

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

ORSZÁGOS TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

Egy új, természetes alapú oldószer alkalmazása palládiumkatalizált kapcsolási reakciókban

Kis Dávid

Gyógyszervegyész-mérnöki MSc-hallgató



Témavezetők:

Dr. Kupai József
habil. egyetemi docens

Dargó Gyula
PhD-hallgató

Lezárva: 2024. 06. 04.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőimnek **Dr. Kupai Józsefnek** és **Dargó Gyulának**, akik tudásukkal és tanácsaikkal segítették a dolgozatom megszületését. Segítségükkel elmélyíthettem elméleti és preparatív szerves kémia tudásom. Hálával tartozom türelmükért, szakmai és emberi példamutatásukért a naprakész tudás megszerzéséhez vezető úton, értékes tanácsaikért, és hogy kérdéseimmel mindig bizalommal fordulhattam hozzájuk.

Hálával tartozom továbbá **Fehér Zsuzsannának** és **Richter Dórának**, hogy kérdéseimmel és kéréseimmel mindig fordulhattam hozzájuk. Munkámmal kapcsolatban mindig a legnagyobb odafigyelést tanúsították, és tapasztalataikkal, tanácsaikkal segítették a dolgozat megírását.

Köszönetet mondok ezen felül az **Organokatalízis Kutatócsoport** valamennyi tagjának a segítségükért, illetve támogatásukért.

Köszönettel tartozom **Dr. Simon Andrásnak** és **Kiss Erzsébetnek** az NMR-spektrumok felvételéért, **Dr. Hegedűs Lászlónak** az autoklávban végzett reakciók elvégzésében nyújtott segítségéért.

A KULTURÁLIS ÉS INNOVÁCIÓS MINISZTERIUM ÚNKP-23-2-I-BME-377 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK A NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS ALAPBÓL FINANSZÍROZOTT SZAKMAI TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT.



KULTURÁLIS ÉS INNOVÁCIÓS
MINISZTERIUM



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL



Új Nemzeti
Kiválóság Program

Tartalomjegyzék

<i>Köszönetnyilvánítás</i>	2
<i>Tartalomjegyzék</i>	3
<i>Jelölések és rövidítések jegyzéke</i>	5
<i>1. Bevezetés</i>	6
<i>2. Szakirodalmi áttekintés</i>	7
2.1. Oldószerválasztási segédletek	7
2.2. Gyakran használt hagyományos oldószerek	8
2.2.1. Halogénezett szénhidrogén-típusú oldószerek.....	8
2.2.2. Étertípusú oldószerek	9
2.2.3. Aromás szénhidrogén-típusú oldószerek	10
2.2.4. Poláris aprotikus oldószerek	11
2.3. Alternatív oldószerek.....	12
2.3.1. Rhodiasolv [®] PolarClean.....	12
2.3.2. Cyrene [™]	12
2.3.3. γ -Valerolakton.....	13
2.3.4. 2-Metiltetrahidrofurán.....	14
2.3.5. Dimetil-karbonát	15
2.4. A metilszezamol	15
2.4.1. A szezamol.....	16
2.4.2. A szezamol metilezése	18
2.4.3. A metilszezamol jellemzői.....	19
2.5. A Sonogashira- és a Cacchi-reakció	22
2.5.1. A Sonogashira-reakció	22
2.5.2. A Cacchi-reakció	24
<i>3. Célkítűzések</i>	27

4. Saját munka	28
4.1. A metilszezamol előállítása	28
4.1.1. A metilszezamol előállítása nagy nyomáson	28
4.2. A Sonogashira-reakciók	31
4.2.1. Paramétervizsgálat a Sonogashira-reakciók során	31
4.2.2. Szubsztrátok vizsgálata a Sonogashira-reakció során	33
4.3. A Cacchi-reakciók	39
5. A kísérletek részletes leírása	41
5.1. Az alkalmazott vizsgálati módszerek	41
5.2. A preparatív munka részletes leírása	42
5.2.1. Metilszezamol	42
5.2.2. Sonogashira-reakció	44
5.2.3. A kvantitatív NMR-es mérés menete.....	47
5.2.4. N-Tozilezett anilinszármazékok előállítása	48
5.2.5. Cacchi-reakció	50
6. Összefoglalás.....	51
7. Irodalomjegyzék.....	53

Jelölések és rövidítések jegyzéke

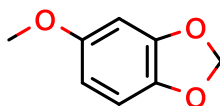
2-MeTHF:	2-metiltetrahydrofuran	IR:	infravörös spektroszkópia
AcOH:	ecetsav	LC:	foliadékkromatográfia
BHT:	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilfenol	LD₅₀:	medián halálos dózis
DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én	MS:	tömegspektrometria
DMAc:	<i>N,N</i> -dimetilacetamid	NMP:	1-metilpirrolidin-2-on
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamid	NMR:	mágneses magrezonancia spektroszkópia
DMK:	dimetil-karbonát	Nylon 66:	poli[imino(1,6-dioxohexametilén)iminohexametilén]
DMSO:	dimetil-szulfoxid	op:	olvadáspont
ekv:	ekvivalens	R_f:	retenciós faktor
ESI:	elektrospray ionizáció	rpm:	percenkénti fordulatszám
EtOAc:	etil-acetát	szh:	szobahőmérséklet
fp:	forráspont	TEA:	triethyl-amin
GVL:	γ -valerolakton	THF:	tetrahydrofuran
HPLC:	nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia	ttkg:	testtömegkilogramm
HRMS:	nagyfelbontású tömegspektrometria	VRK:	vékonyréteg-kromatográfia

1. Bevezetés

Korunkban az ipar minden területén egyre nagyobb szerepet kapnak a környezetbarát technológiák. Ez alól nem képez kivételt a gyógyszeripar sem, ami számos módon szennyezheti a környezetet. Ide sorolható a gyártás során keletkezett szennyvíz, amit megfelelő módon kezelni kell a környezetbe való kikerülés előtt, az oldószerek párolgása révén a légkörbe kikerülő szerves oldószerek, továbbá a gyártáshoz szükséges energia termelése és a hulladékanyagok égetése során keletkező szén-dioxid és egyéb füstgázok. További gondot okoz a felhasznált gyógyszerekből keletkező metabolitok kikerülése a természetes vizekbe és a gyógyszerek csomagolóanyagaiból keletkező hulladék.

A káros hatások csökkentésének egyik lehetséges módja az oldószerekből származó hatások mérséklése, hiszen a gyógyszer- és finomkémiai iparban a hagyományos módon előállított termékek esetében az összes felhasznált anyag tömegének kb. 80–90%-a az oldószerekből származott 2007-ben.^[1] Ezek a káros hatások csökkenthetőek a felhasznált oldószerek megfelelő tisztításával és visszaforgatásával, valamint ha olyan oldószereket választunk a gyártáshoz, amelyeknek eleve kisebb a potenciális egészség- és környezetkárosító hatása. Az oldószerválasztásban bekövetkező átalakulást jól mutatja, hogy míg a 90-es években a GSK gyógyszeripari vállalatnál a három legnagyobb mennyiségben alkalmazott oldószer a toluol, a tetrahidrofurán és a diklórmetán voltak, addig 2005-re a kísérleti üzemben már propán-2-ol, az etil-acetát és a metanol váltak a leggyakoribb oldószerekké.^[1]

Kutatómunkám során korábban publikált kutatásunkat^[2] folytattam, melynek során ezúttal egy új alternatív oldószert, a metilszezamolt (**1**, 1. ábra) alkalmaztam a gyógyszeripar számára is releváns palládiumkatalizált *Sonogashira*- és *Cacchi*-kapcsolási reakciókban. A metilszezamolt a szezámmagban is megtalálható szezamolból lehet előállítani metilezési reakcióval, így természetes alapú, és számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik, ami alkalmassá teszi arra, hogy alternatívája legyen olyan oldószereknek, mint amilyen a diklórmetán vagy az *N,N*-dimetilformamid.



1

Op: -18 °C
Fp: 229–230 °C
d: 1,21 g/cm³

1. ábra A metilszezamol szerkezete

2. Szakirodalmi áttekintés

2.1. Oldószerválasztási segédletek

Ahogy a bevezetőben is említettem, számos oldószer leváltása kifejezetten indokolt biztonságtechnikai, környezet- vagy egészségvédelmi szempontok miatt. A megfelelő oldószer kiválasztásának elősegítésére több vállalat is oldószerválasztási segédleteket adott ki, amikben különböző szempontok alapján pontozzák az egyes oldószereket, és besorolják, hogy mennyire javasolt a használata. Ilyen segédletet adtak ki például a Sanofi és a GSK vállalatok is.^[3,4] A következőkben a GSK oldószerválasztási segédlete alapján fogom bemutatni, hogy milyen szempontok alapján sorolhatóak be az oldószerek, és hogy mitől lesz egy oldószer „zöld”.

Az oldószerválasztási segédlet négy fő szempont és ezeken belül összesen tíz alszempont alapján pontozza az oldószereket, majd a kapott pontszámok alapján sorolja be őket a közlekedési lámpák inspirálta piros (komoly problémák), borostyánsárga (néhány probléma) vagy zöld (keves probléma) kategóriák valamelyikébe.

Az első fő szempont a hulladék keletkezésével és kezelésével kapcsolatos. Itt pontozzák, hogy az oldószerből keletkező hulladék hogyan égethető, vagy hogyan lehet újrahasznosítani, továbbá pontozzák a biokezelhetőségét és hogy mennyire illékony az anyag. Az első fő érték szempontjából hátrányosak azok az oldószerek, amik elegyednek vízzel, mivel ezeket nehezebb égetni és az újrahasznosítás során nagyobb kihívás elválasztani vizes rendszerektől, továbbá előnyösek azok az oldószerek, amelyek nem illékonyak és kisebb a lebontáshoz szükséges elméleti oxigénigényük. Hátrányos, ha az oldószer nitrogént tartalmaz, mivel ezek növelhetik a környezetben lévő vizek nitrogéntartalmát. Az első fő szempont alapján a legjobb értékelést olyan oldószerek kapták, mint a heptán-1-ol, az izoamil-acetát, az anizol és a p-cimol.

A második fő szempont a vegyület környezeti hatását jellemzi, amin belül megkülönböztetik a légkörre és a vízi világra gyakorolt hatását. Itt hátrányosak azok az oldószerek, amik napfény hatására hozzájárulhatnak az ózon képződéséhez a légkör alsó rétegeiben továbbá azok, amik ismerten károsak a környezetre és a vízi élővilágra és rossz a biolebonthatóságuk. Itt jó besorolást kapott az etilén-glikol, a propilén-karbonát és az acetonitril.

A harmadik szempont a vegyület emberi egészségre gyakorolt hatását jellemzi. Itt vizsgálják, az anyag expozíciós potenciálját, illetve az egészségre gyakorolt hatását. Ennek alapja, hogy bizonyos kiválasztott H-mondatokhoz rendeltek pontszámokat, és attól függően, hogy ezek közül a mondatok közül van-e olyan, ami jellemző az anyagra, kapja a pontokat. Itt előnyös besorolást kapott például a pentán-1-ol és a glicerín-diacetát.

Az utolsó fő szempont a biztonsággal kapcsolatos. Itt előnyösek azok az oldószerek, amik nem gyúlékonyak és alacsony a gőznyomásuk, továbbá amelyeknek jó az elektromos vezetőképessége, hiszen ezek kisebb valószínűséggel okoznak töltésfelhalmozódást és elektromos kisülést az oldószer áramoltatása közben. Hátrányosak azok az oldószerek, amik hajlamosak peroxidképzésre vagy bomlékonyak. Itt kiváló besorolást kapott például a dihidrolevo-glükózenon, a heptán-1-ol és a pentán-1-ol.

A végső pontszám meghatározása után olyan oldószerek érték el kiváló pontszámot, mint a heptán-1-ol, az etilén-glikol, az anizol és a propilén-karbonát.^[4]

Látható tehát, hogy ahhoz, hogy egy oldószert „zöldnek” lehessen nevezni számos szempontnak kell megfelelnie, és kiemelt jelentősége van az oldószer tenziójának, ami közvetlenül vagy közvetve több szempont értékelésében is szerepet játszik, úgymint a légkörbe való kikerülés valószínűsége, az expozíciós potenciál vagy az oldószer gyúlékonysága.

Érdemes megjegyezni, hogy a pontozási rendszerben nem szerepel, hogy milyen hatásai vannak az oldószer előállításának, ez milyen kibocsátással bír, vagy hogy előállítható-e az anyag megújuló, természetes alapanyagokból, egyszerű, környezetbarát reakciókkal. Ugyanakkor ez is egy fontos szempont lehet az oldószer összes hatásának figyelembevételkor, hiszen a káros hatásokhoz az is hozzájárul, ha már maga az előállítás is környezetterhelő.

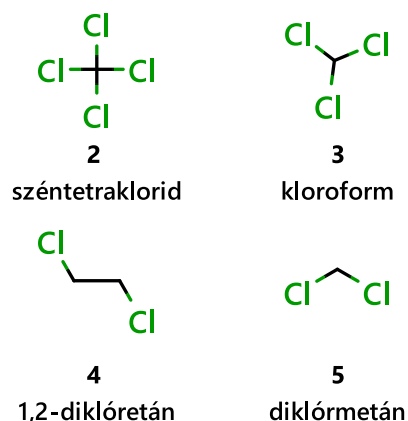
2.2. Gyakran használt hagyományos oldószerek

A gyógyszeriparban számos célra alkalmazhatnak oldószereket. Használhatják őket reakcióközegként, illetve a feldolgozás során is, például extrakciós vagy átkristályosítási műveletekben. Ezen felül a készítménygyártásban is alkalmazhatják őket a granulálás és a tabletták bevonása során. A következőkben néhány gyakran alkalmazott hagyományos oldószert szeretnék bemutatni.

2.2.1. Halogénezett szénhidrogén-típusú oldószerek

Ebbe a kategóriába olyan oldószerek tartoznak, mint például a széntetraklorid (2), a kloroform (3), az 1,2-diklóretán (4) és a diklórmétán (5) (2. ábra). Közülük többnek is jelentős kártékony hatása van a környezetre vagy az emberi szervezetre. A Montreali Protokoll 1989-óta jelentősen korlátozza a széntetraklorid felhasználását erős ózonréteg-károsító hatása miatt. Ekkor az iparban ehelyett sok esetben a kloroform és a diklórmétán használatára tértek át.^[5] 2017-óta pedig a REACH szabályozás értelmében az 1,2-diklóretán bármilyen mennyiségben történő felhasználása előtt engedélyt kell kérnie a cégeknek az illetékes hatóságtól, mivel erősen

rákkeltő hatással rendelkezik.^[6] A kloroform, és a diklórmétán használata az iparban jelenleg engedélyezett, kloroformból több, mint 100 000 tonnát importálnak az Európai Gazdasági Térség országai, míg az amerikai EPA (Environmental Protection Agency) adatai szerint a világ diklórmétán termelése 100 és 500 millió tonna közötti volt 2016 és 2019 között, aminek 35%-át a gyógyszeriparban használták fel. Igaz azonban, hogy ezekre az anyagokra is meghatároztak maximális kibocsátási értékeket, és korlátozott a maximális koncentrációjuk a piacra kerülő késztermékekben is, illetve 2023-ban az EPA benyújtott egy jogszabálytervezetet, amiben korlátoznák a diklórmétán felhasználását például a festék- és ragasztóiparban.^[7–10] A korlátozások alapja, hogy a kloroform rákkeltő és jelentős májkárosító hatású, illetve a diklórmétán feltételezetten rákkeltő hatású.^[11] A diklórmétán széleskörű felhasználása nem meglepő, hiszen a szerves vegyületek jelentős részét oldja, nem gyúlékony, és alacsony forráspontja (40 °C) révén egyszerű elválasztani az oldószert a reakcióelegytől.^[12,13] A fentiek alapján látható, hogy a diklórmétán és más halogénezett szénhidrogén-típusú oldószerek leváltása valamilyen alternatív oldószerral indokolt.

