248(57, [M⁺]), 231(12), 170(12), 169(100), 149(12), 99(24), 92(10), 85(14), 74(23), 69(20).

1-Metil-3-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (90f) előállítása



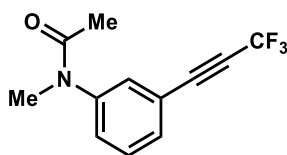
Általános eljárás, 1 mmol 3-jódtoluolból kiindulva, Q = 36 mmol/h. a) feldolgozás. A kapott anyag 138,12 mg színtelen folyadék (75%-os termelés). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,37 – 7,33 (m, 1H); 7,32 – 7,27 (m, 2H); 2,37 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,70 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138,7; 133,0 (q, J = 1,8 Hz); 131,9; 129,7 (q, J = 1,8 Hz); 128,7; 118,5 (q, J = 1,9 Hz); 115,1 (q, J = 256,5 Hz); 87,0 (q, J = 6,3 Hz); 75,5 (q, J = 52,6 Hz); 21,3 ppm. IR (ATR) 3063, 3040, 2976, 2959, 2928, 2866, 2266, 2233, 1486, 1316, 1226, 1211, 1123, 998, 933, 912, 882, 784, 713, 686, 588, 520 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 184(100, [M⁺]), 165(23), 133(24), 115(82), 63(9).

1-Metoxi-3-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (90g) előállítása



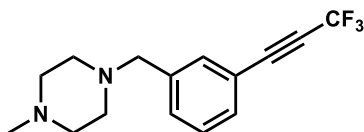
Általános eljárás, 1 mmol 3-jódanizolból kiindulva, 1,1 mmol karbinol (72); Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 188,15 mg színtelen folyadék (94%-os termelés), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,06 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,81 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159,6; 130,0; 125,0 (q, J = 1,6 Hz); 119,6 (q, J = 1,8 Hz); 117,7; 117,2 (d, J = 1,8 Hz); 115,0 (q, J = 256,8 Hz); 86,6 (d, J = 6,4 Hz); 75,5 (q, J = 52,6 Hz); 55,5 ppm. IR (ATR) 3080, 3009, 2963, 2945, 2917, 2840, 2264, 2239, 1598, 1578, 1490, 1466, 1429, 1327, 1314, 1285, 1234, 1185, 1123, 1039, 994, 927, 875, 855, 808, 778, 709, 682, 613, 584, 523 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 200(100, [M⁺]), 181(20), 169(35), 157(19), 151(24), 137(28), 107(13), 87(10), 62(6).

***N*-metil-*N*-(3-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)fenil)acetamid (90h) előállítása**



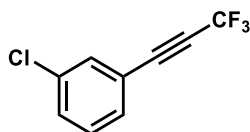
Általános eljárás, 1 mmol *N*-metil-*N*-(3-jódfenil)acetamidból kiindulva, Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 190,55 mg fehér, szilárd anyag (79%-os termelés). Op.: 57-60 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 1,82 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -50,14 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170,2; 145,1; 131,8; 131,1; 130,4; 130,0; 120,3; 114,7 (q, *J* = 257,2 Hz); 85,0; 37,2; 22,6 ppm. IR (ATR) 3080, 3009, 2963, 2945, 2917, 2840, 2264, 2239, 1598, 1578, 1490, 1466, 1429, 1327, 1314, 1285, 1234, 1185, 1123, 1039, 994, 927, 875, 855, 808, 778, 709, 682, 613, 584, 523 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 241(27, [M⁺]), 222(11), 199(100), 198(74), 169(19), 151(8), 99(4), 75(3). HRMS: [M]⁺=241,07061.

