

1-(2,2,2-trifluroetil)biciklo[1.1.1]pentánok előállítás

TDK dolgozat
Vegyész MSc

JOBÁGY DORINA

Dr. Tolnai Gergely László
adjunktus

Makó Zita
PhD hallgató

Szerves Kémiai Tanszék



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

Természettudományi Kar

Kémiai Intézet

2022.

Dolgozat lezárása: 2022. november 14.

Tartalomjegyzék

1-(2,2,2-trifluoroetil)biciklo[1.1.1]pentánok előállítása.....	1
I. Bevezetés.....	4
II. Irodalmi áttekintés.....	5
II.1. Bioizosztéria.....	5
II.1.1.1. A biciklo[1.1.1]pentán származékok bioizosztériája.....	6
II.2. Fluor tartalmú vegyületek felhasználása.....	9
II.2.1. Fluor tartalmú biciklo[1.1.1]pentánok.....	10
III. [1.1.1]Propellán, triciklo[1.1.1.01,3]pentán.....	12
III.1. A propellán.....	12
III.1.1. A többszörösen áthidalt feszültgyűrűs szénhidrogének nomenklatúrája.....	12
III.2. Az [1.1.1]propellán tulajdonságai.....	12
III.3. Az [1.1.1]propellán előállítása.....	13
III.4. Az [1.1.1]propellán reakciói.....	15
III.4.1. Gyökös mechanizmusú reakciók.....	15
III.4.2. [1.1.1]propellán reakciója fémorganikus vegyületekkel.....	16
III.4.3. Biciklo[1.1.1]pentán tartalmú anyagok Kumada keresztkapcsolási reakciója.....	18
III.4.4. Biciklo[1.1.1]pentán tartalmú anyagok Suzuki keresztkapcsolási reakciója.....	19
IV. Célkitűzés.....	21
V. Saját eredmények.....	22
V.1. [1.1.1]propellán előállítása.....	22
V.2. 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása.....	24
V.3. 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán Kumada keresztkapcsolási reakciójának optimalizálása.....	25
V.3.1. Grignard-reagens adagolása.....	26
V.3.2. Katalizátor optimalizálás.....	29
V.3.3. Idő optimalizálása.....	30
V.3.4. Grignard-reagens mennyiségének optimalizálása.....	31
V.4. 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán Suzuki keresztkapcsolási reakciójának optimalizálása.....	32
V.4.1. Oldószer optimalizálás.....	32
V.4.2. Katalizátor és ligandum optimalizálása.....	34
V.4.3. Fényforrás optimalizálása.....	36
V.4.4. Bázis optimalizálása.....	37
V.4.5. Boronsav mennyiségének optimalizálása.....	38
VI. Összefoglalás.....	39

VII. Kísérleti rész	41
VII.1.1,1-dibróm-2,2-bisz(klórmetil)ciklopropán előállítása	41
VII.2.[1.1.1]propellán előállításának leírása	42
VII.3.1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása	43
VII.4.1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása	44
VII.5.1-fenil-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása	45
VIII. Köszönetnyilvánítás	46
IX. Spektrumok	47
IX.1. 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán	47
IX.2. 1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán	47
X. Rövidítésjegyzék	48
XI. Irodalomjegyzék	49

I. Bevezetés

Mindennapjaink során számos betegség keresztezi utunkat, melyekre még nem áll rendelkezésünkre teljesértékű gyógyír. Különböző gyógyszerjelölt molekulák kifejlesztése és tesztelése rengeteg időt igényel, azonban a már bevált anyagok továbbfejlesztése lehetőséget teremt a mellékhatások redukálására és a hatás növelésére. Erre kínál lehetőséget a bioizosztéria, mely segítségével lehetőség van a kutatások lerövidítésére, illetve szabadalmaztathatóságból adódó problémák elkerülésére. Új anyagok kutatása során funkciócsoportok helyettesítése kedvező farmakológiai hatásokat eredményezhet, mely pozitív hatással lehet a molekula metabolikus stabilitására, felszívódási képességére vagy éppen jobb biológiai aktivitást eredményezhet.

Komplex molekulák szintézise még napjainkban is kihívást jelent. A lehetséges gyógyszerjelölt molekulák palettája egyre nő, azonban a jól ismert szintézisutak nem minden esetben terjeszthetők ki rájuk. Új reakcióutak keresése, vagy a meglévők optimalizálása fontos lépés az összetett molekulák előállításának érdekében.

Dolgozatom célja bemutatni olyan optimalizált reakció körülményeket, mellyel lehetőség van összetettebb trifluoretil-biciklo[1.1.1]pentán származékok előállítására.

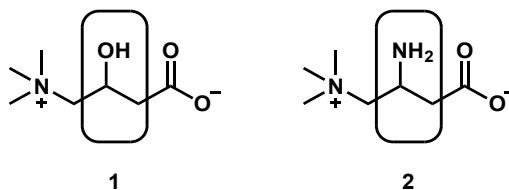
II. Irodalmi áttekintés

II.1. Bioizosztéria

A gyógyszerkutatások során meghatározó terület az analógián alapuló gyógyszerek kutatása és vizsgálata. Bioizoszternek nevezzük azokat a molekulákat, molekulacsoportokat, amelyek közel azonos alakúak, térigényűek, megközelítőleg azonos elektroneloszlásúak, illetve hasonló biológiai hatással rendelkeznek.¹

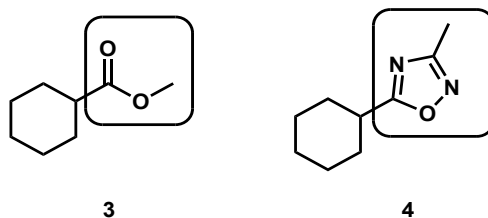
A bioizosztéria két nagy csoportra osztható a klasszikus és a nem-klasszikus részre.

A klasszikus bioizosztéria során csoportokba rendezték, mely funkciós csoportot milyen másikkra lehet kicserélni annak érdekében, hogy hatással kapcsolatos változás ne történjen. Ilyen példa a hidrogén cseréje fluoratomra, vagy a hidroxilcsoport cseréje aminocsoportra (**1. ábra**). Fontos szempont volt, hogy ezek a helyettesítő csoportok közel azonos alakúak legyenek, térkitöltésük közel azonos legyen egymáshoz, illetve a kötőhelyeken biztosítani tudják a másodlagos kölcsönhatások hasonlóságát.



1. ábra: Klasszikus bioizosztéria

Ezzel szemben a nem-klasszikus bioizoszterek magukba foglalják azokat a molekulaegységeket, amelyek nem tartoznak a klasszikus definícióba (**2. ábra**).



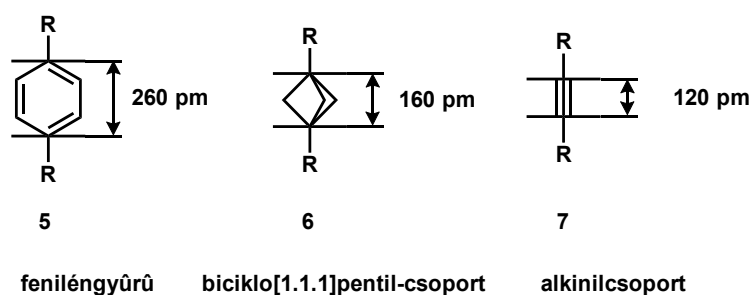
2. ábra: Nem-klasszikus bioizosztéria

Ezek az izoszterek hasonló biológiai aktivitás fenntartása érdekében képesek a térbeli elrendezésükkel, vagy valamilyen fizikai, kémiai tulajdonságukkal utánozni az eredeti molekulát, molekulacsoportot. Számos esetben tapasztaltak a bioizoszter csoportok alkalmazása mellett jobb, illetve szelektívebb ligand-receptor illeszkedést.

A helyettesítések során a fő cél, hogy az anyag biológiai aktivitása megmaradjon, vagy esetleg növeljék azt. Számos gyógyszer kellemetlen mellékhatással járhat a tüneti kezelés mellett, erre a problémára lehet megoldás a bioizosztéria. Feltételezhetően az élő szervezetek számára ismeretlen, nem-klasszikus bioizoszter csoportokkal módosított gyógyszermolekulák metabolizmusa jelentős mértékben visszaszorítható egy ilyen egyszerű helyettesítéssel. A máj metabolizáló enzimeinek működése alapján a nem-klasszikus csoportok kevesebb biológiailag tovább alakítható szerkezeti részletet tartalmaznak, így kevesebb toxikus, mellékhatást előidéző metabolit megjelenése várható a szervezetben, illetve kisebb hatáserősségek alkalmazása is elegendő lehet a csökkent lebontási folyamatok miatt. Már létező és kipróbált gyógyszereket lehet ezzel a módszerrel finomítani, fejleszteni. Emellett a bioizosztéria lehetőséget ad a szabadalmak esetleges megkerülésére is. Az oltalom alatt álló gyógyszerek mellett így piacra dobható hasonló hatással rendelkező bioizoszter.²

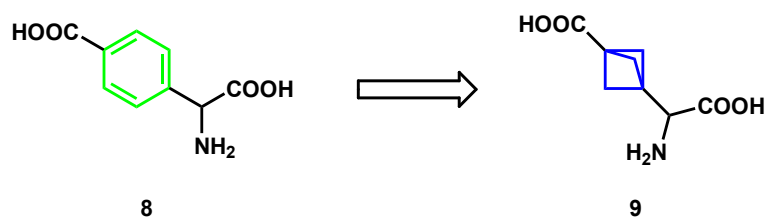
II.1.1.1. A biciklo[1.1.1]pentán származékok bioizosztériája

Gyógyszerkutatás során már a megszokott építőelemeket használják, hiszen azokkal többször optimális fizikai és kémia tulajdonságokat értek el, ilyenek például az aril-, illetve heteroarilcsoportok. A bioizosztérián alapuló helyettesítés lehetőséget ad különböző fizikai-kémiai tulajdonságok vagy farmakológiai hatások javítására.



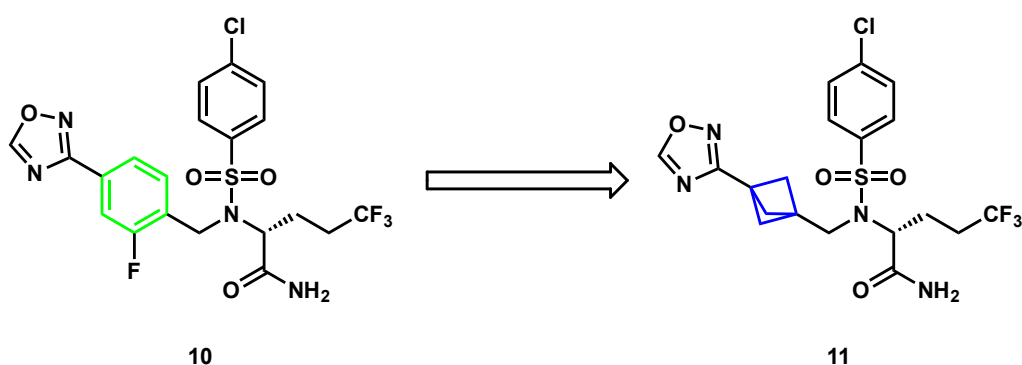
3. ábra: BCP egység és bioizosztériára alkalmas csoportok méretviszonyai

A nem-klasszikus bioizosztéria csoportjába tartozó biciklo[1.1.1]pentil (BCP) (6) egység lehetőséget ad a *para*-szubsztituált benzolgyűrű (5), és alkinilcsoport (7) helyettesítésére is, mivel ezek a molekularészletek hasonló geometriával rendelkeznek, mind a távolság a szubsztituensek között (3. ábra), mind a két sík szöge (dihedrális szög) tekintetében.



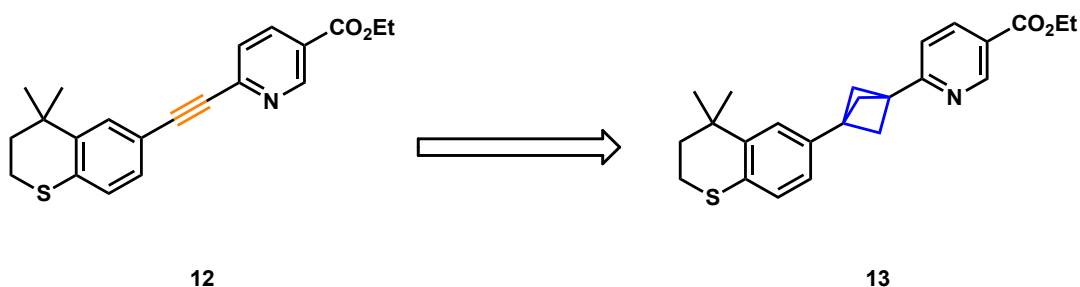
4. ábra: mGlu1 benzolgyűrűjének cseréje

Az mGlu1 (**8**) antagonistá (4. ábra) feniléngyűrűjét BCP egységgel (**9**) helyettesítve kimutatták, hogy számottevő aktivitás változás nem tapasztalható.³



5. ábra: γ -szekretáz inhibitor feniléngyűrűjének cseréje

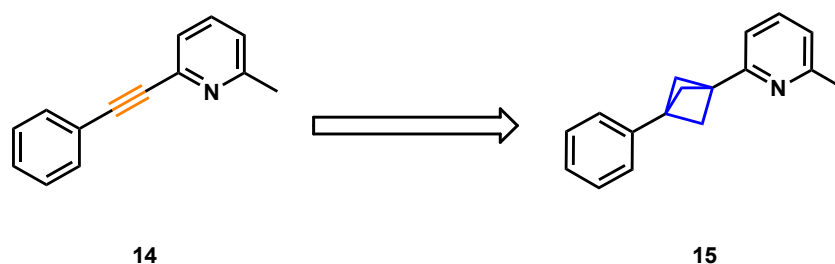
Egy γ -szekretáz inhibitor (**10**) fluorozott feniléngyűrűjét is BCP-re cserélték, mely hatására jelentősen javult annak többek között a vízdoldhatósága, amelynek hatására effektívebben képes a bél falon keresztüli felszívódásra (5. ábra).⁴ A γ -szekretáz inhibitorok a γ -szekretáz nevű enzim működését gátolják, ami egy új megközelítés több nemzetközi, onkológia területén is alkalmazott kezelések gyógyszerkutatási projektjében, ahol a tumorsejtek közötti kommunikációt igyekeznek gátolni ilyen módon.⁵



6. ábra: Tazarotén alkinilcsoportjának cseréje

A BCP egységet korábban már tanulmányozták *terc*-butilcsoport helyettesítőjeként is,⁶ de kutatások során rámutattak arra, hogy az alkinilcsoport megbízható bioizosztere is lehet.⁷ A tazarotén (**12**) nevű, bőrgyógyászatban alkalmazott gyógyszerhatóanyag esetén az

alkinilcsoport esetében is elvégezték a cserét (**6. ábra**). Megállapították, hogy a biciklo[1.1.1]pentán egységet tartalmazó molekulának jelentősen nőtt az olvadáspontja és bázicitása is, mely stabilabb hatóanyagot eredményez. Emellett fontos, hogy az alkinilcsoportot tartalmazó anyag fényérzékeny,⁸ a biciklo[1.1.1]pentán egységet tartalmazó pedig már nem, mely egy bőrgyógyászati készítmény esetében igen jótékony hatással rendelkező fizikai tulajdonságbeli változás.