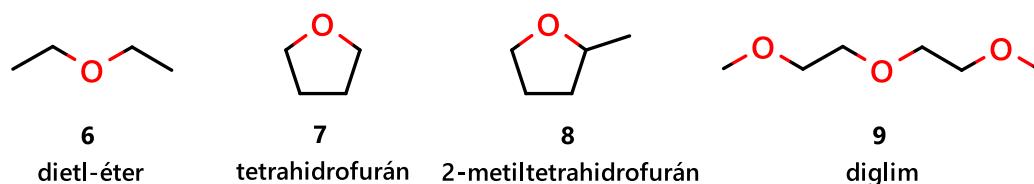


2. ábra Halogénezett szénhidrogén-típusú oldószerek szerkezete

2.2.2. Étertípusú oldószerek

A legismertebb hagyományos étertípusú oldószerek a dietil-éter (**6**) és a tetrahidrofuran (**7**, THF) (3. ábra). Tipikus felhasználási területeik közé tartozik a *Grignard*-reakcióban való alkalmazásuk, azonban alacsony forráspontjuk (35 °C és 66 °C), gyúlékonyságuk és peroxidképzési hajlamuk miatt kockázatokkal jár ezeket az oldószereket használni. További nehézség, hogy a *Grignard*-reagens képződése általában exoterm, így nehézséget okoz a reakció biztonságos kézbentartása is az alacsony forráspontú oldószerekkel. Erre megoldást jelenthet, ha THF helyett a már kevésbé illékony toluol–THF elegyet vagy a megújuló nyersanyagokból is előállítható és szintén magasabb forráspontú 2-metiltetrahidrofuran (**8**)

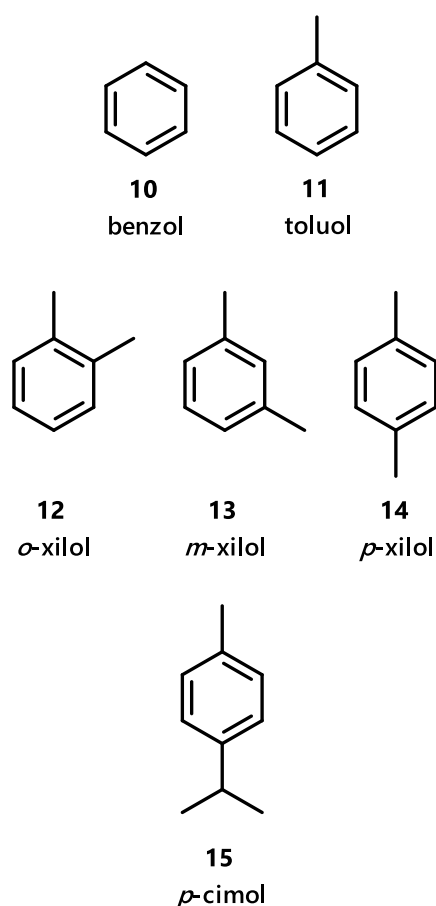
(80 °C) alkalmazása, amit a későbbiekben fogok bemutatni. A szakirodalomban található példa arra is, hogy a reakciót a szintén magas forrásponttal bíró ciklopentil-metil-éterben (106 °C) vagy diglimben (bisz(2-metoxietil)-éter (9), 162 °C) végezték el.^[14,15]



3. ábra Étertípusú oldószerek szerkezete

2.2.3. Aromás szénhidrogén-típusú oldószerek

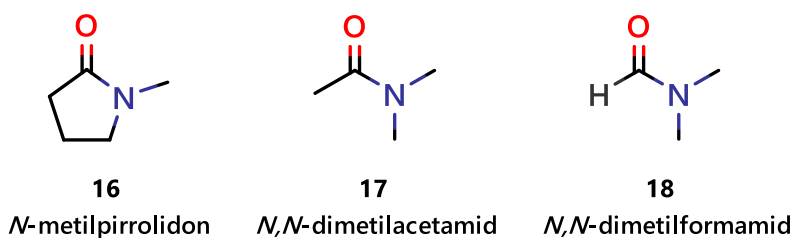
A legismertebb aromás szénhidrogéntípusú oldószerek a benzol (10), a toluol (11) és a különböző xilol izomerek (12–14) (4. ábra). A benzol rákkeltő hatása hamar nyilvánvalóvá vált, így már 1971-ben jelentős korlátozásokat vezettek be a használatára vonatkozóan.^[16,17] A benzol helyettesítésére a legkézenfekvőbb vegyületek a toluol és a különböző xilol izomerek, azonban ezek sem tekinthetők veszélytelennek. A toluol neurotoxikus hatással bír, a hosszú távú kitettség a kognitív képességek csökkentéséhez vezethet.^[18] A xilol esetében pedig a hosszútávú hatások között megfigyelhető a központi idegrendszer károsodása.^[19] Ezen oldószerek leváltására az egyik lehetőség a *p*-cimol (15) használata. A *p*-cimol szintén egy aromás szénhidrogén típusú vegyület, ami citrusféléből limonén dehidrogénezésével állítható elő, ami például az élelmiszeripari hulladéknak számító narancshéjból vonható ki.^[20,21]



4. ábra Az aromás szénhidrogéntípusú oldószerek szerkezete

2.2.4. Poláris aprotikus oldószerek

A poláris aprotikus oldószerek közé olyan anyagok sorolhatóak mint az *N*-metilpirrolidon (**16**, NMP), az *N,N*-dimetilacetamid (**17**, DMAc) és az *N,N*-dimetilformamid (**18**, DMF) (5. ábra). Az *N,N*-dimetilformamid kiváló oldási tulajdonságokkal rendelkezik, széleskörűen használt például olyan C–C kapcsolási reakciókban, mint a *Sonogashira*-reakció.^[22] Hátránya azonban, hogy melegítve bomlik, illetve ezek az oldószerek reprodukciós toxinként viselkednek.^[5,23]



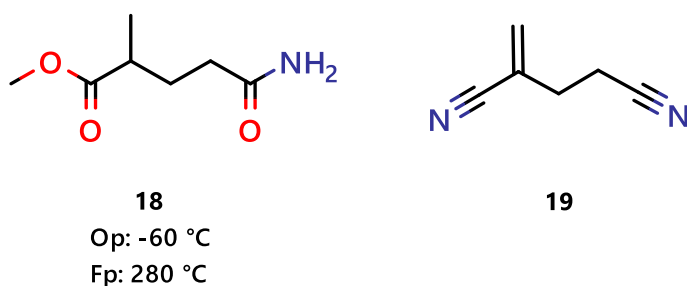
5. ábra Az NMP, a DMAc és a DMF szerkezete

2.3. Alternatív oldószerek

Alternatív oldószereknek azok az oldószerek nevezhetők, amelyek valamilyen előnyös tulajdonságuk révén alkalmasak lehetnek kiváltani az iparban használt, sokszor környezetterhelő, vagy egészségre potenciálisan káros oldószereket. a továbbiakban néhány ilyen oldószert fogok bemutatni.

2.3.1. Rhodiasolv[®] PolarClean

A PolarClean (**18**) nevű oldószer karakterében leginkább az olyan poláris aprotikus oldószerekre hasonlít, mint az NMP és a DMF, így alkalmas lehet ezek kiváltására. Széles hőmérsékleti tartományban alkalmazható oldószerként, ugyanis olvadáspontja -60 °C, forráspontja pedig 278–282 °C. További előnye, hogy az előállítása metilén-glutaronitrilből (**19**) történik, ami a Nylon 66 gyártásának mellékterméke, így az előállítása egy hulladék hasznosításával valósul meg (6. ábra).^[24] Vízrel jól elegyedik, hátránya azonban, hogy nagy a viszkozitása, szobahőmérsékleten 9,78 cP.^[25] A nagy viszkozitás azért hátrányos, mert ezáltal a reakcióelegy nehezebben kevertethető. A PolarClean már több reakcióban is sikeresen alkalmazták oldószerként, így például heterociklusos vegyületek előállítása során, szilárdfázisú peptidszintézisben, továbbá poliszulfon-alapú membránok előállításakor.^[24,26,27]



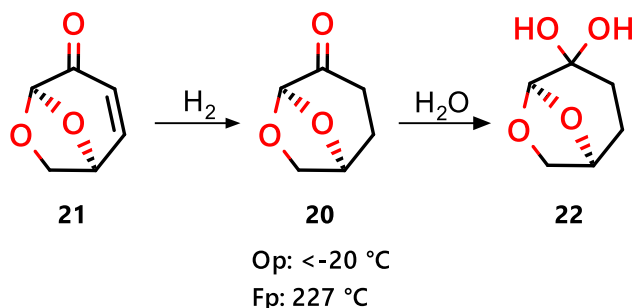
6. ábra A Rhodiasolv[®] PolarClean és a metilén-glutaronitril szerkezete^[25]

2.3.2. Cyrene[™]

A Cyrene-t (**20**) a mezőgazdasági és cukoripari melléktermékek cellulóztartalmából lehet előállítani. Ehhez a kukoricacsutkát vagy a cukornád levének kipréselése után visszamaradó fás-rostos anyagot savas közegben pirolizálják, aminek hatására levoglükózenon keletkezik. A Cyrene-t a levoglükózenon (**21**) katalitikus hidrogénezésével nyerhetjük (7. ábra). Ez a vegyület szintén poláris aprotikus oldószerek csoportjába tartozik, így a PolarCleanhez hasonlóan az ilyen karakterű oldószerek kiváltására lehet alkalmas.^[28,29] A Cyrene tág határok között alkalmazható oldószerként a fagyás- és olvadáspontja közötti nagy távolság miatt. Hátránya

azonban a reaktivitása, savakkal, erős bázisokkal, peroxidokkal, kemény nukleofilekkel és nukleofil primer aminokkal reakcióba lép, hiszen a molekula karbonil szénatomja elektrofil karakterű. Jó vízoldhatósággal rendelkezik, ami a vízben keletkező hidrátformájával (22) magyarázható.^[22]

Korábban sikeresen alkalmazták oldószerként *Sonogashira*- és *Cacchi*-reakcióban, polimerizációs reakciókban, illetve a dimetil-szulfoxid lehetséges alternatívájának bizonyult antibakteriális tulajdonságú vegyületek baktériumtelepeken való tesztelése során.^[22,30,31]



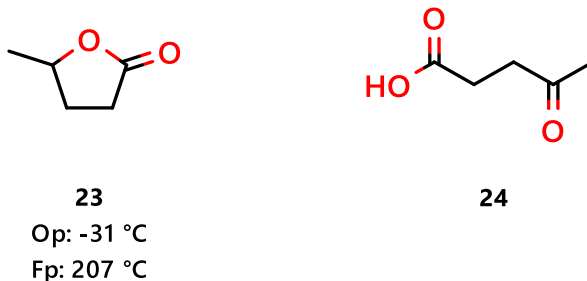
7. ábra A levoglükózenon, a Cyrene és a vízben keletkező hidrát szerkezete^[31,32]

2.3.3. γ -Valerolakton

A γ -valerolakton (23, GVL) szintén egy természetes alapú oldószer, amely magas forrásponttal (207 °C) bír. Előállítása mezőgazdasági hulladékok, például kukoricacsutka lignocellulóz tartalmából történhet. A poliszacharidokat savas közegben hidrolizálják, majd az így nyert monoszacharidok további hidrolízisével levulinsav (24) nyerhető, melynek hidrogénezésével nyerhető a GVL (8. ábra). A GVL-t ezen kívül sikerült a szintén természetes alapú fruktózból is one-pot reakcióban előállítani, GVL-t használva a reakció oldószereként is. Ezzel a módszerrel tovább egyszerűsíthető az eljárás, hiszen nem szükséges a termék eltávolítása az oldószertől.^[33–35]

Természetes alapú platformmolekulaként számos molekula előállításának lehet megújuló nyersanyaga. Előállítható belőle a valeriánsav, a butén izomerek és a szintén alternatív oldószereknek számító 2-metiltetrahidrofuran és pentán-1,4-diol is. Érdekesség, hogy édeskés illata miatt jelentős felhasználója az élelmiszer- és parfümipar. Számos tulajdonsága alapján alkalmas lehet az oldószerként való felhasználásra. Alacsony a toxicitása (LD₅₀= 8800 mg/ttkg, patkány, szájon át), polaritása hasonló az olyan oldószerekhez, mint az NMP a DMSO és a DMF, alacsony tenzióval rendelkezik, illetve biológiailag lebontható. Több reakcióban sikeresen alkalmazták, így például poliimid és cellulóz-triacetát membránok előállítása során. Hátránya, hogy savas, illetve lúgos közegben hidrolizál, így korlátozott azon reakciók köre,

amiben oldószerként alkalmazható. A GVL jelentős magyar kötődése, hogy *Horváth István Tamás és munkatársai* voltak az elsők, akik az oldószerként való felhasználását javasolták.^[34-37]

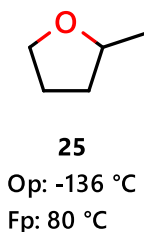


8. ábra Az előállítás köztiterméke a levulinsav és a γ -valerolakton szerkezete^[36]

2.3.4. 2-Metiltetrahydrofuran

A fentiekben bemutatott GVL-ből hidrogénezési és gyűrűzárási lépéseken keresztül állítható elő a 2-metiltetrahydrofuran (25, 2-MeTHF), így ez szintén természetes alapú.^[38] A szerkezete csak egy metilcsoportban különbözik a tetrahydrofurántól, így ennek az oldószernek a leváltására lehet alkalmas (9. ábra). Előnye, hogy a forráspontja (80 °C) magasabb, mint a THF forráspontja (66 °C), így kevésbé párolog, és biztonságosabban lehet vele dolgozni, valamint -70 °C-on is csak 1,85 cP a viszkozitása, így előszeretettel alkalmazzák alacsony hőmérsékleten végrehajtott reakciók oldószereként.^[39] A 2-MeTHF felhasználását ezen kívül az is vonzóvá teszi, hogy a környezetbe kikerülve a napfény és levegő hatására főleg oxidációval és gyűrűfelnnyílással lebomlik.^[38] Hátránya, hogy a tetrahydrofuránhoz hasonlóan a 2-metiltetrahydrofuran is hajlamos a peroxidképzésre.^[40]

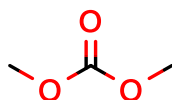
A 2-MeTHF-et korábban sikeresen alkalmazták lítiálási reakciókban, LiAlH_4 -del végzett redukciókban, nikkelkatalizált keresztkapcsolásban, illetve organokatalitikus *Knoevenagel*-reakcióban.^[38,39]



9. ábra A 2-MeTHF szerkezete^[39]

2.3.5. Dimetil-karbonát

A dimetil-karbonát (26) egy szintelen folyadék, 90 °C-os forrásponttal (10. ábra). Korlátlanul elegyedik ketonokkal, észterekkel és alkoholokkal, és vízben is viszonylag jól (13,9 g/100 ml) oldódik. Elsősorban mint alternatív oldószert keton- és észtertípusú oldószerek alternatívájaként javasolják. A világ éves dimetil-karbonát termelése kb. 90 000 tonna, amelynek kb. 50%-át festékekben és tintákban használják oldószerként, továbbá lítium-elemek elektrolitjában is alkalmazzák. További felhasználási területei közé tartozik a gyógyszer-, műanyag- és növényvédőszeripari intermediereként történő alkalmazás. Ez kb. az évente megtermelt dimetil-karbonát mennyiségének 25%-át teszi ki, illetve metilezőszerként is alkalmazható. Ezen kívül korábban sikeresen alkalmazták a metanollal alkotott 7:3 térfogatarányú elegyét biodízel előállításánál, amikor biomasszából nyertek ki triglicerideket, illetve alkalmas volt hangyasav híg vizes oldatból való kinyerésére is.^[41,42]



26

Op: 2–4 °C

Fp: 90 °C

10. ábra A dimetil-karbonát szerkezete^[41]

A dimetil-karbonát előnyei közé tartozik, hogy rákkeltő hatása nem ismert, illetve mérgezőnek sem tekinthető, az LD₅₀ értéke patkányon szájon át adagolva magas 13,8 g/ttkg^[43] volt. A dimetil-karbonátot régebben foszgén és metanol reakciójával állították elő, ami nem tekinthető környezetbarát eljárásnak, egyrészt a reagensek mérgező volta miatt, illetve a reakcióban képződő jelentős mennyiségű hidrogén-klorid gáz miatt. Egy ennél kedvezőbb megoldás elkerüli a foszgén alkalmazását, így nem keletkezik a reakcióban hidrogén-klorid, és az eljárás kevésbé károsítja a környezetet. Ennek során metanolt, szén-monoxidot és oxigént reagáltatnak réz(II)-klorid vagy réz(II)-klorid–palládium(II)-klorid katalizátorok mellett. A dimetil-karbonát ezen túl előállítható metanol és szén-dioxid reakciójával is.^[44]

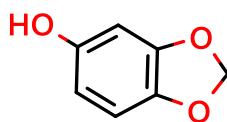
2.4. A metilszezamol

Kutatócsoportunk elsőként alkalmazta a metilszezamolt (1) szerves kémiai reakciók széles körében. Ilyen reakciók voltak a *Michael*-addíció, a *Suzuki*-kapcsolás, továbbá PET- és PC-polimerek bontása kálium-hidroxid etanolos/metanolos oldatával.^[2] Kutatásom során ezt a

munkát folytattam, így a továbbiakban a metilszezamolt, illetve az előállításához szükséges kiindulási anyagot, a szezamolt szeretném bemutatni.