1-Metil-4-(3-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzil)piperazin (90i) előállítása



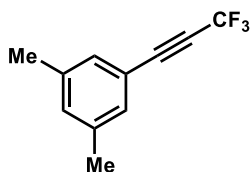
Általános eljárás, 1 mmol 1-metil-4-(3-jódbenzil)piperazinból kiindulva, Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás, sósavoldat helyett csak desztillált vízzel mosva. A kapott anyag 194,79 mg színtelen folyadék (69%-os termelés). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H); 7,41 – 7,33 (m, 2H); 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 3,43 (s, 2H); 2,40 (s, 8H); 2,22 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,73 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 139,4; 133,0 (d, *J* = 1,8 Hz); 131,8; 131,2 (d, *J* = 1,8 Hz); 128,7; 118,6; 115,0 (q, *J* = 256,5 Hz); 86,8 (q, *J* = 6,6 Hz); 75,7 (q, *J* = 52,5 Hz); 62,5; 55,2; 53,2; 46,2 ppm. IR (ATR) 2938, 2877, 2796, 2765, 2694, 2266, 2235, 1485, 1456, 1431, 1350, 1319, 1282, 1207, 1127, 1052, 1012, 922, 895, 822, 790, 725, 691, 587 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 282(47, [M⁺]), 238(17), 183(100), 133(51), 99(78), 70(39), 58(30), 56(63). HRMS: [M]⁺=282,13393.

1-Klór-3-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (87) előállítása



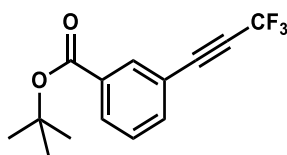
Általános eljárás, 1 mmol 1-klór-3-jódbenzolból kiindulva, Q = 36 mmol/h. a) feldolgozás. A kapott anyag 149,34 mg színtelen folyadék (73%-os termelés). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,42 – 7,34 (m, 2H); 7,26 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,16 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 134,8; 132,4 (d, $J = 1,8$ Hz); 131,4; 130,7 (d, $J = 1,8$ Hz); 130,1; 120,3 (q, $J = 1,8$ Hz); 114,8 (q, $J = 257,5$ Hz); 84,9 (q, $J = 6,4$ Hz); 76,7 (q, $J = 52,9$ Hz) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 204(100, $[\text{M}^+]$), 187(11), 185(35), 169(82), 154(14), 123(7), 99(19), 74(16), 69(12), 50(10).

1,3-Dimetil-5-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (90j) előállítása



Általános eljárás, 1 mmol 1,3-dimetil-5-jódbenzolból kiindulva, 1,1 mmol karbinol (72); Q = 36 mmol/h. a) feldolgozás. A kapott anyag 166,48 mg színtelen folyadék (84%-os termelés). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (s, 1H); 7,00 (s, 2H); 2,22 (s, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,64 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138,6; 132,9; 130,2 (d, $J = 1,7$ Hz); 118,3 (q, $J = 2,0$ Hz); 115,1 (q, $J = 256,6$ Hz); 87,3 (q, $J = 6,5$ Hz); 75,2 (q, $J = 52,4$ Hz); 21,1 ppm. IR (ATR) 3040, 3009, 2959, 2925, 2866, 2290, 2240, 1601, 1469, 1339, 1246, 1126, 1021, 995, 949, 905, 852, 685, 620, 574, 554, 536 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 198(100, $[\text{M}^+]$), 183(73), 179(22), 133(19), 128(25), 63(8), 51(8).

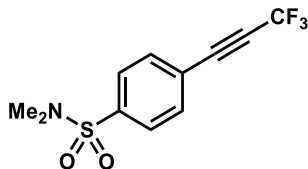
Terc-butil-3-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzoát (90k) előállítása



Általános eljárás, 1 mmol *tert*-butil-3-jódbenzoátból kiindulva, Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 159,44 mg színtelen szirup (59%-os termelés). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 – 8,05 (m, 1H); 8,04 – 7,97 (m, 1H); 7,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 1,52 (s, 9H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,02 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164,4; 136,0 (d, $J = 1,6$ Hz); 133,5 (d, $J = 1,8$ Hz); 132,9; 131,9; 128,8; 118,9 (q, $J = 2,0$ Hz); 114,9 (q, $J = 257,1$ Hz); 85,7 (q, $J = 6,4$ Hz); 82,1; 76,3 (q, $J = 52,8$ Hz); 28,3 ppm. IR (ATR) 3073, 2980, 2935, 2897, 2888, 2857, 2270, 2243, 1717, 1477, 1459, 1431, 1394, 1370, 1319, 1296, 1270, 1258, 1130, 1079, 939, 846, 751, 682, 587 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 270(1,

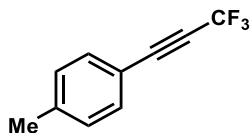
[M⁺]), 251(3), 225(11), 214(8), 197(100), 169(72), 149(9), 99(10), 74(6), 57(93). HRMS: [M-C₄H₈]⁺ = 214,02458.