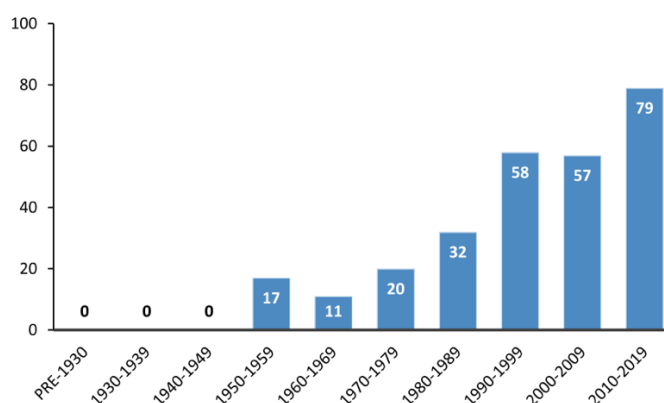
7. ábra: mGlu5 alkinilcsoportjának cseréje

Emellett a metabotrop glutamát receptor 5 (mGlu5) antagonistá 2-metil-6-(feniletinil)-piridin (MPEP) (**14**) alkinilcsoportját is sikeresen lecserélték (**7. ábra**), majd tanulmányozták farmakológiai és fizikai-kémiai tulajdonságaikat. Megfigyeléseik szerint BCP egységet tartalmazó molekula olvadáspontja és bázicitása is megnőtt.⁷

Számos egyéb példával együtt ígéretes bioizoszternek bizonyultak a BCP egységet tartalmazó biomolekulák. Erre bizonyíték lehet a biciklo[1.1.1]pentánokkal kapcsolatos szabadalmak száma, melyek száma az elmúlt években exponenciálisan emelkednek.

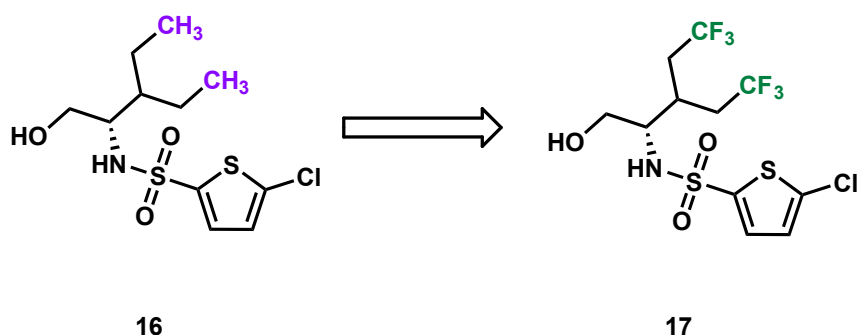
II.2. Fluor tartalmú vegyületek felhasználása

A fluortartalmú molekulák napjainkban jelentős kutatási területet fednek le a gyógyszerfejlesztésekben. A fluoros vegyületek jó biológiai aktivitást mutatnak és számos esetben a metabolikus stabilitást is fokozzák, hiszen a szervezetben működő lebontó folyamatokat jó hatásfokkal képes megakadályozni egy megfelelő pozícióban történő egyszerű fluorozás. A fluoratom kis mérete és nagy elektronegativitása révén befolyásolni tudja a vegyületek kémiai tulajdonságait is.⁹ Az elmúlt hetven évben jelentősen nőtt a fluortartalmú gyógyszerek bejegyzése (**8. ábra**).¹⁰



8. ábra: Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala által 2019 végéig jóváhagyott fluortartalmú gyógyszerek száma¹⁰

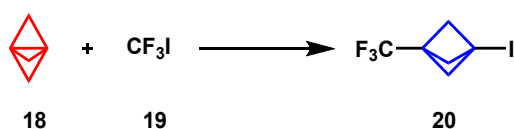
A fluor szénnel való kötése a legerősebb heteroatom-szén kötés.¹¹ Egy vagy több fluort tartalmazó vegyületek által okozott változás befolyással lehet az oldhatóságukra, elektronikus szerkezetükre, vagy éppen biológiai tulajdonságaikra.⁹ A bioizosztériában használható, mint a hidrogénatom bioizosztere.¹² Egy másik γ -szekretáz inhibitor terminális metilcsoportjainak fluorozását vizsgálták az ezen a helyen előforduló metabolikus módosulás kezelésére. A **16**-os molekula CH_3 csoportjainak (**16**) CF_3 -mal (**17**) való helyettesítésével (**9. ábra**) a belső enzimgátló aktivitás javult **16-hoz** képest.



9. ábra: A γ -szekretáz inhibitor fluorozást követően

II.2.1. Fluor tartalmú biciklo[1.1.1]pentánok

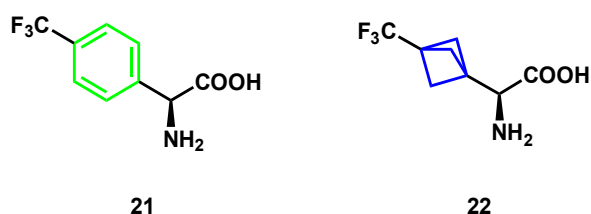
Trifluormetil-csoportot tartalmazó biciklo[1.1.1]pentánokat is sikeresen állítanak elő igen régóta.¹³ Már az első kutatások során is rámutattak, hogy CF_3 -csoport összekapcsolható [1.1.1]propellánnal trifluor-jódmétán hozzáadásával (10. ábra). A trifluor-jódmétán gáz halmazállapota miatt némi technikai kihívást jelent a reakció elvégzése során, de a kereskedelembe oldat formában is árulják, ami segíti a gyakorlati alkalmazhatóságát.



10. ábra: Trifluor-jódbiciklo[1.1.1]pentán előállítása

Trifluormetil tartalmú biciklopentánok előállítása a gyógyszerkutatásban egyre népszerűbb fluortartalmú anyagok és a bioiszosztéria révén egyre inkább előtérbe kerül. Így évről-évre több kutatás foglalkozik ilyen anyagokkal.

Trifluormetil tartalmú aminosavakkal kapcsolatban több kutatást is végeztek, ezen belül a 4- CF_3 -fenilglicin (CF_3 -Phg) (21) analógján állították elő a BCP-származékát, a 3-(trifluormetil)-biciklopent-[1.1.1]-1-ilglicint (CF_3 -Bpg) (22).¹⁴



11. ábra: CF_3 -Phg és CF_3 -Bpg szerkezete

Ezeknek a származékoknak nagy előnye, hogy ezzel „megjelölik” az adott peptidet, amihez kapcsolják, és ^{19}F NMR méréssel így további információkat nyerhetnek.¹⁵ ^{19}F NMR-rel történő szerkezetmeghatározásra a $\text{CF}_3\text{-Phg}$ is alkalmas, de a két anyag előállítása során amíg az $\text{CF}_3\text{-Phg}$ esetén racemizáció állt fent, addig a $\text{CF}_3\text{-Bpg}$ esetén ez nem történt meg, tiszta terméket kaptak.

III. [1.1.1]Propellán, triciklo[1.1.1.0^{1,3}]pentán

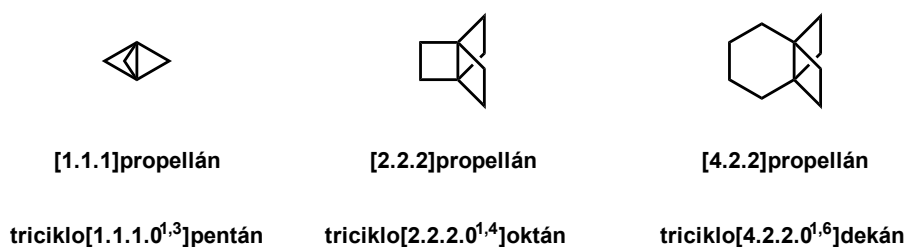
III.1. A propellán

A propellánok olyan többszörösen áthidalt szerves molekulák, amelyekben a két hídfő szénatom között egy egyszeres kötés található és további három (szén- vagy heteroatom) híd kapcsolja őket össze. A propellán nevezéktanját 1966-ban Ginsburg mutatta be.¹⁶

III.1.1.A többszörösen áthidalt feszültgyűrűs szénhidrogének nomenklatúrája

A többszörösen áthidalt feszültgyűrűs szénhidrogének, melyekben a hídfőkötések közvetlenül kapcsolódnak egymáshoz, nevezéktanuk alapja a policiklo[a.b.c.0^{1,(a+2)}]alkán elnevezés, ahol az „a” a hídfő szénatomhoz kapcsolódó legnagyobb számú híd, továbbá „b” a második és „c” a harmadik legnagyobb szénatomszámú hidat jelöli. Az indexben az „1” a két hídfő közti legrövidebb távolságot jelöli, és „a+2” pedig a leghosszabbat úgy, hogy a két hídfő szénatom is beleszámít (**12. ábra**).

A IUPAC névtől eltérően, a gyakorlatban használt név a propellán. Ezesetben nem szükséges kihangsúlyozni a két hídfőatom közvetlen kapcsolatát, csak az annál hosszabb áthidalások számítanak, melyeket csökkenő szénatomszámok alapján szerepelnek. Általánosan [a.b.c]propellán, mely megnevezés szerepel a szakirodalomban.



12. ábra: A propellánok nevezéktana

III.2. Az [1.1.1]propellán tulajdonságai

Az [1.1.1]propellán (**18**) két hídfő atomjának fordított tetraéderes geometriája több kutató csoport számára is érdekesnek bizonyult.^{17, 18} Kimutatták, hogy a két hídfő között kicsi az elektronsűrűség, ami ellentétben áll azzal az állítással, hogy kovalens kötés tartja össze őket.

Vizsgálták a két hídfő szénatom közötti távolságot is, ami 160 pm, amely nem számottevően nagyobb, mint a ciklopropánban található kötések hossza (7 pm-rel) **(23) (13. ábra)**.

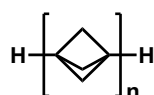


13. ábra: [1.1.1]propellán és ciklopropán

2009-ben már modern eszközök segítségével megállapították, hogy a két hídfő szénatomot egy erős és közvetlen σ -kötés köti össze, amely nem klasszikusan kovalens és nem is klasszikusan ionos, hanem inkább „charge-shift” kötés, más néven töltéscserélgető-kötés.¹⁹ Ennek a kötésnek a stabilitását az ionos formák rezonanciájából eredeztetik, nem pedig az elektronok kovalens megosztásából, amelyek indokolnák a két atom közötti nagy elektronsűrűséget. A töltés-eltolódásos kötés sajátossága, hogy a kötött atomok közötti előrejelzett elektronsűrűség alacsony.

Mikor még csak a szerkezetét kutatták, már akkor észlelték nagy reakciókészségét az elektrofil támadásokkal szemben.

Az [1.1.1]propellán **(18)** hajlamos önmagával polimerizálni. Polimerizáció során a két hídfő szénatom összekapcsolódik egy másik propellán hídfő szénatomjával, ekkor [n]sztaffán keletkezik **(14. ábra)**.²⁰ A kapcsolódó monomeregységek száma $n > 1$.



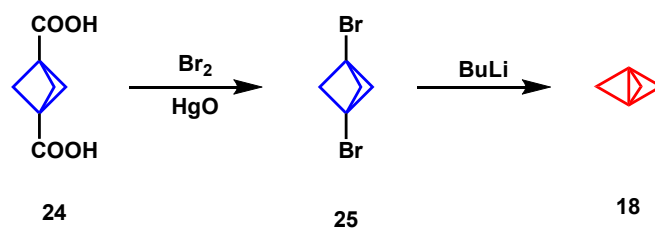
14. ábra: [n]sztaffán általános képlete

A polimerizáció során az oldat koncentrációja csökkenhet, amely során a színtelen oldat opálössá kezd válni, mert ez a vegyület már nem rendelkezik jó oldhatósággal.²¹

Ez elkerülhető, ha $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti hőmérsékleten tároljuk inert atmoszféra mellett.