2.4.1. A szezamol

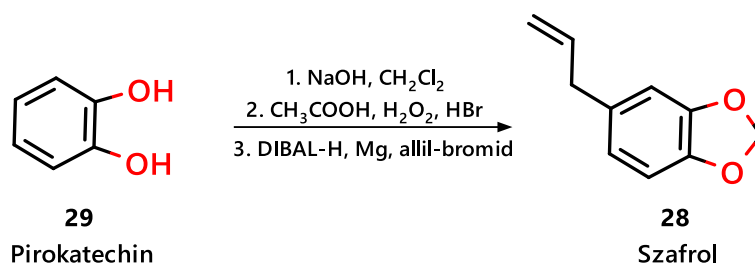
A szezamol (**27**, 2*H*-1,3-benzodioxol-5-ol, 11. ábra) egy szobahőmérsékleten törtfehér színű, tűs kristályos anyag, amelynek olvadáspontja 66 °C.^[45] Kutatócsoportunkban ebből az anyagból kiindulva metilezéssel állítottuk elő a metilszezamolt. Nevét a szezámról kapta, mivel a szezámmag pörkölése után kipréselt olajból kinyerhető. Jelentős gyökfogó tulajdonsággal rendelkezik, ezért a szezámmag olaja kevésbé hajlamos az avasodásra, illetve a szezamol élelmiszeripari adalékanyagként is felhasználják tartósítószerként.^[46,47]



27

11. ábra A szezamol szerkezete

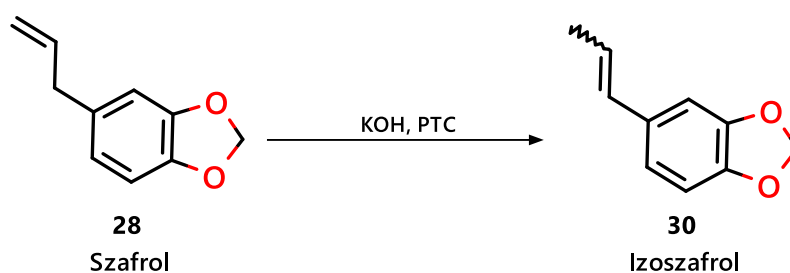
Másik lehetőség a szezamol előállítására a szintetikus úton történő előállítás. Eszerint a szezamol előállítható a szintén természetes alapú szafrolból (**28**) kiindulva, ami egyrészt különböző növényfajokból is kinyerhető, valamint a kőolajalapú pirokatechinből (**29**) is előállítható. A szafrol nagy mennyiségben nyerhető ki az olyan növényfajok kérgéből, mint az amerikai kontinensen őshonos *Sassafras albidum*, és az *Ocotea pretiosa*, vagy a kínában élő *Cinnamomum camphora*. Ezen kívül számos más *Piper* és *Cinnamomum* növénynemzetségbe tartozó faj illóolajában is megtalálható. Az illóolajok szafroltartalma több esetben a 90%-ot is meghaladhatja, de például az Európában is ismert szerecsendió magjából nyert kivonat is tartalmaz szafrolt.^[48] A pirokatechinből kiinduló előállítás esetén a szafrol egymás utáni alkilezéssel, halogénezéssel és Grignard-reakcióval nyerhető (12. ábra).^[49]



12. ábra Szafrol előállítása pirokatechinből^[49]

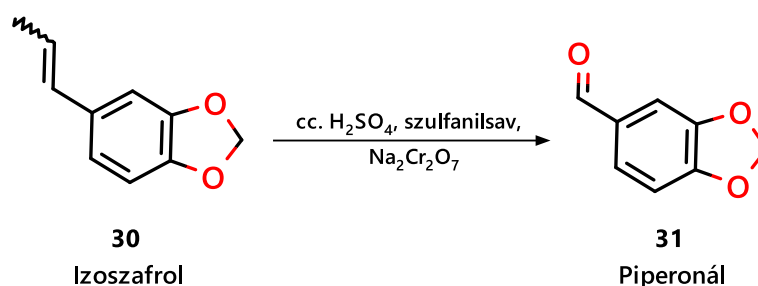
Ennek az eljárásnak a jelentősége, hogy míg a világ szafrol és magas szafroltartalmú olaj termelése 2006-ban mindössze 1 500 tonna volt, és ez a helyi szabályozások miatt egyre inkább visszaszorulóban van, addig a világ pirokatechin termelése 2017-ben a 40 000 tonnát is meghaladta.^[48,50]

Az így nyert szafrol kálium-hidroxiddal, fázistranszfer katalizátor jelenlétében egyszerűen izoszafróllá (**30**) alakítható (13. ábra).^[51]



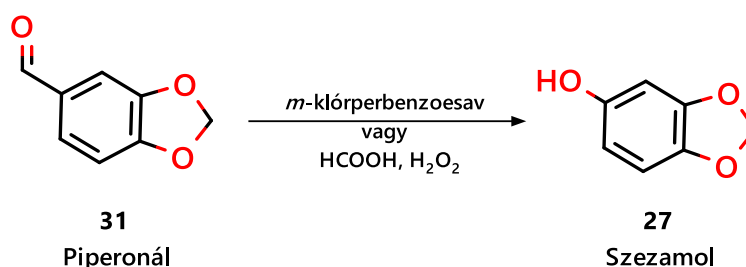
13. ábra Izoszafról előállítása szafrolból^[51]

Ezt követően kénsav, szulfanilsav és nátrium-dikromát alkalmazásával piperonállá (**31**) oxidálható (14. ábra).^[51]



14. ábra Piperonál előállítása izoszafrólból^[51]

A kapott piperonál ezután Dakin-oxidációban *meta*-klórperbenzoesavval vagy hangyasavval és hidrogén-peroxiddal szezamollá alakítható (15. ábra).^[45,52]

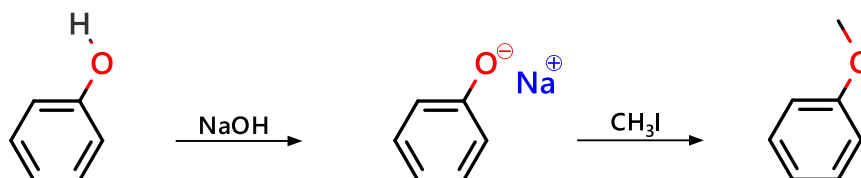


15. ábra Szezamól előállítása piperonálból^[45,52]

Látható tehát, hogy a metilszezamol előállítható teljesen természetes kiindulási anyagokból, de kőolajalapú nyersanyagból is, tehát több mód van a kívánt oldószer előállítására.

2.4.2. A szezamol metilezése

A metilszezamol a szezamol *O*-metilezésével állítható elő. Ehhez az egyik legegyszerűbb módszer valamilyen metil-halogeniddel végzett nukleofil szubsztitúciós metilezés. Ez laboratóriumi körülmények között a legkönnyebben lúgos közegben metil-jodiddal kivitelezhető (16. ábra). Ennek a reakciónak hátránya, hogy a metil-jodid, mint minden erős metilezőszer, ismertén rákkeltő, és mivel forráspontja mindössze 42,5 °C, igen illékony is, ami tovább növeli az expozíció kockázatát.^[53,54]

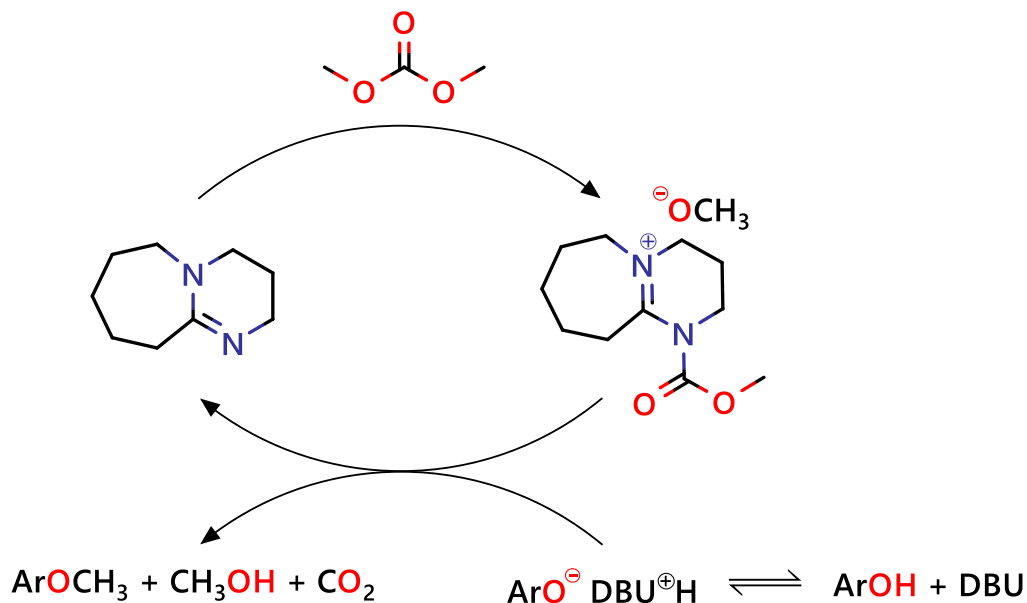


16. ábra Fenolos hidroxilcsoport bázikus körülmények között végzett metilezésének mechanizmusa

A metil-jodid alkalmazására a metilezési reakciókban alternatívát jelenthet a korábban bemutatott szénsavészter típusú dimetil-karbonát alkalmazása. A dimetil-karbonát az oldószerként való felhasználásán túlmenően metilezőszerként is alkalmazható. Kálium-karbonát bázis jelenlétében a dimetil-karbonát mint oldószer és metilezőszer alkalmazásával sikerült monometilezni olyan CH-savas vegyületeket, mint az arilacetonitril, aril-acetát, ariloxi-acetát, szulfoxid- és szulfonszármazékok. Ez a reakció például a közismert láz- és fájdalomcsillapító hatású ibuprofen gyártása során lehet jelentős.^[55]

Mivel a dimetil-karbonát gyengébb metilezőszer, mint a metil-halogenidek vagy a dimetil-szulfát, ezekben a reakciókban szelektívebben tud monometilezni. Hátránya azonban, hogy emiatt hosszabb reakcióidő vagy magasabb hőmérséklet alkalmazása lehet szükséges a metilezési reakciók során. Ezekben a reakciókban a dimetil-karbonát forráspontja korlátozza a maximálisan elérhető hőmérsékletet, így autokláv használata lehet szükséges. Bizonyos esetekben azonban a termék tulajdonságaiból adódóan nem lehetséges a magasabb hőmérséklet alkalmazása. Ezekben az esetekben a nagyon erősen bázikus ($pK_{a\ BH^+}=12$) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU) használható katalizátorként. A DBU kiváló katalitikus tulajdonságait jól szemlélteti, hogy míg az 1-naftol dimetil-karbonáttal Na_2CO_3 jelenlétében

120 °C-on 168 óra alatt 91%-os termeléssel metilezhető, addig DBU alkalmazásával már 90 °C-on is 16 óra alatt 99%-os termelés érhető el (17. ábra).^[56]



17. ábra A dimetil-karbonáttal végzett metilezés feltételezett mechanizmusa DBU katalizátorral^[56]

Korábbi munkám során a szezamolt dimetil-karbonáttal metileztem DBU jelenlétében, így kapva a metilszezamolt. A reakció során a dimetil-karbonát töltötte be az oldószer szerepét is, amit a reakció közben refluxáltattam, a reakcióban keletkezett metanolt pedig kidesztilláltam az elegyből. A metilezés során számos körülményt megvizsgáltam, és azt tapasztaltam, hogy csak akkor sikerült 90% fölötti termelést elérnem, ha a DBU mennyisége meghaladta az 1 ekvivalenst a szezamolhoz viszonyítva.

2.4.3. A metilszezamol jellemzői

Korábbi kutatásom során vizsgáltam a metilszezamol fizikai tulajdonságait, stabilitását, illetve szerves kémiai reakciókban alkalmaztam oldószerként.

2.4.3.1. A metilszezamol fizikai tulajdonságai

DSC mérések alapján a metilszezamol fagyáspontja -18 °C, míg forráspontja 229–230 °C, tehát az oldószer széles hőmérsékleti tartományban alkalmazható. A metilszezamol sűrűsége 1,21 g/cm³, törésmutatója 1,5420 23 °C-on. Az oldószer viszkozitása 4,14 mPas-nak adódott, ami viszonylag alacsonynak számít más alternatív oldószerekéhez képest. A γ -valerolakton viszkozitása 1,86 mPas, a PolarCleané 9,78 mPas, a Cyrene-é pedig 14,5 mPas.^[2,26,57,58]

A metilszezamollal elegyedési próbákat is végeztünk, és mind a 19 vizsgált szerves oldószerrel elegyedett a vizsgált 1:4–4:1 térfogatarány tartományban, azonban vízzel egyáltalán nem elegyedett. HPLC-s méréssel vizsgálva a metilszezamol vízdoldhatósága 115 mg/100 ml, míg a metilszezamolban a víz 3278 ppm mennyiségben volt képes beoldódni. Mivel vízzel nem elegyedik, lehetővé válik a termék vizes extrakciója a reakcióelegyből.^[2]

Az új alternatív oldószerben több közismert polimer oldhatóságát is vizsgáltuk. Az alábbi táblázatban foglaltam össze, hogy mely polimerek voltak oldhatóak, illetve melyek nem (1. táblázat).

Oldódott	Nem oldódott
poli(metil-metakrilát)	politejsav
polisztirol	Nylon 66
polipropilén-oxid	polivinil-alkohol
polietilén-glikol	polivinil-pirrolidon
poliszulfon	
polikarbonát	

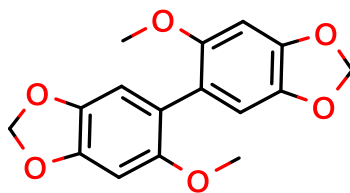
1. táblázat Polimerek oldhatósága metilszezamolban^[2]

További jelentős előnye a metilszezamolnak, hogy csak kevésbé gyúlékony, a nyílt légterű lobbanáspontja 123 °C. Ez olyan oldószerek lobbanáspontjánál magasabb, mint a GVL (96 °C) a *p*-cimol (52 °C) és a Cyrene (108 °C), így számos alternatív oldószernél kevésbé gyúlékony, kevesebb biztonsági kockázattal jár a használata.^[2]

2.4.3.2. A metilszezamol stabilitása

Egy oldószer széleskörű használatához alapkövetelmény, hogy stabil legyen különböző tárolási körülmények között, illetve ne bomoljon magas hőmérsékleten és ne reagáljon a különböző reagensekkel.

A metilszezamol stabilitását 8 héten keresztül NMR-es méréssel vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy nem érzékeny sem levegőre, sem fényre, azonban állásközből a metilszezamol dimerje (32, 18. ábra) képződik benne, amiből kb. 10 mol% koncentráció elérése után már nem keletkezik több. A dimer képződését nem befolyásolta sem az argon alatt, a hűtve vagy a sötétben történő tárolás, illetve, ha az étertípusú oldószerek stabilizálására használt 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenolt (BHT) adtunk hozzá. Tesztcsikkal ellenőrizve peroxidképződés nem volt tapasztalható.^[2]



32

18. ábra A metilszezamol diemerjének szerkezete

A metilszezamol termikusan is stabilnak tekinthető. 1 héten keresztül 100 °C-on kevertetve, NMR és HPLC mérések alapján nem bomlott. Ezen kívül szobahőmérsékleten stabilnak bizonyult olyan savakkal és bázisokkal kevertetve, mint a sósav, az ecetsav, trifluorecetsav, nátrium-hidroxid, trietil-amin és piridin.^[2]

2.4.3.3. A metilszezamol alkalmazása reakciók oldószereként.

A metilszezamol oldószerként való felhasználásának lehetőségét jól szemlélteti, hogy számos reakcióban kiválóan tudtuk alkalmazni. Kvantitatív termeléssel állítottunk elő benne egy tiokarbamid-származékot, és sikeresen alkalmaztuk acetilaceton és *transz*-β-nitrosztírol aszimmetrikus *Michael*-addíciójának oldószereként, amelynek során több katalizátor esetében is jobb enantiomerfelesleget és termelést értünk el, mint az azonos körülmények között diklórmétánban végzett reakciók esetében. A fenti reakciókon kívül a metilszezamol alkalmasnak bizonyult *Suzuki–Miyaura*-keresztkapcsolási reakciók oldószereként. Számos esetben 80% feletti termelést értünk el metilszezamolban, illetve jódbenzol és fenilacetilén *Sonogashira*-reakciójában is 82%-os termelést értünk el.^[2]

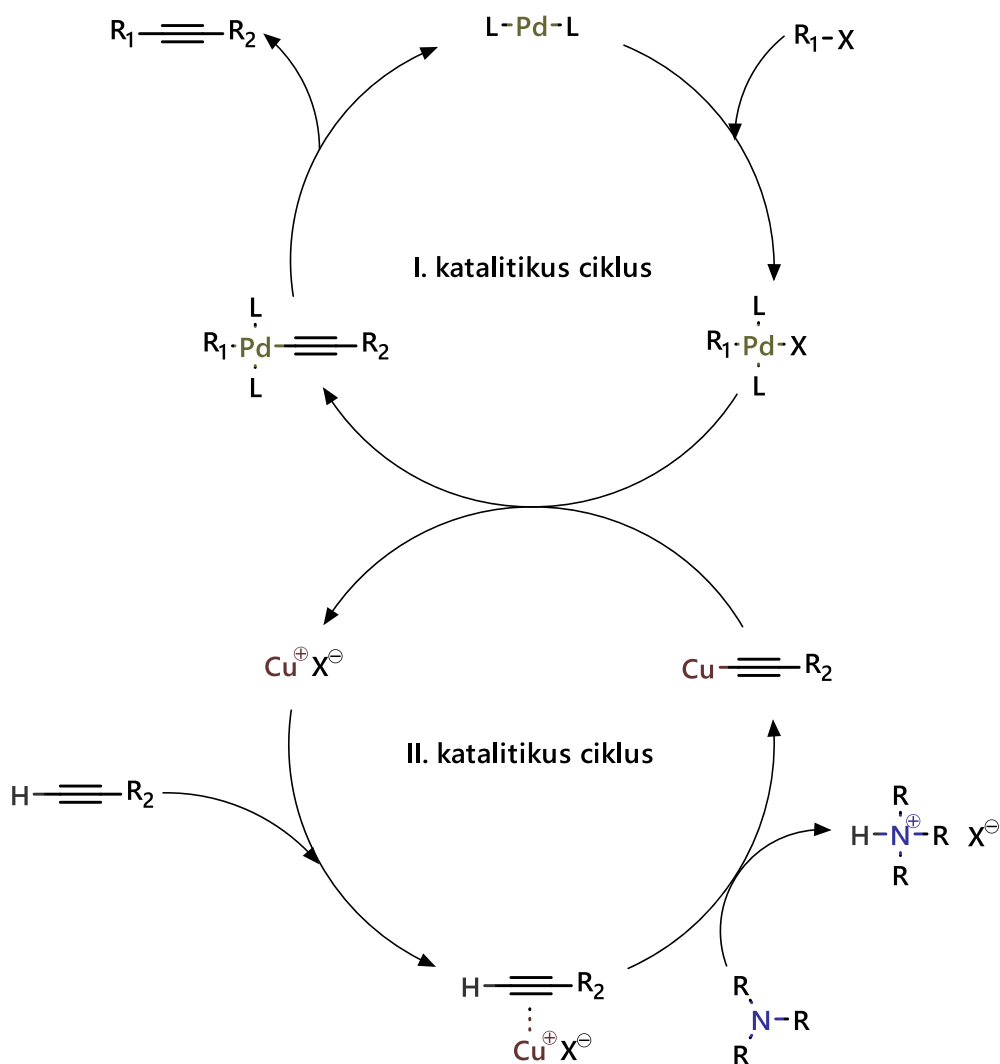
A fentieken túl ígéretes felhasználási területe lehet a metilszezamolnak a polimerbontási reakciókban való alkalmazása. Korábbi kutatásunk során BPA-PC-t szobahőmérsékleten, PET-et pedig 50 °C-on 1 óra alatt teljes konverzióval és átlagosan 90% feletti izolált termeléssel tudtuk a monomerjeire lebontani metilszezamol mint oldószer és kálium-hidroxid metanolos oldata mint reagens alkalmazásával. A metilszezamol a reakciók lejátszódása után legalább 5 alkalommal 90% feletti arányban visszaforgatható egy újabb reakcióciklusba. Az eljárás jelentősége, hogy a metilszezamol lehetővé tette az említett polimerek lebontását az irodalomban már ismert eljárásoknál alacsonyabb hőmérsékleten.^[2]

2.5. A *Sonogashira*- és a *Cacchi*-reakció

Kutatómunkám során a metilszezamolt *Sonogashira*- és *Cacchi*-reakciók oldószereként alkalmaztam, mivel már korábban megfelelőnek bizonyult olyan palládiumkatalizált reakció oldószereként, mint a *Suzuki–Miyaura*-keresztkapcsolás.