***N,N*-dimetil-4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzolszulfonamid (90l) előállítása**



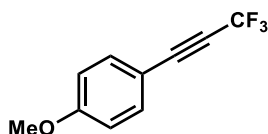
Általános eljárás, 1 mmol *N,N*-dimetil-4-jódbenzolszulfonamidból kiindulva, Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 227,35 mg fehér szilárd anyag (82%-os termelés). Op.: 86-90 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 2,67 (s, 6H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -50,37 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138,1; 133,2 (d, *J* = 1,8 Hz); 128,0; 123,0 (q); 114,6 (q, *J* = 257,2 Hz); 84,5 (q, *J* = 6,5 Hz); 78,4 (q, *J* = 53,1 Hz); 38,0 ppm. IR (ATR) 3100, 3083, 3019, 2969, 2928, 2851, 2819, 2256, 1466, 1346, 1310, 1170, 1144, 1131, 1085, 1051, 951, 837, 767, 725, 700, 648, 573, 552, 502 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 277(26, [M⁺]), 258(5), 233(9), 213(11), 169(100), 149(8), 99(8), 74(5), 51(4). HRMS: [M]⁺ = 277,03838.

1-Metil-4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (90m) előállítása



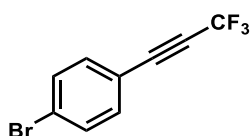
Általános eljárás, 1 mmol 4-jódtoluolból kiindulva, 1,1 mmol karbinol (72); Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 149,17 mg színtelen folyadék (81%-os termelés). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,60 ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141,6; 132,5 (d, *J* = 1,8 Hz); 129,6; 115,6 (q, *J* = 1,9 Hz); 115,1 (q, *J* = 256,5 Hz); 87,1 (q, *J* = 6,4 Hz); 75,6 (q, *J* = 51,6 Hz); 21,8 ppm. IR (ATR) 3088, 3037, 2996, 2985, 2958, 2927, 2873, 2250, 2181, 1608, 1510, 1310, 1187, 1160, 1123, 1021, 872, 814, 702, 604, 530 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 184(100, [M⁺]), 165(25), 133(26), 115(87), 99(6), 63(10), 51(6).

1-metoxi-4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (85) előállítása



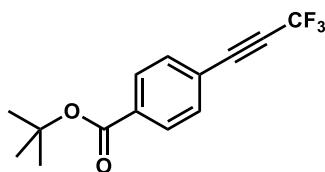
Általános eljárás, 1 mmol 4-jódanizolból kiindulva, 1,1 mmol karbinol (72); Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 178,14 mg színtelen folyadék (89%-os termelés). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 6,97 – 6,84 (m, 2H); 3,84 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,40 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161,6; 134,2 (q, J = 1,6 Hz); 115,1 (q, J = 256,2 Hz); 114,3; 87,1 (q, J = 6,5 Hz); 74,8 (q, J = 52,3 Hz); 55,4 ppm. IR (ATR) 3013, 2965, 2941, 2907, 2843, 2247, 2189, 1606, 1572, 1510, 1465, 1443, 1320, 1292, 1251, 1183, 1153, 1119, 1029, 873, 829, 793, 699, 603, 554, 536, 520 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 200(100, $[\text{M}^+]$), 185(17), 181(18), 157(30), 137(33), 107(13), 81(10), 62(6).