III.3. Az [1.1.1]propellán előállítása

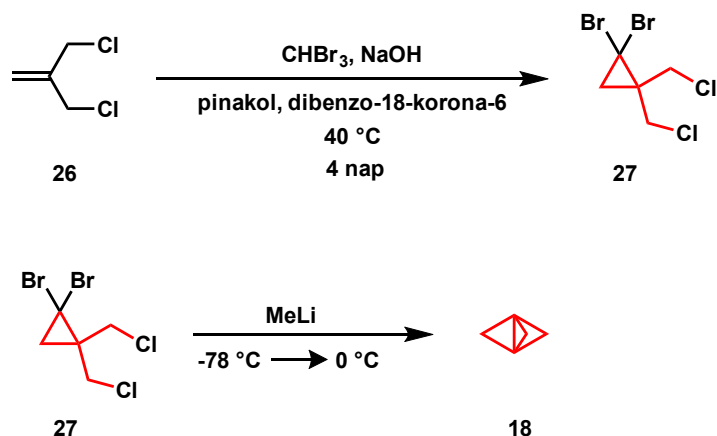
Az első [1.1.1]propellán szintézis biciklo[1.1.1]pentán-1,3-dikarbonsavból **(24)** történt 1,3-dibómbiciklo[1.1.1]pentánon keresztül **(25) (15. ábra)**.²²



15. ábra: [1.1.1]propellán előállításának kezdeti folyamata

A reakció erélyes körülményeket igényel, továbbá a dikarbonsavat is több lépésben, több hétig tartó szintézis során kell előállítani.

A hatékony eljárás az [1.1.1]propellán előállítására további kutatás után teljesen új szintézisúton is elérhető lett. Szeimies és kutatócsoportja egy sokkal egyszerűbb előállítási módszert publikáltak, melynek a kiindulási anyaga a 3-klór-2-klórmetilprop-1-én (**26**), melyet a **16. ábra** mutat be.²³

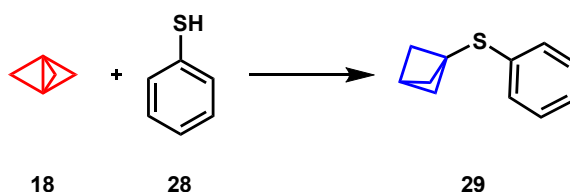


16. ábra: Jelenleg használt szintézisút [1.1.1]propellán előállítására

A reakció során szükség van az erős bázisra, tömény NaOH oldatra, ami a reakció szerves oldószerfázisaként is funkcionáló bromoformot dibrómkarbénné alakítja, amely addicionál a **26** kettős kötésére. A reakció kétfázisú, és a külön fázisban való anyagok fázistranszferének elősegítése érdekében koronaétert alkalmaznak, ez segíti a nátrium ionok átjutását a szerves fázisba. A reakció időigényes, mert a reagensek lassú adagolása után további 4 napot 40 °C-on kell kevertetni. A feldolgozást követően a már kész 1,1-dibrom-2,2-bis(diklórmetil)ciklopropán (**27**) reakciója következik metil-lítiummal, ekkor lítium-halogen csere történik. Az egyik brómatom lecserélődik lítiumra, így a szén-lítium kötés ionos karaktere nukleofil széncentrumot alakít ki, így képes lesz az egyik klóratomhoz kapcsolódó szénatom nemkötő pályájával átfedni, szubsztitúciós reakcióban kialakul a két híd az

[1.1.1]propellánban. A reakció mellékterméke metil-bromid. Ez a folyamat 2 óra alatt végbe megy, egyedül az erélyes hűtés fontos szempont, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ szükséges. E módszernél a végső vákuumdesztillációnál a várt [1.1.1]propellán és dietil-éter együttese mellett a metil-bromid is átdestillál, amely később nem kívánt mellékreakciókhoz vezethet.

A desztillációt követő koncentráció meghatározása egy egyszerű és gyors gyökös reakcióval lehetséges. Tiofenollal (**28**) történő pillanatszerű, sztöchiometrikus reakcióban (**17. ábra**) képződő tioéter (**29**) és a feleslegben maradó tiofenol arányával kiszámítható az [1.1.1]propellán koncentrációja GC-MS kromatogram területarányaiból, vagy NMR spektrum segítségével.

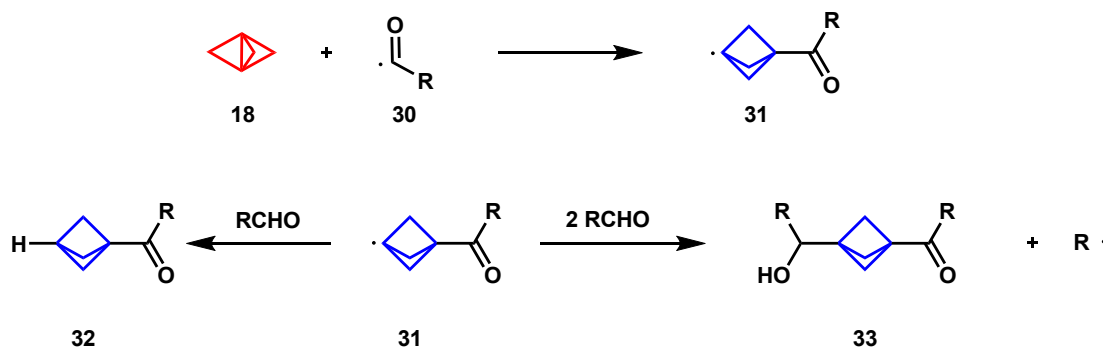


17. ábra: Tiofenolos titrálás során lejátszódó reakció

III.4. Az [1.1.1]propellán reakciói

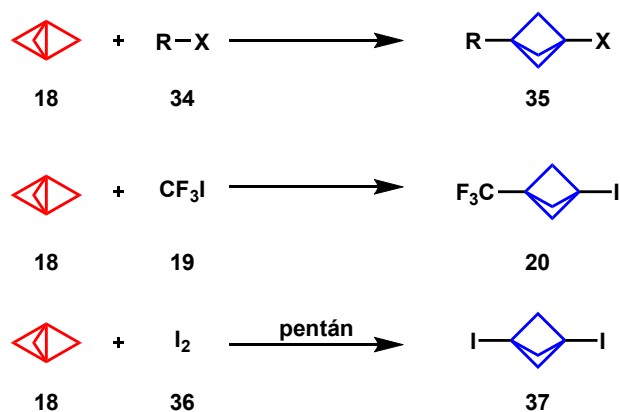
III.4.1. Gyökös mechanizmusú reakciók

Az [1.1.1]propellán gyökös mechanizmusú reakciókba vihető.²⁴ A reakciók során biciklo[1.1.1]pentil gyökök (**31**) keletkeznek. Előállítható mono- (**32**), illetve diszubsztituált (**33**) biciklo[1.1.1]pentán termékek (**18. ábra**).



18. ábra: Mono-, illetve diszubsztituált biciklo[1.1.1]pentán előállítása

Az [1.1.1]propellán gyökös reakcióinak vizsgálata során további reakciókat is végeztek, melyeket a **19. ábra** tartalmaz.

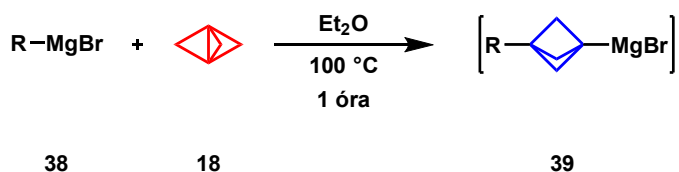


19. ábra: Néhány gyökös mechanizmusú reakció

III.4.2.[1.1.1]propellán reakciója fémorganikus vegyületekkel

Az [1.1.1]propellán fémorganikus reagensekkel is reakcióba lép, melyek szintén a két hídfoatom közötti kötést bontják fel, az egyik ilyen a Grignard-reagens.

A propellánok Grignard reakciójához Knochel és kutatócsoportja egy egyszerűen kivitelezhető reakciót fejlesztettek ki (20. ábra).



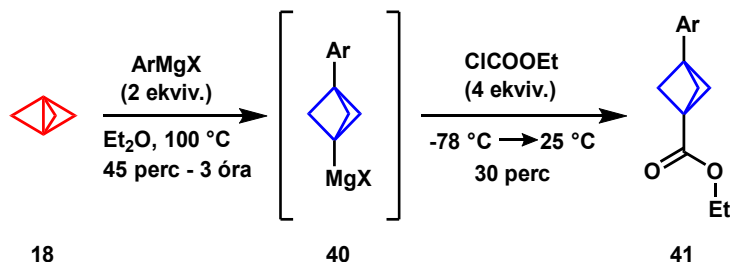
20. ábra: Grignard-reagens és [1.1.1]propellán reakciója

A hőmérséklet emelése kedvezően hat a hozamra. Ugyanígy pozitív hatással van rá a Grignard-reagens feleslegben való alkalmazása. A hőmérsékelt megválasztásánál viszont figyelembe kell venni, hogy 90–100 °C körül a biciklo[1.1.1]pentil-magnéziumbromid intermedier (39) már nem stabil tartósabb ideig, így ezen hőmérsékleten rövid reakcióidő megválasztása szükséges a megfelelő hozam eléréséhez. Az így előállított intermedier további reakcióban különböző termékek érhetőek el, különféle észter-, karboxilcsoportot tartalmazó biciklopentán származékok, melyek hasznosak lehetnek további vegyületek előállításakor. A módszer hátránya, hogy az éter forráspontja feletti hőmérsékleten, zárt, nyomásálló edényben kell dolgozni.

Észter- (41), illetve karboxilcsoport is beépíthető a molekulába, viszont ehhez szükséges, hogy az intermedier képződése után a klórhangyasav-etilésztert azonnal az elegyhez adjuk. A reakció erős hűtést és rövid reakcióidőt, s mindemelett nagy reagens

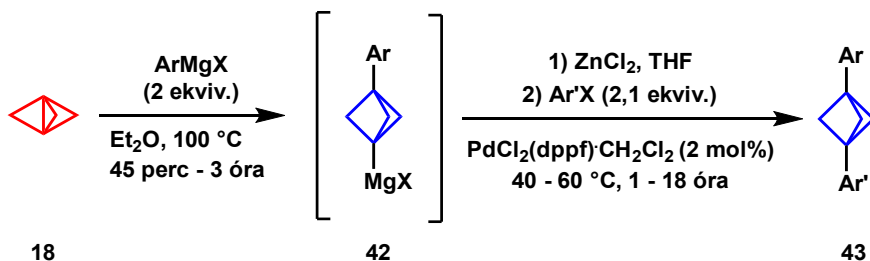
felesleget igényelt

(21. ábra).



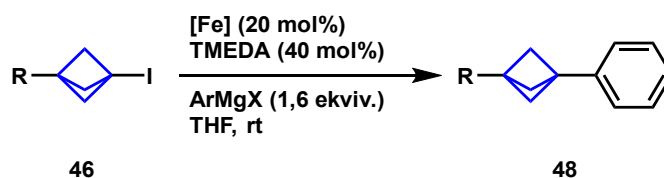
21. ábra: Etíl-3-arilbicyklo[1.1.1]pentán-karboxilát előállítás

Az aril-bicyklo[1.1.1]pentil-magnézium intermedier Negishi keresztkapcsolási reakcióba is vihető. Ezzel egy bisz-aril vegyület (43) állítható elő úgy, hogy először cink-kloriddal transzmetallálták a képződött Grignard intermediert (22. ábra), majd a továbbiakban egy klasszikus katalitikus ciklus befejezése vetődik fel, ahol a palládium koordinációs szférájában lezajló cisz-transz izomerizációt követő redukív elimináció adja a kapcsolt terméket.



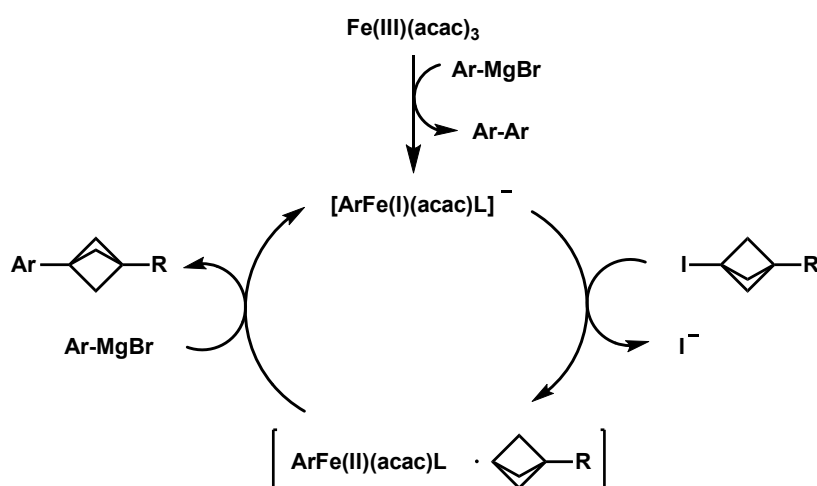
22. ábra: Bisz-arilozott BCP előállítása

Kutatócsoportunkban korábban vizsgálták ezen Grignard-reagensek felhasználhatóságát további, BCP egységet tartalmazó aldehidek előállítására.²⁵ Aril-BCP-aldehidek (45) Bouveault aldehyd szintézissel ugyanúgy előállíthatók, mint a többi alkil-magnéziumhalogenid esetében. Egy *N,N*-diszubsztituált formamid, leggyakrabban *N,N*-dimetil-formamid, hozzáadásakor a Grignard intermedierrel reagálva adduktot (44) képez, majd savval elbontva aldehyd képződik (23. ábra). A korábbi, 4-5 lépéses, több napos BCP-aldehyd előállítási módszerekkel ellentétben²⁶ ez az eljárás egy üstben, pár óra alatt kivitelezhető.