2.5.1. A *Sonogashira*-reakció

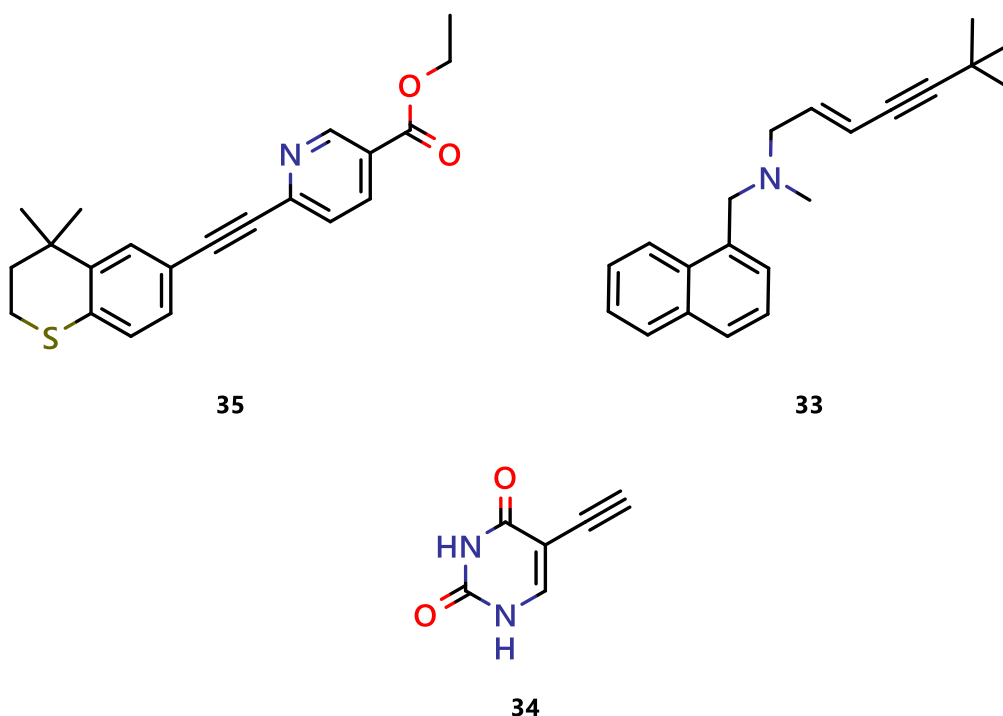
A *Sonogashira*-reakciót 1975-ben publikálták *Kenkichi Sonogashira és munkatársai*.^[59] Ők jódbenzolt reagáltattak acetilénnel bisz(trifenilfoszfin)palládium(II)-diklorid és réz(I)-jodid jelenlétében, dietil-amin bázis mellett, termékként difenilacetilént kapva. Jelentősége abban áll, hogy segítségével arilalkin vagy konjugált enin részt tartalmazó vegyületek alakíthatók ki enyhe körülmények között. A reakció során terminális alkinek kapcsolhatóak valamilyen jól távozó csoportot tartalmazó sp^2 hibridállapotú szénatommal bíró vegyületekkel. A legaktívabb ilyen vegyületek a jódatomot vagy triflátesoportot tartalmazó aromás vagy vinil vegyületek. Hasonló reakciók már korábban is ismertek voltak az irodalomban. A *Stephans–Castro*-kapcsolás során réz(I)-arilacetiléneket reagáltattak jódarénnel vagy jódalkénnel acetilénszármazékokat kapva, míg a *Cassar* és *Heck* által bemutatott reakciók a *Sonogashira*-reakcióval analógok, de ők nem alkalmaztak réz(I)-jodid kokatalizátort, ami lehetővé tette volna az enyhébb reakciókörülmények alkalmazását.^[59–62] A *Sonogashira*-reakció általában enyhe körülmények között, akár szobahőmérsékleten is végrehajtható, és nincs szükség előzőleg réz-acetilidek előállítására. Az irodalomban egyre elterjedtebb fogalom a „rézmentes *Sonogashira*-reakció”. Ebben az esetben azonban inkább a *Cassar* és a *Heck* által bemutatott reakcióról beszélhetünk azzal a különbséggel, hogy a reakciókörülményeket vagy a katalizátort oly módon optimalizálták, hogy a reakció enyhe körülmények között is lejátszódjék. A *Sonogashira*-reakció feltételezett mechanizmusa az alábbi ábrán látható (19. ábra).^[63] Megfigyelhető, hogy a réz(I)-ion milyen katalitikus cikluson keresztül segíti kokatalizátorként a reakció lejátszódását, és jól látható a bázis szerepe is.



19. ábra A Sonogashira-reakció feltételezett mechanizmusa^[63]

A rézkatalizátort is tartalmazó *Sonogashira*-reakciók jelentős részében az oldószer DMF, de a használt oldószerek közé tartozik a DMSO, az 1,4-dioxán, a toluol, így a *Sonogashira*-reakció oldószerének leváltása valamilyen alternatív oldószerrel erősen indokolt. Bizonyos esetekben vizes rendszereket is alkalmaztak a reakció oldószereként.^[64]

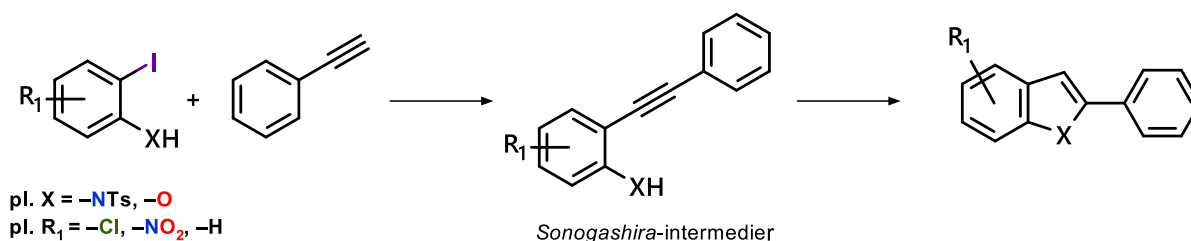
A *Sonogashira*-reakció ipari jelentőségét jól mutatja, hogy több gyógyszerhatóanyag szintézisében is szerepet játszik. A Sandoz által többezer tonnás tételben gyártott, gombaellenes hatású terbinafin (**33**) szintézise során is alkalmaznak *Sonogashira*-reakciót, továbbá a GlaxoSmithKline vállalat a rákos megbetegedések kezelése során alkalmazott eniluracil (**34**) gyártásában alkalmazza. Ezen kívül a *Sonogashira*-reakció felhasználható az akne és pikkelysömör kezelésére használt tazaroten (**35**) szintézisében (20. ábra).^[65,66]



20. ábra A tazaroten, a terbinafin és az eniluracil szerkezete

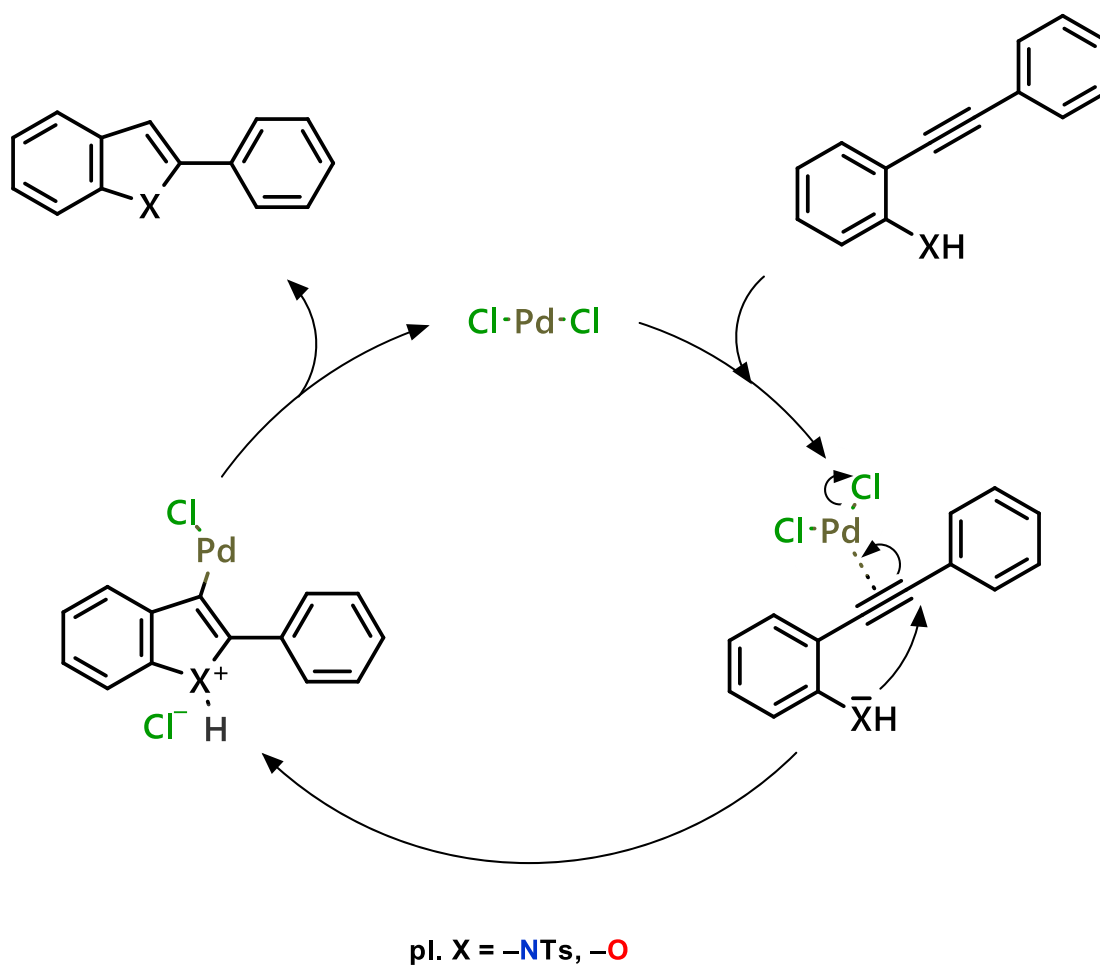
2.5.2. A Cacchi-reakció

A világon számos természetes, és biológiailag aktív vegyületben található meg az indol vagy a benzofurán váz. Ezen vegyületek szintetikus előállítására kínálnak lehetőséget a *Cacchi*-típusú gyűrűzárási reakciók. A reakció során egy *orto*-pozícióban hidroxil- vagy aktivált aminocsoportot tartalmazó fenilacetilén-származék zárható gyűrűvé. Ez a fenilacetilén-származék *Sonogashira*-reakcióval is előállítható, majd *in situ* továbbalakítható a gyűrűzárt terméké (21. ábra). A reakció a *Sonogashira*-reakcióval analóg körülmények között játszódik le, ezt a reakciót is katalizálhatja az ott alkalmazott palládiumkatalizátor.^[22]



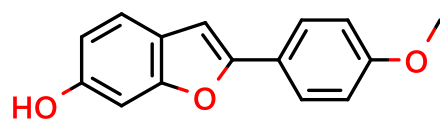
21. ábra A Cacchi-gyűrűzárási általános egyenlete

Az alábbi ábrán látható a gyűrűzárás feltételezett mechanizmusa (22. ábra). Látható, hogy először a palládium koordinálódik az alkin rész π -kötéseivel. Ezután az aromás gyűrűhöz kapcsolódó heteroatom nukleofilként támad az egyik sp hibridállapotú szénatomra. Amennyiben a heteroatom nitrogénatom, a nukleofilitás fokozható, ha valamilyen elektronszívó csoport, pl. *p*-toluolszulfonil kapcsolódik hozzá, hiszen így savasabb lesz. Végül regenerálódik a katalizátor és a ciklusból kilép a termék.^[67]

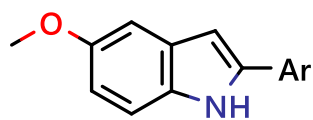


22. ábra A Cacchi-gyűrűzárás feltételezett mechanizmusa

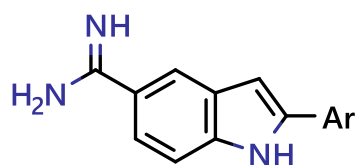
A Cacchi-reakció jelentőségét mutatja, hogy az ezzel a módszerrel előállítható **36–38** 2-arilindol és 2-arilbenzofurán vázat tartalmazó vegyületek közül több is *in vitro* antibakteriális, vagy gyulladáscsökkentő hatást mutatott (23. ábra).^[68,69]



36



37



38

23. ábra Néhány bioaktív, Cacchi-reakcióval előállítható vegyület

3. Célkitűzések

Kutatómunkám során folytattam a korábban elkezdett, egy új, alternatív oldószerrel, a metilszezamollal kapcsolatos kutatásaimat. Célom volt a metilszezamol előállítási reakciójának fejlesztése. Korábbi kutatásaimban a szezamolt dimetil-karbonáttal DBU katalizátor jelenlétében metileztem. Ekkor a reakció maximális hőmérsékletét limitálta az oldószer és metilezőszer szerepét is betöltő dimetil-karbonát forráspontja, így ahhoz, hogy a reakció rövid idő alatt lejátszódjon, nagy mennyiségben (1,5 ekvivalens) kellett alkalmazni a DBU katalizátort. Munkám során a metilezési reakcióhoz felhasznált DBU mennyiségét akartam csökkenteni, amit a reakció autoklávban, magasabb hőmérsékleten történő végrehajtásával kívántam elérni.

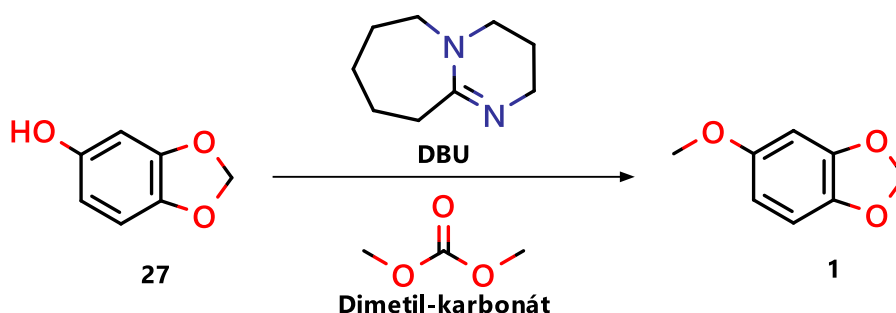
További célom volt a metilszezamolt olyan reakciók oldószereként vizsgálni, mint a *Sonogashira*-reakció és a *Cacchi*-gyűrűzárás. A reakciók ideális reakciókörülményeinek megtalálásához paramétervizsgálatot végeztem, amelynek során vizsgáltam, hogy hogyan befolyásolja az elérhető termelést a reakció során alkalmazott bázis típusa, a reakcióidő és a hőmérséklet, illetve milyen hatással van a termelésre az, hogy milyen halogénatomot tartalmaz az aromás halogenid. Ezenfelül célom volt összehasonlítani a metilszezamol alkalmazásával elért termeléseket az irodalomban megtalálható, más oldószerekben végzett reakciókban elért termeléssel.

4. Saját munka

Ebben a fejezetben a kutatómunkám során kapott eredményeket mutatom be. Először bemutatom a metilszezamol előállítását csökkentett katalizátormennyiség mellett, majd a metilszezamolban végzett reakciókat fogom bemutatni. Előbb a *Sonogashira*-reakciót, majd *Cacchi*-típusú gyűrűzárást.

4.1. A metilszezamol előállítása

A metilszezamolt (**1**) a szezamol (**27**) metilezésével állítottam elő dimetil-karbonát mint metilező- és oldószer, illetve DBU katalizátor alkalmazásával (24. ábra). Kutatócsoportunkban ezzel a módszerrel korábban sikeresen állítottunk elő metilszezamolt, azonban amennyiben a szezamolra vonatkoztatva 1 ekvivalensnél alacsonyabb mennyiségben alkalmaztuk a DBU-t, csak nagyon hosszú reakcióidők mellett (>20 h) sikerült előállítani a kívánt metilszezamolt, és csak alacsony termeléssel (<80%). Feltételeztük, hogy amennyiben a reakció magasabb hőmérsékleten játszódna le, az növelné a reakció sebességét, és így a DBU mennyiségének csökkentése mellett is rövid reakcióidők alatt, jó termeléssel lehetne előállítani a metilszezamolt. Ezt a megoldást korlátozza a dimetil-karbonát 90 °C-os forráspontja, ami maximalizálja a reakció refluxhőmérsékletét. Erre a problémára megoldást jelenthet, ha a reakciót valamilyen magasabb forráspontú oldószerben vagy nagyobb nyomáson hajtjuk végre.