1-Bróm-4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzol (90n) előállítása



Általános eljárás, 1 mmol 1-bróm-4-jódbenzolból kiindulva, Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 186,77 mg fehér szilárd anyag (75%-os termelés). Op.: 29-31 °C ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,05 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 133,9 (q, J = 1,8 Hz); 132,2; 125,9; 117,6; 114,9 (q, J = 257,1 Hz); 85,5 (q, J = 6,3 Hz) ppm. IR (ATR) 3070, 3060, 3039, 2927, 2874, 2861, 2254, 2178, 1589, 1487, 1395, 1310, 1167, 1126, 1069, 1012, 868, 821, 744, 703, 624, 607, 526 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 250(79), 248(81, $[\text{M}^+]$), 231(18), 229(18), 169(100), 150(14), 119(11), 99(27), 74(23), 50(18).

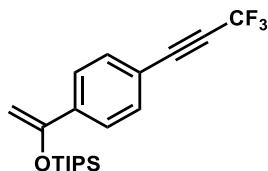
Terc-butil-4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzoát (90o) előállítása



Általános eljárás, 1 mmol *tert*-butil-4-jódbenzoátból kiindulva, Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 210,80 mg színtelen szirup (78%-os termelés), Op.: 61-63 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 1,53 (s, 9H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,13 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164,7; 134,2; 132,4 (q, J = 1,6 Hz); 129,7; 122,4 (q, J = 2,1 Hz); 114,8 (q, J = 256,8 Hz); 85,7 (q, J = 6,5 Hz); 82,1; 77,7 (q, J = 43,3 Hz); 28,3 ppm. IR (ATR) 3066, 3012, 2996, 2972, 2936, 2259, 1710, 1605, 1477, 1460, 1404, 1395, 1371, 1312, 1286, 1256, 1166, 1127, 1116, 1107, 1015, 876, 864, 848,

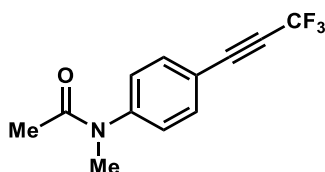
767, 689, 628, 533 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 270(1, $[\text{M}^+]$), 251(2), 215(16), 197(100), 169(67), 149(10), 119(8), 99(10), 74(7), 57(84). HRMS: $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+\cdot=214,02431$.

Triizopropil(1-(4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)fenil)vinil-oxi)szilán (90p) előállítása



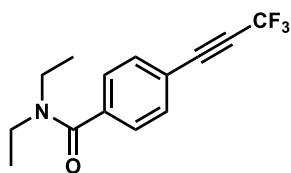
Általános eljárás, 1 mmol triizopropil(1-(4-jódfenil)vinil-oxi)szilánból kiindulva, Q = 36 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 291,13 mg színtelen olaj (79%-os termelés). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 4,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 1,41 – 1,25 (m, 3H); 1,15 (d, $J = 7,5$ Hz, 18H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,70 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 140,1; 125,5; 117,4 (d, $J = 1,6$ Hz); 110,5; 102,9; 100,0 (q, $J = 256,7$ Hz); 71,7 (q, $J = 6,4$ Hz); 62,1 (t); 61,3 (q, $J = 52,3$ Hz); 3,2; -2,1 ppm. IR (ATR) 2946, 2894, 2868, 2250, 1612, 1506, 1465, 1312, 1188, 1167, 1134, 1107, 1011, 882, 845, 821, 788, 736, 674, 644, 617, 518 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 368(5, $[\text{M}^+]$), 325(100), 297(24), 283(16), 255(13), 227(12), 218(28), 213(13), 195(30), 175(50), 156(20), 135(15), 114(11), 75(51), 61(28). HRMS: $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+\cdot=325,12274$.

N-metil-N-(4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)fenil)acetamid (90q) előállítása



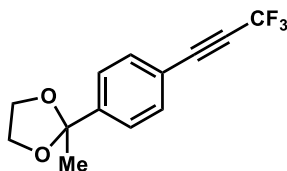
Általános eljárás, 1 mmol N-metil-N-(4-jódfenil)acetamidból kiindulva, Q = 8 mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 178,50 mg fehér szilárd anyag (74%-os termelés). Op.: 88-91 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,22 (s, 3H); 1,86 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,00 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,2; 146,8; 134,0; 127,4; 114,8 (q, $J = 257,2$ Hz); 85,5 (q, $J = 5,7$ Hz); 76,4; 37,3; 22,6 ppm. IR (ATR) 3098, 3058, 3044, 3013, 2982, 2935, 2924, 2249, 1649, 1599, 1509, 1381, 1316, 1297, 1164, 1133, 1109, 1017, 978, 861, 837, 671, 604, 570 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 241(26, $[\text{M}^+]$), 199(100), 198(71), 180(6), 169(22), 151(9), 73(5), 56(8). HRMS: $[\text{M}]^+\cdot=241,07146$.