25. ábra: Továbbfejlesztett Kumada reakció

Korábbi kutatások során már foglalkoztak a Kumada reakciók optimalizálásával.²⁸ Több átmenetifém-katalizátor acetilacetonát formáját vizsgálták. Ezeket összehasonlítva a vas(III) komplexe tűnt a legjobbnak, így több vas(III) származékot is megvizsgáltak, habár azokkal is végbement a reakció, a legjobb termelést továbbra is a $\text{Fe}(\text{acac})_3$ eredményezte. A 26. ábra szerinti reakciómechanizmust javasolták az elvégzett kísérletek után.



26. ábra: Kumada keresztkapcsolási reakció feltételezett mechanizmusa vas(III)-acetilacetonát mellett

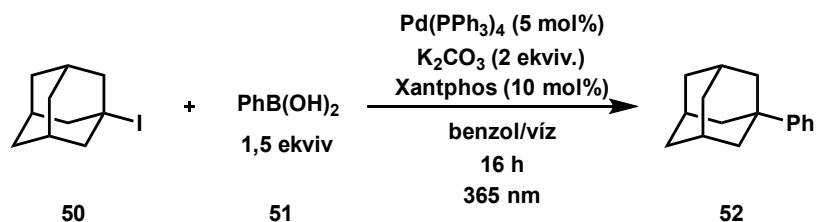
Emellett összehasonlítottak többféle ligandumot, mely azt eredményezte, hogy TMEDA használatával érhető el legjobb hozammal a kapcsolás. Azonban ez alátámasztása egy korábbi vizsgálatnak, mely nem BCP tartalmú anyagok esetén is a TMEDA-t találta a legmegfelelőbbnek.²⁹ Vizsgálták az alkalmazott oldószert is, több megfelelő oldószert is találtak, ők a THF-et választották további reakcióikhoz, azonban emellett hasonlóan jónak bizonyult a toluol, benzol, DME, dietil-éter, anizol is.

III.4.4. Biciklo[1.1.1]pentán tartalmú anyagok Suzuki keresztkapcsolási reakciója

Suzuki keresztkapcsolás során alkil-halogenid és vinil- vagy aril-boronsav között fém katalizátor és bázis mellett végbemenő reakcióról van szó. Katalizátorként palládiumot vagy nikkelt szokás alkalmazni. A kapcsolási ciklus során oxidatív addíciót, transzmetallációt, majd redukzív eliminációt követően alakít ki szén–szén kötést a két kiindulási anyag között.

Biciklo[1.1.1]pentánt tartalmazó vegyületekre vonatkozóan a szakirodalom nem tér ki optimalizált körülményekre. Így feltételezhetjük, hogy a már bevált körülményekkel is végbemegy a reakció.

Tercier-halogenidek esetén több kutatás is folyt már a megfelelő körülmények keresése érdekében, így BCP tartalmú anyagok előállítása során ezek nyújthatnak segítséget.^{30,31}



27. ábra: 1-jóadamantán Suzuki keresztkecsolási reakciója

IV. Célkitűzés

A kutatás célja olyan fluortartalmú biciklo[1.1.1]pentánokkal kapcsolatos reakciók optimalizálása, mely eljárások a szintetikus szerves kémiában, habár ismertek, de nincsenek teljes mértékben kiterjesztve BCP egységet tartalmazó anyagokra. E reakciók során minden egyes paramétert alaposan szeretnénk megvizsgálni és kipróbálni, milyen körülmények a legmegfelelőbbek a legjobb termelés elérése érdekében. Ezekkel a módszerekkel előállítható fluor tartalmú biciklo[1.1.1]pentánok további reakciók során fontos szereplői lehetnek a jövőbeni gyógyszerkémiaiában.

Először a trifluoretil-jódbiciklo[1.1.1]pentán előállítása volt cél, mint kiindulási anyag. Ezt követően két keresztkapcsolási reakciót is vizsgálunk, melyek során lehetőség van a jódcserélésére. Ezeknek a reakcióknak előnye lehet, hogy akár enyhe körülmények alkalmazása mellett is végbe vihetők. A reakció teljeskörű optimalizálása során fontos szempont a mellékreakciókból származó nemkívánt melléktermékek elkerülése, vagy minimálisra csökkentése.

Biciklo[1.1.1]pentán tartalmú anyagok Kumada keresztkapcsolási reakciója során korábban volt már példa optimalizálással kapcsolatos kutatásokra, azonban szerettük volna ezt még jobban kiterjeszteni, több katalizátor vizsgálatát elvégezni a már előállított 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán.

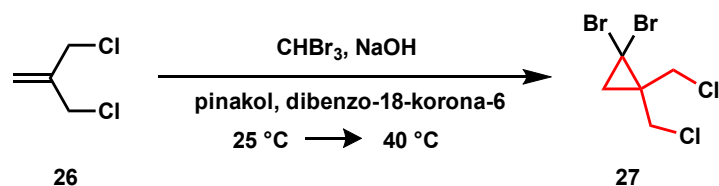
Suzuki keresztkapcsolási reakciók vizsgálata biciklo[1.1.1]pentán egységet tartalmazó anyagok esetén korábban még nem volt fókuszban, így célunk volt a reakciók paramétereinek alapos körüljárását elvégezni.

V. Saját eredmények

V.1. [1.1.1]propellán előállítása

Kutatásaim megkezdéséhez először [1.1.1]propellánt kellett előállítanom.

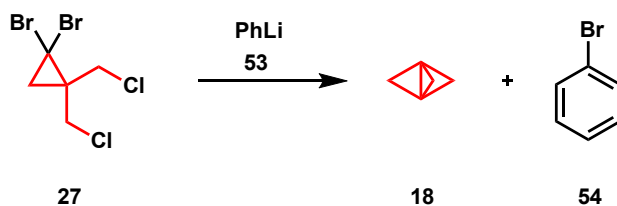
Az [1.1.1]propellán (**18**) előállítása 1,1-dibróm-2,2-bisz(diklórmetil)ciklopropánból (**27**) történt, amely könnyen beszerezhető, kereskedelmi forgalomban megtalálható anyag, de kutatócsoportunkban nagy tételben állítjuk elő irodalmi recept alapján.³²



28. ábra: 1,1-dibróm-2,2-bisz(diklórmetil)ciklopropán előállítása

3-klór-2-(klórmetil)propénből indulunk ki, ehhez adok 2 ekvivalens bromoformot, pinakolt és koronaétert. Majd ehhez az elegyhez adom hozzá az 50% NaOH oldatot. A reakció kétfázisú és erős kevertetést igényel, ehhez KPG keverőt használunk, mert ezzel lehetőség van ilyen nagy mennyiségű reakcióelegyet is alaposan átkevertetni. A hosszú reakciót követően a feldolgozás során a termékem az elegy szilárd részében van, szűrés során így elkülöníthető volt. A vizes oldat szűrése Celite-es üvegszűrőn igen lassú folyamat. Majd a Celite rétegen fentmaradó szilárd anyagot aceton–pentán elegyében oldottam, és újra üvegszűrőn szűrve már a szűrlet fázissal dolgozhattam tovább. Átkristályosítást követően tiszta termékhez jutottam.

Az [1.1.1]propellánt annak gyakori előállítási módszerétől eltérve végeztem el, metil-lítium helyett fenil-lítiumot (**53**) alkalmaztam. A fenil-lítium használata azért előnyös, mert a reakció során melléktermékként képződő metil-bromid helyett brómbenzol (**54**) keletkezik (29. ábra).



29. ábra: Módosított [1.1.1]propellán előállítás

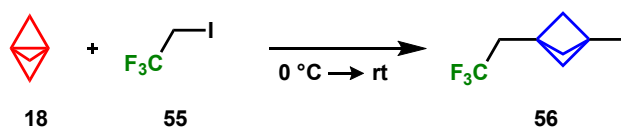
Eltér a két melléktermék, a metil-bromid és a brómbenzol forráspontja, így valamivel könnyebb megtisztítani tőle az elegyet. Az egyik nem látszik GC-MS kromatogramon, míg a másik igen (brómbenzol), így tehát nem lehet megfeledezni jelenlétéről. A propellán koncentrációját tiofenolos titrálással határoztam meg, GC-FID kromatogram csúcs alatti területeinek összehasonlításával. Az eljárás során 200 μL [1.1.1]propellán oldatot 20 μL tiofenollal reagáltattam.

Az [1.1.1]propellán előállítása során 0,5-0,9 M-os dietil-éteres oldatot lehet kinyerni.

Az [1.1.1]propellán színtelen éteres oldatban, inert atmoszféra alatt szeptummal lezárva, fagyasztoóban tárolható. A koncentrációja idővel csökkenhet polimerizációja miatt, mely akkor lehetséges, ha sokat érintkezik levegővel, illetve sokat van szobahőmérsékleten.

V.2. 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása

Korábbi kutatások során trifluormetil-jodiddal végeztek kísérleteket, azonban számunkra nem állt rendelkezésre, így 2,2,2-trifluoretil-jodiddal végeztük a kísérleteket (**55**). A 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán (**56**) előállítása nem igényel katalizátorokat vagy különleges körülményeket. [1.1.1]propellánhoz (**18**) hozzáadjuk a 2,2,2-trifluoretil-jodidot (**55**), majd egy éjszakát kevertetjük 0 °C-ról szobahőmérsékletre melegedve, fénytől védve.

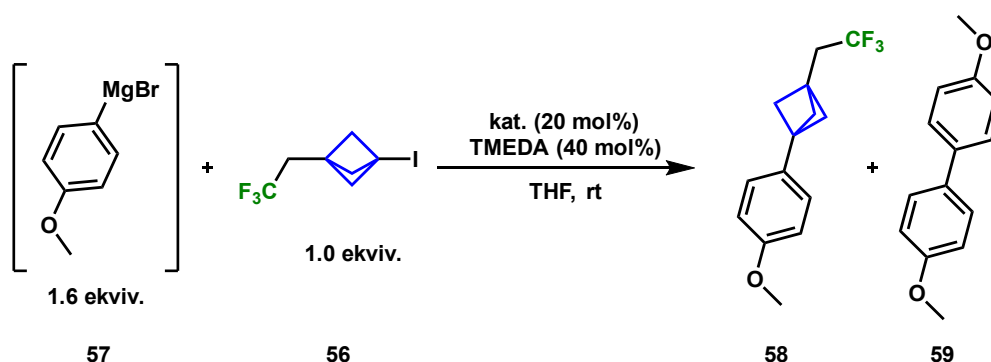


30. ábra: 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása

Több kutatásban (**55** helyett CF_3I -vel) is különböző előállítási eljárásokban további oldószereket kipróbáltak és alkalmaztak^{33,34}, azonban mivel a propellán dietil-éteres oldat formában van, így a reakció nem igényel további oldószert. GC-MS és GC-FID vizsgálatok alapján jól követhető volt a kiindulási trifluoretil-jodid és a keletkezett trifluoretil-BCP-jodid termék mennyiségének aránya, ami alapján néhány óra alatt 100% konverziót értünk el, így a dietil-éteres propellán-oldat alkalmazása mellett nem volt szükség további oldószer optimálásra. A teljes konverzió eléréséhez trifluoretil-jodid felesleg alkalmazása szükséges, aminek mennyiségét egy egyszerű reakció sorozattal vizsgáltuk. 1,0; 1,2; 1,5; 1,8 ekvivalens alkalmazott mennyiségek mellett az 1,2 ekvivalenst meghaladó reagens felesleg nem befolyásolta a reakció végbemenetelét. A teljes konverziót elérve egyszerű vákuumdesztillációval választható el a termékünk a kiindulási anyagtól, illetve a szennyezőktől, mint például a propellán előállításából visszamaradó dibutil-éter és brómbenzol.

V.3. 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán Kumada keresztkapcsolási reakciójának optimalizálása

A 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán (**56**) kiindulási anyag 4-metoxifenil-magnézium-bromiddal (**57**) katalizátor jelenlétében reagál. A reakciót követően főtermék az 1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán (**58**), azonban melléktermékként detektálható a homokapcsolt 3,3'-dimetoxibifenil (**59**) származék. A homokapcsolt melléktermék keletkezése nagy valószínűséggel nem kerülhető el, mivel a katalitikus ciklusban szerepet játszik a katalizátor aktív formájának kialakításában a feltételezett mechanizmus szerint. Célunk volt azonban a keletkezését a lehető legnagyobb mértékben visszaszorítani.

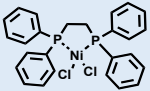
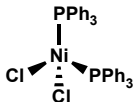
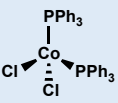
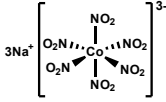
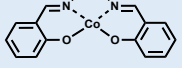


31. ábra: Az általunk elvégzett Kumada keresztkapcsolási reakció

Nugent és munkatársai a reakció körülményeinek optimalizálása során a tetrahydrofuránt találták a legalkalmasabb oldószernek. Az előkísérleteink alapján szintén a THF-et részesítettük előnyben, hiszen az első lépésben előállítandó Grignard-reagens is THF oldószer használatát igényeli. A reakció alkalmazhatóságának vizsgálata során szükség lehet a későbbiekben bizonyos reagensok esetében oldószerkeverégek alkalmazására, de a mechanisztikus számolások elvégzését nagyban megkönnyíti, ha tiszta oldószerekben végezzük a kémiai átalakításokat.