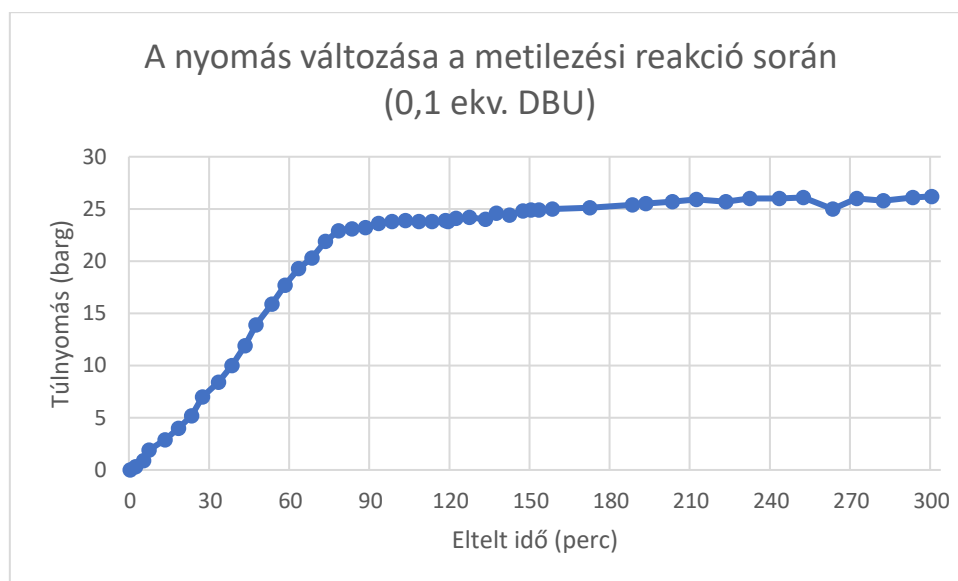
24. ábra A szezamol metilezésének egyenlete

4.1.1. A metilszezamol előállítása nagy nyomáson

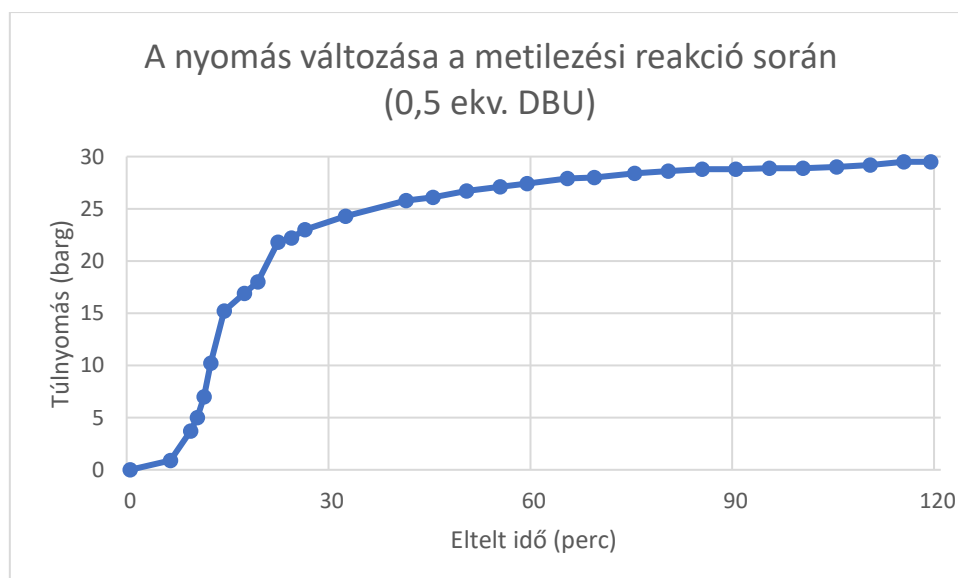
Első megoldásként azt vizsgáltuk a metilszezamol előállítása során, hogy ha csökkentjük a DBU mennyiségét, de a reakciót autoklávban, magasabb hőmérsékleten és így magasabb nyomáson hajtjuk végre, akkor továbbra is elérhető-e rövid reakcióidő alatt jó termelés. A reakciót két DBU mennyiség mellett vizsgáltam, ezek szezamolra vonatkoztatva 0,1 ekvivalens

illetve 0,5 ekvivalens voltak. A reakciók végrehajtásához manométerrel és kontakthőmérővel felszerelt, 250 ml-es Technoclave gyártmányú autoklávot használtam. A reagensek bemérése után a reaktort 160 °C-ra melegítettem, és figyeltem a nyomás változását a reaktortérben. Mivel a reakcióban az átalakult szesamollal ekvivalens mennyiségű szén-dioxid fejlődik, a nyomás követésével egyúttal a reakció előrehaladása is nyomon követhető.

Az alábbi 1. és 2. diagramon látható, hogy hogyan változott a nyomás az egyes reakciók esetében.



1. diagram A nyomás változása 0,1 ekv. DBU alkalmazása esetén



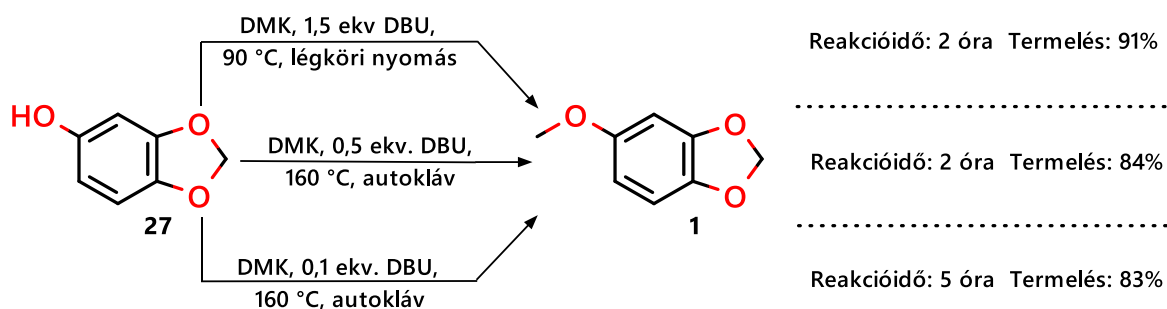
2. diagram A nyomás változása 0,5 ekv DBU alkalmazása esetén

A reakciók lejátszódása után vékonyréteg-kromatográfia alapján mindkét esetben teljes volt a konverzió. A diagramokon látható, hogy a vártaknak megfelelően 0,1 ekvivalens

katalizátor alkalmazásakor a reakció sokkal lassabban játszódott le, mint 0,5 ekvivalens alkalmazásakor. Megfigyelhető továbbá, hogy a kezdeti gyors felfutási szakaszt követően a reakció lelassul, és csak lassan növekszik a nyomás. 0,5 ekvivalens alkalmazásakor ez annyira lassú növekedést jelent, hogy a kétórás reakció során az utolsó egy órában már csak 2 bar nyomásnövekedés tapasztalható, a maximális nyomás 29,5 bar volt. Abban az esetben, amikor a katalizátor mennyisége 0,1 ekvivalens volt, az utolsó egy órában már nem növekedett számottevően a nyomás, így feltételezhető, hogy a reakció 4 óra alatt is közel teljes mértékben lejátszódik.

Mind a két esetben a reakcióelegyet vizes, illetve savas extrakcióval tisztítottam, majd vákuumdesztillációval nyertem a tiszta metilszezamolt 83%-os termeléssel. A korábbi feldolgozási eljárástól eltérően a savas extrakció előtt egyszer vízzel is extraháltam a reakcióelegyet, így amennyiben nem volt teljes a konverzió, a reakcióban maradt szezamol is eltávolítható DBU só formájában. Különben a szezamol a vákuumdesztillációnál átdestillálna a tiszta termékbe. Ez az érték alacsonyabb, mint a korábbi, légköri nyomáson, 1,5 ekvivalens DBU alkalmazásával elért 93%, de nagy előnye a módszernek, hogy a DBU mennyiségét harmadára csökkentve, 2 óra alatt elérhető ez az viszonylag jó termelés, vagy akár a tizenötödére csökkentve 5 óra alatt, ami igen jelentős csökkenésnek mondható. A DBU mennyiségének csökkentése azért előnyös, mert vízzel elegyedik, és így nehéz a visszaforgatása a reakció után, ha extrakciót alkalmazunk. A visszaforgatása ipari körülmények között rektifikálással lenne lehetséges. Ezen kívül gazdaságilag, illetve környezetvédelmi szempontokból is igen előnyös, ha egy reagens mennyisége csökkenthető (25. ábra).

A légköri nyomáson elérthez képest kisebb termelést okozhatja a szezamol vagy a metilszezamol magas hőmérsékleten bekövetkező bomlása, így lehetséges, hogy még jobb termelés is elérhető lenne, amennyiben a reakciót leállítjuk a maximális nyomás elérése előtt. Ennek a feltételezésnek az igazolása további kutatásaim tárgyát képezi.



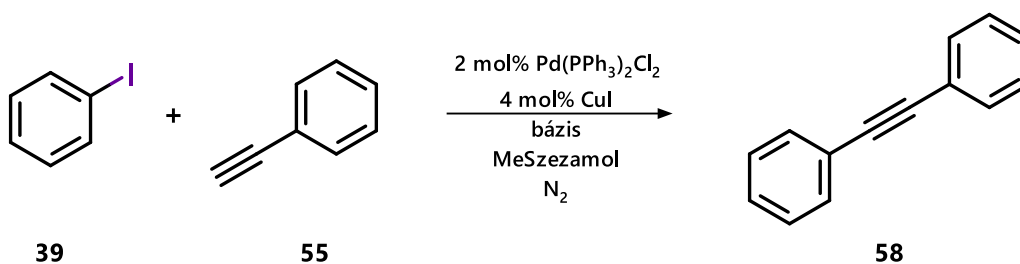
25. ábra A metilszezamol előállítása különböző körülmények között

4.2. A Sonogashira-reakciók

Korábbi kutatásom során metilszezamolban jó termeléssel játszódt le jódbenzol és fenilacetilén Sonogashira-reakciója. Ezúttal célom volt paramétervizsgálatot végezni a Sonogashira-reakcióra vonatkozóan, hogy milyen körülmények között érhető el a legjobb termelés az adott reakcióban, illetve vizsgáltam, hogy milyen termelés érhető el különböző szubsztrátokkal elvégezve a reakciót. Az elért termeléseket összehasonlítottam irodalmi, Cyrene-ben végzett reakciókkal.

4.2.1. Paramétervizsgálat a Sonogashira-reakciók során

A paramétervizsgálat során több kísérleti körülmény hatását is teszteltem a reakcióban elérhető termelésre vonatkozóan. A vizsgálatok során a választott reakció jódbenzol (39) és fenilacetilén (55) reakciója volt. A kísérletekhez irodalmi analógia alapján a választott katalizátor $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2 mol%) volt, CuI kokatalizátor (4 mol%) jelenlétében. Vizsgáltam, hogy hogyan befolyásolja a reakcióban elérhető termelést az alkalmazott bázis típusa és mennyisége, az alkalmazott hőmérséklet, illetve a reakcióidő. Ezen kívül azt is teszteltem, hogy milyen hatása van a termelésre, ha az aromás halogenid nem jódatomot, hanem bróm- vagy klóratomot tartalmazott. A reakciókat nitrogén atmoszféra alatt végeztem. A reakciók pontos kivitelezését a kísérletek részletes leírása során az 5.2.2. Sonogashira-reakció című fejezetben ismertettem. Amennyiben külön nem jeleztem, az alkalmazott bázis trietil-amin volt, a hőmérséklet 30 °C és a reakcióidő 1 óra (26. ábra).



26. ábra A paramétervizsgálat során végzett reakció egynelete

A reakcióidő és a hőmérséklet hatása

Mivel a kémiai reakciókban elérhető termelésre jelentős hatása lehet a reakció hőmérsékletének és a reakcióidőnek, vizsgáltam, hogy ezek hogyan befolyásolják az ebben a reakcióban elérhető termelést. Az 1 óra alatt 30 °C-on a reakcióban 83% termelést értem el. Az elért termelés rosszabb volt magasabb hőmérséklet (73%) és hosszabb reakcióidő (77%) esetén is, így a továbbiakban is 30 °C-on és 1 óráig végeztem a reakciókat.

Az alkalmazott bázis típusának a hatása

Egy további vizsgált paraméter a *Sonogashira*-reakció során az alkalmazott bázis típusa volt. Ebben az esetben három szervetlen és két szerves bázist vizsgáltam, mindegyiket 1,1 ekvivalens mennyiségben alkalmaztam. A 2. táblázatban láthatóak az egyes bázisok segítségével elért termelések. Megfigyelhető, hogy számottevően jobb termelést lehetett elérni, ha a bázis valamilyen szerves bázis volt, szemben a szervetlen bázisokkal. A DIPEA és az Et₃N bázisokkal elért termelések között nem volt különbség, így a továbbiakban trietil-amint alkalmaztam bázisként, mivel ennek az alkalmazása gazdaságilag előnyösebb.

Bázis	Mennyiség (ekvivalens)	Termelés (%)
K ₂ CO ₃	1,1	<5
K ₃ PO ₄	1,1	<5
CS ₂ CO ₃	1,1	<5
DIPEA	1,1	83
Et ₃ N	1,1	83

2. táblázat A paramétervizsgálat során vizsgált bázisok és az elért termelések

Az alkalmazott bázis mennyiségének a hatása

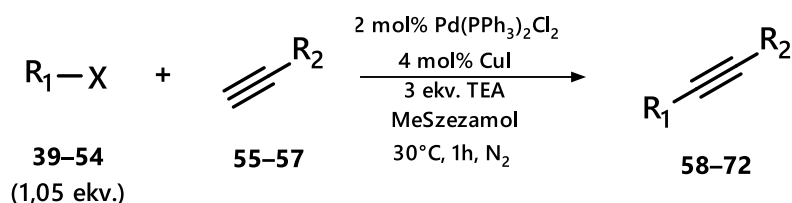
Szintén a bázisokkal kapcsolatos, másik vizsgált paraméter az alkalmazott bázis mennyisége. A fenti, bázisként trietil-amint tartalmazó *Sonogashira*-reakciót elvégeztem 1,1 ekvivalens mellett 1,5 ekvivalens 3,0 ekvivalens bázismennyiséggel is. A vizsgálat során az 3. táblázatban látható eredményeket kaptam. Látható, hogy a trietil-amin mennyiségének növelésével termelésnövekedést lehetett elérni, így a különböző szubsztrátok vizsgálata során 3 ekvivalens mennyiségben alkalmaztam a trietil-amint. Itt, illetve az ezt követő *Sonogashira*-reakciókban, amennyiben külön nem jeleztem, halogenidfelesleget alkalmaztam szemben a korábbi fenilacetilén felesleggel, mivel az alkalmazott halogenidek nagyobb eséllyel degradálódnak tárolás közben, mint az acetilénszármazékok.