***N,N*-diethyl-4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)benzamid (90r) előállítása**



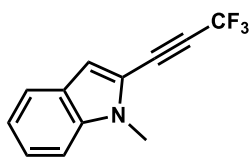
Általános eljárás, 1 mmol *N,N*-diethyl-4-jód-benzamidból kiindulva, $Q = 36$ mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 245,04 mg fehér szilárd anyag (91%-os termelés). Op.: 52-55 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,30 (dd, $J = 135,2$; 8,2 Hz, 4H); 1,10 (dt, $J = 57,5$, 7,8 Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,03 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169,9; 139,7; 132,6 (d, $J = 1,8$ Hz); 126,7; 119,3 (q, $J = 1,8$ Hz); 114,8 (q, $J = 257,1$ Hz); 85,8 (q, $J = 6,5$ Hz); 76,5 (q, $J = 52,9$ Hz); 41,4 (d, $J = 388,9$ Hz); 13,5 (d, $J = 133,6$ Hz) ppm. IR (ATR) 3003, 2982, 2941, 2893, 2252, 1625, 1475, 1458, 1429, 1361, 1314, 1286, 1218, 1190, 1166, 1126, 1093, 1018, 947, 866, 842, 795, 761, 722, 669, 607, 573, 508 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 268(36, $[\text{M}^+]$), 250(7), 197(100), 169(48), 119(3), 99(3), 56(2). HRMS: $[\text{M}-\text{H}]^{+\cdot} = 268,09534$.

2-Metil-2-(4-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)fenil)-1,3-dioxolán (90s) előállítása



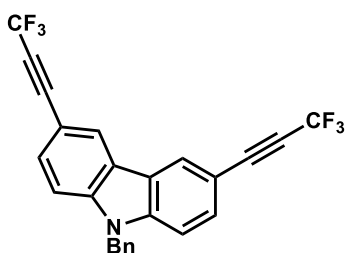
Általános eljárás, 1 mmol 2-metil-2-(4-jódfenil)-1,3-dioxolánból kiindulva, $Q = 36$ mmol/h. b) feldolgozás, sósavoldat helyett desztillált vízzel mosva. A kapott anyag 230,60 mg fehér kristályos anyag (90%-os termelés). Op.: 50-53 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 4,05 (td, $J = 6,0$, 4,0 Hz, 2H); 3,82 – 3,69 (m, 2H); 1,64 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,77 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146,7; 132,6 (q, $J = 1,7$ Hz); 125,8; 118,1 (q, $J = 2,1$ Hz); 115,0 (q, $J = 256,1$ Hz); 108,5; 86,5 (q, $J = 6,5$ Hz); 75,6 (q, $J = 52,8$ Hz); 64,7; 27,5 ppm. IR (ATR) 3048, 2988, 2969, 2956, 2934, 2894, 2250, 2182, 1507, 1446, 1405, 1370, 1312, 1245, 1204, 1188, 1163, 1120, 1097, 1078, 1032, 1017, 946, 869, 856, 837, 723, 634, 596, 537 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 241(100), 225(9), 197(59), 169(38), 99(5), 87(20), 75(4). HRMS: $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\cdot} = 241,04722$.