V.3.1. Grignard-reagens adagolása

Első lépés a Grignard reakció, a kész 4-metoxifenil-magnézium-bromid (**57**) hozzáadásának a gyorsasága szerepet játszik a hozam alakulásában. Korábbi kutatások során fecskendő pumpás adagolással, egyenletesen csepegtették a reakcióelegyhez a reagenst. Az általunk kipróbált összes katalizátor esetében elvégeztük azt a kísérletet, hogy egyben a reakció elején hozzáadtuk a Grignard-reagenst, ezzel vizsgálva az adagolás relevanciáját (**1. táblázat**). A reakcióelegyből vett minta minden ilyen reakció során azt mutatta, hogy ebben az esetben a Kumada keresztkapcsolási reakció háttérbe szorul és a Grignard-reagens önmagával reagál el, ezzel egy nem kívánt melléktermék lesz nagymennyiségben.

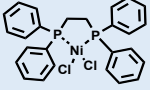
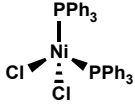
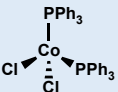
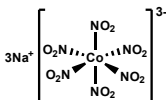
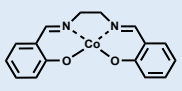
Katalizátor	Adagolás	TMEDA	Sor	Konverzió*	58 : 59 aránya*	Katalizátor
Ni(acac) ₂	×	×	1.	43%	1 200	
	×	×	2.	49%	1 3,3	
	×	×	3.	21%	1 40	NiBr ₂
	×	×	4.	37%	0 1	
Co(acac) ₃	×	×	5.	66%	1 17	
	×	×	6.	93%	1 49	
	×	×	7.	31%	1 16	
	×	×	8.	71%	1 22	
Fe(acac) ₃	×	×	9.	99%	1 4,6	Fe(acac) ₂
	×	×	10.	72%	1 4,4	
Fe(OTf) ₂	×	×	11.	50%	1 12,5	FeCl ₃
	×	×	12.	54%	1 6,8	

1. táblázat: Különböző katalizátorok vizsgálata Kumada reakció során és a termékek arányai GC-MS alapján*

Konverzió esetén a GC-MS kromatogram esetén látható átalakulást vettük alapul.

Automata adagoló használatával azonban a két termék aránya már módosult, mely korábbi tanulmányokban látott 0,7 ml/h-s adagolási sebesség. Ennek eredményeit a **2. táblázat** foglalja össze. Főként a vas katalizátorok esetén javulást hozott az adagolás idejének lassítása. Kobalt és nikkal esetén hasonló vagy rosszabb konverziót lehetett mérni. Tehát a vas

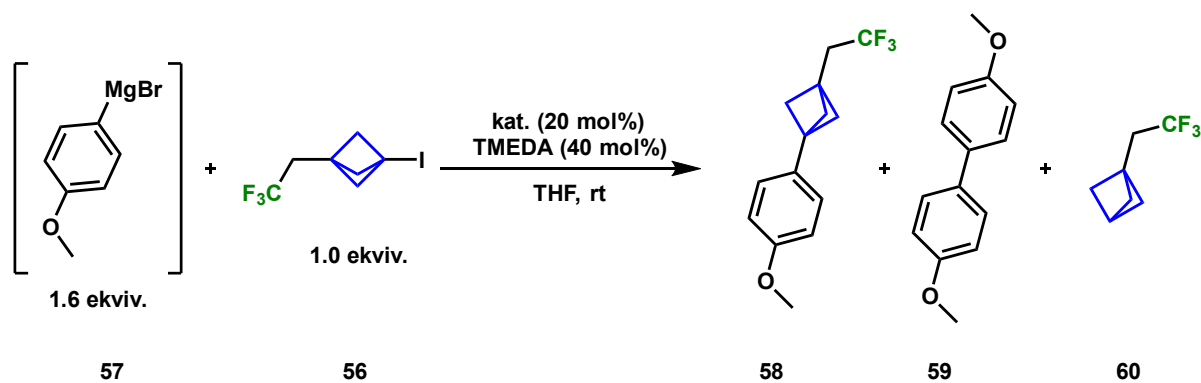
katalizátor használata mellett a reakció ideális termék-melléktermék arányát a Grignard-reagens alacsony koncentrációban tartásával eredményesen tudjuk befolyásolni.

Katalizátor	Adagolás	TMEDA	Sor	Konverzió*	58 : 59 aránya*	Katalizátor
Ni(acac) ₂	0,7 ml/h	×	1.	30%	0 1	
	0,7 ml/h	×	2.	51%	1 3,4	
	0,7 ml/h	×	3.	32%	1 12	NiBr ₂
	0,7 ml/h	×	4.	25%	0 1	
Co(acac) ₃	0,7 ml/h	×	5.	36%	1 6,3	
	0,7 ml/h	×	6.	38%	1 13	
	0,7 ml/h	×	7.	39%	1 15	
	0,7 ml/h	×	8.	10%	0 1	
Fe(acac) ₃	0,7 ml/h	×	9.	100%	1 5,5	Fe(acac) ₂
	0,7 ml/h	×	10.	100%	1 4,7	
Fe(OTf) ₂	0,7 ml/h	×	11.	100%	1 17	FeCl ₃
	0,7 ml/h	×	12.	70%	1 8,9	

2. táblázat: Különféle katalizátorok vizsgálata Kumada reakció során automatizált adagolás mellett GC-MS alapján*

Minden reakciót GC-MS mérés követett, mely során meghatározhattuk a két termék arányát. Egy olyan idealizált reakciót követően, amikor a főtermék 100% konverziót követően keletkezik az arálynak 1:0,3-nak kell lennie a homokapcsolt melléktermékkel.

Számos esetben látható, hogy a várt termék (**58**) konverzió 100%, hiszen teljes egészében eltűnt a kiindulási anyag jele a spektrumról, így a reakció lejátszódottnak tekinthető, mégis a két anyag aránya közel sem az ideálist mutatja. Ez abból következhet, hogy egy másik mellékreakció is fellép, mely során 1-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentánt (**60**) kapunk (**32. ábra**), ami igen illékony így nem mérhető GC-MS segítségével, azonban a korábbi optimalizációk során több esetben jelen volt hasonló melléktermék.²⁸



32. ábra: Az elvégzett reakció fő- és melléktermékei

Megfelelő adagolás TMEDA használata mellett már kívánt termék képződése irányába mozdította el a reakciót, ezek kombinációját a **3. táblázat** foglalja össze. A Kumada reakció, habár Pd és Ni katalizátor mellett kimutatták, hogy nem igényel ligandumot, mégis a legtöbb esetben jótékony hatással volt a termelésre ligandum alkalmazása, BCP egység esetén pedig kifejezetten szükségesnek bizonyul látva a kísérleteket TMEDA nélkül.

Katalizátor	Adagolás	TMEDA	Sor	Konverzió*	58 : 59 aránya*	Katalizátor
Ni(acac) ₂	0,7 ml/h	40 mol%	1.	89%	1 0,9	
	0,7 ml/h	40 mol%	2.	100%	1 0,8	
	0,7 ml/h	40 mol%	3.	45%	1 5,4	NiBr ₂
	0,7 ml/h	40 mol%	4.	30%	1 0,7	
Co(acac) ₃	0,7 ml/h	40 mol%	5.	77%	1 1,6	
	0,7 ml/h	40 mol%	6.	100%	1 0,8	
	0,7 ml/h	40 mol%	7.	39%	1 15	
	0,7 ml/h	40 mol%	8.	100%	0 1	
Fe(acac) ₃	0,7 ml/h	40 mol%	9.	75%	1 0,6	Fe(acac) ₂
	0,7 ml/h	40 mol%	10.	100%	1 0,3	
Fe(OTf) ₂	0,7 ml/h	40 mol%	11.	100%	1 5,4	FeCl ₃
	0,7 ml/h	40 mol%	12.	86%	1 0,5	

3. táblázat: Különböző katalizátorok vizsgálata Kumada reakció során ligandum hozzáadásával GC-MS alapján*

TMEDA hozzáadásával a termék arányok már számos esetben megközelítik az ideálist, $\text{Fe}(\text{acac})_2$ esetén el is érik azt. Azonban ez már a katalizátoroktól függött.

V.3.2. Katalizátor optimalálás

Nikkel katalizátorok már az első Kumada reakciók során jól működő reakciókat eredményeztek, így megvizsgáltunk néhány nikkel komplexet. Nikkel katalizátorok esetén acetilacetonátot vizsgáltuk, mely már korábbi vizsgálatok során is felmerült, ebben az esetben nem volt teljes a konverzió 16 óra alatt. Grignard-reagens ekvivalensének növelése akár okozhatta volna az összes kiindulási anyag teljes elreagálást, de ennél már korábbi kutatások is mutattak ki jobb módszert.

Emellett az 1,2-bisz(difenilfoszfino)etán nikkel(II)-klorid esetén a konverzió a többi nikkellel összehasonlítva a legjobb. Habár elmarad az ideális termékaránytól, de a reakció teljes egészében végbement. A kiindulási anyag elreagált, melyből nagy arányban a kívánt termék keletkezett, és csak kevés trifluoretil-BCP. Azonban számunkra még mindig az ideális termék arány elérése a cél, így további katalizátorokat vizsgáltunk.

Olcsó katalizátorok keresése során próbát tettünk kobalt származékokkal is. A kobalt acetilacetonátot korábban vizsgálták BCP tartalmú anyagok reakciója során²⁸, azonban abban az esetben nagyon kevés terméket eredményezett és a reakció főként a trifluoretil-BCP képződésének irányába tolódott el, de ez a próba TMEDA használata nélkül történt. Megvizsgáltuk a $\text{Co}(\text{acac})_3$ -ot és TMEDA alkalmazása nélkül a két mellékreakció ment végbe leginkább. TMEDA mellett már a várt termék képződése is nagyobb arányban volt jelen, de van ennél jobb kobalt katalizátor is.

A legjobb arány bisz(trifenilfoszfin)kobalt dikloriddal érhető el. Ebben az esetben a kiindulási anyag konverziója teljes és a termék arány is már közelít az ideálshoz.

Érdemes kiemelni az *N,N'*-bisz(szalicilidin)etiléndiimino-kobalt(II), mely esetében TMEDA hozzáadásával teljesen a mellékreakciók kerültek előtérbe. Abban az esetben, amikor sem adagolót nem alkalmaztunk, sem amint, még észlelhető volt a várt termék, de igen kis arányban. Többi esetben azonban már egyáltalán nem.

Anderson és kutatócsoportja által publikált cikkben²⁸ legjobbnak bizonyult katalizátor a $\text{Fe}(\text{acac})_3$ volt. Több vas katalizátor vizsgálata esetén kimondható, hogy valóban ezzel lehet

a legjobb reakció termék arányt elérni. Ezen felül érdemes kiemelni, hogy adagoló pumpa és TMEDA nélkül ezekben az esetekben volt a legtöbb már akkor a várt termékből. TMEDA mellett pedig kifejezetten jól mentek a reakciók.

Az említett $\text{Fe}(\text{acac})_3$ esetén nem ment végbe teljesen a reakció, maradt még jód-BCP, ellentétben a cikkel, amiben trifluormetil-BCP-t vizsgáltak. Viszont ebben az esetben a megfelelő arányokkal számolva viszont látható, hogy a cikkhez megfelelően képződik trifluoretil-BCP. Ez nem nagy mennyiség, de mégis egy elkerülendő mellékreakció. Ennél valamennyivel jobb katalizátor a vízmentes FeCl_3 . Itt sem teljes a konverzió, és itt jelen van mindkettő mellékreakció is.

A legjobb eredményt a vas(II)-acetilacetonát eredményezte. Ezzel a katalizátorral az ideális reakcióelegyet kaptuk.

A szakirodalomban BCP tartalmú anyagok Kumada reakciója során vas(III) katalizátorokat vizsgáltak. Egy kivétel volt, ahol kristályvizes vas(II)-kloridot alkalmaztak, de a kristályvíz tartalma miatt nem volt sikeres az a reakció. Többi vizsgálat részükről mind vas(III)-mal történt. Sikeresen bizonyítottuk, hogy nem szükséges az az oxidációs állapota a vasnak, hogy végbe menjen a reakció, illetve zöldkémiailag szempontról nézve kissé atomhatékonyabb körülményeket biztosít.

V.3.3. Idő optimalizálása

Az alapreakció 1,6 ekvivalens Grignard-reagenst használt és hozzávetőlegesen 2 óra reakcióidőt, melyből 45 perc a Grignard-reagens lassú hozzáadása.

Elsőnek a reakcióidőt vizsgáltam meg. Az elvégzett reakciók az irodalmi példával ellentétben 12 órás reakcióidővel mentek, feltételezve, hogy így minden reakció teljes mértékben végbe tud menni. Azonban miután a $\text{Fe}(\text{acac})_2$ ideális katalizátornak bizonyult, elvégeztem a reakciót rövidebb reakcióidővel. Ekkor az adagolás az eredeti csepegtetési idővel megegyezően 45 perc maradt, majd további 10 percet kevertettem és mintát vettem. A mintavételt követően látható volt már a GC-MS kromatogramon, hogy minden trifluoretil-BCP-jodid elreagált, tehát a reakció megfelelő körülmények mellett pillanatszerű és nem igényel lényegesen több időt, mint az adagolási időtartam.

V.3.4. Grignard-reagens mennyiségének optimalizálása

Végül a Grignard-reagens mennyiségét terveztem változtatni, bízva abban, hogy ezzel kevesebb melléktermék képződik és a főreakció így is teljes mértékben végbemegy (4. táblázat). Grignard reakciók esetén már korábban több kutatásban is bizonyították, hogy a reagens felesleg jó hatással van a hozamra.