Bázis	Mennyiség (ekvivalens)	Termelés (%)
Et ₃ N	1,1	71
Et ₃ N	1,5	71
Et ₃ N	3,0	77

3. táblázat A különböző bázismennyiségek alkalmazásával elért termelések

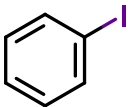
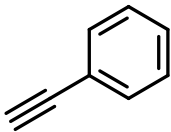
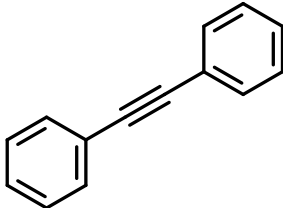
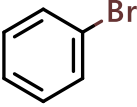
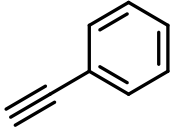
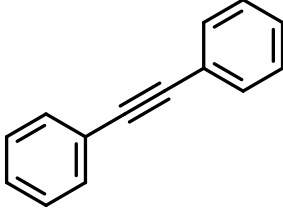
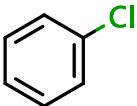
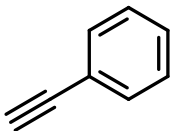
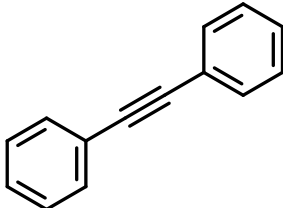
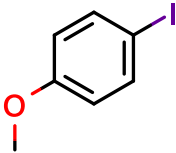
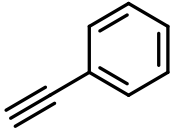
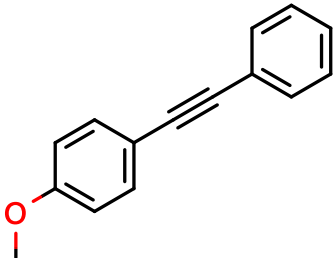
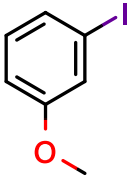
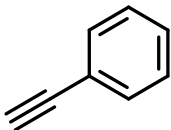
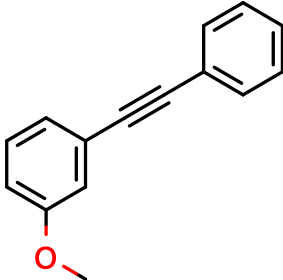
4.2.2. Szubsztrátok vizsgálata a *Sonogashira*-reakció során

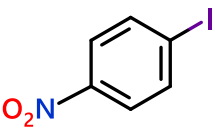
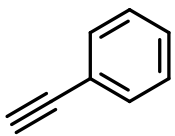
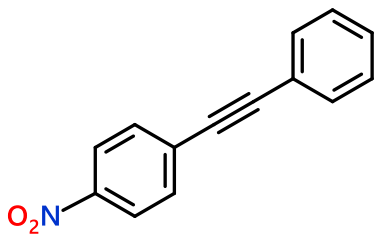
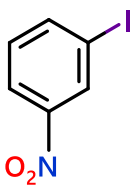
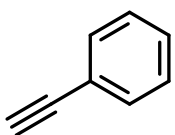
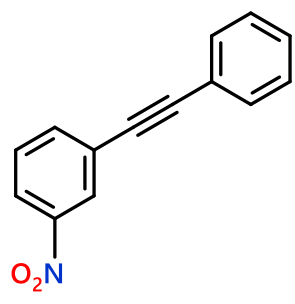
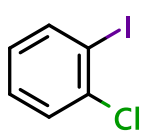
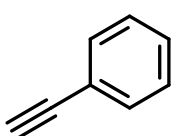
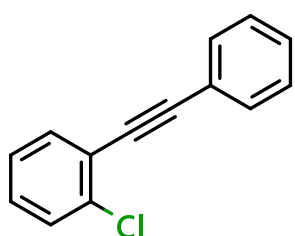
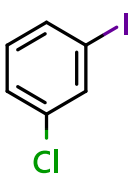
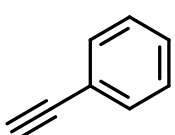
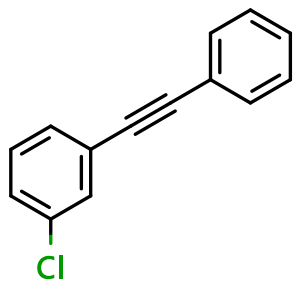
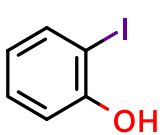
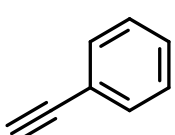
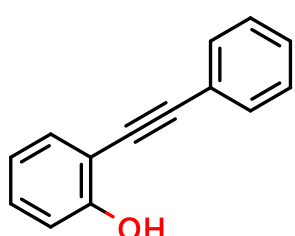
A paraméterek vizsgálata után a legelőnyösebbnek bizonyult körülmények között számos aromás halogeniddel (39–54) és több acetilénszármazékkal (55–57) vizsgáltam, hogy milyen termeléssel nyerhetőek az 58–72 diszubsztituált acetilénszármazékok metilszezamolban. A reakciókat N₂ atmoszféra alatt végeztem, 30 °C-on, 1 órán keresztül kevertetve 3 ekvivalens trietil-amin bázis jelenlétében, míg az aromás halogenidet kis feleslegben alkalmaztam (27. ábra.) A reakcióelegyből, ahol lehetett preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítással nyertem ki a terméket. Amennyiben ilyen módon nem lehetett megfelelően tisztítani, ott kvantitatív NMR-es méréssel határoztam meg a termelést. A reakció általános sémáját mutatja be a 27. ábra látható reakcióegyenlet.

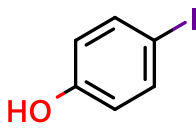
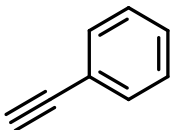
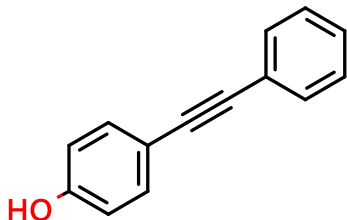
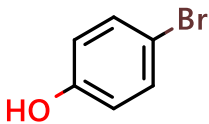
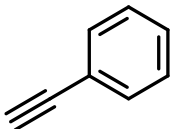
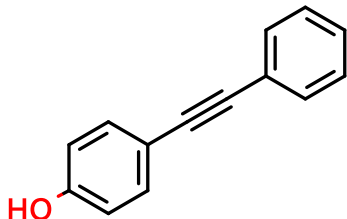
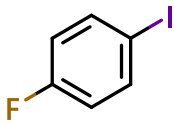
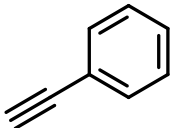
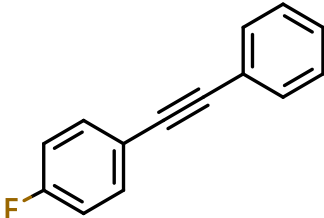
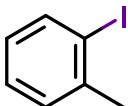
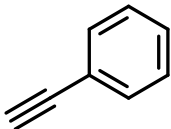
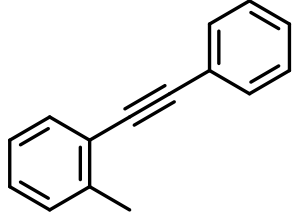
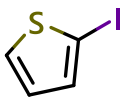
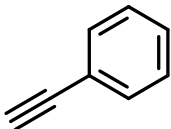
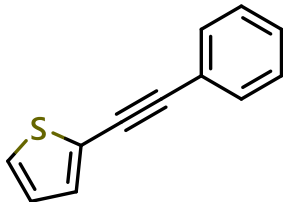


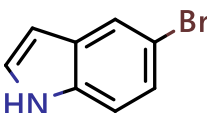
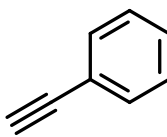
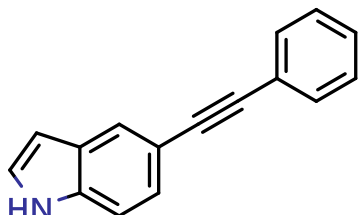
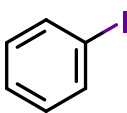
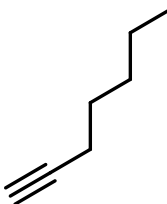
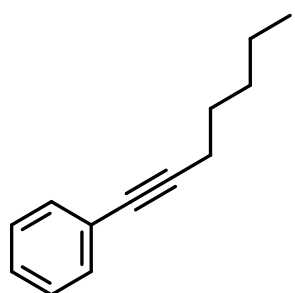
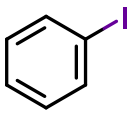
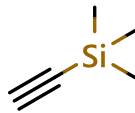
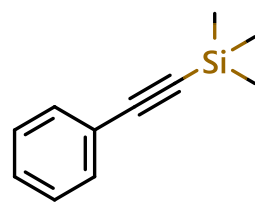
27. ábra A *Sonogashira*-reakció általános egyenlete

A reakciókban elért termeléseket az alábbi, 4. táblázatban foglaltam össze.

Aromás halogenid	Acetilénszármazék	Termék
 39	 55	 58: 77%
 40	 55	 58: < 15%
 41	 55	 58: < 15% (2 óra)
 42	 55	 59: 67% (83% kvant. NMR)
 43	 55	 60: 62% (69% kvant. NMR)

 44	 55	 61: 87% (kvant. NMR)
 45	 55	 62: 65% (kvant. NMR)
 46	 55	 63: 82%
 47	 55	 64: 71%
 48	 55	 65: 35%

 49	 55	 66: 69%
 50	 55	 66: <15%
 51	 55	 67: 84%
 52	 55	 68: 80%
 53	 55	 69: 55% (kvant. NMR)

 54	 55	 70: < 15%
 39	 56	 71: 64%
 39	 57	 72: 64%

4. táblázat A Sonogashira-reakcióban elért termelések az egyes reagensek esetében

A fenti táblázatban láthatóak a különböző szubsztrátokkal elért termelések. Megfigyelhető, hogy sokkal jobb termelés volt elérhető, amikor az aromás halogenid valamilyen aril-jodid volt szemben a bromidokkal vagy kloridokkal. Egyik brómvegyület esetében sem sikerült 10%-nál nagyobb termelést elérnem. A brómindol és a brómfenol esetében nem keletkezett termék. Ezen kívül a klórbenzollal végzett reakció esetében 2 óra reakcióidő mellett is kevesebb, mint 15% termeléssel kaptam a termék difenilacetilént. Elmondható tehát, hogy a Sonogashira-reakcióban az irodalmi adatoknak megfelelően, egyértelműen sokkal nagyobb aktivitást mutatnak a jódvegyületek a klór- vagy brómvegyületekhez képest. Elmondható továbbá, hogy 80%-nál magasabb termelést sikerült elérni 4-jódanizol, 4-jódnitrobenzol, 2-jódklórbenzol, 4-fluorbenzol esetében, 70%-nál magasabbat a 2-jódtoluol esetében, illetve körülbelül 70%-osat a 3-jódklórbenzol és 4-jódfenol esetében. A többi esetben ettől elmaradt a termelés. A 2-jódfenol esetében a kisebb termelést részben magyarázhatja, hogy a reakció közben *Cacchi*-gyűrűzárás is végbement, amely során a későbbiekben bemutatott 75 benzofuránszármazék keletkezett. A reakcióelegyből felvett

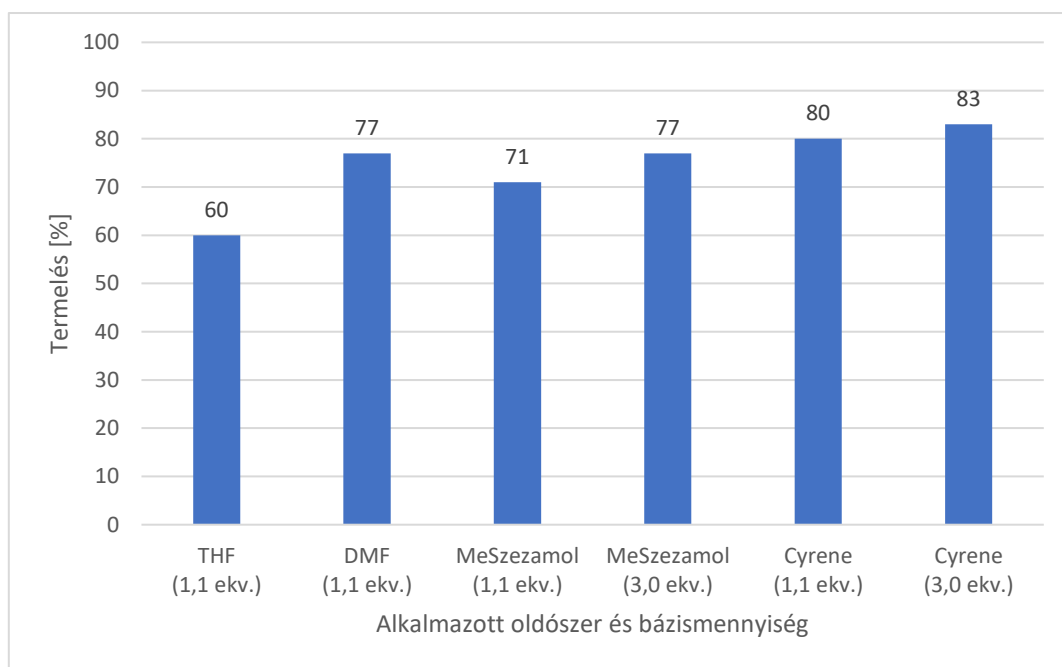
NMR alapján megállapítható, hogy a reakcióelegy 1:0,09 arányban tartalmazza a *Sonogashira*-reakcióval és a *Cacchi*-gyűrűzárással keletkezett terméket.

Jódbenzol mint aromás halogenid alkalmazása mellett két további acetilénszármazékkal, hept-1-innel és trimetilszilil-acetilénnel is elvégeztem a reakciót. Mind a két esetben 64%-os termeléssel kaptam a terméket, ami elmarad a fenilacetilénnel elért 77%-tól. A trimetilszilillel szubsztituált származék jelentősége, hogy a trimetilszilil-csoport kálium-fluorid alkalmazásával egyszerűen eltávolítható, így például különböző aromás acetilénszármazékok állíthatóak elő, amelyek a védőcsoport eltávolítása után további *Sonogashira*-reakcióba vihetők.^[70]

Watson és munkatársai számos szubsztráttal végezték el a fent bemutatott *Sonogashira*-reakciót a szintén biológiai alapú Cyrene oldószer alkalmazása mellett. A kísérleti körülményekben náluk különbséget jelentett, hogy a feleslegben lévő reagensnek ők az acetilénszármazékot választották 1,05 ekvivalens mennyiségben, illetve a reakcióhoz bázisként a trietil-amint 1,1 ekvivalens mennyiségben alkalmazták. A termék tisztításához flash kromatográfiát használtak, a további reakciókörülmények megegyeztek az általam választottakkal, így a reakciók viszonylag jól összehasonlíthatóak.^[22]

A fenti cikk szerzői kiváló, 90% fölötti termelést értek el a **39**, **42–46**, **51**, és **53** szubsztrátokból kiindulva, így ebben az esetben a metilszezamolban elért termelés alulmaradt a Cyrene-ben elérthez képest. Elmondható azonban, hogy a metilszezamol hasonlóan teljesített a **49** jódfenolal végzett reakció esetén, mind a két esetben ~70% volt az elért termelés, illetve jelentős különbség alakult ki a **52** jódtoluollal végrehajtott reakció esetén, ahol Cyrene-ben az elért termelés mindössze 22% volt, szemben a metilszezamollal kapott 80%-kal. A két reakció közötti jelentős különbség oka még nem feltárt, további kutatás tárgyát képezheti. Érdeemes továbbá megfigyelni, hogy a *meta*-jódklórbenzolból kiindulva jobb termelés volt elérhető (82% és 100%), mint *orto*-jódklórbenzolból (71% és 82%) mind metilszezamolban, mind pedig Cyrene-ben.

A fenti kísérleteken túl továbbá más oldószerekben is elvégeztem a jódbenzol és fenilacetilén reakcióját. Az eredményeket a 3. diagramban foglaltam össze.



3. diagram Különböző oldószerekben elért termelések jódbenzol és fenilacetilén reakciójában

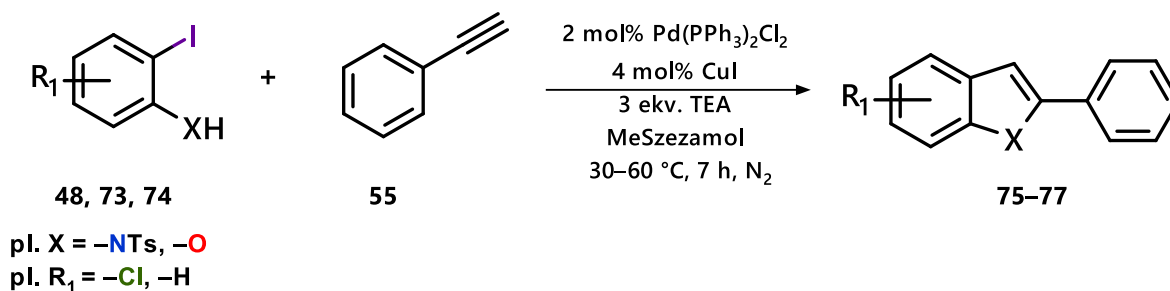
A fenti adatokból látható, hogy a metilszezamol hasonlóan vagy jobban teljesített oldószerként feilacetilén és jódbenzol reakciójában, mint az olyan, *Sonogashira*-reakciókban alkalmazott oldószer, mint a DMF vagy a THF. Elmondható továbbá, hogy az általam végrehajtott reakciók esetében a metilszezamol a Cyrene-től nem maradt el nagy mértékben, ebben a reakcióban.

Összességében elmondható tehát, hogy a metilszezamol poláris aprotikus oldószerként jó alternatívája lehet a *Sonogashira*-reakcióban az *N,N*-dimetilformamidnak vagy a tetrahidrofurának, bizonyos esetekben hasonló vagy jobb termelést lehetett elérni, mint Cyrene-ben, valamint több esetben 80% fölötti termelést lehetett elérni metilszezamolban.

4.3. A *Cacchi*-reakciók

A *Cacchi*-reakciókat a *Sonogashira*-reakciókéhoz hasonló körülmények között végeztem, a különbséget az jelentette, hogy az 1 óra 30 °C-on történő kevertetés után további 6 órán keresztül 60 °C-on kevertettem a reakcióelegyeket (28. ábra). A reakciókörülmények csak a feleslegben lévő komponens választásában különböztek a *Watson és munkatársai* által alkalmazott körülményektől, a bázis mennyisége mind a két esetben 3 ekvivalens volt. A termékek kinyerése a reakcióelegyből oszlopkromatográfiával történt, heptán vagy heptán–etil-acetát rendszerben. A *Cacchi*-reakciót három szubsztráttal végeztem el. Ezek a 2-jód-fenol, az *N*-tozil-2-jódanilin és az *N*-tozil-2-jód-4-klóranilin voltak. A tozilezett anilinszármazékokat a megfelelő anilinnél kiindulva, *p*-toluolszulfonil-kloriddal állítottam elő. Feltételezéseink

szerint a tozilcsoport elektronszívó hatása révén növeli az -NH csoporton található hidrogén savasságát, ezáltal az könnyebben deprotonálható ami elősegítheti a gyűrűzárást.



28. ábra A Cacchi-gyűrűzárás általános sémája

Az alábbi, 5. táblázatban foglaltam össze az egyes reagensek esetében elért termeléseket. A benzofuránszármazék esetében 64%-os termeléssel kaptam a terméket, illetve a két benzimidazolszármazék esetében hasonló, kb. 80%-os termeléssel. A fent említett cikk szerint a szerzők a **75** és **76** vegyületet is kb. 90%-os termeléssel kapták, így itt is valamelyest elmarad a metilszebamolban elért termelés a Cyrene-ben elérthez képest, azonban a metilszebamol ebben a reakcióban is alternatívája lehet a dimetilformamidnak.