1-Metil-2-(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)-1H-indol (90t) előállítása



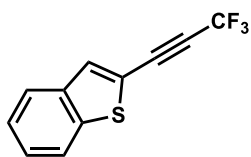
Általános eljárás, 1 mmol *N*-metil-2-jód-1H-indolból kiindulva, $Q = 36$ mmol/h. b) feldolgozás. A kapott anyag 133,92 mg halványsárga szilárd anyag (60%-os termelés). Op.: 106-108 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,25 (dt, $J = 14,0, 4,9$ Hz, 2H); 7,08 (ddd, $J = 8,0, 6,5, 1,4$ Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 3,73 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,74 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138,1; 126,7; 124,9; 121,9; 121,0; 117,2; 115,4 (q, $J = 257,7$ Hz); 111,8 (d, $J = 1,9$ Hz); 109,9; 81,9 (q, $J = 53,0$ Hz); 79,5 (q, $J = 6,4$ Hz); 31,0 ppm. IR (ATR) 3121, 3077, 3050, 3023, 2980, 2966, 2948, 2924, 2870, 2844, 2235, 2181, 1524, 1485, 1460, 1434, 1392, 1346, 1263, 1236, 1151, 1116, 917, 868, 801, 744, 659, 637, 566, 526 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 223(100, $[\text{M}^+]$), 204(13), 175(5), 154(28), 127(9), 63(5). HRMS: $[\text{M}]^{+\cdot} = 223,06050$.

9-Benzil-3,6-bisz(3,3,3-trifluorprop-1-in-1-il)-9H-karbazol (90u) előállítása



Általános eljárás, 1 mmol 9-benzil-3,6-dijód-9H-karbazolból kiindulva, $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (0,04 ekv., 0,04 mmol, 12,6 mg), PPh_3 (0,16 ekv., 0,16 mmol, 42 mg), Pd_2dba_3 (0,02 ekv., 0,02 mmol, 18,32 mg), $Q = 9$ mmol/h. b) feldolgozás, hexán-éter eluens. A kapott anyag 326,62 mg fehér, szilárd anyag (74%-os termelés). Op.: 185-188 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 – 8,30 (m, 2H); 7,66 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,31 (dd, $J = 5,2, 2,1$ Hz, 3H); 7,11 (dd, $J = 6,8, 2,8$ Hz, 2H); 5,55 (s, 2H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,28 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142,2; 135,7; 131,0 (d, $J = 1,8$ Hz); 129,3; 128,3; 126,4; 125,7 (d, $J = 2,0$ Hz); 122,5; 115,3 (q, $J = 257,6$ Hz); 110,1 (q, $J = 2,1$ Hz); 110,0; 87,9 (q, $J = 6,5$ Hz); 75,1 (q, $J = 52,4$ Hz); 47,1 ppm. IR (ATR) 3114, 3071, 3040, 3010, 2965, 2922, 2858, 2262, 2236, 1597, 1483, 1465, 1455, 1314, 1292, 1255, 1228, 1205, 1151, 1129, 1110, 875, 805, 733, 699, 678, 601, 587, 559 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 441(14, $[\text{M}^+]$), 422(3), 350(6), 91(100). HRMS: $[\text{M}]^{+\cdot} = 441,09406$.

2-(3,3,3-Trifluorprop-1-in-1-il)benz[b]tiofén (90v) előállítása



Általános eljárás, 1 mmol 2-jódbenz[b]tiofénből kiindulva, $x=1$; $y=1,1$; $z=36$ mmol/h. a) feldolgozás. A kapott anyag 88,23 mg fehér kristályos anyag (39%-os termelés). Op.: 76-78 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,50 – 7,40 (m, 2H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,04 ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141,3; 138,4; 133,3 (d, $J = 1,8$ Hz); 127,0; 125,4; 124,8; 122,4; 117,9 (q, $J = 2,1$ Hz); 114,9 (q, $J = 258,6$ Hz); 80,8 (q, $J = 6,7$ Hz) ppm. IR (ATR) 3064, 2980, 2972, 2922, 2866, 2844, 2826, 2233, 1429, 1336, 1312, 1275, 1246, 1161, 1107, 1062, 1032, 1015, 946, 865, 842, 750, 726, 693, 638, 601, 559, 544, 523 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 226(100, $[\text{M}^+]$), 207(27), 182(8), 176(23), 132(9), 113(9), 88(6), 69(11). HRMS: $[\text{M}]^+ = 226,00594$.