A kisebb mennyiségek használta azonban értelemszerűen költséghatékonyabb, illetve kevesebb mellékterméktől kell megtisztítani a célvegyületet, hiszen a felesleg jó eséllyel a homokapcsolt bifenilek keletkezésének kedvez, valamint a reakcióban visszamaradó Grignard-reagens hidrolízise során további melléktermékek megjelenésére számíthatunk a reakcióelegy feldolgozása során.

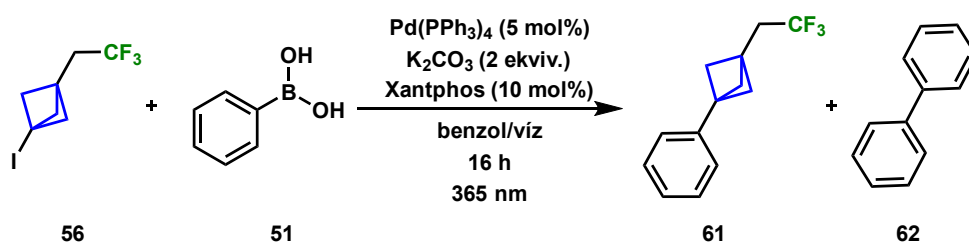
Sor	Grignard-reagens	Konverzió*	58 : 59 aránya*	
1.	1,6 ekviv.	100%	1	0,3
2.	1,5 ekviv.	100%	1	0,3
3.	1,3 ekviv.	100%	1	0,3

4. táblázat: A Grignard-reagens mennyiségének optimalizálása és a kapott arányok GC-MS alapján *

Két esetet vizsgáltam az alkalmazott ekvivalens mennyiségek csökkentése során, először 1,5 ekvivalensre csökkentettem a Grignard-reagens mennyiségét, majd 1,3-ra. A tapasztalatok egységesek voltak. Mindkét esetben GC-MS kromatogram alapján a reakció végbement, a kiindulási anyag elreagált. Majd a képződő mellékterméket vizsgáltam, melyek aránya az ideális termékeleggyel egyezett. Tehát a reakció pillanatszerűségét ez a tapasztalat is alátámasztja, a Grignard-reagens mennyisége nem befolyásolja a konverziót és a főtermék keletkezését. A felesleg alkalmazása viszont elkerülhetetlen a korábban említett katalizátor aktív forma kialakításának érdekében.

V.4. 1-jód-3-(2,2,2-trifluoetil)biciklo[1.1.1]pentán Suzuki keresztkapcsolási reakciójának optimalizálása

A reakció alapját az ábrán látható egyenlet adta. Trifluoetil-BCP-jodid (**56**) és fenilboronsav (**51**) reakciója palládium katalizátor, ligandum mellett, bázis hozzáadásával UV fény segítségével.

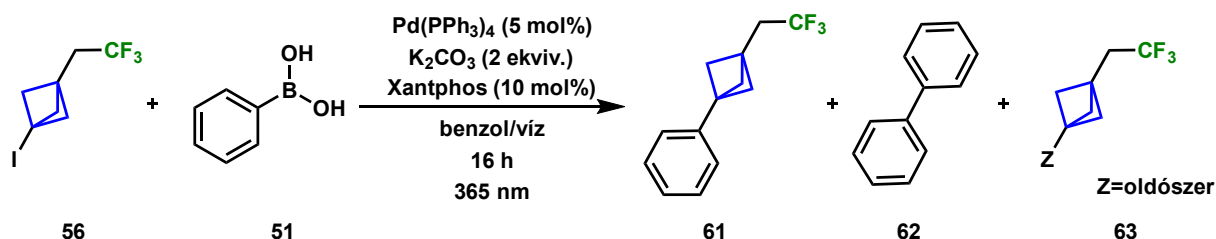


33. ábra: Az általam elvégzett Suzuki keresztkapcsolás

E reakció optimalizálása egy korábbi optimalizációval kapcsolatos kutatást³⁰ veszi alapul, mely tercier-jodidokkal foglalkozik, de biciklo[1.1.1]pentán tartalmú anyagokkal nem.

V.4.1. Oldószer optimalizálás

A szakirodalom által javasolt körülményekkel a termelés alacsony volt, illetve mellékreakciók is nagy arányban jelentek meg. A referencia reakcióban benzol–víz elegyével végezték a reakciót. Így több oldószert is kipróbáltunk, melyek a 5. táblázat: Az optimalizálás során használt oldószerek és a termékek arányailáthatóak.



34. ábra: Az optimalizálás során elvégzett reakció fő- és melléktermékei

Második reakció során toluolos oldat esetén egy újabb melléktermék jelent meg. Ez az anyag a kiindulási trifluoetil-BCP-jodid oldószerrerrel való kapcsolásából következhet.

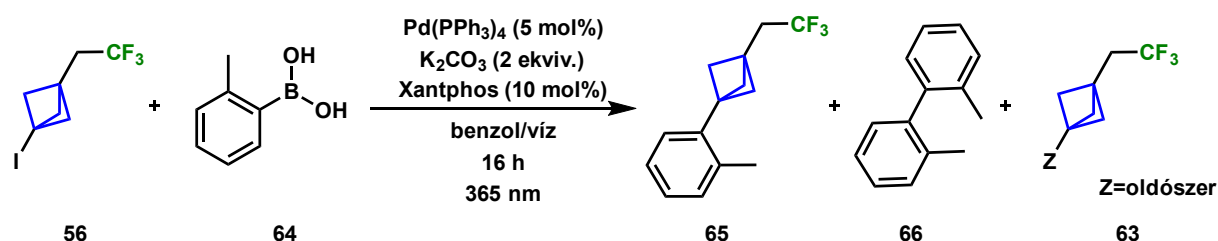
Toluol mellett klórbenzol és THF esetén is kimutatható volt az oldószerrerrel végbemenő mellékreakció. További oldószerelegyek esetén nem volt kimutatható ez a fajta mellékreakció.

Sor	Oldószer	Konverzió	61 : 62 aránya*		63 anyag*
1.	benzol/víz	30%	11,5	1	?
2.	toluol/víz	2%	0	0	+
3.	klórbenzol/víz	81%	1	0	+
4.	dioxán/víz	41%	1,7	1	-
5.	THF/víz	7%	0	0	+
6.	metanol/víz	0%	-	-	-
7.	DMF/víz	6%	1	1	-
8.	dioxán	0%	-	-	-
9.	DMF	0%	-	-	-
10.	CF ₃ -toluol	0%	-	-	-
11.	benzol/víz (boronsav nélkül)	1%	-	-	+

5. táblázat: Az optimalizálás során használt oldószerek és a termékek arányai GC-MS alapján*

Annak ismeretében, hogy néhány oldószer esetében mellékreakció lép fel, visszatértünk az első reakcióra, melynél az oldószer a benzol–víz elegye. Ennél a reakciónál nem tudjuk pontosan, hogy ott végbemegy-e ez a reakció, mivel az fenil-boronsavból indultunk ki, így a melléktermék megegyezik a reakció főtermékével is. Így elvégeztük annyi változtatással, hogy nem adtunk hozzá boronsavat (5. táblázat), így, ha képződik **63** anyag akkor egészen biztosan keletkezik abban az esetben is, amikor boronsavat is adunk a reakcióhoz. A táblázatban látható, hogy jelen volt a **63** anyag, így az első reakció esetében is feltételezhetjük, hogy mellékreakcióként növelte a termék képződésének arányát.

További vizsgálatokhoz 2-metilfenil-boronsavval is elvégeztük a reakciókat, ezek összefoglalása látható az 6. táblázatban.



35. ábra: Suzuki keresztkapcsolási reakció 2-metilfenil-boronsavval

Az előző reakcióban a klórbenzol esetén is számottevő arányban ment végbe a melléreakció, így ezzel az *orto*-tolilboronsavval is megvizsgáltuk. Ebben az esetben már kisebb konverzióval ment végbe a reakció, illetve melléreakció nem jelentkezett.

Sor	Oldószer	Konverzió	65 : 66 aránya*		63 anyag*
1.	klórbenzol/víz	12%	-	-	-
2.	TPGS	30%	1	1	-
3.	Kolliphor P 188	90%	1	1	-
4.	Triton X-100	100%	15	1	-

6. táblázat: Az optimalizáláshoz használt további oldószerek és a kapott termék arányok GC-MS alapján*

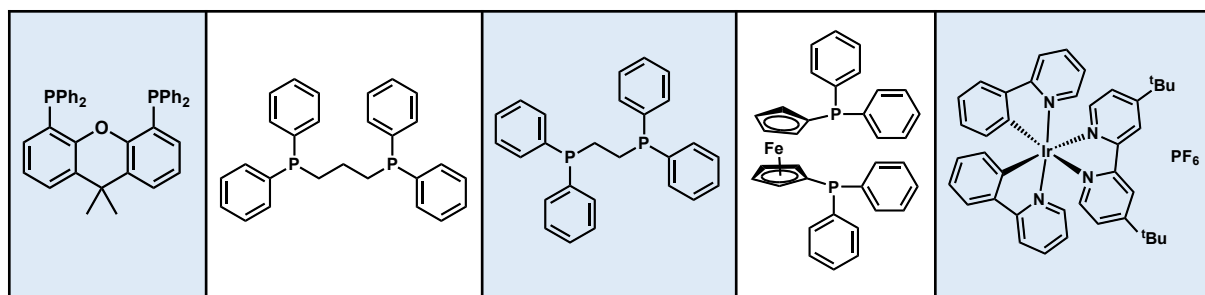
Klórbenzol–víz mellett a napjainkban népszerű vízbázisú felületaktív anyagot is megvizsgáltunk. Ezeknél az anyagoknál a micellák belsejében, koncentráltan játszódnak le a reakciók. A kipróbált három nem ionos tenzid közül a Triton X-100 jó konverzióval és alacsony melléreakció arányával kiemelkedik az ezt megelőző kísérletek közül. Ebben az esetben sem tapasztaltunk oldószeres kapcsolás.

V.4.2. Katalizátor és ligandum optimalizálása

Suzuki reakciók esetében a palládium alapú katalizátor szükséges, azonban azokból igen sokféle van. Néhány általunk többször is használt alternatívát próbáltunk ki. Emellett ligandum esetében is próbát tettünk a Xantphos jobb alternatívájának keresésére, melyek szerkezetét a

7. táblázat mutatja be.

Ligandum				
Xantphos	DPPP	DIPHOS	DPPF	$[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$



7. táblázat: Az általunk használt ligandumok és szerkezetük

Az elvégzett reakciók során különféle ligandumokat próbáltunk ki, és a palládium forrást változtattuk. Ezeket a párosításokat és a hozzájuk tartozó eredményeket a **8. táblázat** foglalja össze.

Sor	Palládium forrás	Ligandum	65 : 66 aránya*	
1.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Xantphos	15	1
2.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	DPPP	6	1
3.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	DIPHOS	6	1
4.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	DPPF	3	1
5.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$	1,3	1
6.	$\text{Pd}(\text{dba})_3$	Xantphos	0	0
7.	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Xantphos	2	1
8.	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	Xantphos	15,5	1

8. táblázat: Palládium forrásokkal és változatos ligandumokkal kapott termék arányok GC-MS alapján*

A ligandumok esetében egyik alternatíva sem közelítette meg a Xantphos által kapott arányokat, így további anyagokat már nem is vizsgáltunk, illetve ahogy azt a Kumada keresztkapcsolások során láttuk, a faktorok (katalizátor, ligandum és oldószer minősége, reagens adagolása, stb) számával nagy mértékben nő a reakciókban lezajló folyamatok komplexitása, amit csak ésszerű kereteken belül tudunk megfelelően követni egy alkalmas kísérletterv összeállításával. Nagy számú változók esetén igen bonyolult számolások szükségesek a hatások és a tapasztalatok között fennálló kapcsolat felderítésére és igazolására.

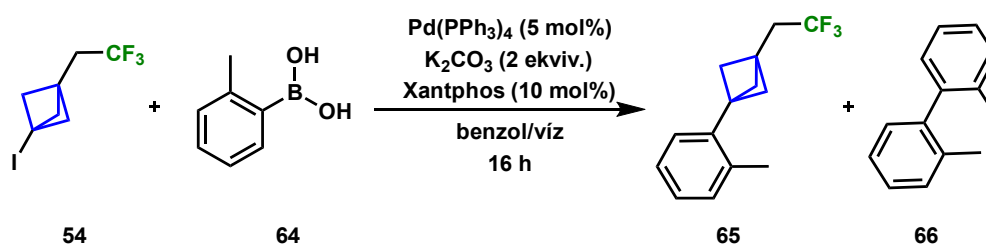
Palládium forrás tekintetében a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -dal végzett reakció során igen hasonló eredményeket kaptunk, az eredeti alkalmazott $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -hoz. Itt érdemes kiemelni, hogy a két anyag tárolási körülményei eltérőek, míg a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ stabil levegőn, addig a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

levegőn tárolva oxidálódik, valamint fény hatására bomlásnak indul, ami szemmel is látható, a sárga kristályos anyag idővel megbarnul. Így $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ alkalmazása kedvezőbb, és a kutatási folyamatban nagyobb eséllyel kapunk megbízható, egységes eredményeket.

V.4.3. Fényforrás optimalizálása

A Suzuki kapcsolás során az aktiválást fénnel történő gerjesztés útján valósították meg a korábbi kutatások során.³⁰ Ilyenkor fény hatására gerjesztett elektronállapotokon keresztül jutunk el a reakciókhoz szükséges aktív molekulaformák kialakításához, amit a szakirodalom összefoglaló néven fotokémiának nevez. A 365 nm hullámhossz mellett más tartományokat is megvizsgáltunk, remélve, hogy a fény hullámhossza is hatással van az elegyen végbemenő reakciókra (9. táblázat).