Aromás halogenid	Acetilénszármazék	Termék
48	55	75: 64%
73	55	76: 79%
74	55	77: 81%

5. táblázat A Cacchi-reakcióban elért termelések az egyes reagensek esetében

5. A kísérletek részletes leírása

5.1. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Kiindulási anyagként a Sigma-Aldrich Corporation vegyszereit használtam néhány kivételtől eltekintve. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) követtem, amelyhez szilikagél 60 F₂₅₄ (Merck) lapokat használtam. A termékek tisztítására vákuumdesztillációt, oszlopkromatográfiát és preparatív vékonyréteg-kromatográfiát alkalmaztam. Az oszlopkromatográfiához szilikagél 60 (Merck, 70–230 mesh) adszorbenst használtam. Az oldószerek tisztítása és szárítása a szakirodalomban közölt, jól bevált módszerek szerint történt. Az oldószerelemek esetén megadott összetételek térfogatarányt jelentenek. Az oldószerek eltávolítását csökkentett nyomáson végeztem.

Az előállított vegyületek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR, valamint tömegspektrometriai módszerekkel igazoltuk. Az NMR-spektrumok felvételét Bruker DRX-500 Avance (500 MHz az ¹H- és 126 MHz a ¹³C-spektrumok esetén) vagy Bruker 300 Avance (300 MHz a ¹H- és 75,5 MHz a ¹³C-spektrumok esetén) készüléken végezték.

Az anyagok tisztaságát VRK, illetve ¹H- és ¹³C-NMR módszerekkel ellenőriztük.

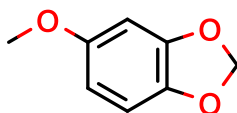
A HPLC-MS mérésekhez alkalmazott készülék: Agilent Technologies 1200 Series - Agilent Technologies 6130 Quadrupole; Oszlop: Phenomenex Kinetex C18 100Å (2,6 µm, 50 × 3,00 mm; „A” eluens: víz (1% ammónium-formiát); „B” eluens: acetonitril (8% víz, 1% ammónium-formiát); gradiens: 20–100%. Az UV detektálás hullámhossza minden anyagnál 222 és 256 nm volt vagy Shimadzu LCMS-2020; Oszlop: Reprospher 100 C18 (5 µm; 100 × 3 mm); ami pozitív és negatív kettős ionforrást (DUIS±) és kvadrupól MS analizátort tartalmaz. „A” eluens: víz (0,1% hangyasav); „B” eluens: acetonitril (0,1% hangyasav). gradiens: kezdetben 5% „B” eluens, majd 1,5 percig lineáris gradiens 100% „B” eluensig; 1,5 perctől 4,0 percig 100% „B” eluens, majd 4,0 perctől 4,5 percig lineáris gradienssel vissza 5% „B” eluensig, végül ezen tartva 4,5 perctől 5,0 percig.

5.2. A preparatív munka részletes leírása

5.2.1. Metilszezamol

IUPAC név:

5-metoxi-2*H*-1,3-benzodioxol



1

Előállítás nyomás alatt:

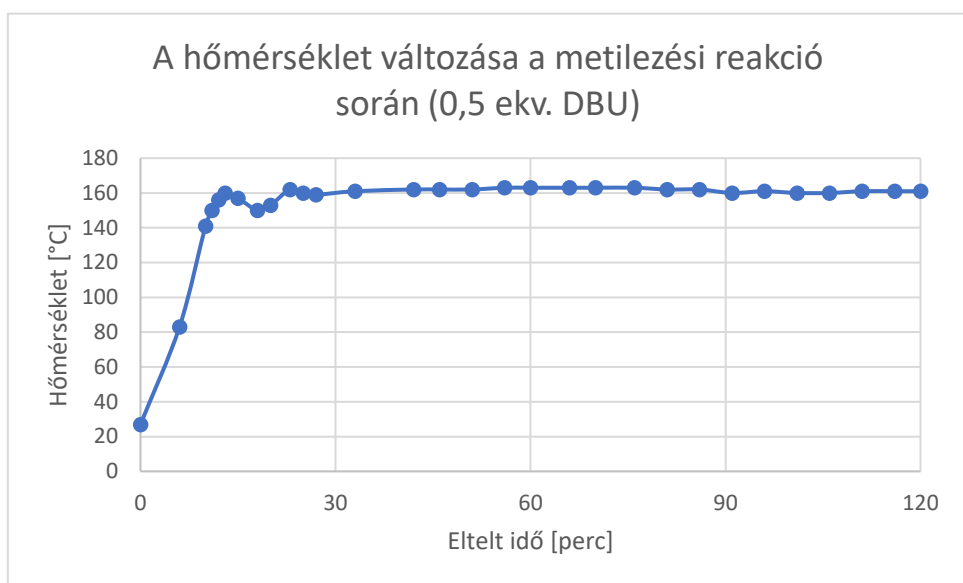
Egy 250 ml-es rozsdamentes acél autoklávba (Technoclave, Budapest, Magyarország) bemértem dimetil-karbonátot (60 ml, 64,3 g, 714 mmol), szezamolt (20 g, 144,8 mmol) és 0,5 ekvivalens (10,82 ml, 11,02 g, 72,4 mmol) vagy 0,1 ekvivalens (2,165 ml, 2,2 g, 14,5 mmol) DBU-t. Az autokláv lezárása után az elegyet 160 °C-ra melegítettem és a 0,5 ekvivalens DBU-val végzett esetben összesen két órán keresztül, míg 0,1 ekvivalens DBU esetében 5 órán keresztül mágneses keverővel kevertettem (1100 rpm). Az 5 óra eltelte után már nem változott jelentősen a belső nyomás. A hőmérséklet változása a reakciók során az 4. és 5. diagramon látható, a nyomás változását a saját munka című fejezetben mutattam be. A reakció lejátszódása után az illékony komponenseket vákuum alatt lepároltam, majd az elegyhez etil-acetátot adtam (60 ml), és vízzel mostam. Ezután tömény sósav (20 ml) és víz (40 ml) elegyével végeztem extrakciót, majd ismét vízzel (60 ml) mostam. A szerves fázist ezután MgSO₄-on szárítottam és szűrtem. Az etil-acetátot vákuum alatt eltávolítottam, a maradék sötétbarna olajos nyersterméket vákuumdesztillációval tisztítottam.

Termelés: 84%, halványsárga folyadék (0,5 ekvivalens DBU)

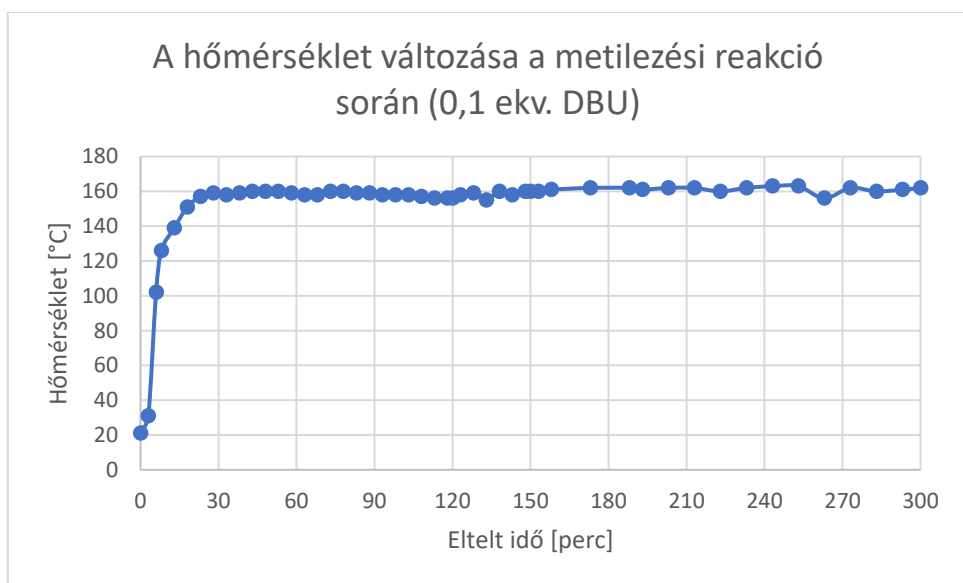
83%, halványsárga folyadék (0,1 ekvivalens DBU)

Irodalom:

A termék spektrális tulajdonságai megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[2]



4. diagram A hőmérséklet változása a metilezési reakció során (0,5 ekv. DBU)



5. diagram A hőmérséklet változása a metilezési reakció során (0,1 ekv. DBU)

5.2.2. Sonogashira-reakció

Általános eljárás:

Egy 1,5 ml térfogatú üvegcsébe bemértem a réz(I)-jodid katalizátort (1,9 mg, 0,01 mmol, 4 mol%) és a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizátort (3,5 mg, 0,005 mmol, 2 mol%), majd ha szilárdak voltak, a halogenidet és a bázist. Egy másik 1,5 ml térfogatú üvegcsébe bemértem az acetilénszármazékot, az oldószer felét, és ha folyékony halmazállapotúak voltak, a bázist és a halogenidet. Ez alól kivételt képezett a trimetilszilil-acetilénnel végzett reakció, ahol az acetilénszármazék erősen illékony volta miatt, az aromás halogenidet a katalizátorokhoz mértem, hogy ne jelentkezzen jelentős párolgási veszteség a további komponensek kimérésének ideje alatt. A szilárd komponenseket tartalmazó üvegcsét lezártam, majd szeptumon keresztül N_2 gázzal átöblítettem. Ezután fecskendő és tű segítségével hozzáadtam a folyékony komponenseket, az oldószer másik felével átmostam az üveget, és ezt is hozzáadtam a reakcióelegyhez. Ezután további N_2 áramoltatásával biztosítottam az inert atmoszférát a reakciókhoz. A reakcióelegyet fűthető blokkban mágneses keverővel kevertettem. Amennyiben külön nem jelöltem, a reakcióelegyeket 30 °C-on 1 órán keresztül kevertettem. A kijelölt idő letelte után a reakcióelegytől a terméket vékonyréteg kromatográfiával választottam el. A termék tisztaságát NMR spektroszkópiával ellenőriztem, ahol szennyezőt tartalmazott a termék, ott az NMR spektrum alapján a termelést átszámoltam tiszta termelésre.

Paramétervizsgálat:

A bázistípus vizsgálata:

A bázistípus hatásának vizsgálatát az általános eljárás szerint végeztem el. A vizsgálatot az elért termeléseket az egyes bázisok szerint az alábbi táblázatban foglaltam össze. A reakcióban a halogenid reagens jódbenzol volt (0,25 mmol, 1 ekv.), az acetilénszármazék pedig fenilacetilén volt (0,263 mmol, 1,05 ekv.).

A reakcióidő és hőmérséklet hatásának vizsgálata:

A reakcióidő hatásának vizsgálata során az általános eljárás szerinti kísérletet megismétltem 50 °C-on illetve 5 óra reakcióidő mellett is. 1,1 ekvivalens tretil-amin bázis alkalmazásával. A reakcióban a halogenid reagens jódbenzol (0,25 mmol, 1 ekv.), az acetilénszármazék pedig fenilacetilén volt (0,263 mmol, 1,05 ekv.).

Különböző oldószerek vizsgálata:

A különböző oldószerekben elérhető termelések vizsgálatához az általános eljárás szerinti körülményeknek megfelelően végeztem el. A reakcióban a halogenid reagens jódbenzol (0,263 mmol, 1,05 ekv.), az acetilénszármazék pedig fenilacetilén volt (0,25 mmol, 1 ekv.). Az alkalmazott bázis trietil-amin volt.

A bázismennyiség vizsgálata:

A bázismennyiség hatásának vizsgálatához az általános eljárás szerinti kísérletet megismétltem 1,1 ekvivalens, 1,5 ekvivalens és 3,0 ekvivalens trietil-amin bázis alkalmazásával. A reakcióban a halogenid reagens jódbenzol volt (0,263 mmol, 1,05 ekv.), az acetilénszármazék pedig fenilacetilén volt (0,25 mmol, 1 ekv.).

A szubsztrátok hatásának vizsgálata:

A különböző szubsztrátokkal végrehajtott *Sonogashira*-reakciókat az általános eljárás szerint végeztem. Az aromás halogenid mennyisége 0,263 mmol (1,05 ekv.) volt, az acetilénszármazék mennyisége 0,25 mmol (1 ekv.) volt. Az alkalmazott bázis trietil-amin volt 0,75 mmol (3 ekv.) mennyiségben. A szilikagél vékonyréteg-kromatográfiás elválasztáshoz alkalmazott eluensrendszereket az alábbi táblázatban foglaltam össze. Az **59** és **60** termékek esetében a megfelelő tisztaság eléréséhez kétszeri vékonyréteg-kromatográfiás elválasztást alkalmaztam.

Termék	Eluensrendszer	R_f
58	Hept:Tol = 2:1	0,70
59	Hept:Tol = 2:1	0,54
60	Hept:Tol = 2:1	0,47
61	Hept:Tol = 2:1	0,75
62	Hept:Tol = 2:1	0,75
63	Hept:Tol = 2:1	0,74
64	Hept:Tol = 2:1	0,80
65	Tol:MeOH = 20:1	0,52
66	Tol:MeOH = 20:1	0,49
67	Hept:Tol = 5:1	0,64
68	Hept:Tol = 5:1	0,67
69	Hept:Tol = 5:1	0,31

70	Hept:Tol = 5:1+NH ₃ (aq)	0,65
71	Hept:Tol = 5:1	0,65
72	Hept:Tol = 10:1	0,66

Egyes reagensekhez tartozó termelést a saját munka bemutatása során ismerttettem.

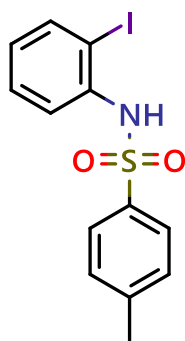
Irodalom: A termékek spektrális tulajdonságai megegyeznek az irodalmi adatokkal.^[22,71–73]

5.2.3. A kvantitatív NMR-es mérés menete

A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet átmostam egy lemerített üvegcsébe, majd az illékony komponenseket vákuum alatt eltávolítottam az elegyből. Az oldat pontos tömegének lemerése után pipettával kivettem a reakcióelegy kb. felét egy másik üvegcsébe és lemértem a tömegét. Ezután ismert töménységű és térfogatú CDCl_3 -ban feloldott etilén-karbonátot adtam az ismert tömegű reakcióelegy részlethez, majd annyi CDCl_3 -ot adtam az elegyhez, hogy a térfogata 700 μl legyen. Ezután került felvételre az NMR spektrum, amely alapján számítható volt a vizsgált termék mennyisége a reakcióelegyben.

5.2.4. *N*-Tozilezett anilinszármazékok előállítása

N-(2-Jódfenil)-4-metilbenzol-1-szulfonamid



73

Egy lombikba bemértem 2-jódanilint (0,5787 g, 2,283 mmol, 1 ekv), diklórmétánt (7 ml) és piridint (0,368 ml, 0,3612 g, 2 ekv.), majd jeges vizes fürdővel hűtve kevertettem, amíg lehűlt. Ezután kimértem *p*-toluolszulfonsav-kloridot (0,4788 g, 2,511 mmol, 1,1 ekv.), amit feloldottam diklórmétánban (3 ml), és a lehűtött oldathoz adtam. A reakcióelegyet 1 órán keresztül 0 °C-on kevertettem, majd további 23 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyhez Celite®-et adtam, a képződött szuszpenzióról vákuum alatt eltávolítottam az oldószert, majd a terméket oszlopkromatográfia segítségével nyertem ki a reakcióelegyből. Az oszlopkromatográfia során az alkalmazott eluensrendszer heptán és etil-acetát 10:1, majd 4:1 arányú elegye, végül tiszta etil-acetát volt. Vékonyréteg-kromatográfián vizsgáltam, hogy melyik frakciók tartalmazzák a terméket. Ezeket a frakciókat egyesítettem, és vákuum alatt eltávolítottam az oldószert. 824 mg terméket kaptam, ami azonban NMR-es vizsgálatok alapján még a kiindulási anyagokból származó *p*-toluolszulfonsavat vagy *p*-toluolszulfonsav-kloridot tartalmazott. A terméket heptán (10 ml) és etil-acetát (1 ml) elegyből átkristályosítottam, a kivált kristályokat szűrtem, majd vákuum alatt szárítottam, végül 524 mg tiszta terméket kaptam.

Termelés: 62% fehér kristályos anyag

R_f: 0,35 (szilikagél VRK, Hept:EtOAc = 4:1 + 3 csepp AcOH)

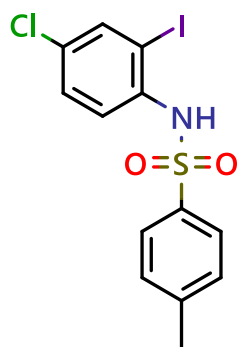
Op.: 87–90 °C

Irodalom:

A termék spektrális tulajdonságai megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[74]

Op.: 90–92 °C^[75]

***N*-(4-Klór-2-jódfenil)-4-metilbenzol-1-szulfonamid**



74

Egy lombikba bemértem 4-klór-2-jódanilint (0,5787 g, 2,283 mmol, 1 ekv), diklórmétánt (7 ml) és piridint (0,368 ml, 0,3612 g, 2 ekv.), majd jeges vizes fürdővel hűtve kevertettem, amíg lehűlt. Ezután kimértem *p*-toluolszulfonsav-kloridot (0,4788 g, 2,511 mmol, 1,1 ekv.), ezt feloldottam diklórmétánban (3 ml), és a lehűtött oldathoz adtam. A reakcióelegyet 1 órán keresztül 0 °C-on kevertettem, majd további 45 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyhez Celite®-et adtam, a képződött szuszpenzióról vákuum alatt eltávolítottam az oldószert, majd a terméket oszlopkromatográfia segítségével nyertem ki a reakcióelegyből. Az oszlopkromatográfia során az alkalmazott eluensrendszer heptán és etil-acetát 10:1, majd 4:1 arányú elegye volt. Vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgáltam, hogy melyik frakciók tartalmazzák a terméket. Ezeket a frakciókat egyesítettem, és vákuum alatt eltávolítottam az oldószert. 830,6 mg terméket kaptam, ami NMR-es vizsgálatok alapján tiszta volt.