VIII. Rövidítésjegyzék

ASHRAE	American Society of Heating, Refrigerating, and Air-Conditioning Engineers
CFC	klórfluorkarbon
DCM	diklórmetán
DEA	dietil-amin
DIPA	diizopropil-amin
DIPEA	diizopropil-etil-amin
DMA	dimetil-acetamid
DMEDA	dimetil-etilén-diamin
DMF	dimetil-formamid
DMPy	4-(dimetilamino)piridin
d ^t BuPy	di(<i>terc</i> -butil)piridin
GWP	global warming potential (üvegházhatást fokozó potenciál)
HCFC	hidroklórfluorkarbon
HFC	hidrofluorkarbon
HFO	hidrofluorolefin
MTBE	metil- <i>terc</i> -butil-éter
NMP	N-metilpirrolidon
ODP	ozone depleting potential (ózonbontó potenciál)
PG	protecting group (védőcsoport)
Rf	perfluoralkil
RT	szobahőmérséklet

TBAF	tetrabutylammónium-fluorid
TBAI	tetrabutylammónium-jodid
TEA	trietyl-amin
TFA	trifluorecetsav
THF	tetrahidrofurán
TMEDA	tetrametil-etilén-diamin
TsCl	<i>p</i> -toluolszulfonil-klorid

IX. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, dr. Novák Zoltánnak a kutatási lehetőség biztosításáért, és Béke Ferencnek a türelemmel átadott tudásáért.

Köszönettel tartozom a kutatócsoport minden tagjának, különösképp Adamik Rékának és Nagy Bálintnak, akik mindig rendelkezésemre álltak, ha segítségre volt szükségem. Nélkülük ez a dolgozat sem jöhetett volna létre.

X. Irodalomjegyzék

- ¹ B. M. Johnson, Y.-Z. Shu, X. Zhuo, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 6315–6386.
- ² E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359.
- ³ S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263.
- ⁴ Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, 23, 101467.
- ⁵ A. M. Thayer, *Chemical & Engineering News Archive* **2006**, 84, 15–24.
- ⁶ E. Satoh, R. Kasahara, K. Fukatsu, T. Aoki, H. Harayama, T. Murata, *J. Pest. Sci.* **2021**, 46, 109–114.
- ⁷ C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3216–3221.
- ⁸ P. Richardson, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2016**, 11, 983–999.
- ⁹ M. Reichel, K. Karaghiosoff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12268–12281.
- ¹⁰ C. Ni, M. Hu, J. Hu, *Chem. Rev.* **2014**, 115, 765–825.
- ¹¹ Z. Gonda, S. Kovács, C. Wéber, T. Gáti, A. Mészáros, A. Kotschy, Z. Novák, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4268–4271.
- ¹² B. Pethő, Z. Novák, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 8, 568–575.
- ¹³ S. Kovács, B. L. Tóth, G. Borsik, T. Bihari, N. V. May, A. Stirling, Z. Novák, *Adv. Synth. Cat.* **2016**, 359, 527–532.
- ¹⁴ B. Varga, A. Kotschy, J. T. Csenki, B. L. Tóth, F. Béke, Z. Novák, *Synthesis* **2021**, 53, 4313–4326.
- ¹⁵ A. J. Sicard, R. T. Baker, *Chem. Rev.* **2020**, 120, 9164–9303.
- ¹⁶ D. J. Sheldon, M. R. Crimmin, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, 51, 4977–4995.
- ¹⁷ P. Kirsch, 3. fejezet, Perfluoralkylation, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2013**, pp. 107–167.
- ¹⁸ G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757–786.
- ¹⁹ G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393–395.
- ²⁰ L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7262–7263.
- ²¹ T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156–2164.
- ²² B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525–7528.
- ²³ N. Iqbal, J. Jung, S. Park, E. J. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 126, 549–552.
- ²⁴ O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4475–4521.
- ²⁵ V. C. R. Mcloughlin, J. Thrower, *Tetrahedron* **1969**, 25, 5921–5940.
- ²⁶ K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1981**, 10, 1719–1720.
- ²⁷ T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 11, 137–140.
- ²⁸ B. L. Tóth, Doktori értekezés, Aromás vegyületek regioszelektív funkcionálizálása nemszimmetrikus jodóniumsók felhasználásával, Budapest, **2019**.
- ²⁹ G. L. Tolnai, A. Székely, Z. Makó, T. Gáti, J. Daru, T. Bihari, A. Stirling, Z. Novák, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4488–4491.
- ³⁰ B. L. Tóth, S. Kovács, G. Sályi, Z. Novák, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1988–1992.
- ³¹ T. T. Talele, *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 5625–5663.
- ³² R. N. Haszeldine, *Nature* **1950**, 165, 152–153.
- ³³ J. E. Bunch, C. L. Bumgardner, *J. Fluor. Chem.* **1987**, 36, 313–317.
- ³⁴ T. Hanamoto, Y. Hakoshima, M. Egashira, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7573–7576.
- ³⁵ Z. Xiong, X.-L. Qiu, Y. Huang, F.-L. Qing, *J. Fluor. Chem.* **2011**, 132, 166–174.
- ³⁶ P. V. Ramachandran, W. Mitsuhashi, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1252–1255.
- ³⁷ V. V. Bardin, N. Y. Adonin, H.-J. Frohn, *Organometallics* **2005**, 24, 5311–5317.