Ezekhez a reakciókhoz már az eddig optimalizált körülményeket alkalmaztuk (36. ábra).



36. ábra: Az optimalizált körülményekkel végzett további reakciók

A 365 nm hullámhosszt két darab, egyenként 25 Wattos UV lámpával biztosítottuk, mert ilyen tartományban üzemelő fotoreaktor nem állt rendelkezésünkre. A nagyobb hullámhosszon történő kísérletek elvégzéséhez LED fényszórókkal felszerelt fotoreaktorokat használtunk. Az UV lámpák alkalmazását a LED fényszórókkal szemben azért sem tartottuk célszerűnek, mert sokkal kevésbé tekinthető a kvantumhatásfok és a kvantumhasznosulási tényező megbízhatóan állandó értéknek, valamint az elegyek termosztálása is egyszerű léghűtéssel történt. A LED fényszórókkal ellátott fotoreaktorok felépítését tekintve az alulról megvilágított reakcióelegyek számára a kényelmesen szabályozható folyadék termosztáttal történő állandó hőmérsékleten tartás is biztosított volt.

Sor	Fény forrás	Konverzió	62 : 63 aránya	
1.	365 nm (2x25 W)	100%	15	1

2.	440-445 nm LED	100%	20	1
3.	450-460 nm LED	100%	11	1
4.	490 nm LED	77%	1	1.1
5.	525 nm LED	26%	1	1.5

9. táblázat: Kísérletek különféle rendelkezésre álló fényforrásokkal

Három esetben is megmaradt a 100%-os konverzió, azonban az eredeti 365 nm helyett a 440-445 nm-es LED még jobban bizonyult. Ezen a hullámhosszon a mellékreakció kisebb mértékben volt tapasztalható, a főtermék mellett arányaiban kisebb mennyiségben keletkezett.

V.4.4. Bázis optimalizálása

További optimalizálásra ad lehetőséget a reakció során használt bázis. A nagymennyiségben rendelkezésre álló kálium-karbonát mellett más anyagokat is vizsgáltunk, az összes bázis és a hozzájuk tartozó konverzió a **10. táblázat** látható.

Sor	Bázis	Konverzió	62 : 63 aránya	
1.	K ₂ CO ₃	100%	20	1
2.	K ₃ PO ₄	77%	1,6	1
3.	Li ₂ CO ₃	94%	8	1
4.	Cs ₂ CO ₃	100%	21	1
5.	NaOH	55%	1	1,4
6.	KOH	94%	5	1
7.	K ₂ CO ₃ /TEA	97%	11	1
8.	TEA	95%	8,5	1
9.	DIPA	90%	5,6	1
10.	DIPEA	97%	4,6	1

10. táblázat: Bázis optimalizáláshoz használt anyagok

Kálium-karbonát esetén is kedvező arányt értünk már el, azonban a vizsgált anyagok között a cézium-karbonát egy kicsivel még jobbnak bizonyult, ezzel sikeresen tovább javítva a főreakció preferáltságát.

K₂CO₃/TEA esetén nem volt tapasztalható javulás, tehát a vegyes, szerves-szervetlen báziskombináció használta nem javítja a reakció végbemenetelét. A szerves bázisok alkalmazásával a szervetlen bázisok használatánál tapasztalható inhomogenitást igyekeztünk kiküszöbölni, jelen esetben kevesebb sikerrel.

V.4.5. Boronsav mennyiségének optimalizálása

A korábbi reakciók során fenil-boronsav (**51**) és *orto*-tolil-boronsav (**64**) esetén is 1,5 ekvivalenst alkalmaztunk. Ennek csökkentése lenne a cél, így megvizsgáltuk a reakciókat kevesebb reagens esetén is. Emellett nagyobb felesleggel is elvégeztük a reakciót.

Sor	<i>o</i> -tolil-boronsav	Konverzió
1.	1,0	95%
2.	1,2	100%
3.	1,5	100%
4.	1,8	100%
5.	2,0	100%

11. táblázat: Boronsav mennyiségének változtatásával kapott konverzió

Látható, hogy az 1,5 ekvivalensnél kevesebb boronsav alkalmazásával is elérhető a 100%-os konverzió. Emellett túl nagy felesleg sincs hatással a reakció végbemenetelére, és nem is rontja a konverziót. A kísérleti eredmények alapján elegendő 1,2 ekvivalens boronsav felesleg adott reakcióidő mellett a teljes konverzió eléréséhez.

VI. Összefoglalás

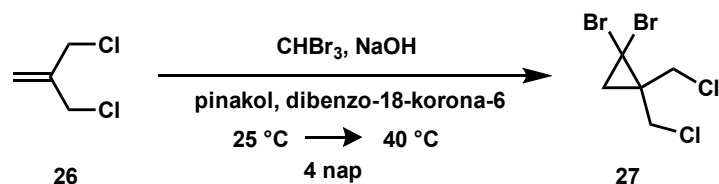
Diákköri kutatásom során az általam előállított 1-jód-3-(2,2,2-trifluoetil)biciklo[1.1.1]pentánnal végzett két keresztkapcsolási reakció körülményeit vizsgáltam. Kumada keresztkapcsolási reakciók során több átmeneti fém katalizátor vizsgálata során több átmeneti fém katalizátor vizsgálata során bizonyítottam, hogy a legalkalmasabb a vas(II)acetilacetonát, az eddig használt vas(III) származékkal szemben. Emellett a korábban használt optimális reagens felesleg vizsgálata során kiderült, hogy kisebb reagens felesleg hatására is lejátsszódik a reakció, kiindulási anyag jelenléte nem észlelhető. A reakciók vizsgálatakor az is kiderült, hogy a reakció pillanatszerű, nincs szükség több órás kevertetésre, elég az adagolás időtartama ahhoz, hogy elreagáljon minden trifluoetil-BCP-jodid. A lassú adagolás szükséges, mert látható volt, hogy ennek elhagyása esetén a főreakcióval párhuzamosan lejátsszódik egy, vagy több mellékreakció is. Ebben az esetben a reakció a nem kívánatos homokapcsolt melléktermék nagy mennyiségű képződéséhez vezet.

Suzuki keresztkapcsolási reakció során minden paramétert megvizsgáltunk. Minden esetben sikeresen alkalmaztunk a kezdeti reakció körülményeknél jobb alternatívákat. Továbbá egy érdekes mellékreakcióra is fény derült, ami során a reakció oldószere is reakcióba lép a kiindulási anyaggal. Ennek elkerülésére megfelelő oldószer a Triton X-100, ami az elegyben kialakuló micelláival segít a reakció koncentrált lejátsszódásában. A $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátor helyett a könnyebben tárolható és alkalmazható $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -t alkalmaztuk, ami termelés javulást is elősegítette. Fontos kiemelni, hogy az eddig használt 365 nm hullámhosszúságú fényforrás helyett alkalmazott 440-445 nm LED-del jobb termékarány érhető el. Minden esetben sikerült visszaszorítani a homokapcsolási mellékreakciót, ezzel növelve a konverziót.

Mindkét vizsgálat sorozat során sikeresen optimalizáltuk a szükséges körülményeket, hogy a mellékreakciókat háttérbe szorítsuk és jobb termelést érjünk el. Jövőbeli céljaink között szerepel többféle, fluoroalkilcsoportot tartalmazó BCP-jodidok szintézise, hogy vizsgáljuk a reakciók alkalmazhatóságát, valamint az elegyekhez adott Grignard-reagensek és boronsavak kiterjeszhetőségét.

VII. Kísérleti rész

VII.1.1,1-dibróm-2,2-bisz(klórmetil)ciklopropán előállítása

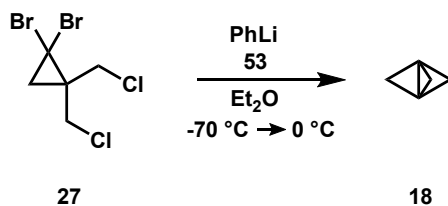


Egy egy literes háromnyakú gömblombikba bemértem (54,10 g; 0,403 mol) 3-klór-2-(klórmetil)propént, (212 g; 0,805 mol) bromoformot, (2,00 g; 16,9 mmol) pinakolt és (1,45 g; 3,94 mmol) dibenzo-18-korona-6-ét. KPG keverővel kevertetem és kalcium-karbonátos szárítószer alkalmaztam. Majd erős kevertetés mellett hozzáöntöttem az 50%-os nátrium-hidroxid oldatát (312 g NaOH, 312 mL víz). A reakcióelegy először narancs színű lett, majd befeketedett. 1 óra kevertetést követően a reakcióelegyet 40°C -ra melegítettem és 4 napig kevertetem. 500 mL vízzel hígítottam, majd Celite-es üvegszűrőn szűrtem vízlégszivattyú segítségével. További 1 liter vízzel öblítettem a lombikot és mostam a szűrőt. A fekete, szilárd maradékot 1 literes főzőpohárban pentán–aceton 1:1-es elegyében kevertetem 30 percig. Az elegyet vékony Celite-es üvegszűrőn leszűrtem, és mostam aceton–pentán 1:1 elegyével, majd magnézium-szulfáton szárítottam és rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottam az oldószert. A visszamaradt szilárd anyagot pentánban (kb -20°C -on) átkristályosítottam.

A termék egy törtfehér kristályos anyag (41,688 g; 0,141 mol; 35%).

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 259 (1), 249 (56), 246 (88), 245 (39), 219 (11), 217 (11), 215 (27), 211 (5), 188 (15), 186 (28), 184 (16), 181 (16), 179 (13), 166 (11), 164 (8), 137 (32), 135 (54).

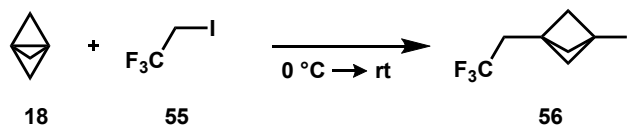
VII.2.[1.1.1]propellán előállításának leírása



Egy 100 mL-es Schlenk gömblobbikot és a keverőmágnest vákuum alatt hőlégfúvóval kihevítettem, majd hagytam lehűlni vákuum alatt, és háromszor lecseréltem az atmoszférát argonra. Bemértem a lombikba az 1,1-dibróm-2,2-bisz(diklórmetil)ciklopropánt (8,88 g; 30 mmol), majd háromszor inertizáltam a rendszert argonnal. Hozzáadtam a dietil-étert (35 mL) és lehűtöttem az oldatot etil-acetát és folyékony nitrogén keverékével -40-50 °C-ra. Ezután 30 perc alatt, kevertetés közben hozzácepegtettem a fenil-lítiumot (31,6 mL; 60 mmol; 1,9 M dibutil-éter oldatában) az elegyhez. Hozzáadás után még pár percig kevertetés mellett ezen a hőmérsékleten tartottam az elegyet. Majd a folyékony nitrogénes etil-acetátos hűtőt jeges-vizes hűtőre cseréltem és további 2 órát kevertettem. 2 óra után a szeptumot desztillálófeltétre cseréltem és vákuumdesztillációval átdesztilláltam az [1.1.1]propellán oldatot egy szedőlombikba, ami folyékony nitrogén és etil-acetátos hűtőbe merült. A szedőlombikot szintén szeptummal zártam és fagyasztóban tároltam.

A kinyert [1.1.1]propellán oldat koncentrációját tiofenollal határoztam meg, 200 µL [1.1.1]propellán oldatot 20 µL tiofenollal reagáltattam. Így az oldat koncentrációja 0,84 M. A termék szintelen oldat. A GC-FID kromatogram alapján az oldat tartalmaz dibutil-étert és brómbenzolt is nyomokban.

VII.3.1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása



Egy 25 mL-s gömblombikba keverőmagot helyeztem, majd szeptummal zártam és háromszor argonra cseréltem az atmoszférát. Ezt követően fecskendő segítségével belemértem a [1.1.1]propellánt (10 mL; 4.4 mmol; 0,44 M) és jeges–vizes hűtő segítségével 0 °C-ot tartva a hőmérsékletet. Cseppenként hozzáadtam a 2,2,2-trifluoretil-jodidot (0,85 mL; 8,8 mmol; 2,13 g/mL). Hozzáadást követően egy éjszakát kevertettem az elegyet hagyva, hogy a hűtő szobahőmérsékletre melegedjen. Ezt követően rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam az oldószert és a feleslegben maradt kiindulási anyagot, a vízfürdőt jeges–vizes hűtőre cseréltem.

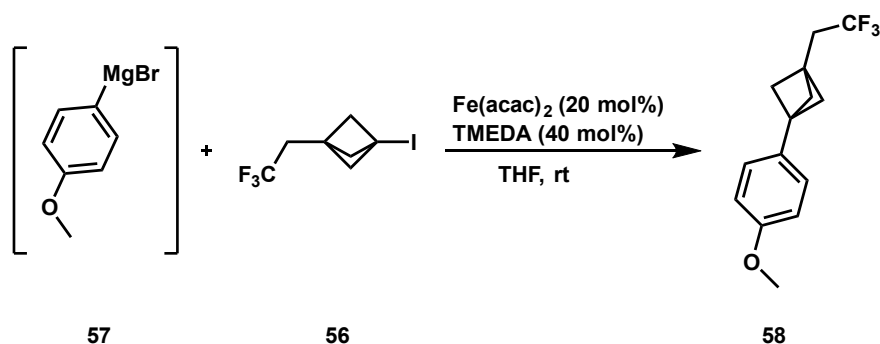
Tisztaságát GC-MS és NMR segítségével vizsgáltam.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 2.25 (s, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 0H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -64.86, -64.89, -64.91.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 192 (1, $[\text{M}^+]$), 150 (4), 149 (56), 129 (46), 127 (30), 109 (65), 89 (9), 85 (100), 83 (14), 79 (30).