Termelés: 83% fehér kristályos anyag

R_f: 0,37 (szilikagél VRK, Hept:EtOAc = 4:1 + 3 csepp AcOH)

Op.: 116–119 °C.

Irodalom:

A termék spektrális tulajdonságai és olvadáspontja megegyeznek a szakirodalmi adatokkal.^[76]

5.2.5. *Cacchi*-reakció

Egy 1,5 ml térfogatú üvegcsébe bemértem a réz(I)-jodid katalizátort (1,9 mg, 0,01 mmol, 4 mol%) és a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizátort (3,5 mg, 0,005 mmol, 2 mol%) és az aromás halogenidet (0,263 mmol, 1,05 ekv.). Egy másik 1,5 ml térfogatú üvegcsébe bemértem a fenilacetilént (0,25 mmol, 1 ekv.), az oldószer felét (0,25 ml) és a trietil-amint (75,9 mg, 0,75 mmol, 3 ekv.). A szilárd komponenseket tartalmazó üvegcsét lezártam, majd szeptumon keresztül N_2 gázzal átöblítettem. Ezután fecskendő és tű segítségével hozzáadtam a folyékony komponenseket, az oldószer másik felével (0,25 ml) átmostam az üveget, és ezt is hozzáadtam a reakcióelegyhez. Ezután további N_2 áramoltatásával biztosítottam az inert atmoszférát a reakciókhoz. A reakcióelegyet fűthető blokkban mágneses keverővel kevertettem. A reakcióelegyeket először 1 órán keresztül 30 °C-on, majd további 6 órán keresztül 60 °C-on kevertettem. A reakció lejátszódása után a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam, eluensként heptánt vagy heptán és etil-acetát elegyét alkalmazva.

Vékonyréteg-kromatográfiásan (szilikagél) az alábbi retenciósfaktorok adódnak az egyes termékekre:

Termék	Eluensrendszer	R_f
75	Hept:EtOAc = 10:1	0,63
76	Hept:EtOAc = 10:1	0,33
77	Hept:EtOAc = 10:1	0,35

Egyes reagensekhez tartozó termelést a saját munka bemutatása során ismerttettem.

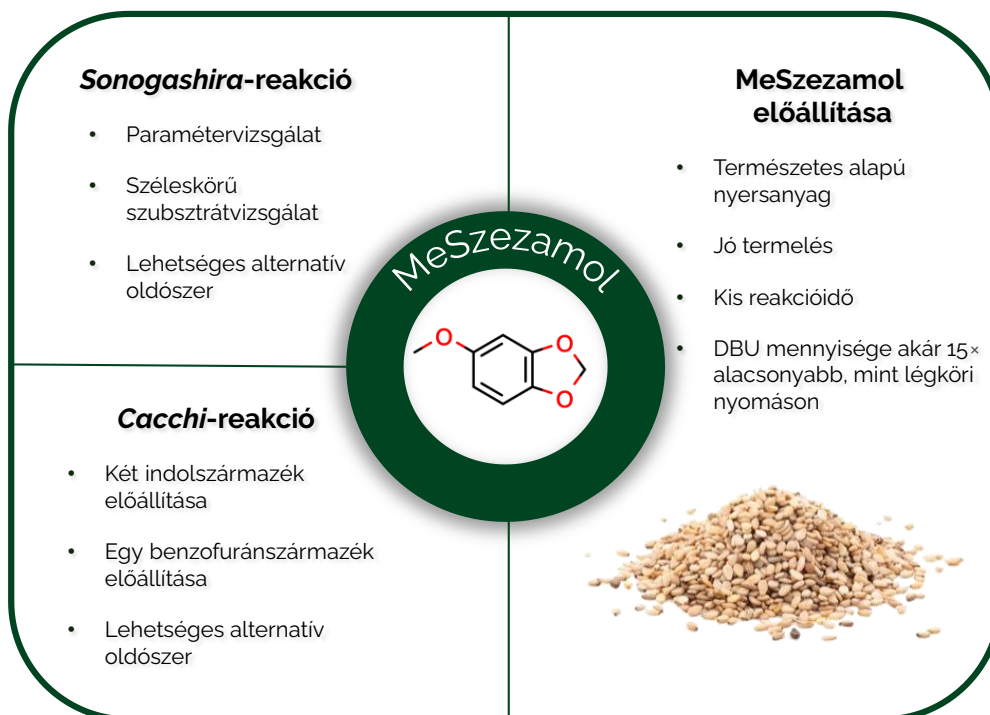
Irodalom: A termékek spektrális tulajdonságai megegyeznek az irodalmi adatokkal.^[22,77]

6. Összefoglalás

Kutatásom során folytattam a korábban megkezdett, új, biológiai alapú oldószerrel, a metilszezamollal kapcsolatos kutatásaimat, melynek során vizsgáltam az oldószer előállítását és új felhasználási lehetőségeit különböző reakciókban.

Összefoglalásképp elmondható, hogy sikeresen tovább fejlesztettem a metilszezamol előállítási reakcióját, jó termeléssel állítottam elő metilszezamolt. Ehhez a korábbiaknál jelentősen alacsonyabb mennyiségű (0,5, illetve 0,1 ekvivalens) DBU katalizátort alkalmaztam magasabb hőmérsékleten és nyomáson, rövid reakcióidő alatt.

Az előállítási reakción túl vizsgáltam a metilszezamol oldószerként való alkalmazhatóságát palládiumkatalizált *Sonogashira*- és *Cacchi*-típusú gyűrűzárási reakcióban. A *Sonogashira*-reakcióban paramétervizsgálatot végeztem, melynek során vizsgáltam a reakcióidő, a hőmérséklet és az alkalmazott bázis hatását, továbbá szubsztrátok széles körében alkalmaztam a metilszezamolt mint oldószerként. A reakcióban elért termelést összehasonlítottam más oldószerekben végzett reakciókban kapott termelésekkel is. Ennek során bebizonyosodott, hogy a metilszezamol lehetséges alternatívája lehet a *Sonogashira*-reakcióban olyan hagyományos oldószereknek, mint a DMF és a THF. Bár az elért termelések általában elmaradnak a Cyrene-ben elérhetőektől, bizonyos esetekben a metilszezamol ennek is lehetséges alternatívája lehet.



Távlati terveim közé tartozik annak feltárása, hogy a metilszezamol magasabb hőmérsékleten történő előállítása során mi okozhatta a termeléseszköket (~10%) a légköri nyomáson megvalósítottához képest. Ezen kívül polimer- és gyógyszeripari jelentőséggel bíró (4-fenoxiaril)-arilszulfon típusú vegyületek előállítására alkalmas S_NAr reakciók oldószerként is szeretném vizsgálni a metilszezamolt. Végül szeretném kiterjeszteni a MeSzezamol alkalmazását a dolgozatban bemutatott *Sonogashira*-reakción alapuló szén-monoxid beépítéssel járó karbonilatív *Sonogashira*-reakciókra is.

7. Irodalomjegyzék

- [1] Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R. K. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 133–137.
- [2] Dargo, G.; Kis, D.; Gede, M.; Kumar, S.; Kupai, J.; Szekely, G. *Chem. Eng. J.* **2023**, *471*, 144365.
- [3] Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Cruciani, P. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1517–1525.
- [4] Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3879–3890.
- [5] Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4*, 1–24.
- [6] European Chemicals Agency, list of substances included in Annex XIV of REACH <https://echa.europa.eu/de/authorisation-list>. (Letöltés dátuma: 2024.04.09.)
- [7] Substance Infocard, Dichlormethane; Methylene chloride <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.000.763>. (Letöltés dátuma: 2024.04.09.)
- [8] Substance Infocard, Chloroform <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.000.603>. (Letöltés dátuma: 2024.04.09.)
- [9] Methylene Chloride; Regulation Under the Toxic Substances Control Act (TSCA) <https://www.federalregister.gov/documents/2023/05/03/2023-09184/methylene-chloride-regulation-under-the-toxic-substances-control-act-tsca>. (Letöltés dátuma: 2024.04.09.)
- [10] ANNEX XVII: RESTRICTIONS ON THE MANUFACTURE, PLACING ON THE MARKET AND USE OF CERTAIN DANGEROUS SUBSTANCES, MIXTURES AND ARTICLES <https://reachonline.eu/reach/en/annex-xvii.html>. (Letöltés dátuma: 2024.04.09.)
- [11] Rasmussen, K. 1st ed. *Chlorinated Solvents: Health effects after long-term exposure. Public Health Perspectives* Roskilde Universitet, **1997**.
- [12] Common Solvents Used in Organic Chemistry: Table of Properties. <https://organicchemistrydata.org/solvents/> (Letöltés dátuma: 2024.04.09.)
- [13] Jordan, A.; Stoy, P.; Sneddon, H. F. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1582–1622.
- [14] Kadam, A.; Nguyen, M.; Kopach, M.; Richardson, P.; Gallou, F.; Wan, Z.; Zhang, W.

- Green Chem.* **2013**, *2013*, 1880–1888.
- [15] Park, J. Y.; Ko, J. H.; Lee, H. J.; Park, J. H.; Lee, J.; Sa, S.; Shin, E. J.; Lee, B. Y. *ACS Omega* **2022**, *7*, 46849–46858.
- [16] C136 - Benzene Convention, 1971 (No. 136)
http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_ILO_CODE:C136. (Letöltés dátuma: 2024.04.09.)
- [17] Mchale, C. M.; Zhang, L.; Smith, M. T. *Carcinogenesis* **2012**, *33*, 240–252.
- [18] Takagi, M.; Walterfang, M.; Lubman, D. I. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2008**, *32*, 910–926.
- [19] TOXICOLOGICAL PROFILE FOR XYLENE
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71.pdf>. (Letöltés dátuma: 2024.04.09.)
- [20] Farhat, A.; Fabiano-tixier, A.; El, M.; Maingonnat, J. *Food Chem.* **2011**, *125*, 255–261.
- [21] Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J. *Green Chem.* **2012**, *44*, 90–93.
- [22] Wilson, K. L.; Kennedy, A. R.; Murray, J.; Greatrex, B.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2005–2011.
- [23] Muzart, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8313–8323.
- [24] Ferlin, F.; Luciani, L.; Viteritti, O.; Brunori, F.; Piermatti, O.; Santoro, S.; Vaccaro, L. *Front. Chem.* **2019**, *6*, 1–6.
- [25] Randová, A.; Bartovská, L.; Morávek, P.; Matějka, P.; Novotná, M.; Matějková, S.; Drioli, E.; Figoli, A.; Lanč, M.; Friess, K. *J. Mol. Liq.* **2016**, *224*, 1163–1171.
- [26] Kumar, A.; Sharma, A.; de la Torre, B. G.; Albericio, F. *Green Chem. Lett. Rev.* **2021**, *14*, 544–549.
- [27] Dong, X.; Jeong, T. J.; Kline, E.; Banks, L.; Grulke, E.; Harris, T.; Escobar, I. C. *J. Membr. Sci.* **2020**, *614*, 118510–118523.
- [28] Sherwood, J.; De bruyn, M.; Constantinou, A.; Moity, L.; McElroy, C. R.; Farmer, T. J.; Duncan, T.; Raverty, W.; Hunt, A. J.; Clark, J. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9650–9652.
- [29] Camp, J. E. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3048–3055.
- [30] Marathianos, A.; Liarou, E.; Hancox, E.; Grace, J. L.; Lester, D. W.; Haddleton, D. M. *Green Chem.* **2020**, *22*, 5833–5837.
- [31] Camp, J. E.; Nyamini, S. B.; Scott, F. J. *RSC Med. Chem.* **2020**, *11*, 111–117.
- [32] Milesescu, R. A.; Zhenova, A.; Vastano, M.; Gammons, R.; Lin, S.; Lau, C. H.; Clark, J. H.; McElroy, C. R.; Pellis, A. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 3367–3381.
- [33] Alonso, D. M.; Wettstein, S. G.; Dumesic, J. A. *Green Chem.* **2013**, *15*, 584–595.

- [34] Kerkel, F.; Markiewicz, M.; Stolte, S.; Müller, E.; Kunz, W. *Green Chem.* **2021**, *23*, 2795–3142.
- [35] Qi, L.; Horváth, I. T. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2247–2249.
- [36] Horváth, I. T.; Mehdi, H.; Fábos, V.; Boda, L.; Mika, L. T. *Green Chem.* **2008**, *10*, 238–242.
- [37] Granatier, M.; Schlapp-Hackl, I.; Lê, H. Q.; Nieminen, K.; Pitkänen, L.; Sixta, H. *Cellulose* **2021**, *28*, 11567–11578.
- [38] Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; De María, P. D.; Alcántara, A. R. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1369–1379.
- [39] Aycock, D. F. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 156–159.
- [40] Byrne, F.; Forier, B.; Bossaert, G.; Hoebers, C.; Farmer, T. J.; Clark, J. H.; Hunt, A. J. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3671–3678.
- [41] Pyo, S.; Hoon, J.; Chang, T. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2017**, *5*, 61–66.
- [42] Wang, X.; Yang, B.; Wang, D.; Zhai, X. *Chem. Eng. J.* **2006**, *122*, 15–20.
- [43] Kim, K. H.; Lee, E. Y. *Energies* **2017**, *10*, 1–15.
- [44] Keller, N.; Rebmann, G.; Keller, V. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2010**, *317*, 1–18.
- [45] Bezerra-Netto, H. J. C.; Lacerda, D. I.; Miranda, A. L. P.; Alves, H. M.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7924–7935.
- [46] Mohamed, H. M. A.; Awatifb, I. I. *Food Chem.* **1998**, *62*, 269–276.
- [47] Castro-González, L. M.; Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 11960–11967.
- [48] Kemprai, P.; Mahanta, B. P.; Sut, D.; Barman, R.; Banik, D.; Lal, M.; Saika, S. P.; Haldar, S. *Flavour Fragr. J.* **2020**, *35*, 5–23.
- [49] Heather, E.; Shimmmon, R.; McDonagh, A. M. *Forensic Sci. Int.* **2015**, *248*, 140–147.
- [50] Wu, X.; Liao, Y.; Bomon, J.; Tian, G.; Bai, S.-T.; Van Aelst, K.; Zhang, Q.; Vermandel, W.; Wambacq, B.; Maes, B. U. W.; Yu, J.; Sels, B. F. *ChemSusChem* **2022**, *15*, 1–7.
- [51] Gimeno, P.; Besacier, F.; Bottex, M.; Dujourdy, L.; Chaudron-Thozet, H. *Forensic Sci. Int.* **2005**, *155*, 141–157.
- [52] da Silva, E. T.; Câmara, C. A.; Antunes, O. A. C.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 784–788.
- [53] Lamoureux, G.; Agüero, C. *Arkivoc* **2009**, *2009*, 251–264.
- [54] Tsuchihashi, G.; Matsushima, M.; Miyajima, S.; Simamura, O. *Tetrahedron* **1965**, *21*,

1049–1053.

- [55] Selva, M.; Perosa, A. *Green Chem.* **2008**, *10*, 457–464.
- [56] Shieh, W.-C.; Dell, S.; Repič, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4279–4281.
- [57] Kumar, A.; Sharma, A.; De La Torre, B. G.; Albericio, F. *Molecules* **2019**, *24*, 4004–4013.
- [58] Salavagione, H. J.; Sherwood, J.; De Bruyn, M.; Budarin, V. L.; Ellis, G. J.; Clark, J. H.; Shuttleworth, P. S. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2550–2560.
- [59] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467–4470.
- [60] Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
- [61] Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
- [62] Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.
- [63] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- [64] Sherwood, J.; Clark, J. H.; Fairlamb, I. J. S.; Slattery, J. M. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2164–2213.
- [65] Almohaywi, B.; Yu, T. T.; Iskander, G.; Sabir, S.; Bhadbhade, M.; Black, D. S.; Kumar, N. *Antibiotics* **2022**, *11*, 151–166.
- [66] L. Budarin, V.; S. Shuttleworth, P.; H. Clark, J.; Luque, R. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *7*, 614–627.
- [67] Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873–2920.
- [68] Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1–10.
- [69] Khodarahmi, G.; Asadi, P.; Hassanzadeh, F.; Khodarahmi, E. *J. Res. Med. Sci.* **2015**, *20*, 1094–1104.
- [70] Kuciński, K.; Łuczak, A.; Mankowski, A.; Hreczycho, G. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 2752–2759.
- [71] Shi, L.; Jia, W.; Li, X.; Jiao, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1951–1955.
- [72] Alonso-Marañón, L.; Martínez, M. M.; Sarandeses, L. A.; Gómez-Bengoa, E.; Pérez Sestelo, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7970–7980.
- [73] Csékei, M.; Novák, Z.; Kotschy, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 975–982.
- [74] Jana, S.; Verma, A.; Kadu, R.; Kumar, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6633–6644.
- [75] Mailyan, A. K.; Geraskin, I. M.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8444–8447.
- [76] Bogza, Y. P.; Rastrepin, A. A.; Nider, V. V.; Zheleznova, T. Y.; Stasyuk, A. J.;

Kurowska, A.; Laba, K.; Ulyankin, E. B.; Domagala, W.; Fisyuk, A. S. *Dye. Pigment.* **2018**, *159*, 419–428.

[77] Ma, A. L.; Li, Y. L.; Li, J.; Deng, J. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 35764–35770.