-
- ³⁸ M. Csékei, Z. Novák, A. Kotschy, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 975–982.
- ³⁹ A. Favorskii, J. Russ, *J. Phys. Chem.* **1905**, *37*, 643–648.
- ⁴⁰ M. Shimizu, M. Higashi, Y. Takeda, G. Jiang, M. Murai, T. Hiyama, *Synlett* **2007**, 1163–1165.
- ⁴¹ M. Shimizu, M. Higashi, Y. Takeda, M. Murai, G. Jiang, Y. Asai, Y. Nakao, E. Shirakawa, T. Hiyama, *F. Med. Chem.* **2009**, *1*, 921–945.
- ⁴² M. Karak, L. C. A. Barbosa, G. C. Hargaden, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53442–53466.
- ⁴³ C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071–4078.
- ⁴⁴ P. Fitton, M. P. Johnson, J. E. McKeon, *Chem. Commun.* **1968**, 6.
- ⁴⁵ H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Org. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
- ⁴⁶ L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
- ⁴⁷ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- ⁴⁸ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- ⁴⁹ H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954–6956.
- ⁵⁰ X. Wang, Y. Song, J. Qu, Y. Luo, *Organometallics*, **2017**, *36*, 1042–1048.
- ⁵¹ C. He, J. Ke, H. Xu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed* **2012**, *125*, 1567–1570.
- ⁵² M. Gazvoda, M. Virant, B. Pinter, J. Košmrlj, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4814.
- ⁵³ F. Begini, R. A. Balaguez, A. Larroza, E. F. Lopes, E. J. Lenardão, C. Santi, D. Alves, *Molecules* **2021**, *26*, 2224.
- ⁵⁴ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. kiadás, Wiley, New York, **1999**, 654–659. oldal
- ⁵⁵ M. D. R. Lutz, B. Morandi, *Chem. Rev.* **2020**, *121*, 300–326.
- ⁵⁶ B. Varga, B. L. Tóth, F. Béke, J. T. Csenki, A. Kotschy, Z. Novák, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4925–4929.
- ⁵⁷ A. J. Kresge, M. F. Powell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 819–822.
- ⁵⁸ M. I. Bruce, D. A. Harbourn, F. Waugh, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. A: Inorg., Phys., Theor.* **1968**, 356.
- ⁵⁹ P. T. Anastas; J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**, p.30.
- ⁶⁰ Z.-X. Jiang, F.-L. Qing, *J. Fluor. Chem.* **2003**, *123*, 57–60.
- ⁶¹ I. H. Jeong, S. L. Jeon, B. T. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7213–7216.
- ⁶² S. L. Jeon, J. H. Choi, J. A. Cho, B. T. Kim, I. H. Jeong, *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 1018–1028.
- ⁶³ <https://www.sigmaaldrich.com/VI/en/search> 2022.10.30.
- ⁶⁴ <https://www.refrigerantdepot.com/product/honeywell-hfo-1234yf-25-lbs-cylinder/> 2022.10.30.