VII.4.1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása



Egy 7 mL-s üvegcsét kihevítettem, majd háromszor argonnal átöblítettem. Beletöltöttem a magnézium forgácsot (0,044 g; 1,8 mmol) és a keverőmagot. Újra háromszor argonnal átöblítettem. A szeptumon keresztül hozzáadtam a dibrómetánt (6,5 μL), amit hagytam egy kicsit keveredni, hogy aktiválni tudja a magnéziumforgácsot. Majd fém káliumról desztillált vízmentes THF-et (1,5 mL) és a 4-brómanizolt (179 μL ; 1,5 mmol; 1,56 g/mL) is beadagoltam. Az üvegcsé szeptumját kicseréltem egy teli kupakra, majd az elegyet indukciós reaktorban

80 °C-on reagáltattam fél órán át.

Egy 4 mL üvegcsét és egy keverőmágnest kihevítettem, majd bemértem Fe(acac)_3 -t (0,035 g; 0,1 mmol). Háromszor argonnal öblítettem. Majd hozzáadtam a THF-et (0,5 mL), TMEDA-t (30 μL ; 0,2 mmol) és a 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán (138 mg, 0,5 mmol). Az elkészült Grignard reagensből (0,8 mL, 0,8 mmol) fecskendővel adagolással hozzáadok 0,7 mL/h-s adagolási sebességgel, ezt követően egy órát még kevertetem. A reakcióelegyhez 1 M HCl (10 mL) oldatot adok és etil-acetáttal (10 mL) háromszor extraháltam, magnézium-szulfáton szárítottam, majd rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottam az oldószert. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon hexán–etil-acetát 20:1 arányú elegyével tisztítottam.

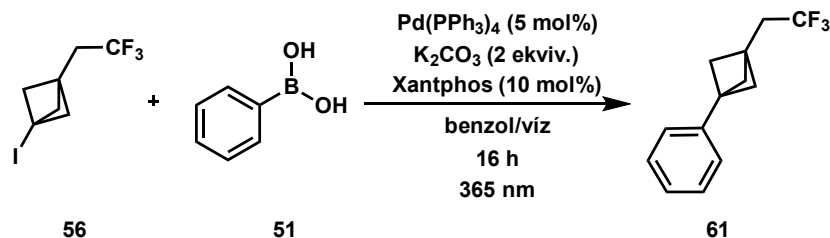
A termék egy fehér kristályos anyag (57 mg; 0,22 mmol; 45%).

$R_f = 0,4$ (hexán–etil-acetát 20:1).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 6.99 (dd, $J=113.8, 8.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.37 (q, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.07 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.54, 132.83, 130.74, 127.99, 127.24, 125.23, 122.48, 113.76, 55.44, 53.56, 42.27, 36.46, 36.18, 35.90, 35.62,

32.59. MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 256 (7, [M⁺]), 241 (6), 225 (8), 174 (15), 173 (100), 158 (22), 133 (47), 118 (18), 115 (19), 103 (23).

VII.5.1-fenil-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentán előállítása



Egy kihevített 4 mL-s üvegcsébe mágneses keverőmágnest helyeztem és bemértem a K₂CO₃-t (2 ekviv; 0,5 mmol; 69 mg), fenil-boronsavat (1,5 ekviv; 0,375 mmol; 46 mg), Xantphost (10 mol%; 14,5 mg) és Pd(PPh₃)₄-t (5 mol%; 14,4 mg). Az atmoszférát argonra cseréltem háromszor, majd hozzáadtam 2 mL benzolt és 1 mL vizet, végül a 1-jód-3-(2,2,2-trifluoretil)biciklo[1.1.1]pentánt (69 mg; 0,25 mmol). A reakcióelegyet két, egyenként 25 W-os 365 nm hullámhosszúságú lámpa közé helyeztem és kevertettem 16 órát. A reakcióelegyet dietil-éterrel extraháltam (3×10 mL), majd a szerves fázist telített sóoldattal mostam és MgSO₄-on szárítottam. Rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottam az oldószert, és szilikagéllel töltött oszlopon hexán–etil-acetát elegyével tisztítottam.

A termék egy színtelen olaj.

R_f = 0,75 (hexán–etil-acetát 10:1)

Az előzetesen alkalmazott elválasztás technikai módszerek nem eredményeztek tiszta terméket, így ez további optimalizást igényel.

VIII.Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Tolnai Gergelynek és Makó Zitának, hogy lehetőséget biztosítottak munkám sikeres elvégzéséhez és dolgozatom megírása közben nyújtott segítségükért.

Továbbá szeretném megköszönni Dr. Gonda Zsombornak a kísérleti munkám során nyújtott értékes tanácsaiért és útmutatásaiért.

X. Rövidítésjegyzék

Ar: arilcsoport

BCP: biciklo[1.1.1]pentán

R: alkil-csoport

TEA: trietil-amin

THF: tetrahydrofurán

TMEDA: tetrametil-etilén-diamin

X: halogéncsoport

XI. Irodalomjegyzék

- ¹ G. A. Patani, E. J. LaVoie, Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147–3176.
- ² Lipinski, C. A., Chapter 27. Bioisosterism in Drug Design. In *Annu. Rep. Med. Chem.*, Bailey, D. M., Ed. Academic Press **1986**; Vol. *21*, 283-291.
- ³ G. Costantino, K. Maltoni, M. Marinozzi, E. Camaioni, L. Prezeau, J.-P. Pin, R. Pellicciari, Synthesis and biological evaluation of 2-(3'-(1H-tetrazol-5-yl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)glycine (S-TBPG), a novel mGlu1 receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 221-227.
- ⁴ A.F. Stepan, C. Subramanyam, I.V. Efremov, J. K. Dutra, T. J. O'Sullivan, K. J. DiRico, W. S. McDonald, A. Won, P. H. Dorff, C. E. Nolan, S. L. Becker, L. R. Pustilnik, D. R. Riddell, G. W. Kauffman, B. L. Kormos, L. Zhang, Y. Lu, S. H. Capetta, M. E. Green, K. Karki, E. Sibley, K. P. Atchison, A. J. Hallgren, C. E. Oborski, A. E. Robshaw, B. Sneed, C. J. O'Donnell, Application of the bicyclo[1.1.1]pentane motif as a nonclassical phenyl ring bioisostere in the design of a potent and orally active γ -secretase inhibitor. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3414-3424.
- ⁵ T. R. McCaw, E. Inga, H. Chen, R. Jaskula-Sztul, V. Dudeja, J. A. Bibb, B. Ren, J. B. Rose; Gamma Secretase Inhibitors in Cancer: A Current Perspective on Clinical Performance. *The Oncologist*. **2021**, *26*, 608-621.
- ⁶ M.V. Westphal, B. T. Wolfstädter, J. M. Plancher, J. Gatfield, E. M. Carreira, Evaluation of tert-butyl isosteres: case studies of physicochemical and pharmacokinetic properties, efficacies, and activities. *ChemMedChem*. **2015**, *10*, 461–469.
- ⁷ I. S. Makarov, C. E. Brocklehurst, K. Karaghiosoff, G. Koch, P. Knochel, Synthesis of Bicyclo[1.1.1]pentane Bioisosteres of Internal Alkynes and para-Disubstituted Benzenes from [1.1.1]Propellane *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12774–12777.
- ⁸ R. H. Foster, R. N. Brogden, P. Benfield, Tazarotene. *Drugs*. **1998**, *55*, 705–711.
- ⁹ Z. Makó, Z. Novák, A. Székely; Indolszármazékok előállítása és trifluoretilezése hipervalens jódivegyületekkel. **2016**, Eötvös Loránd Tudományegyetem
- ¹⁰ Johnson, B. M.; Shu, Y.-Z.; Zhuo, X.; Meanwell, N. A. Metabolic and Pharmaceutical Aspects of Fluorinated Compounds. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315-6332.
- ¹¹ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. Bond dissociation energies of organic molecules. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.
- ¹² N. A. Meanwell. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2018**, *61*, 5822–5880

- ¹³ J. L. Adcock, A. A. Gakh; Nucleophilic substitution in 1-substituted 3-iodobicyclo[1.1.1]pentanes. A new synthetic route to functionalized bicyclo[1.1.1]pentane derivatives. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6206–6210
- ¹⁴ P.K. Mykhailiuk, N.M. Voievoda, S. Afonin, A.S. Ulrich, I.V. Komarov, An optimized protocol for the multigram synthesis of 3-(trifluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-ylglycine (CF₃-Bpg), *J. Fluorine Chem.*, **2010**, *131*, 217–220.
- ¹⁵ S. Afonin, P. K. Mikhailiuk, I. V. Komarov, A. S. Ulrich; Evaluating the amino acid CF₃-bicyclopentylglycine as a new label for solid-state ¹⁹F-NMR structure analysis of membrane-bound peptide. *Journal of Peptide Science.* **2007**, *13*, 614–623
- ¹⁶ J. Altman, E. Babad, J. Itzhaki, D. Ginsburg, Propellanes—I: Tricyclic compounds conjoined in a carbon—carbon single bond. *Tetrahedron.* **1966**, *22*, 279–304.
- ¹⁷ J. Kanazawa, M. Uchiyama, Recent Advances in the Synthetic Chemistry of Bicyclo[1.1.1]pentane. *Synlett.* **2019**, *30*, 1–11.
- ¹⁸ J. Turkowska, J. Durka, D. Gryko, Strain release – an old tool for new transformations. *Chem. Commun.* **2020**, *43*, 1–16.
- ¹⁹ W. Wu, J. Gu, J. Song, S. Shaik, P. C. Hiberty, The Inverted Bond in [1.1.1]Propellane is a Charge-Shift Bond. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *48*, 1407–1410.
- ²⁰ M. D. Levin, P. Kaszynski, J. Michl, Bicyclo[1.1.1]pentanes, [n]Staffanes, [1.1.1]Propellanes, and Tricyclo[2.1.0.0^{2,5}]pentanes. *Chem. Rev.* **2000**, *1*, 169–234
- ²¹ P. Kaszynski, J. Michl, [n]Staffanes: a molecular-size "Tinkertoy" construction set for nanotechnology. Preparation of end-functionalized telomers and a polymer of [1.1.1]propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 5225–5226.
- ²² K.B. Wiberg, F. H. Walker, [1.1.1]Propellane *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5239–5240.
- ²³ J. Belzner, U. Bunz, K. Semmler, G. Szeimies, K. Opitz, A.-D. Schlüter, Concerning the synthesis of [1.1.1]propellane. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 397–398.
- ²⁴ K. B. Wiberg, S. T. Waddell, K. Laidig, [1.1.1]Propellane: Reaction with free radicals, *Tetrahedron.* **1986**, *27*, 1553–1556.
- ²⁵ D. Lasányi, D. Máth, G. L. Tolnai; Synthesis and Use of Bicyclo[1.1.1]pentylaldehyde Building Blocks. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2393–2401.
- ²⁶ Kokhan, S. O.; Valter, Y. B.; Tymtsunik, A. V.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Bicyclo[1.1.1]pentane-Derived Building Blocks for Click Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *43*, 6450–6456.

- ²⁷ M. Messner, Sergei I. Kozhushkov, A. de Meijere; Nickel- and Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at the Bridgehead of Bicyclo[1.1.1]pentane Derivatives - A Convenient Access to Liquid Crystalline Compounds Containing Bicyclo[1.1.1]pentane Moieties. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 7, 1137-1155.
- ²⁸ J. Nugent, B.R. Shire, F. J. Caputo, H. D. Pickford, F. Nightingale, T. T. Houlsby, J. J. Mousseau, E.A. Anderson; Synthesis of All-Carbon Disubstituted Bicyclo[1.1.1]pentanes by Iron-Catalyzed Kumada Cross-Coupling. *Angew. Chem.* **2020**, 57, 11866-11870.
- ²⁹ O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu; Functional Group Tolerant Kumada–Corriu–Tamao Coupling of Nonactivated Alkyl Halides with Aryl and Heteroaryl Nucleophiles: Catalysis by a Nickel Pincer Complex Permits the Coupling of Functionalized Grignard Reagents. *Journal of the American Chemical Society.* **2009**, 131, 9756-9766.
- ³⁰ H.J. Huang, Y.T. Wang, Y.K. Wu, I. Ryu, Pd/light-induced alkyl–alkenyl coupling reaction between unactivated alkyl iodides and alkenylboronic acids. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 1266-1270.
- ³¹ S. L. Zultanski, G. C. Fu; Nickel-Catalyzed Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions of Unactivated Tertiary Alkyl Halides: Suzuki Arylations. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 624–627.
- ³² K. R. Mondanaro, W. P. Dailey, [1.1.1]propellane. *Org. Synth.* **1998**, 75, 98.
- ³³ P. K. Mikhailiuk, S. Afonin, A. N. Chernega, E. B. Rusanov, M. O. Platonov G. G. Dubinina, M. Berditsch, A. S. Ulrich, I. V. Komarov; Conformationally Rigid Trifluoromethyl-Substituted α -Amino Acid Designed for Peptide Structure Analysis by Solid-State ¹⁹F NMR Spectroscopy. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 118, 5787-5789.
- ³⁴ J. L. Adcock, A. A. Gakh; Nucleophilic substitution in 1-substituted 3-iodobicyclo[1.1.1]pentanes. A new synthetic route to functionalized bicyclo[1.1.1]pentane derivatives. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6206–6210.